



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 64 • Číslo | Number 6 • Prosinec | December 2022

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

Cor et Vasa

**Nositelná elektronika, telemedicína a umělá
inteligence u arytmií a srdečního selhání**

**Moderní představy o mechanismech
uvolňování srdečních troponinů**

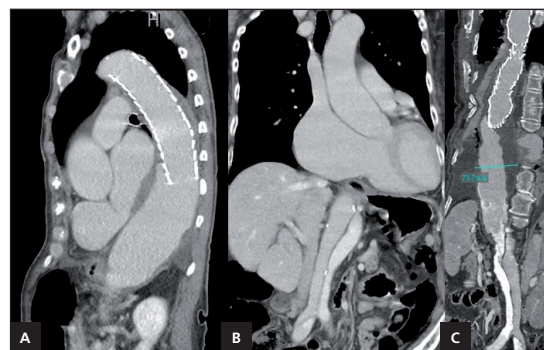
Drug-induced pericarditis

Zdůvodnění a plán studie MOST-HF

Zevní opora aorty u prvních 100 pacientů

**Association between reversine dose
and increased plasticity of DFAT cells**

Plicní embolie v Nemocnici Tábor



Aneurysma a disekce torakoabdominální aorty v CT obraze: (A) sagitální řez hrudní aortou se stentgraftem; (B) koronární řez s dvojitým lumen břišní aorty; (C) rekonstrukce torakoabdominální aorty s trombózou. (Fialová M, Nový J, Šimka J, Oravcová M, Malý R, Cyrany J. Konzervativní léčba chronické diseminované intravaskulární koagulopatie způsobené disekcí a aneurysmatem torakoabdominální aorty pomocí rivaroxabanu. Kazuistika, str. 665–669)

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině nebo v angličtině.

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

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine, 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

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 Czechoslovaca, 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.

WITH SUPPLEMENT **Kardio**

Publisher

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

President

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

Managing Editor

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

Advertising information

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

Distribution, subscription

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

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

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

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

Pre-press

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

Print

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

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS

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

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

ASSOCIATE EDITORS

Jozef Bartunek, Aalst, Belgium
Vladimír Džavík, Toronto, Canada
Jan Filipovský, Plzeň, Czech Republic
Petr Kala, Brno, Czech Republic

Hana Rosolová, Plzeň, Czech Republic
Miloš Táborský, Olomouc, Czech Republic
Michal Tendera, Katowice, Poland
Josef Veselka, Prague, Czech Republic

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

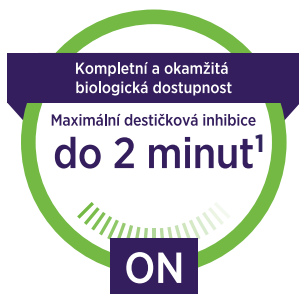
Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Třinec,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

Když perorální protidestičková léčba není vhodná, máme to v rukou.



Kengrexal[®] cangrelor

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



Zkrácená informace o přípravku

Název a složení: Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční / infuzní roztok. Jedna lahvička obsahuje cangrelor tetrasodium, což odpovídá cangreloru 50 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту cangreloru 10 mg. Po naředění obsahuje 1 ml koncentráту cangreloru 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 léčení perorálně podávaným inhibitorem P2Y₁₂ před provedením PCI a u kterých není léčba perorálně podávaným inhibitorem P2Y₁₂ možná nebo vhodná. **Dávkování a způsob podání:** 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 injekcí a infuzí 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 cangreloru 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 10, 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 revize textu:** 23.04.2022.

Přípravek je pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: www.sukl.cz/sukl/seznam-liciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-poisteni. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: www.ema.europa.eu nebo na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz. Určeno pro odbornou veřejnost.

Literatura:

1. SPC přípravku Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok.
2. Park et al., Int J Cardiol 2013; 162: 56–57
3. Nguyen et al., Am Surg 2016; 82(10): 890–893.
4. Parodi et al., JACC 2013; 61: 1601–06.
5. Souckova et al., Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 309–317.
6. Ibrahim et al., Resuscitation 2014; 85(5): 649–656.

Chiesi CZ s.r.o.
Smrčková 2485/4, 180 00 Praha 8
Tel.: +420 261 221 745; Tel/Fax: +420 261 221 767
chiesi-cz@chiesi.com
www.chiesi.cz



Obsah | Contents

Svazek | Volume 64

Číslo | Number 6

Původní sdělení | Original research articles

Evaluation of five algorithms in predicting the sublocalisation of right ventricular outflow tract arrhythmia (RVOTA) when compared to 3D electroanatomical mapping origin R. S. Prisecaru, C. Leatu, L. Riahi, V. Costache, I. Manitiu	571
Výsledky léčby externí podpory aortálního kořene a ascendentní aorty u prvních 100 pacientů v České republice P. Němec, J. Pirk, I. Skalský, T. Matějka, P. Žáček, T. Grus, V. Rohn, P. Šantavý, A. Krebsová, O. Szárszoi, L. Tauchenová, D. Žáková, R. Kočková, P. Fila	579
Multicentrická observační prospektivní studie zaměřená na úroveň diagnostiky a léčby chronického srdečního selhání v České republice – MOST-HF. Zdůvodnění a plán studie F. Málek, M. Tábořský, I. Málek, T. Paleček, L. Špinarová, J. Vítovec, J. Špinar, V. Melenovský, J. Krejčí, A. Linhart, R. Pudil, P. Ošťádal, J. Veselý, J. Kubátová, J. Unar Vinklerová	585
Association between reversine dose and increased plasticity of dedifferentiated fat (DFAT cells) into cardiac derived cells M. F. Ramadhan, Y. H. Oktaviono, B. B. Dharmadhati, R. E. Intan.	589
Plicní embolie v Nemocnici Tábor: charakteristika souboru a výskyt plicní hypertenze v dlouhodobém sledování J. Kuchař, R. Král, P. Jansa.	595
Pharmaco-Mechanical Thrombectomy vs. Conventional Anticoagulant Management of Acute Lower Extremity Deep Vein Thrombosis – Long-Term Outcomes O. Rodoplu, I. Erdinc, C. Ozturk	601
Rashomon Effect on the Decision Process of Severe Coronary Artery Pathology: “Coronary Artery Bypass Surgery or Percutaneous Coronary Angioplasty” I. Cenk, K. M. Kaan.	611

Přehledové články | Review articles

The journey of a patient with ACTA2 mutation – literature review and case report I. Petrov, A. Keltchev, Z. Stankov, S. Vasilev.	619
Cardiovascular autonomic control under obstructive sleep apnea combined with atrial fibrillation: Its role in pathogenesis and therapy M. V. Agaltsov, N. T. Obukhova, A. R. Kiselev, O. M. Drapkina	622
Moderní představy o mechanismech uvolňování srdečních troponinů a jejich diagnostické roli A. M. Chaulin, D. V. Duplyakov.	628
Drug-induced pericarditis Š. Alušík, Z. Paluch	637

Nositelná elektronika (wearables), telemedicína a umělá inteligence u arytmií a srdečního selhání: Zápis z kulatého stolu Evropské kardiologické společnosti na téma kardiovaskulární onemocnění. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností M. Táborový, J. Kautzner, M. Fedorco, K. Čurila, H. Wünschová, J. Pyszko, M. Novák, M. Kozák, M. Válek, R. Polášek, P. Kepřt, M. Kubičková, J. Plášek, V. Gloger, A. Bulava, V. Vančura, T. Skála, P. Pařízek, J. Daněk	645
---	-----

Kazuistiky | Case reports

Surgical Appearance of Aortic Involvement in Erdheim–Chester Disease: A Report of Two Cases U. Arslan, F. Borulu, O. Tüýdeş, S. Ozmen, B. Erku.	657
Vzácná příčina srdečního selhání Z. Komorová, J. Krejčí, E. Ozábalová, R. Panovský, V. Feitová, M. Rýznarová, M. Hendrych, L. Groch, L. Špinarová	661
Konzervativní léčba chronické diseminované intravaskulární koagulopatie způsobené disekcí a aneurysmatem torakoabdominální aorty pomocí rivaroxabanu M. Fialová, J. Nový, J. Šimka, M. Oravcová, R. Malý, J. Cyrany	665
Vzácná komplikace tako-tsubo kardiomyopatie M. Nerad, D. Schaffelhoferová, J. Haniš	670
Successful Repair of Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery (ALCAPA) using Pericardial Roll Graft: Case Report with Long-Term Follow-up D. Fakhri, P. W. A. Wardana, A. Hadi, P. W. Busro, P. S. Roebiono, E. M. Marwali.	677

Obrazy v kardiologii | Images in cardiology

Acute occlusion of an anomalous left circumflex artery after aortic valve replacement B. Bezák, P. Artemiou, V. Hudec, I. Gašparovič, M. Hulman.	681
---	-----

Kardio Příloha | Supplement

Zemřel prof. MUDr. Karel Zeman, CSc. L. Špinarová, J. Vítovec	683
Zemřel profesor MUDr. Zbyněk Píša, CSc. M. Aschermann	684
Docent MUDr. Ivan Málek, CSc., oslaví životní jubileum M. Aschermann	685
Profesor MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC, slaví 65. narozeniny J. Kettner	686
Profesor MUDr. Josef Kautzner, CSc., slaví životní jubileum M. Aschermann	687
Praktické aspekty rizikové stratifikace vybraných srdečních onemocnění pomocí biomarkeru growth differentiation factor 15 M. Hutýra, J. Pařenica, Š. Havránek	689
Zpráva z kongresu European Society for Vascular Surgery 2022 v Římě K. Lawrie	691
Martin Polák: Syndromy ve vnitřním lékařství od A do Z J. Petrášek.	692
Ondřej Sláma, Ladislav Kabelka et al.: Paliativní medicína pro praxi J. Petrášek.	693
XX. konference České asociace akutní kardiologie	694

Evaluation of five algorithms in predicting the sublocalisation of right ventricular outflow tract arrhythmia (RVOTA) when compared to 3D electroanatomical mapping origin

Raluca Sirbu Prisecaru^a, Cristina Leatu^a, Leila Riahi^b, Victor Costache^c, Ioan Manitiu^c

^a Cardiology Department, European Polissano Medlife Hospital, Sibiu, Romania

^b Cardiology Department, Military Hospital Tunis, Tunis, Tunisia

^c Lucian Blaga University Sibiu, Sibiu, Romania

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 10. 1. 2022

Revised: 27. 2. 2022

Accepted: 3. 3. 2022

Available online: 28. 11. 2022

Klíčová slova:

Algoritmy pro hodnocení EKG záznamu

Morfologie blokady levého Tawarova raménka

Předčasné komorové stahy

Radiofrekvenční ablace

Sublokalisace původu RVOT

SOUHRN

Cíl: Srovnat predikční přesnost pěti různých algoritmů, ověřených úspěšnou ablací s použitím 3D elektroanatomického bezkontaktního mapování, u pacientů se symptomatickými i asymptomatickými tachykardiemi výtokového traktu pravé komory (right ventricular outflow tract, RVOT) a vysoce zatížených těmito arytmiemi.

Metody: Do studie bylo zařazeno 28 po sobě následujících pacientů přijatých pro radiofrekvenční katetrizační ablací pro symptomatické, případně asymptomatické, idiopatické předčasné komorové stahy (premature ventricular contractions, PVC) znamenající vysokou zátěž pro srdeční komory. Všichni pacienti již dříve absolvovali neúspěšnou terapii beta-blokátory a/nebo alespoň jedním antiarytmikem třídy IC (případně takovou léčbu nesnášeli); měli normální ejekční frakci levé komory. U všech pacientů byly prokázány monomorfni PVC s morfologií blokady levého Tawarova raménka s průběhem výsledného vektoru směrem dolů inferior axis. Následně se hodnotila shoda mezi místem vzniku arytmiie podle EKG algoritmu a místa určeného pomocí 3D mapování. Z pěti algoritmů byly pro srovnání použity dva pro snadnost použití a zapamatovatelnost (Dixit, Joshi) a tři složitější a přesnější (Ito, Zhang, Pytkowski).

Výsledky: Posouzení diagnostické přesnosti prokázalo pouze středně kvalitní přesnost všech algoritmů, přičemž nejpřesnější byl podle kardiologů algoritmus navržený Pytkowským a při hodnocení elektrofyzilogem algoritmy navržené Dixitem a Pytkowským. Při srovnání jejich přesnosti, specifity a senzitivity nicméně nebyly nalezeny žádné významné rozdíly ($p = 0,99$).

Závěry: Všechny pět publikovaných algoritmů pro určení místa RVOT pomocí 12svodového EKG záznamu bylo z hlediska diagnostické přesnosti, specifity a senzitivity podobných. V naší studii vykázal největší přesnost a specifitu v predikci místa algoritmus Pytkowského, pokud jej hodnotili elektrofyzilogové a/nebo kardiologové.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Aim: To compare the predictive accuracy of five different algorithms as verified by successful ablation site using 3D electroanatomical non-contact mapping in patients with symptomatic and asymptomatic but high ventricular burden right ventricular outflow tract (RVOT) tachycardias.

Methods: 28 consecutive patients admitted for radiofrequency catheter ablation for symptomatic and asymptomatic, but high ventricular burden idiopathic premature ventricular contractions (PVC) were recruited for this study. All patients had previous failed or intolerant to beta-blocker and/or at least one class IC anti-arrhythmic agents, and they had normal left ventricular ejection fraction. All patients had documented monomorphic PVC with left bundle branch block morphology and an inferior axis. Concordance of the arrhythmia origin based on ECG algorithm and 3D mapping system site were further evaluated. Of the five algorithms, two algorithms with easy applicability and having a memorable design (Dixit and Joshi) and three algorithms with more complex and detailed design (Ito, Zhang, Pytkowski) were selected for comparisons.

Address: Raluca Sirbu Prisecaru, MD, Cardiology Department, European Polissano Medlife Hospital, Izvorului Street 1A, Sibiu 550172, Romania, e-mail: raluvsirbu@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.017

Keywords:

ECG algorithms
Left bundle branch block morphology
Radiofrequency ablation
Sublocalisation RVOT origin
VPC

Results: Assessment of the diagnostic accuracy showed that each of the five algorithms had only moderate accuracy, and the greatest accuracy was observed in the algorithm proposed by Pytkowski algorithm when assessed by a general cardiologist and Dixit and Pytkowski algorithms when evaluated by the electrophysiologist. However, when the algorithms were compared for their accuracy, specificity, sensitivity, no significant differences were found ($p = 0.99$).

Conclusions: All the five published 12-lead ECG algorithms for RVOT location were similar in terms of the diagnostic accuracy, specificity, and sensitivity. In our study, Pytkowski algorithm exhibits the best accuracy and sensitivity among the algorithms, while predicting a precise location and when evaluation is performed by electrophysiologists and/or cardiologists.

Introduction

The majority of idiopathic ventricular arrhythmias arise from the right ventricular outflow tract (RVOT)¹ and they represent nearly 10% of all ventricular tachycardia (VT) admissions.^{2,3} Frequent premature ventricular complexes (PVC) or non-sustained and sustained ventricular tachycardias are among the most common presentation scenarios and they may cause heart failure and ventricular dysfunctions.⁴ The question of how many PVCs are required to cause PVC-induced cardiomyopathy is not yet completely answered. Though in one study from Carbellera et al., the PVC burden was not associated with the development of cardiomyopathy⁵ (a PVC burden higher than 10% being used as an inclusion criterion in this study), several other studies showed correlation between PVC frequency and cardiomyopathy.^{6,7} The results of Baman's et al. study revealed that a PVC burden higher than 24% best differentiated patients likely to develop impaired left ventricular (LV) function from those less likely to develop dysfunction. Also, patients with preserved left ventricular function but dilated LV were associated with an intermediate PVC burden of 22%, which was significantly lower compared to patients with LV systolic dysfunction but significantly higher compared to patients with normal LV dimensions and systolic function.⁷

PVCs originating from the RVOT are characterized by left bundle branch block (LBBB) morphology on 12-lead electrocardiograms (ECG) with an inferior frontal plan axis. Most frequently, the site of origin of those tachycardias is established to be in the anterior septal region

below the pulmonary valve (Fig. 1).⁸ However, less frequently the origin site is found in the right ventricular free wall, posterior septal area, and other rare areas.⁹⁻¹¹

In patients with symptomatic RVOT-VT/PVCs, primary catheter ablation is recommended.¹² In published reports, acute success rates of RVOT-VT/PVC catheter ablation are >95% in patients without structural heart disease.¹³⁻¹⁵ Therefore, it is paramount to precisely predict the origin of RVOT arrhythmias to define the appropriate approach before the ablation procedure. Conventional 12-lead electrocardiogram (ECG) is a useful tool for analysing cardiac arrhythmias, and numerous ECG algorithms for predicting the origin of RVOT arrhythmias have been reported.¹⁶⁻²⁵

The aim of this study was to compare the predictive accuracy of five different algorithms as verified by successful ablation site using 3D electroanatomical non-contact mapping in patients with symptomatic and asymptomatic but high ventricular burden RVOT tachycardias. Of the five algorithms, two algorithms having easy-applicability and a memorable design (Dixit²⁶ and Joshi³) and three more complex algorithms of a more detailed design (Ito¹², Zhang²⁴, Pytkowski²⁷) were selected for comparisons.

Algorithms

1. The Ito algorithm (2003) is based on evaluating the S wave amplitude in V_6 and the determination of transition zone in V_4 or S wave in lead I. Furthermore, the R/S amplitude index, the R duration index and

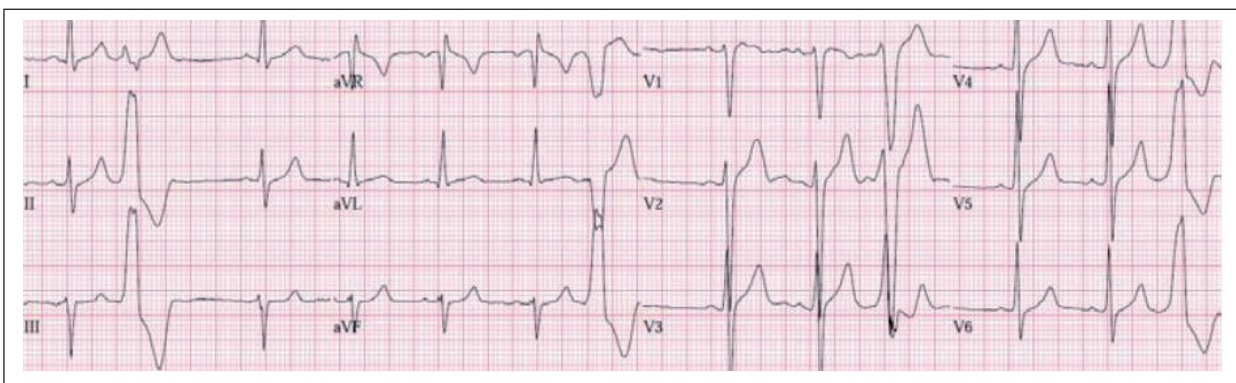


Fig. 1 – 12-lead electrocardiogram with paper speed 25 mm/s indicating premature ventricular complex (PVC) originating in the right ventricular outflow tract (septal wall). PVC exhibits left bundle branch morphology, inferior axis, QRS transition in V, a positive QRS vector in lead I and a negative QRS vector in AVL.

the QRS pattern in lead I are determined. Finally, the QRS morphology in aVL, aVR, lead I and inferior leads, and the S wave in V_2 are evaluated. Three arrhythmia areas in the RV (septal, free wall, near His, left ventricular endocard/epicard, and left coronary sinus) are defined.

2. The Dixit algorithm (2003) uses “notching” in leads II, III, and aVF, and late precordial transition ($R \geq S$ at or beyond lead V_4) to predict the arrhythmia origin. QRS polarity in lead aVL was assessed to determine the anterior or posterior arrhythmia locations.
3. The Joshi and Wilber scheme (2005) is based on three criteria for separating the septal from the free wall sites (QRS duration ≥ 140 ms, R-wave “notching” in inferior leads, lead V3 R/S ratio ≤ 1). Then, according to the QRS polarity in lead I, anterior or posteriorly location of arrhythmias is established. Finally, the QRS polarity in aVL lead determines caudal or cranial sites.
4. The Zhang algorithm (2009) starts with the determination of the QRS morphology and axis. Arrhythmia origin is in four different sites (near the His, left ventricular origin, RV septal or free wall origin). RV arrhythmias origins are defined as anterior, posterior and mid regions. LBBB morphology with inferior axis suggested RVOT origin. Then, transitional zone in V_4 is determined. Later on the R wave duration index, R/S amplitude index and RR'/RSR' pattern in lead aVL are evaluated. Afterwards, PVC-QRS duration/the preceding sinus beat QRS duration and QRS pattern in lead I are evaluated. R duration index and precordial leads transitional zone are determined.
5. The Pytkowski scheme (2013) uses “notching” in leads II, III, and aVF and lower R wave amplitude in these leads to predict free wall origin. Based on the lead I polarity, RVOT is divided in three vertical zones (posterior to anterior). Then, depending on the transitional zone in the precordial leads, 3 horizontal zones were defined, with horizontal intermediate zone ($R[r] = S[s]$ in V_4) occupying a small region of the median RVOT part and separating superior and inferior zones. 3 vertical and 3 horizontal zones divided RVOT into 9 sub-regions.

Methods

Study population

Twenty-eight consecutive patients admitted in our centre for radiofrequency catheter ablation of idiopathic PVC between November 2016 and February 2021 were included in this study. All patients had documented monomorphic PVC with left bundle branch block morphology and an inferior axis. Although symptomatic patients usually have a high PVC burden ($>10\,000$ PVCs/24 h), symptoms are not exclusive to these patients and those with a reduced PVC burden (5000–10 000/24 h) may also be highly symptomatic and warrant ablation.²⁸ For asymptomatic patients with a high volume of PVCs, prophylactic catheter ablation may be proposed to prevent LV dysfunction and cardiomyopathy. The cut off is still not yet defined, but several studies have demonstrated that a cut off val-

ue of 20% to 24% PVCs per 24 hours is associated with an increased risk of developing reduced LV function and cardiomyopathy.^{6,7}

In our study, both symptomatic patients with PVCs refractory or intolerant to antiarrhythmic drug (beta-blocker and/or at least one class IC anti-arrhythmic agents) with a ventricular burden $>5\%$ and asymptomatic patients with ventricular burden $>20\%$ on a 24 h Holter monitoring were included. All patients had normal left ventricular ejection fraction.

All the ECG recordings were analysed at a paper speed of 25 mm/s and 50 mm/s. All ECG were reviewed by two cardiologists following each algorithm and next by two electrophysiologists to establish the origin of the arrhythmia. Concordance of the arrhythmia origin based on ECG algorithm and 3D mapping system site were further evaluated.

To determine the correct sublocalisation of RVOT arrhythmias origin, several criteria were established:

1. For Ito algorithm using two approximate locations in RVOT – septal or free wall, correct sublocalisation was identified if ECG based origin corresponded with the EPS origin.
2. For Dixit and Zhang algorithms using 4–6 RVOT zones – septal (anterior, mid, posterior) and free wall (anterior, mid, posterior), correct sub localisation was identified if ECG based origin either septal or free wall corresponded with the EPS origin and if on the horizontal plane was no significant mismatch as anterior/posterior. Mismatches as anterior – mid, posterior – mid were considered as non-significant mismatches.
3. For Joshi and Pytkowski algorithms which used 9 zones in RVOT based on 3 vertical lines and 3 horizontal lines, match between the ECG and EPS origin was confirmed if ECG based origin either septal or free wall corresponded with the EPS origin and if on the horizontal and vertical plane was no significant mismatch as anterior / posterior and inferior/ superior. Mismatches as anterior – mid, mid – posterior, superior – mid, mid – inferior were considered as non-significant mismatches.

The origin of RVOT arrhythmias was established either on septal vs free wall when using Ito algorithm. Based on Dixit and Zhang algorithm, a more precise sub localisation in the RVOT could be performed - septal vs free wall and on the horizontal plane (posterior, median and anterior zones). Using Zhang or Pytkowski algorithm, location was identified in one of the nine regions of the RVOT divided by 3 vertical and 3 horizontal lines. One of the objectives of our study was to evaluate the concordance between the arrhythmia origin based on each ECG algorithm and the 3D mapping system when evaluated by cardiologists and electrophysiologists. Next, we set out to establish any significant differences in terms of sensitivity and specificity when comparing RVOT ectopy localisation based on the 5 algorithms, performed by general cardiologists and electrophysiologists. It is known that ECG electrodes placement in both limb and precordial leads from standards 12-lead ECG may differ and lead to mistakes in correct localisation. So, evaluation was performed on the same ECG to avoid localisation discrepan-

cies between cardiologists and electrophysiologists. Our objective was to determine if the use of complex, time consuming analysis and difficult to memorise algorithms to predict a precise location (a region from one of the nine zones described by Pytkowski and Joshi) is feasible and preferable instead of determining a wider location of RVOT ectopies (septal or free wall location as in the Ito algorithm), when performed by a general cardiologist before the electrophysiologist evaluation.

Electrophysiological procedure

Procedures were performed in the fasting state and all anti-arrhythmic drug therapy was discontinued at least five half-lives before. One quadripolar electrode catheter was inserted into a femoral vein and positioned in the right ventricle apex. An eight-French quadripolar catheter with a 4 mm distal electrode, sensor enabled interelectrode spacing of 1-4-1 mm, and a flexible tip (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) was also inserted through the femoral vein in the right ventricle for mapping and ablation.

Twelve electrocardiographic leads and the bipolar intracardiac electrograms were recorded by optical disk. The filter settings for the intracardiac electrograms were set at 30–500 Hz. Pacing was performed at twice the diastolic threshold with a programmable stimulator using stimuli with 2 ms duration. The 3D geometry of RVOT was constructed by navigating the mapping and ablation catheter within the RVOT using the non-contact electroanatomical mapping system (Ensite system, Abbott Laboratories). Areas of interest as the His bundle were annotated using the 4 mm sensor enabled tip catheter. Spontaneous PVC at baseline and during intravenous isoprenaline (1–4 µg/min) infusion was recorded.

For identification of earliest activation (EA) site, a broad colour setting with high pass filter set at 2 Hz was used. Then, the EA site was identified by stepping further back in time in which the red colour-zone shrinks down to the blue colour. Furthermore, unipolar virtual electrograms at this site were reconstructed. The presence of QS morphology was also used as an additional criterion for EA site. Radiofrequency catheter ablation was targeted at the EA site. At each of the target sites, pace mapping was also performed to ensure at least 11 of 12 matching on the 12-lead ECG. Ablation was performed by delivering radiofrequency energy with the ablation catheter in temperature-control mode (Stockert, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). The power output was titrated to as high as 40 W to achieve a target temperature 45 °C for 60–120 s. A waiting period of 30 min was applied to all patients. If complete elimination of VAs was not achieved, surrounding sites were further investigated by activation and pace mapping to find alternative ablation sites and subsequent ablations were applied to those sites. The ablation procedure was considered successful, if clinical PVC disappeared during RF, didn't reoccur within 30 minutes after the last RF application and if PVCs were non-inducible after Isoproterenol infusion (1–10 µg/min).^{29,30}

Based on the 3D electroanatomical non-contact mapping (Ensite, Abbott Laboratories, IL, USA), we divided RVOT through 3 vertical and 3 horizontal imaginary lines

into nine distinct sites to facilitate the description of the origin of PVC based on the successful ablation site into 9 sub-regions.

Statistical analysis

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables are presented as median and mean $\pm$ standard deviation (SD). Categorical variables are expressed as counts and percentages. Coefficients of Kappa were used for determining the levels of interobserver agreement. Kappa values over 0.75 were accepted as excellent, 0.40–0.75 and below 0.40 were accepted as fair to good and poor; respectively.

Results

Twenty-eight patients with RVOTAs were enrolled into this study. Patient clinical characteristics are summarized in Table 1. Acute procedural success was achieved for all the included patients. Ablation was delivered at 22 septum sites and 6 free wall sites. The 3D electroanatomic maps were reconstructed for all patients, which were then applied to localize the origin of RVOT ectopy recorded before the EPS and ablation procedure. The RVOT chamber was correctly identified by the evaluators in 28/28 (100%) patients. Algorithm's accuracy is presented in Table 2.

The five ECG algorithms were assessed for their diagnostic accuracy, specificity, sensitivity, and likelihood ratios (LRs) of differentiating between the septal and free wall origin. The results are summarized in Table 3. Assessment of the diagnostic accuracy showed that each of the five algorithms had only moderate accuracy, and the greatest accuracy was observed in the algorithm proposed by Pytkowski algorithm when assessed by the general cardiologists and, Dixit and Pytkowski algorithm when evaluated by the electrophysiologists. However, when the algorithms were compared for their accuracy ($p = 0.61$), specificity ($p = 0.07$), sensitivity ($p = 1$), no significant differences were found.

In addition, the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis regarding the predictive value of 3D elec-

Table 1 – Clinical characteristics

Age (years; median)	53
Female/Male (n)	16/12
PVC burden (%; median)	17.5
LVEF (%; median)	61
Use of antiarrhythmic drugs (%)	39.28%
History of CHD (n)	1/28
History of hypertension (n)	3/28
History of diabetes (n)	2/28
Hypercholesterolemia (n)	6/28

CHD – coronary heart disease; LVEF – left ventricular ejection fraction; PVC – premature ventricular contraction; RVOT – right ventricular outflow tract; SD – standard deviation.

Table 2 – Accuracy of each algorithm when evaluated by the electrophysiologists and the cardiologists

Algorithms	Electrophysiologist 1 Number and percentage	Electrophysiologist 2 Number and percentage	Cardiologist 1 Number and percentage	Cardiologist 2 Number and percentage	p value
Ito	20/28 patients (71.42%) $p = 0.02$	21/28 patients (75%) $p = 0.59$	18/28 patients (64.28%) $p = 0.006$	16/28 patients (57.14%) $p = 0.09$	0.94
Dixit	26/28 patients (92.95%) $p = 0.35$	25/28 patients (89.29%) $p = 0.59$	18/28 patients (64.28%) $p = 0.08$	18/28 patients (64.28%) $p = 0.27$	0.79
Joshi	24/28 patients (85.71%) $p = 0.23$	23/28 patients (82.14%) $p = 0.83$	14/28 patients (50%) $p = 0.53$	16/28 patients (57.14%) $p = 0.09$	0.59
Zhang	20/28 patients (71.42%) $p = 0.4$	19/28 patients (67.85%) $p = 0.67$	14/28 patients (50%) $p = 0.0009$	18/28 patients (64.28%) $p = 0.27$	0.86
Pytkowski	24/28 patients (85.71%) $p = 0.23$	24/28 patients (85.71%) $p = 0.23$	23/28 patients (82.14%) $p = 0.14$	23/28 patients (82.14%) $p = 0.14$	0.99

Table 3 – Accuracy, sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios (LLR+, LLR–) for each algorithm when evaluated by the electrophysiologists (E1 and E2) and the cardiologists (C1 and C2) compared to data reported in the literature

Algorithms	Parameters evaluated	E1	E2	C1	C2	Reported in literature	p value
Ito	Accuracy Sensitivity Specificity LLR+ LLR–	71.43% 93.75% 41.67 % 5.83 0.62	75% 94.12% 45.45% 5.45 0.58	64.29% 92.86% 35.71% 6.42 0.71	57.14% 91.67% 31.25 % 6.87 0.83	78.57% 93.33% 61.54% 2.42 0.1	0.94
Dixit	Accuracy Sensitivity Specificity LLR+ LLR–	92.86% 95.45% 83.33% 1.66 0.45	89.29% 95.24% 71.43% 2.85 0.47	64.29% 92.86% 35.71% 6.42 0.71	64.29% 92.86% 35.71% 6.42 0.71	78.57% 94.44% 50% 1.88 0.11	0.79
Joshi	Accuracy Sensitivity Specificity LLR+ LLR–	85.71% 95% 62.5% 3.75 0.5	82.14% 94.74% 55.5% 4.44 0.52	50% 90% 27.78% 7.22 1	57.14% 91.67% 31.25% 6.87 0.83	– 93.75% 58.33% 2.25 0.1	0.59
Zhang	Accuracy Sensitivity Specificity LLR+ LLR–	71.43% 93.75% 41.67% 5.83 0.62	67.08% 93.33% 38.46% 6.15 0.66	50% 90% 27.78% 7.22 1	64.29% 92.86% 35.71% 6.42 0.71		0.86
Pytkowski	Accuracy Sensitivity Specificity LLR+ LLR–	85.71% 95% 62.5% 3.75 0.5	85.71% 95% 62.5% 3.75 0.5	82.14% 94.74% 55.56% 4.44 0.52	82.14% 94.74% 55.56% 4.44 0.52		0.99

troanatomical origin and the five ECG algorithms for differentiating the septal and free wall arrhythmias was conducted. The results showed a similar diagnostic accuracy among the five ECG algorithms, with areas under the curve (AUCs) ranging from 0.62–0.81 when assessed by an electrophysiologist and 0.54–0.69 when evaluated by a general cardiologist ($p > 0.5$) (Fig. 2).

The interobserver agreement between the evaluators in localizing the septal versus the free wall was evaluated

for each algorithm. The algorithm published by Pytkowski had the highest kappa value of 0.77. Excellent kappa value was also noticed for Ito algorithm – 0.75. Acceptable kappa values were obtained for the algorithms proposed by Dixit and Joshi – 0.69 and for Zhang algorithm 0.66. When the interobserver agreement was evaluated between both cardiologists and between both electrophysiologists, excellent kappa values ranging between 0.82–0.92 were observed.

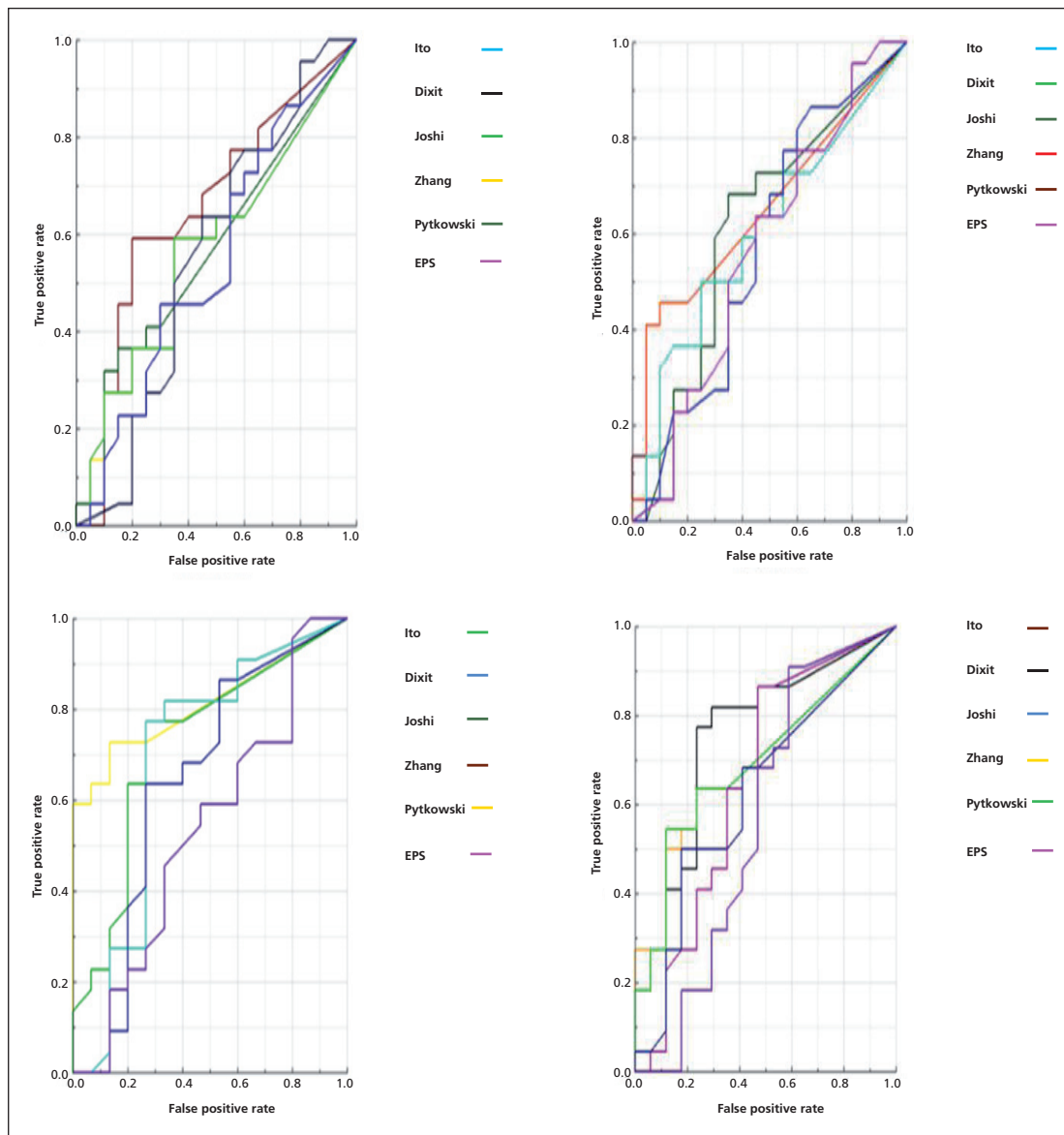


Fig. 2 – Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis regarding the predictive value of 3D electroanatomical origin and the five ECG algorithms for differentiating the septal and free wall arrhythmias origin when performed by cardiologists (left panels) and electrophysiologists (right panels).

Discussion

All the five published 12-lead ECG algorithms for RVOT arrhythmia differentiation were similar in terms of the diagnostic accuracy, specificity, sensitivity and LRs. The predicted accuracy of the ECG algorithms in our study ranged from 50% to 92.86%, with a median value of 67.5% for Ito algorithm, 76.5% for Dixit algorithm, 69.5% for Joshi scheme, 65.6% for Zhang algorithm and 83.5% for Pytkowski scheme, all of which were lower compared with results that were previously reported.^{9–18} Possible explanations for the lack of reproducibility may be the differences in the population and the heterogeneity between the assessors in the present study and the developers of algorithms because one of the five ECG algorithms exhibited lower interobserver agreement – Zhang.

The best interobserver agreement was observed with the algorithm published by Pytkowski ($k=0.77$) and Ito ($k=0.75$). Though the algorithms with complex stepwise analysis and/or predicting a precise location are more prone to deliver inaccurate results and thus interobserver discrepancies, Pytkowski scheme exhibits excellent interobserver agreement and accuracy.

When the general cardiologists assessed the ECGs, the Joshi algorithm revealed the lowest accuracy level, 50 and 57%, respectively. Values are lower than reported in other studies. This could be explained partially by a more detailed design of the algorithm and a more refined sublocalisation of the RVOT arrhythmias compared with algorithms differentiating only septal from free wall. The highest accuracy was achieved with the Pytkowski algorithm – 82.14%, with more precise sublocalisation

of RVOT arrhythmias, but with an elementary algorithm design.

When ECGs were evaluated by the electrophysiologists, the lowest accuracy was observed for Ito and Zhang algorithms – 71.43%, respectively 67.08% ($p = 0.6$). The results are similar to those reported in other studies. The highest accuracy was achieved with the Dixit criteria's – 92.86% and 89.29%, followed by the Pytkowski algorithm – 85.71%, like those reported by the authors. Compared to Dixit algorithm, Pytkowski scheme leads to a more precise location of the RVOT arrhythmias, not only in predicting septal vs free wall location, but also in the horizontal and in the vertical plane.

When sublocalisation in one of the nine zones of the RVOT was intended, there was no significant difference in terms of accuracy and sensitivity between Pytkowski and Joshi scheme ($p = 0.09$). Based on these findings and the excellent kappa value of the Pytkowski algorithm (0.77), we can conclude that the use of a more detailed and difficult to memorise algorithm as Pytkowski, can be routinely used to precisely localise the RVOT arrhythmia origin instead of other algorithms with a less precise sublocalisation of arrhythmia origin not only by general cardiologists but also for electrophysiologists.

The ECG based algorithms for precise localising in the RVOT may simplify the mapping process, reduce the procedural and fluoroscopic time, and improve clinical outcomes, resulting in greater clinical utility.

Meanwhile, it is paramount to understand that the algorithms with a discriminating stepwise analysis may lessen the inaccurate results. Remembering detailed algorithms is not easy and orientation of the subsequent steps may be challenging. Time consuming and complex analyses of such algorithms may be more helpful while predicting the arrhythmia location and may lead to a better preparation before the procedure, but at the same time, the missed time in analysing the algorithm may be gained during the procedure. All the erroneous predictions of the ROTV arrhythmia origin that used a 12-lead algorithm may result in inappropriate ablation approaches and negatively affect its effectiveness.

Limitations

The number of recruited patients is relatively small, and this may affect the results of the comparison among the ECG algorithms. Several limitations associated with using the 12-lead ECG algorithms were found in our study and have been reported in previous studies. Some algorithms require an accurate measurement of many ECG parameters, and thus, inconsistencies and heterogeneities between assessors are inevitable, due to lack of electronic callipers, wandering baselines.^{20–22} Inaccuracies in ECG algorithms might also be caused by variable precordial lead placements or by the spatial relationship between the heart and torso.^{13,31,32} As we did not perform magnetic resonance imaging (MRI) to all patients, right ventricular dysplasia cannot be ruled out. Therefore, the accuracy of algorithms cannot be correctly evaluated. The patients' age range was 15 to 67 years for this study, and we did

not include more pediatric and older patient populations, thus the age-related changes in PVC morphology were not discussed.

Conclusions

All the five published 12-lead ECG algorithms for RVOT arrhythmia differentiation were similar in terms of the diagnostic accuracy, specificity, sensitivity and LR_s. In our study, the Pytkowski algorithm, has the best accuracy and sensitivity among the evaluated algorithms, in predicting an even more precise location of the RVOT arrhythmias origin, not only septal vs free wall, but also in the horizontal and in the vertical plane and an excellent interobserver agreement.

The authors have read, approved the manuscript, and declared that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Funding

None.

References

1. Valk SD, de Groot NM, Szili-Torok T, et al. Clinical characteristics and acute results of catheter ablation for outflow tract ventricular tachycardia or premature beats. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;35:301–309.
2. Brooks F, Burgess H. Idiopathic ventricular tachycardia. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:271–294.
3. Joshi S, Wilber D. Ablation of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia current perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:S52–S58.
4. Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace* 2013;15:735–741.
5. Carballeira Pol L, Deyell MW, Frankel DS, et al. Ventricular premature depolarization QRS duration as a new marker of risk for the development of ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:299–306.
6. Del Carpio Munoz F, Syed FF, Noheria A, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:791–798.
7. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010;7:865–869.
8. Callans DJ, Menz V, Schwartzman D, et al. Repetitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow tract: Electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin. *J Am Coll of Cardiol* 1997;29:1023–1027.
9. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, et al. Right ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiological characteristics. *Circulation* 1983;68:917–927.
10. Jadonath RL, Schwartzman D, Preminger MW, et al. Utility of 12-lead electrocardiogram in localizing the origin of right ventricular outflow tract tachycardia. *Am Heart J* 1995;130:1107–1113.
11. Movsowitz C, Schwartzman D, Callans DJ, et al. Idiopathic right ventricular tachycardia: Narrowing the anatomic location for successful ablation. *Am Heart J* 1996;131:930–936.
12. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al, 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular

- arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;36:2841–2842.
13. Morady F, Kadish AH, DiCarlo L, et al. Long-term results of catheter ablation of idiopathic right ventricular tachycardia. *Circulation* 1990;82:2093–2099.
 14. Tada H, Hiratsuji T, Naito S, et al. Prevalence and characteristics of idiopathic outflow tract tachycardia with QRS alteration following catheter ablation requiring additional radiofrequency ablation at a different point in the outflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1240–1249.
 15. Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the aortic root prevalence, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:139–147.
 16. Betensky BP, Park RE, Marchlinski FE, et al. The V(2) transition ratio: A new electrocardiographic criterion for distinguishing left from right ventricular outflow tract tachycardia origin. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2255–2262.
 17. Cheng Z, Cheng K, Deng H, et al. The R-wave deflection interval in lead V3 combining with R-wave amplitude index in lead V1: A new surface ECG algorithm for distinguishing left from right ventricular outflow tract tachycardia origin in patients with transitional lead at V3. *Int J Cardiol* 2013;168:1342–1348.
 18. Igarashi M, Nogami A, Sekiguchi Y, et al. The QRS morphology pattern in V5R is a novel and simple parameter for differentiating the origin of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *Europace* 2015;17:1107–1116.
 19. Ito S, Tada H, Naito S, et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1280–1286.
 20. Nakano M, Ueda M, Ishimura M, et al. Estimation of the origin of ventricular outflow tract arrhythmia using synthesized right-sided chest leads. *Europace* 2014;16:1373–1378.
 21. Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: Electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:500–508.
 22. Yoshida N, Inden Y, Uchikawa T, et al. Novel transitional zone index allows more accurate differentiation between idiopathic right ventricular outflow tract and aortic sinus cusp ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2011;8:349–356.
 23. Yoshida N, Yamada T, McElderry HT, et al. A novel electrocardiographic criterion for differentiating a left from right ventricular outflow tract tachycardia origin: The V2S/V3R index. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:747–753.
 24. Zhang F, Chen M, Yang B, et al. Electrocardiographic algorithm to identify the optimal target ablation site for idiopathic right ventricular outflow tract ventricular premature contraction. *Europace* 2009;11:1214–1220.
 25. Hutchinson MD, Garcia FC. An organized approach to the localization, mapping, and ablation of outflow tract ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1189–1197.
 26. Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski, F. E. Electrocardiographic patterns of superior right ventricular outflow tract tachycardias distinguishing septal and free wall wits of origin. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1–7.
 27. Pytkowski M, Maciąg A, Sterliński M, et al. Novel algorithm for arrhythmogenic focus localization in patients with right ventricular outflow tract arrhythmias. *Cardiol J* 2014;21:284–292.
 28. Rillig A, Lin T, Ouyang F, et al. Which Is The Appropriate Arrhythmia Burden To Offer RF Ablation For RVOT Tachycardias? *J Atr Fibrillation* 2014;7:1157.
 29. Issa ZF, Miller JM, DP Zipes. Adenosine-sensitive (outflow tract) ventricular tachycardia. In: *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology. A companion to Braunwald's Heart Disease* 2009;0:562–586.
 30. Fuenmayor A, Treatment Or Cure Of Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia. *J Atr Fibrillation* 2014;7:1038.
 31. Zhou X, Fang L, Wang Z, et al. Comparative analysis of electrocardiographic imaging and ECG in predicting the origin of outflow tract ventricular arrhythmias. *J Int Med Res* 2020;48:131–132.
 32. Jamil-Copley S, Bokan R, Kojodjojo P, et al. Noninvasive electrocardiographic mapping to guide ablation of outflow tract ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2014;11:587–594.

Výsledky léčby externí podpory aortálního kořene a ascendentní aorty u prvních 100 pacientů v České republice

(Outcomes of personalised external aortic root support implantation in 100 patients in the Czech Republic)

Petr Němec^{a,b}, Jan Pirk^c, Ivo Skalský^d, Tomáš Matějka^e, Pavel Žáček^f,
Tomáš Grus^g, Vilém Rohn^h, Petr Šantavý^{ch}, Alice Krebsová^c, Ondrej Szárszoi^c,
Lydie Tauchenová^c, Daniela Žáková^{a,b}, Radka Kočková^c, Petr Fila^{a,b}

^a Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

^b Klinika kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^c Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^d Kardiochirurgické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

^e Dětské kardiocentrum, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

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

^g II. chirurgická klinika – kardiovaskulární chirurgie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^h Klinika kardiovaskulární chirurgie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

^{ch} Kardiochirurgická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 20. 2. 2022

Přepřacován: 7. 4. 2022

Přijat: 25. 4. 2022

Dostupný online: 7. 11. 2022

Klíčová slova:

Aortopatie

Dilatace aorty

Disekce aorty

PEARS

SOUHRN

Dilatace kořene a/nebo ascendentní aorty je spjata s vyšším rizikem akutní disekce. U nemocných bez chlopenní vady, kteří nesplňují kritéria pro její náhradu, byla v posledních letech zavedena do praxe metoda PEARs (personalized external aortic root support). Spočívá v implantaci na míru vyrobené dakronové sítky, která zabrání progresi dilatace aorty. V práci jsou prezentovány výsledky prvních 100 implantací této sítky u pacientů v České republice.

Soubor nemocných a metodika: Soubor tvořilo 77 mužů a 23 žen, průměrného věku $40,4 \pm 15,3$ roku. U 87 pacientů byla prokázána geneticky podmíněná aortopatie (porucha pojivové tkáně a/nebo bikuspidální aortální chlopiň). U 14 pacientů byla aortální regurgitace větší než 1. st, ale u žádného větší než 2. st. Maximální rozměry aortálního kořene a ascendentní aorty byly 60, resp. 59 mm.

Výsledky: U všech pacientů byla síťka úspěšně implantována, u 35 za srdeční akce bez mimotělního oběhu. V časném pooperačním průběhu byly u 35 pacientů přítomny klinické nebo laboratorní známky zánětu, u 23 pacientů přechodné supraventrikulární poruchy srdečního rytmu. Průměrná doba hospitalizace činila $8,4 \pm 2,4$ dne a žádný pacient v časném pooperačním průběhu nezemřel. Pacienti byli sledováni v průměru $18,1 \pm 17,2$ měsíce a na kontrolním vyšetření došlo ve srovnání s předoperačními hodnotami k signifikantnímu zmenšení rozměrů kořene, sinotubulární junkce i ascendentní aorty.

Závěr: Střednědobé sledování pacientů s dilatací aorty po implantaci PEARs ukázalo, že tato metoda brání dilataci aorty a je dobrým preventivním opatřením před možnou aortální disekcí.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Dilatation of the aortic root and/or ascending aorta is associated with an increased risk of acute dissection. Personalized external aortic root support (PEARs) is a new method that was introduced in last years for these patients without any significant valve disease who do not fulfil the criteria for aortic root or ascending aorta replacement. It is a custom-made macroporous mesh that stabilises the aortic wall. We present the results of the first 100 consecutive patients in whom PEARs was implanted.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Fila, Ph.D., Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Pekařská 53, 656 91 Brno, email: petr.fila@cktcz.cz
DOI: 10.33678/cor.2022.045

Methods: The cohort of patients consists of 77 men and 23 women, average age 40.4 ± 15.3 years. Genetically driven aortopathy was proved in 87 patients. Fourteen patients have aortic regurgitation more than grade 1 but none of them more than grade 2. Maximal diameter of the aortic root and ascending aorta were 60 and 59 mm, respectively.

Results: The implantation of the mesh was successful in all the patients; cardiopulmonary bypass was not used in 35 patients. Clinical or laboratory signs of the inflammation were detected in 35 patients and supra-ventricular rhythm disturbances in 23 patients were presented in the early postoperative period. Average length of stay was 8.4 ± 2.4 days and none patient died in the early postoperative period. Mean follow-up of all patients was 18.1 ± 17.2 months. Significant reduction of root, sinotubular junction, and ascending aorta dimensions were proved.

Conclusion: Mid-term results of patients with the aortic root and/or ascending aorta dilatation after PEARS implantation showed that this method is a good preventative tool of further dilatation and possible aortic dissection.

Keywords:

Aorta dilatation
Aortic dissection
Aortopathy
PEARS

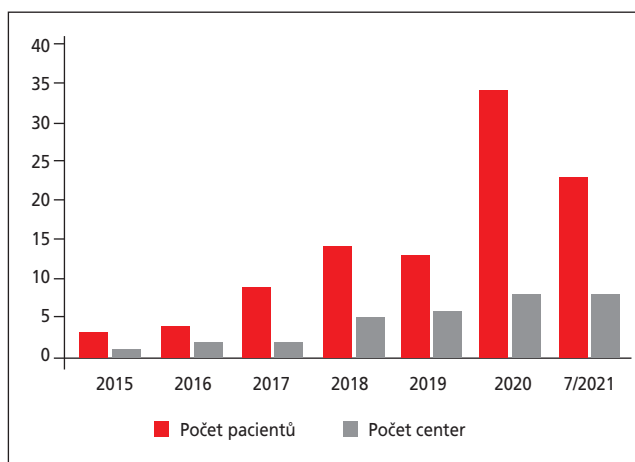
Úvod

Jednou ze základních charakteristik geneticky asociovaných aortopatií je dilatace kořene a/nebo ascendentní aorty. Její progresse může dospět ke katastrofické události, kterou je akutní disekce. Za zlatý standard léčby byla dlouho považována náhrada dilatované části aorty a aortální chlopně konduitem s mechanickou chlopní. Komplikace související s přítomností mechanické chlopně vedly ke snaze najít jiný typ výkonu, a tak by dnes metodou volby měla být záchovná operace, při které bude odstraněna patologická aortální stěna, ale zachována správně fungující aortální chlopeň. Tento typ operace je však technicky poměrně náročný, proto zatím nedoznal univerzálního rozšíření. Další cestou bylo hledání méně rizikové meto-



Obr. 1 – Individuálně vyrobené PEARS

dy, jako je zevní podpora aortální stěny, která by zamezila její další dilataci a byla použitelná i jako preventivní výkon u pacientů s méně dilatovanou aortou. První taková práce byla publikována již v roce 1971¹ a pak následovaly další, ale žádná z nich nedosáhla většího ohlasu.^{2,3} Jejich nevýhody byly odstraněny použitím zcela nové techniky, kdy je vytvořena speciální porézní dakronová síťka vyrobená každému pacientovi na míru (personalized external aortic root support - PEARS) (obr. 1).



Obr. 2 – Počet pacientů a počet center implantujících PEARS v ČR

Soubor nemocných a metodika

Předmětem studie je retrospektivní analýza prospektivně shromažďovaných údajů všech konsektivních pacientů, u kterých byl implantován PEARS na 8 pracovištích České republiky v období od ledna 2015 do července 2021. Většina operací byla provedena v letech 2020 a 2021 (obr. 2).

Předoperační charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 1. Většina pacientů v souboru byli muži, věk se pohyboval v širokém rozmezí od 8 do 77 roků. U 87 pacientů byla prokázána geneticky podmíněná aortopatie (porucha pojivové tkáně a/nebo bikuspidální aortální chlopně). U 14 pacientů byla aortální regurgitace 1.–2. stupně, ale u žádného větší než 2. stupeň. Maximální rozměry aortálního kořene a ascendentní aorty byly 60, resp. 59 mm.

U každého pacienta byl podle předem definovaného protokolu CT vyšetření vyroben 3D model kořene a ascendentní aorty a dle něj pak vyrobena speciální porézní síťka z dakronu (obr. 1). Každému pacientovi jsou vyrobeny dvě velikosti sítky; 100% velikost odpovídá velikosti aortálního lumen (dle kontrastu při CT vyšetření), druhá 95% velikost umožňuje větší symetrickou redukci obvodu kořene nebo ascendentní aorty.

Operace spočívá v obalení kořene a ascendentní aorty touto sítkou. Síťka je ukotvena zevně v úrovni anulu aortální chlopně. Implantace je možná na bijícím srdci v řízené hypotenzi nebo s použitím mimotělního oběhu (MTO). Použití MTO je závislé na morfologickém nález, hemo-

dynamické stabilitě nebo preferenci chirurga. Podrobně byla technika implantace popsána v literatuře.^{4,5}

Statistické metody

Kontinuální proměnné byly prezentovány jako průměr $\pm$ směrodatná odchylka (SD), kategorické proměnné jako počet – n (%). K hodnocení statistické významnosti u proměnných byl použit párový t-test. Při hodnocení statistické významnosti proměnných byli vyjmuti pacienti, u kterých nebyly k dispozici obě naměřené hodnoty, takže rozměry anulu byly porovnány u 61 pacientů, rozměry kořene u 76 pacientů, rozměry sinotubulární junkce u 59 pacientů a rozměry ascendentní aorty u 72 pacientů.

Výsledky

Operace s použitím MTO byla provedena u 65 pacientů, jeho trvání bylo v průměru 86,5 minuty, délka trvání MTO u pacientů, kde byla provedena pouze implantace PEARS bez dalšího výkonu, byla $62,8 \pm 19,2$ minuty. U 21 pacientů byl proveden další výkon, který si většinou vyžádal i srdeční zástavu. Nejčastěji se jednalo o výkon na koronárních tepnách nebo na mitrální chlopni (tabulka 2).

V časném pooperačním sledování se nejčastěji vyskytly klinické (teplota, perikardiální nebo pleurální výpotek) nebo laboratorní známky (elevace zánětlivých markerů) systémové zánětlivé odpovědi a supraventrikulární poruchy srdečního rytmu. Závažnější komplikace byly řidké a všechny se podařilo vyřešit během hospitalizace. Průměrná doba hospitalizace dosahovala $8,4 \pm 2,4$ dne, v časném pooperačním období nezemřel žádný pacient.

Pacienti byli sledováni v průměru 18,1 měsíce a při kontrolním vyšetření došlo ve srovnání s předoperačními hodnotami k zmenšení rozměrů kořene, sinotubulární junkce i ascendentní aorty a ke snížení počtu pacientů s aortální regurgitací (tabulka 3). Jeden pacient byl ale pro progresi aortální vady reoperován 14 měsíců po implantaci PEARS.

Tabulka 1 – Charakteristika pacientů

	n ± SD (max; min)
Věk (roky)	40,4 ± 15,3
Muži/ženy	77/23
Choroba pojiva	
Marfanův syndrom	34
Loeysův–Dietzův syndrom	6
Jiná	19
BAV	33
EF LK (%)	61,0 ± 5,7
Aortální regurgitace > 1 st.	14 (max. 2. st.)
CT	
Anulus	30,2 ± 4,2 (41; 21)
Kořen	46,5 ± 5,8 (60; 33)
STJ	38,5 ± 6,5 (53; 28)
AA	40,4 ± 10,5 (59; 23)

AA – ascendentní aorta; BAV – bikuspidální aortální chlopeň; CT – výpočetní tomografie; EF LK – ejekční frakce levé komory; STJ – sinotubulární junkce.

Tabulka 2 – Intraoperační údaje

	n ± SD (max; min)
Předchozí srdeční operace	5
Další operační výkon	21
ACB, sutura koronární tepny	5
MVP, MVR	6
MVP, TVP, ACB	1
Uzávěr DSS II. typu	2
Uzávěr DAP	1
MAZE	1
Pulmonální homograft	1
Rossova operace	1
Ligatura AV pístěle	1
Extraanatomický bypass	1
Plastika hrudní stěny	1
Mimotělní oběh	65; 86,5 ± 50,9 (242; 25) min

ACB – aortokoronární bypass; AV – arteriovenózní; DAP – otevřená tepenná dučej; DSS – defekt síňového septa; MVP – plastika mitrální chlopně; MVR – náhrada mitrální chlopně; TVP – plastika trikuspidální chlopně.

Tabulka 3 – Pooperační sledování

	n ± SD (max; min)
Doba hospitalizace (dny)	8,4 ± 2,4
Časné pooperační komplikace	
Známky zánětu	35
SV poruchy rytmu	23
Fibrilace komor	2
Ischemie myokardu	3
Přechodné neurologické komplikace	4
Reoperace pro krvácení	3
Doba sledování (měsíce)	18,1 ± 17,2 (74; 1)
Reoperace	1
Aortální regurgitace > 1 st.	7
EF LK (%)	59,2 ± 7,1
Anulus (mm)	30,5 ± 4,2
Kořen	43,8 ± 6,6*
STJ	37,8 ± 6,2*
AA	37,1 ± 8,9*

AA – ascendentní aorta; EF LK – ejekční frakce levé komory, STJ – sinotubulární junkce; SV – supraventrikulární.

* Statisticky významná změna hodnot $p < 0,05$ oproti předoperačním hodnotám.

Diskuse

Akutní disekce aorty je katastrofická událost spojená a vysokou mortalitou. Bylo prokázáno, že její riziko vzrůstá s narůstáním rozměru kořene a/nebo ascendentní aorty. Plánované řešení dilatace aorty pomocí tradiční resekční metody, jako je náhrada dilatované části aorty a aortální chlopně konduitem s chlopni nebo záchovné operace, jsou rozsáhlé a technicky náročné výkony. Proto je snaha o vytvoření méně rozsáhlého, ale bezpečného výkonu, který by byl vhodný zejména pro pacienty, jejichž rozměr dilatované aorty ještě nedosahuje doporučených indikačních kritérií.

Metoda PEARS byla vynalezena a poprvé použita u autora patentu v Anglii v roce 2005.⁶ Od té doby se postupně rozšiřuje po celém světě a dnes je používána již v 11 zemích. Celkem bylo implantováno již více než 500 PEARS. V České republice byla poprvé použita v roce 2015 a zejména v posledních dvou až třech letech zaznamenala tato nová metoda prudký rozvoj. PEARS byl implantován již v osmi centrech, což je vůbec nejvyšší počet center na jeden stát.⁷

Většinou indikací k implantaci PEARS jsou stále dospělí pacienti s vrozenými chorobami pojiva (Marfanův syndrom, Loeysov–Dietzův syndrom apod.) a s dilatací kořene aorty, pro které byla metoda původně vytvořena. Díky výborným výsledkům se indikační kritéria rozšířila na dětskou populaci, pokud dilatace kořene nebo ascendentní aorty dosahuje rozměrů blízkých aortě u dospělých,⁸ a i na další aortopatie, zejména na pacienty s bikuspidální aortální chlopni (BAV) a dilatovanou ascendentní aortou, kteří dnes tvoří už 15–25 % operovaných.⁷ U BAV jsme nehodnotili typ chlopně a implantace PEARS byla indikována u pacientů bez vady aortální chlopně nebo s regurgitací do 2. stupně s předpokladem udržení dlouhodobé funkce chlopně, tedy ve stadiu, kdy by záchranná operace nebyla indikována. Dosažené zkušenosti ukazují, že implantaci PEARS je možné kombinovat s dalšími nutnými výkony na srdci (revaskularizace myokardu, MAZE, výkony na mitrální chlopni nebo korekce vrozených vad).^{7,9,10} Přesnější indikační kritéria nebo kontraindikace k použití PEARS nejsou zatím v literatuře stanoveny. Na základě našich prvních zkušeností se PEARS jeví jako vhodná léčebná metoda u nemocných s dilatací ascendentní aorty nebo kořene do 60 mm, bez aortální stenózy a s aortální regurgitací maximálně do 2. st. Za relativní kontraindikaci by bylo možné považovat velmi tenkou stěnu aorty, zejména v pravém koronárním sinu s těsně naléhajícím svalovým výtokem pravé komory.

Použití mimotělního oběhu prošlo na všech pracovištích určitým vývojem v závislosti na zkušenostech a zejména na morfologickém nálezu na kořeni aorty. Naše zkušenosti ukazují, že jeho použití je vhodné zvážit u dilatace kořene s vysokým odstupem pravé koronární tepny, kdy tkáň u výstupu bývá velmi křehká a při preparaci hrozí její poškození, které se pak obtížně řeší. Dalším příkladem je hluboké umístění aortálního anulu v pravém koronárním sinu, kdy naléhající část svalového výtoku pravé komory je jen těžko odpreparovatelná od tenké stěny kořene. Hemodynamická nestabilita během preparace je další jasnou indikací k MTO.

Asi u třetiny nemocných je však třeba počítat se vznikem systémové zánětlivé odpovědi s klinickými příznaky nebo bez klinických příznaků (subfebrilie, febrilie, perikardiální nebo pleurální výpotky apod.). Tato reakce pravděpodobně souvisí s velkou plochou implantovaného cizího materiálu a je poměrně snadno ovlivnitelná pooperační léčbou antiflogistiky. Stejný důvod zřejmě vede i k poměrně častému výskytu pooperačních supraventrikulárních arytmií ve formě fibrilace nebo flutteru síní.

Střednědobé výsledky ukazují, že se úspěšně podařilo zastavit dilataci kořene nebo ascendentní aorty. Podobné výsledky jsou potvrzeny i v literatuře, kde v doposud největším publikovaném souboru prvních 200 pacientů byla perioperační mortalita 0,5 % a reoperace byla nutná jen

u tří pacientů.¹⁰ U žádného pacienta se nevyskytla akutní disekce. V našem souboru byla nutná reoperace jen u jednoho pacienta, a to pro progresi aortální vady. Dle současných zkušeností by takový pacient k PEARS dnes indikován nebyl, protože kromě hemodynamicky nevýznamné regurgitace 0,5 stupně měl i nevýznamnou stenózu s peak gradientem 15 mm Hg a dómingem chlopně. U žádného nevznikla akutní disekce.

Podle literárních zkušeností se ukazuje, že zpevněním nebo zmenšením aortálního anulu, zejména při použití 95 % PEARS došlo u poloviny pacientů ke zmenšení aortální regurgitace o jeden stupeň.¹⁰ V tomto souboru však byli jen pacienti s aortální regurgitací do 2. stupně. Pacienti s regurgitací vyššího stupně s dilatací kořene nebo ascendentní aorty měli být směřováni spíše k záchranné operaci než k implantaci PEARS.

Dosažené perioperační výsledky jsou výborné, bez úmrtí a ukazují na to, že metoda je bezpečná. Bezpečnost metody má zásadní důležitost, protože se většinou jedná o preventivní operaci, která má zabránit aortální disekci jako hlavní příčině úmrtí pacientů s geneticky podmíněnými aortopatiemi.

Od první implantace PEARS uplynulo již více než 17 let a morfologie kořene a ascendentní aorty se u tohoto pacienta nemění, stejně tak jako u dalších 29 pacientů sledovaných více než deset let.⁷ Také náš soubor stejně jako další studie potvrzuje trvanlivost metody, bez známek dilatace kořene nebo ascendentní aorty.¹¹ Přesto se jedná stále o metodu, která je relativně nová a nemá oporu v guideline, a proto je třeba pečlivé pravidelné dlouhodobé sledování všech nemocných. Jako nejvhodnější se jeví kombinace transtorakálního echokardiografického vyšetření a nukleární magnetické rezonance (NMR) v intervalu jednoho roku až dvou let.¹² Pro účely hodnocení byly v této studii porovnány předoperační údaje CT s pooperačními údaji CT nebo NMR dle preference pracovišť.

Pečlivé dlouhodobé sledování je důležité i pro potvrzení úspěšnosti metody, protože se v literatuře stále objevují i skeptické názory nebo požadavky na eticky těžko uskutečnitelné randomizované studie.¹³

Limitace studie

Hlavní limitací je fakt, že byla retrospektivně hodnocena data z různých pracovišť, jejichž přesná definice byla stanovena až v době jejich sběru (např. nebylo dopředu stanoveno, jaká metoda bude pro dlouhodobé sledování použita). Implantace 100 PEARS proběhly během více než pěti let a během této doby se postupně vyvíjela nejen chirurgická technika, ale i indikace. Vznikl tak velmi heterogenní soubor. Měnil se i význam a místo jednotlivých metod, na základě kterých byla u pacientů indikována operace a pooperačně byli sledováni (echokardiografie, NMR, CT).

Závěr

Studie shrnuje výsledky implantace PEARS u prvních 100 pacientů v České republice. Použití této metody má svoje opodstatnění u pacientů s geneticky podmíněnými aor-

topatiemi, kteří jsou na hranici nebo doposud nesplňují kritéria pro náhradu aortálního kořene nebo ascendentní aorty. V rukou zkušených chirurgů je tato metoda bezpečná a představuje vhodný způsob léčby pro vybrané, dobře informované pacienty. Střednědobé výsledky potvrzují, že PEARS brání dilataci aorty, a tak předchází katastrofickým událostem.

Literatura

1. Robicsek F, Daugherty HK, Mullen DC. External grafting of aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;61:131–134.
2. Hess PJ, Klodell CT, Beaver TM, Martin TD. The Florida sleeve: a new technique for aortic root remodeling with preservation of the aortic valve and sinuses. *Ann Thorac Surg* 2005;80:748–750.
3. Plonek T, Dumanski A, Obremska M, Kustrzycki W. First beating-heart valve-sparing aortic root repair: a “corset” technique. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1464–1466.
4. Kenny LA, Austin C, Golesworthy T, et al. Personalized External Aortic Root Support (PEARS) for Aortic Root Aneurysm. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021;26:290–305.
5. Nemec P, Kolarik M, Fila P. Personalized external aortic root support – how to implant it. *Acta Chir Belg* 2022;122:70–73.
6. Golesworthy T, Lampérth M, Mohiaddin R, et al. The Tailor of Gloucester: a jacket for the Marfan’s aorta, *Lancet* 2004;364:1582.
7. Golesworthy T. ExoVasc® Personalised External Aortic Root Support (PEARS) Project Status – 23 March 2021, (2021). https://www.researchgate.net/publication/350323827_ExoVasc_R_Personalised_External_Aortic_Root_Support_PEARs_Project_Status_-23_March_2021.
8. Austin C, Mathur SK, Pepper J. Personalised External Aortic Root Support (PEARS): Utilisation in dilatational aortopathies after the arterial switch operation V4. *Int J Cardiol* 2016;220:772–774.
9. Benedetto U, Jin XY, Hill E, et al. An Option for Concomitant Management of Moderate Marfan Root Aneurysm at the Time of Mitral Valve Repair: A Role for Personalized External Aortic Root Support *Ann Thorac Surg* 2016;102:e499–e501.
10. Van Hoof L, Rega F, Golesworthy T, et al. Treasure, Personalised external aortic root support for elective treatment of aortic root dilation in 200 patients, *Heart* 2021;107:1790–1795.
11. Izgi C, Newsome S, Alpendurada F, et al. External Aortic Root Support to Prevent Aortic Dilatation in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1095–1105.
12. Nemec P, Pepper J, Fila P. Personalized external aortic root support. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2020;31:342–345.
13. Burke CR, Bavaria J. The personalized external aortic root support procedure: interesting niche or ready for prime time? *Heart* 2021;107:1768–1769.

PRO SRDCE JAKO ZE ŽELEZA

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

FERINJECT®

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



◉ zmírňuje symptomy srdečního selhání, zlepšuje cvičební kapacitu a kvalitu života^(1,2)

◉ přispívá ke snížení rizika hospitalizace pro zhoršení příznaků HF⁽¹⁻³⁾

◉ efektivně a rychle doplňuje tělní zásoby železa
Již po 4 týdnech terapie mohou být patrné pozitivní účinky^(4,5)

◉ umožňuje rychlé podání železa
Za pouhých 15 minut lze podat až 1000 mg železa jako FCM^(4,6)

◉ je dobře tolerován a má příznivý bezpečnostní profil⁽³⁻⁷⁾

* u všech pacientů s HF

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ferinject (carboxymaltosum ferricum)

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; - nemohou 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 anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienti je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků minimálně po dobu 30 minut po každém podání přípravku Ferinject. **Dávkování:** přípravku Ferinject vyžaduje následující kroky: [1] stanovení individuální potřeby železa, [2] výpočet a podání 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); -1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject). Maximální doporučená kumulativní dávka přípravku Ferinject je 1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject) za týden. **Krok 3** Vyhodnocení po doplnění železa: Vyhodnocení by měl lékař provádět podle stavu konkrétního pacienta. Hladina hemoglobinu by měla být znovu vyhodnocena minimálně 4 týdny po posledním podání přípravku Ferinject, aby byl dostatek času na 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 podán pouze intravenózní cestou: injekcí, nebo infúzí, nebo během hemodialýzy neředěný přímo do žilní větve dialyzátoru. Ferinject nesmí být podán subkutánně nebo intramuskulárně cestou. **Intravenózní injekce:** Ferinject lze podávat intravenózní injekcí s použitím neředěného roztoku. Maximální jednotlivá dávka je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1 000 mg železa. 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 1 000 mg železa. Pro infuze je přípravek Ferinject nutné ředit pouze sterilním 0,9% (m/v) roztokem chloridu sodného (viz SmPC). Poznámka: Kvůli stabilitě neředěte přípravek Ferinject na nižší koncentraci než 2 mg železa/ml (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 komplexy 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 komplexy 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 alergických/anafylaktických reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1000. Doplnková léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána dle potřeby. **Hypofosfatemická osteomalacie:** Po uvedení na trh byla hlášena symptomatická hypofosfatemie, která vedla k osteomalacii a zlomeninám, jež vyžadovaly léčebné zákroky včetně chirurgických. Pacienti je za potřeby poučit, aby vyhýbali lékům, 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 hypofosfatemie je zapotřebí monitorovat sérové hladiny fosfátů. V případě přetrvávající hypofosfatemie je zapotřebí znovu vyhodnotit potřebu léčby železným komplexem carboxymaltosum ferricum.

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 Souhřm údajů o přípravku, 6/2021

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:** přípravek 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:** **Léhotenství:** 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 perorálními podáními. 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 placentační bariéru a že jeho použití během těhotenství může ovlivnit vývoj skeletu plodu. **Kojení:** klinické studie ukázaly, že přestup železa z přípravku Ferinject do mateřského mléka byl zanedbatelný ($\leq 1\%$). Na základě omezených dat získaných od kojících žen je nepravděpodobné, že Ferinject představuje riziko pro kojené dítě. **Fertilita:** údaje o vlivu přípravku Ferinject na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Experimentální podávání přípravku 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, hypofosfatemie, bolest hlavy, zrudnutí, závrat a hypertenze. Reakce v místě injekce/infuze sestávaly z různých nežádoucích účinků, které byly jednotlivě méně časté nebo vzácné. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaktoidní/anafylaktická reakce (vzácná); byla hlášena i úmrtí. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): hypofosfatemie, bolest hlavy, závrat, zrudnutí, hypertenze, nevolnost, reakce v místě injekce/infuze. Méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): hypersenzitivita, parestezie, dysgeuzie, tachykardie, hypotenze, dyspnoe, zvracení, dyspepsie, bolest břicha, zácpa, průjem, svědění, kopřivka, erytém, vyrážka, bolest svalů, bolest zad, bolest kloubů, bolest v končetině, svalové křeče, pyrexie, únava, bolest na hrudi, periferní edém, zimnice, zvýšená hladina alaninaminotransferazy, aspartátaminotransferazy, gama-glyutamyltransferazy a laktátdehydrogenazy v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi. Vzácné nežádoucí účinky ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$): anafylaktoidní/anafylaktická reakce, úzkost, flebitida, synkopa, presynkopa, bronchospasmus, nadýmání, angioedém, bledost, vzdálená změna zbarvení kůže, malátnost, čirpce podobné onemocnění (může propuknout během několika hodin až dnů). 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 vydání:** 11/2021. **URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhřm údajů o přípravku. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: SwiXX Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SUKL): <https://www.sukl.cz>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě SwiXX Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swiXXbiopharma.com

VIFOR PHARMA

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

SwiXX BioPharma
Modern Medicines for All

Multicentrická observační prospektivní studie zaměřená na úroveň diagnostiky a léčby chronického srdečního selhání v České republice – MOST-HF. Zdůvodnění a plán studie

(Multicentric Observational prospective cohort Study of the Heart Failure outpatients management in the Czech Republic – MOST-HF. Rationale and Design)

Filip Málek^a, Miloš Tábořský^b, Ivan Málek^c, Tomáš Paleček^d, Lenka Špinarová^e, Jiří Vítovec^e, Jindřich Špinar^e, Vojtěch Melenovský^c, Jan Krejčí^e, Aleš Linhart^d, Radek Pudil^f, Petr Ošťádal^a, Jiří Veselý^g, Jana Kubátová^h, Jana Unar Vinklerová^h

^a Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

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

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

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

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

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

^g EDUMED s.r.o., Náchod

^h Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 11. 2022

Přijat: 8. 11. 2022

Dostupný online: 21. 11. 2022

Klíčová slova:

Farmakoterapie

Chronické srdeční selhání

Nefarmakologická léčba

Péče o ambulantní pacienty

Keywords:

Chronic heart failure

Medical therapy

Non-pharmacological therapy

Outpatients care

SOUHRN

Výskyt syndromu chronického srdečního selhání v České republice je odhadován na téměř tři procenta celé populace a počet nemocných se stále zvyšuje. Cílem observační studie je zmapovat aktuální stav farmakologické a nefarmakologické léčby a úroveň péče o ambulantní pacienty s chronickým srdečním selháním.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

The prevalence of chronic heart failure syndrome is estimated to almost three percent of the total population in the Czech Republic and the number of patients still increases. The aim of the observational study is to map the current status of the medical and non-pharmacological therapy and the level of chronic heart failure outpatient care.

Úvod

Chronické srdeční selhání je komplexní klinický syndrom, který se manifestuje symptomy a/nebo objektivními známkami u pacientů se strukturálním a/nebo funkčním srdečním poškozením vedoucím ke zvýšení plicních tlaků srdečních komor a/nebo neadekvátnímu srdečnímu výdeji v klidu či během zátěže.^{1,2} Prevalence

onemocnění dosahuje 2 % v dospělé populaci vyspělých států, u osob starších 70 let je to i více než 10 % a v posledních letech se ve všech rozvinutých státech zvyšuje. V České republice byla prevalence srdečního selhání v roce 2018 přes 280 tisíc nemocných.³ Péče o pacienty se srdečním selháním se opírá o pravidelně aktualizované doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti. Pokroky v léčbě srdečního selhání vedou k poklesu mortality na toto onemocnění, ale

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, e-mail: filip.malek@centrum.cz
DOI: 10.33678/cor.2022.118

Tento článek prosím citujte takto: Málek F, Tábořský M, Málek I, et al. Multicentrická observační prospektivní studie zaměřená na úroveň diagnostiky a léčby chronického srdečního selhání v České republice – MOST-HF. Zdůvodnění a plán studie. Cor Vasa 2022;64:585–587.

i k poklesu hospitalizací. Účinnost léčebných postupů na pokles mortality a morbiditu se v souladu s principy medicíny založené na důkazech potvrdila pro podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, beta-blokátorů, antagonistů mineralokortikoidních receptorů, blokátorů receptoru angiotenzinu a inhibitorů neprilysinu, gliflozinů a dále u koronární revaskularizace, chirurgické léčby chlopenních vad, použití implantabilních defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčby u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.⁴ Situaci v České republice se v minulosti věnoval registr akutního srdečního selhání AHEAD, který byl vytvořen pro zhodnocení profilu a prognózy pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání v deseti centrech s katetrizačním sálem a v pěti regionálních nemocnicích. Registr AHEAD byl zahájen v roce 2006 a ukončen v roce 2011. Analýza dat přinesla množství významných informací pro zlepšení péče o pacienty.⁵

Registr a observační studie MOST-HF se zaměří na populaci pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS), kteří jsou léčeni ambulantně.

Cíle studie

Cílem studie je analyzovat a popsat stav diagnostiky a léčby srdečního selhání v České republice. V oblasti parametrů diagnostiky se studie zaměří na využití echokardiografie a stanovení koncentrace natriuretických peptidů. V oblasti léčby se studie zaměří na úroveň farmakologické léčby včetně dosažení maximálních tolerovaných dávek léků s prognostickým dopadem a na úroveň přístrojové léčby (implantace defibrilátoru a přístroje pro srdeční resynchronizační léčbu).

Plán studie

Studie je plánována jako multicentrická, prospektivní a neintervennční (observační). Sběr dat bude probíhat v podmínkách běžné klinické praxe ambulantní srdečního selhání kardiologických center (AmbSS) a v kardiologických ambulancích (KarAmb), které deklarují péči o pacienty s CHSS.

Výběr pacientů a zařazovací kritéria

Zařazení mohou být nemocní, kteří splňují všechna následující kritéria: věk vyšší než nebo roven 18 let, v ambulantní péči, splňující diagnostická kritéria srdečního selhání (podle univerzální definice dle Bozkurtové et al., tj. s přítomností nebo anamnézou symptomů způsobených strukturální a/nebo funkční srdeční abnormalitou a zároveň zvýšenou koncentrací natriuretického peptidu typu B (BNP) ≥ 35 pg/ml nebo N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) ≥ 125 pg/ml).²

V plánu je zařadit 2 000 pacientů. Jedno centrum by mělo zařadit minimálně 30 pacientů, optimální počet je 50 účastníků. Do registru budou zařazeni pacienti s CHSS vyšetření například v jeden den v týdnu (AmbSS) nebo

během jednoho týdne v měsíci (KarAmb). Způsob zařazení pacientů do registru, případně volba konkrétního dne nebo týdne je na výběru pracoviště.

Metodika sběru dat

Potřebné údaje budou zjištěny při vstupním vyšetření pacienta a po 12 měsících sledování. Přehled sledovaných parametrů uvádí souhrnně tabulka 1. Mezi vstupním vyšetřením a kontrolou po 12 měsících pacient absolvuje běžné kontroly dle zvyklostí jednotlivých pracovišť. Data z těchto běžných kontrol zaznamenávána do registru nebudou (s výjimkou záznamů o nežádoucích účincích farmakoterapie).

Kvalita života bude posouzena s využitím české jazykové mutace dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Dotazník je určen ke zhodnocení toho, jak pacient vnímá svůj zdravotní stav, příznaky srdečního selhání, jejich dopad na fyzické a sociální funkce a celkovou kvalitu života za poslední dva týdny.⁷ Dotazník vyplňuje přímo pacient.

Při kontrole po 12 měsících zkoušející lékaři provedou znovu odhad mortality dle metodiky MAGGIC a dále zaznamenají do databáze, zda došlo k následujícím událostem: úmrtí, mimořádná kontrola pro zhoršení srdečního selhání v ambulanci, hospitalizace pro srdeční selhání a jejich počet v posledním roce, jakákoli hospitalizace z jiných důvodů než srdeční selhání a jejich počet v posledním roce, indikace k ortotopické transplantaci srdce (OTS) nebo implantaci levostranné mechanické srdeční podpory (LVAD), provedená OTS nebo implantace LVAD.

Pozornost bude v průběhu sledování pacientů věnována také případným nežádoucím účinkům léčby. Všechny pozorované závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky (tj. nepříznivé reakce označené jako související se sledovanou farmakoterapií nebo přístrojovou

Tabulka 1 – Přehled sledovaných parametrů registru MOST-HF

Demografické a biometrické údaje
Osobní a rodinná anamnéza se zaměřením na kardiovaskulární onemocnění a běžné komorbidity, návyky, covid-19
Funkční stav a kvalita života
Symptomy
Fyzikální vyšetření
Instrumentální vyšetření – EKG a echokardiografie, případně rtg hrudníku
Laboratorní vyšetření
Farmakologická léčba srdečního selhání – generický název léčiva, celková denní dávka a její zdůvodnění, případně absence lékové skupiny v medikaci a některé další informace
Přístrojová a intervenční léčba srdečního selhání – druh léčby, rok zavedení
Další opatření – dietní a režimová opatření, edukace, rehabilitace, využití nástrojů telemedicíny
Predikce mortality dle metodiky MAGGIC*

* Viz citace ⁶.

vou léčbou) musejí být nahlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Hlášení provádí zkoušející lékař pomocí formuláře dostupného na webových stránkách.

Do registru MOST-HF lékař zaznamená pouze název nežádoucího účinku, zda byl závažný (viz definice výše) a zda a kdy byl hlášen SÚKL. Záznamy o nežádoucích účincích se provádějí průběžně po celou dobu účasti pacienta ve studii.

Registr bude spravován pomocí zabezpečené webové softwarové platformy REDCap (Research Electronic Data Capture) hostované na Masarykově univerzitě (Brno, Česká republika). REDCap je navržen a validován pro sběr dat v klinickém výzkumu, poskytuje intuitivní rozhraní, auditní záznamy pro sledování manipulace s daty, možnost exportu dat a importu do běžných statistických balíčků.⁸ Proškolení zkoušející lékaři či studijní sestry/koordinátoři získají přístup do databáze REDCap pomocí osobního uživatelského jména a hesla. Data budou sbírána a analyzována v pseudonymizované formě. Každému účastníkovi studie tedy bude přiřazen kód, pod nímž budou jeho údaje zaznamenávány do registru. Klíč k identifikaci pacientů bude bezpečně uložen v centru, kde jsou pacienti sledováni. Všechna zúčastněná centra se zavazují zacházet s osobními údaji účastníků studie dle platné legislativy, zejména zákona č. 110/2019 Sb., o zpracování osobních údajů. Základní poučení o ochraně osobních údajů je součástí informací pro pacienta a formuláře informovaného souhlasu s účastí ve studii. Podrobnější informace jsou účastníkům poskytnuty v samostatném dokumentu.

Statistická rozvaha

V souladu s cíli této observační studie – analyzovat a popsat stav diagnostiky a léčby srdečního selhání v České republice – není plánována aplikace metod konfirmační statistiky a formální testování hypotéz, použité metody budou deskriptivní a exploratorní.

Sledované spojité parametry (např. věk, laboratorní parametry) budou popsány pomocí následujících statistik: počet pacientů s vyplněnou hodnotou (n), průměr, směrodatná odchylka, medián, minimum a maximum. Binární a kategoriální parametry (např. pohlaví, výskyt jednotlivých komorbidit) budou prezentovány jako absolutní a relativní četnosti.

Predikce mortality dle metodiky MAGGIC bude provedena zkoušejícími lékaři v rámci vstupního vyšetření i kontroly po 12 měsících. Odhadnuto bude vždy jednoleté a tříleté riziko úmrtí. Odhady spočítané na kontrole po 12 měsících budou porovnány vůči své vstupní hodnotě pomocí párového t-testu (případně jeho neparametrické alternativy Wilcoxonova testu). Bude použita hladina významnosti $\alpha = 5\%$.

Chybějící data nebudou nahrazována. Do analýzy budou zahrnuti všichni pacienti splňující zařazovací kritéria.

Podrobný popis statistických metod a analyzovaných parametrů bude součástí Plánu statistických analýz (SAP) vytvořeného před uzamčením databáze.

Aby byla řádným způsobem zajištěna práva a bezpečnost účastníků studie a integrity získaných výzkumných dat, budou tato studie a sběr dat do registru prováděny

v souladu s platnou verzí protokolu, relevantními národními legislativními požadavky a mezinárodními standardy, kterými jsou především: zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění, vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, v platném znění, správná klinická praxe dle Mezinárodní komise pro harmonizaci, ve znění nejnovější aktualizace ICH E6 (R2), Helsinská deklarace, ve znění nejnovější aktualizace (r. 2013).

Studie se zúčastní pouze osoby starší 18 let. Do studie nebudou zařazovány osoby v akutním stavu, se sníženou úrovní vědomí nebo v bezvědomí, s omezenou způsobilostí k právním úkonům nebo s omezenou osobní svobodou aj.

Pacienti splňující kritéria náboru budou osloveni s nabídkou účasti ve studii. Zkoušející lékař pacientovi srozumitelně vysvětlí principy, uspořádání a cíle studie. V případě, že si oslovený bude přát do studie vstoupit, bude získán informovaný souhlas včetně podpisu formuláře. Účastníci obdrží stejnopis informovaného souhlasu a informace ke zpracování osobních údajů dle platné legislativy. Účastník má právo kdykoliv ukončit svou účast ve studii z jakéhokoliv důvodu nebo i bez jeho uvedení. Předčasné ukončení účasti nesmí negativně ovlivnit další zdravotnické úkony nebo péči, která bude pacientovi poskytována. Dle platné legislativy je tato neintervenci (observační) studie ohlášena Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a etické komisi (etickým komisím).

Registr a observační studie MOST-HF jsou nekomerčním klinickým výzkumem z iniciativy odborné společnosti.

Financování

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VI CZECRIN (LM2018128).

Literatura

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021;27:387–413.
- Táborský M, Skála T, Lazárová M, et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. *ESC Heart Fail* 2021;8:3800–3808.
- Pavlušová M, Klimeš J, Špinar J, et al. Chronické srdeční selhání – dopad onemocnění na pacienty a zdravotní systém v České republice: retrospektivní analýza typu cost-of-illness. *Cor Vasa* 2018;60:e224–e233.
- Špinar J, Parenica J, Vitovec J, et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care* 2011;15:R291.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404–1413.
- Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245–1255.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) – a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377–381.

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate



Dávkování 1x denně¹

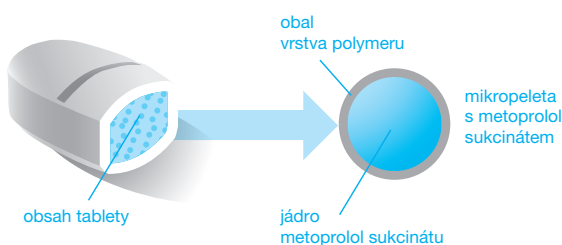
Podávání léku 1x denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

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

Stavba tablety Betaloc® ZOK¹



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

1. SPC Betaloc ZOK.

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

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprolol 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 drtit. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrome, sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, neřízený 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-sympatolytikum. **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

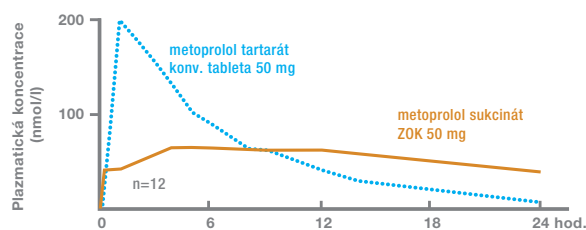
100 mg 1x denně, lze zvýšit na 200 mg



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 vzácné doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** Betaloc® ZOK 25 mg: 21. 3. 2001; Betaloc® ZOK 50 mg: 20. 12. 2000; Betaloc® ZOK 100 mg: 15. 4. 1998; Betaloc® ZOK 200 mg: 20. 12. 2000. **DATUM REVIZE TEXTU:** 15. 3. 2021. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Betaloc® ZOK 25 mg: 58/117/01-C; Betaloc® ZOK 50 mg: 58/628/00-C; Betaloc® ZOK 100 mg: 58/015/98-C; Betaloc® ZOK 200 mg: 58/629/00-C.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

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

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

MAH/Výhradní distributor:

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

Datum výroby materiálu: březen 2021

Kód materiálu:

CZ-BET-2021-05-inzerát

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



RECORDATI

Association between reversine dose and increased plasticity of dedifferentiated fat (DFAT cells) into cardiac derived cells

Muhammad Firdani Ramadhan, Yudi Her Oktaviono,
Budi Baktijasa Dharmadjati, Ryan Enast Intan

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine Universitas Airlangga – Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, East Java, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 6. 3. 2022

Accepted: 3. 4. 2022

Available online: 6. 12. 2022

Klíčová slova:

Buňka cévního endotelu

DFAT

Kardiomyocyt

Reversin

Vascular smooth muscle cell (VSMC)

SOUHRN

Cíl: Analyzovat souvislost mezi podáním reversinu a zvýšenou plasticitou buněk DFAT schopných dělení na různé typy buněk.

Metoda: Vykultivované buňky DFAT byly rozděleny do čtyř skupin podle dávky reversinu: na kontrolní (bez reversinu) skupinu a na skupiny s aplikací reversinu v dávkách 10 nM, 20 nM a 40 nM. Každá skupina prochází několika stadii vývoje před další diferenciací na kardiomyocyty (identifikované expresí cTnT), buňky hladké svaloviny (vascular smooth muscle cells, VSMC) (označené expresí α -SMA) a buňky cévního endotelu (identifikované expresí CD31).

Výsledek: V každé skupině buněk DFAT s aplikací reversinu byly nalezeny statisticky významné rozdíly v expresi cTnT, α -SMA a CD31 ($p = 0,003$; resp. $< 0,001$ a $< 0,001$). *Post hoc* analýza s použitím Tukeyova testu prokázala, že pouze ve skupině s reversinem v dávce 10 nM došlo ke statisticky významnému rozdílu oproti kontrolní skupině ($p = 0,002$) v expresi cTnT a ve skupinách s reversinem v dávkách 10 nM a 20 nM k rozdílu v expresi α -SMA a CD31 ($p = 0,028$, resp. $p < 0,001$).

Závěry: Tato studie prokázala vztah mezi dávkou reversinu a zvýšenou plasticitou buněk DFAT schopných diferenciaci na kardiomyocyty (cTnT), VSMC (α -SMA) a buňky cévního endotelu (CD31).

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Aim: To analyze the association between reversine and increased plasticity of DFAT into cardiac derivative cells.

Method: The cultured DFAT cells were divided into four groups based on reversine dose: control (no reversine), 10 nM, 20 nM, and 40 nM reversine. Each group will go through several stages of passage before further differentiation into cardiomyocytes (marked by cTnT expression), VSMCs (marked by α -SMA expression), and vascular endothelial cells (marked by CD31 expression).

Result: There were significant differences in the expression of cTnT, α -SMA, and CD31 ($p = 0.003$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively) in each group of DFAT cells that received reversine. From post-hoc analysis with Tukey test, it was found that only the 10 nM reversine group produced a significant difference compared to the control group ($p = 0.002$) for cTnT expression and reversine 10 nM and 20 nM group for α -SMA expression and CD31 expression ($p = 0.028$ and $p < 0.001$, respectively).

Conclusions: This study proves that there is a relationship between reversine and increased plasticity of DFAT cells into cardiac derived cells in the form of cardiomyocytes (cTnT), VSMCs (α -SMA), and vascular endothelial cells (CD31).

Keywords:

Cardiomyocyte

DFAT

Reversine

Vascular endothelial cells

VSMCs

Address: Budi Baktijasa Dharmadjati, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine Universitas Airlangga – Dr. Soetomo General Hospital Jl. Mayjend Prof. Dr Moestopo No 4-6, Surabaya, East Java 60285, Indonesia, e-mail: budi.baktijasa@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2022.033

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Between 2010 and 2030, the prevalence rate is expected to climb by 10%.¹ CVD is also the major cause of morbidity and mortality in Indonesia, accounting for one third of all deaths,² and estimated to cause more than 470 000 deaths annually.³ Advances in therapeutic modalities for patients after acute myocardial infarction (AMI) have led to a reduction in early mortality. Despite that, this approach still cannot prevent interstitial, vascular, and cardiac cell death. Recently, there has been a new understanding that regenerative processes can also occur in the myocardium. The use of stem cells has begun to be developed as a promising therapeutic approach with high expectations to regenerate the function of the infarcted myocardium and repair injured endothelial cells.^{4–7} Besides embryonic stem cells (ESCs), adult stem cells (ASCs) are one of the two multipotent stem cells, that can be obtained from many organs.⁸ Adipose tissue (AT) is an ASC that contains more stem cells than other tissues and may be obtained through a less invasive surgical process.⁹ Previous *in vitro* experiments have revealed that mature AT can be converted into multipotent stem cells.¹⁰ The “ceiling culture” approach is used to create adipocyte-derived cell lines, also known as dedifferentiated fat cells (DFAT). DFAT cells have a fibroblast-like appearance and possess the properties of multilineage precursor cells.¹¹ It has been shown that DFAT cells can differentiate into some important cardiovascular component, such as vascular smooth muscle cells (VSMCs), identified by smoothelin and alpha-SMA expression,¹² vascular endothelial cell (EC) marked by CD31 expression, and cardiomyocyte (CM) marked by cardiac troponin T (cTnT) in immunocytochemical analysis.¹³ All of the components are necessary for circulatory regeneration and myocardial contractility improvement.¹⁴ Reversine is a 2,6-disubstituted purine derivative which not only inhibits the human adenosine A3 receptor, non-muscle myosin II heavy chain, mitogen activated protein kinase-1 (MEK1), and Aurora B kinase, but also induces the differentiation of myogenic competence cells into multipotent mesenchymal progenitor cells and the differentiation of mouse macrophages into mesenchymal progenitor-like cells.^{15,16} Currently, there is no research concerning the effect of reversine on increasing the plasticity of DFAT cells into cardiac derived cells in the form of VSMCs, CM, and EC. Our study aimed to analyze the association between reversine and increased plasticity of DFAT into cardiac derivative cells.

Methodology

This study is an exploratory experimental study (*in vitro*) with a cross-sectional design that aims to analyze whether the administration of reversine will increase the plasticity of DFAT cells, which differentiate into vascular EC, CM, and VSMCs characterized by the expression of CD31, cTnT, and Alpha-SMA markers, respectively. All information that may disclose the subjects' identities has been removed. This study's sample population was DFAT cells cultured from abdominal subcutaneous adipose tissue of

a healthy human subject. The DFAT cells are then separated into four groups where each group will be added with experimental variables: control (without reversine), 10 nM reversine, 20 nM reversine, and 40 nM reversine. The sample size in each group was eight samples DFAT cells replication, calculated using Higgins and Klinbaum formula.¹⁷ The study outcome was quantitative differentiation of cardiomyocytes (marked by cTnT expression), VSMCs (marked by alpha-SMA expression), and vascular endothelial cells (marked by CD31 expression) from each reversine dose group compared to control group.

Statement of ethics

The research is carried out at the Center for Research and Development of Stem Cells, Institute of Tropical Diseases (ITD), Universitas Airlangga from July 2021 to March 2022. The Institutional Ethics Committee of Dr. Soetomo General Hospital approved our study protocol (53/EC/KEPK/FKUA/2022). Informed consent for adipose tissue sampling procedures and participation in research studies was obtained from all patients.

Sample collection and culture isolation

For sample collection, mature adipocyte tissue was obtained from loose subcutaneous tissue through a laparotomy procedure with an estimated weight of 10 grams, stored in 50 mL conical tube and ice at -70°C of Celsius. Then 1–2 grams of adipocyte tissue was washed with 5 mL PBS once in a 50 mL tube. The next step is DFAT cell culture and adipocyte isolation with insert culture.¹⁸ One gram of mature adipocyte tissue was mashed, and 0.1% collagenase type I solution was added, then filtered through a nylon filter (100 μm) and centrifuged for 3 minutes. Then the supernatant was taken, rinsed three times with αMEM solution. A total of 30–50 μL of adipocytes obtained from the creamy top layer were then transferred into six well plates filtered with 70 μL and incubated for five days in a culture medium. The DFAT cell will sink to the bottom of the dish and be picked up. It takes 5×10^4 adipocytes (less than 100 mg adipose tissue) to obtain an adequate quantity of DFAT cells. The expression of mesenchymal stem cells markers, such as CD90+, CD105+, CD34–, and CD45–, was assessed using an immunocytochemical method (immunofluorescence indirect) to determine cell morphologies. DFAT cells were harvested, fixed using methanol, and after 15 minutes was added with anti-CD90, anti-CD45, anti-CD34 and anti-CD45 reagents. Then the mixture were washed with PBS solution, dropped on object glass, and then evaluated using fluorescence microscopy. Furthermore, DFAT cells were induced on differentiation media of VSMCs, CM, and EC. Good quality DFAT cells were cultured on special media for differentiation of VSMCs, namely $\alpha\text{-MEM}$, differentiation of CM, namely StemCellDiff (Stemcell, USA), and differentiation of EC, namely CSTI-303MSC (Cell Science & Technology Institute, Miyagi, Japan). Each differentiation medium consists of 3 parts: differentiation medium A, differentiation medium B, and maintenance medium. The last stage was the assessment of the expression of $\alpha\text{-SMA}$ (marker for VSMCs), cTnT (marker for CM), and CD31 (marker for EC). Assessment of the expression of each marker in ADSC/DFAT culture results was carried out after ADSC and DFAT cells were exposed to differentiation

medium on days 7 and 21 for α -SMA expression, day 7, 14, and 21 for cTnT expression, and days 6 and 8 for CD31 expression. The differentiation medium was changed daily according to the protocol until the final target day of observation was reached. A fluorescent microscope was used to examine the presence of antibody and antigen binding on the cell's surface and inside.

Statistical analysis

The SPSS 25.0 software was used to analyze the data (IBM Corp., Armonk, New York). The mean SD was used to present continuous data. We used the Saphiro Wilk test to determine the data distribution normality. The primary goal of this study is to see if there is a difference in the number of cardiomyocytes (marked by cTnT expression), VSCMs (marked by alpha-SMA expression), and vascular endothelial cells (marked by CD31 expression) from each reversine dose group compared to the control group, using an ANOVA comparison test followed by Tukey post-hoc analysis for normally distributed data, and a Kruskal-Wallis comparison test followed by Mann-Whitney for undistributed data.

Results

Descriptive result

The sample donor characteristic was a healthy 32-year-old human female donors with normal blood profiles, no history of diabetes, hypertension, CAD, malignancy, and were not obese. Subcutaneous abdominoplasty was used to harvest the adipose tissue and further processed. The following is a descriptive calculation of the expression variables for VSMCs, CM, and EC markers in the control group and the reversine group, namely reversine 10 nM, reversine 20 nM, and reversine 40 nM (Table 1).

From Table 1, it can be seen that the highest average quantity of cTnT and alpha-SMA expression in group 1 (reversine 10 nM) was 9.00 ± 1.03 and 30.18 ± 8.22 , respectively, while the lowest was in the control group, with 7.04 ± 1.07 and 15.23 ± 3.67 , respectively. Meanwhile, the highest CD31 expression quantity was found in group 2 (reversine 20 nM), with 41.35 ± 10.96 , and the lowest was in the control group 11.23 ± 7.08 . Normality test was carried out using the Shapiro-Wilk test. All three variables has a normal distribution. ($p = 0.134, 0.062, 0.083$, respectively).

Effect of reversine dose on alpha-SMA, cTnT, and CD31 expression of DFAT cells

For VSMCs differentiation, ANOVA analysis showed that there are significant differences in the expression of

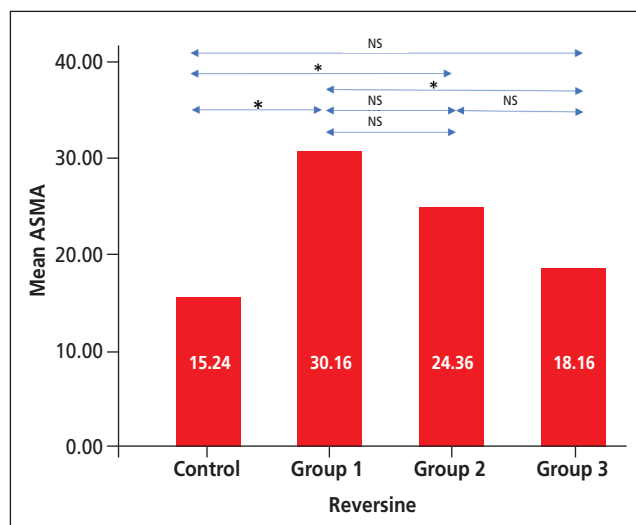


Fig. 1 – Differences in the mean expression of the VSMC marker (α -SMA [ASMA]) based on the reversine dose group (control group, group 1 (10 nM), group 2 (20 nM), group 3 (40 nM). P value < 0.05 (*) was considered statistically significant, NS – non significant.

α -SMA in each group of DFAT cells receiving various doses of reversine ($p < 0.001$) (Table 2).

From the Tukey test which is a post-hoc analysis of the ANOVA test, it was found that only the reversine dose 10 nM group and the reversine dose 20 nM group resulted in a significant increase in α -SMA expression compared to the control group (30.18 ± 8.22 vs. 15.23 ± 3.67 ; $p = 0.028$) and (24.35 ± 2.80 vs. 15.23 ± 3.67 ; $p < 0.001$), respectively. It was also found that α -SMA expression was significantly lower in Reversine 40 nM group compared to Reversine 10 nM group ($p < 0.001$) (Fig. 1).

For CM differentiation, from the Table 2, it was known from ANOVA analysis that there are significant differences in cTnT expression in each group of DFAT cells receiving various doses of reversine ($p < 0.001$). From Tukey post-hoc analysis, significant difference was only found between the reversine 10 nM group and control group (9.00 ± 1.03 vs. 7.05 ± 1.07 ; $p = 0.002$). Meanwhile, no statistical difference was found between other groups, however, the data showed the trend of increasing cTnT expression from reversine 10 nM group to reversine 20 nM group, and then decreasing in 40 nM group (Fig. 2).

For EC differentiation, it was found that there was a significant difference of CD31 expression in each group of DFAT cells that received various doses of reversine. From the Tukey post-hoc analysis, it was found that the Reversine dose 10 nM group and the Reversine dose 20

Table 1 – Descriptive result of cardiac derived cells marker by reversine dose group

Variable	N (replication)	Total		Control		Group 1 Reversine 10 nM		Group 2 Reversine 20 nM		Group 3 Reversine 40 nM	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
cTnT	8	7.99	1.16	7.04	1.07	9.00	1.03	8.17	0.55	7.74	1.10
α -SMA	8	21.98	7.48	15.23	3.67	30.18	8.22	24.35	2.80	18.16	2.65
CD31	8	24.57	13.96	11.23	7.08	24.66	10.19	41.35	10.96	16.12	5.06

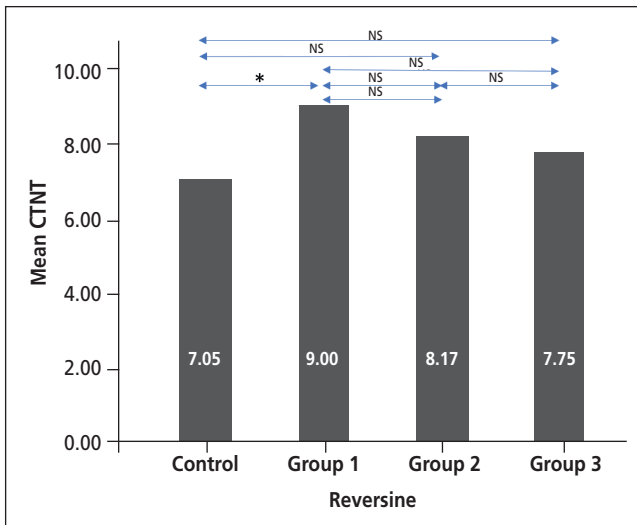


Fig. 2. Differences in the mean expression of the cardiomyocyte marker (cTnT) based on the reversine dose group (control group, group 1 [10 nM], group 2 [20 nM], group 3 [40 nM]). *P* value <0.05 (*) was considered statistically significant. NS – non significant.

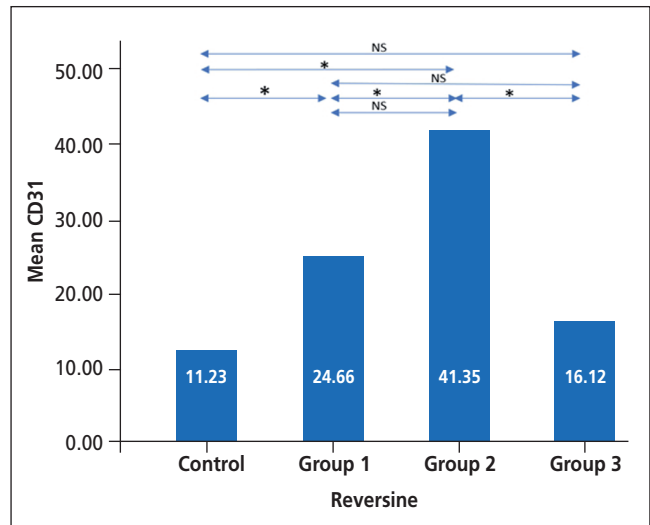


Fig. 3 – Differences in the mean expression of the vascular endothelial cell marker (CD31) based on the reversine dose group (control group, group 1 [10 nM], group 2 [20 nM], group 3 [40 nM]). *P* value <0.05 (*) was considered statistically significant, NS – non significant.

nM group resulted in a significant increase in CD31 expression compared to the control group (24.66 ± 10.19 vs 11.23 ± 7.08 ; $p = 0.028$) and (41.35 ± 10.96 vs 11.23 ± 7.08 ; $p < 0.001$), respectively. There was also significant increase in CD31 expression from reversine 10 nM group to reversine 20 nM group ($p = 0.01$), and then decrease CD31 expression from reversine 20 nM group to reversine 40 nM group ($p < 0.001$) (Fig. 3).

Discussion

The advantages of DFAT over ASCs that they were detected earlier ($\pm$ on 5th day) with a larger number of cells, easier access, and isolation method, homogeneity, and lower immunogenicity after transplantation.^{19,20} Previous research has demonstrated that DFAT cells may transdifferentiate into chondrocytes, osteoblasts, smooth muscle cells, ske-

Table 2 – Difference in expression of VSMC markers (α -SMA), cardiomyocyte markers (cTnT), and EC markers (CD31) based on reversine dosage group

Variable	ANOVA <i>p</i> -value	Description	Post-hoc test		Tukey <i>p</i> -value	Significant difference
α -SMA	0.000	There is a significant difference between groups	Control	Group 1 (10 nM)	0.028	Yes
			Control	Group 2 (20 nM)	0.000	Yes
			Control	Group 3 (40 nM)	0.279	No
			Group 1 (10 nM)	Group 2 (20 nM)	0.109	No
			Group 2 (20 nM)	Group 3 (40 nM)	0.105	No
			Group 1 (10 nM)	Group 3 (40 nM)	0.000	Yes
cTnT	0.000	There is a significant difference between groups	Control	Group 1 (10 nM)	0.002	Yes
			Control	Group 2 (20 nM)	0.077	No
			Control	Group 3 (40 nM)	0.279	No
			Group 1 (10 nM)	Group 2 (20 nM)	0.092	No
			Group 2 (20 nM)	Group 3 (40 nM)	0.105	No
			Group 1 (10 nM)	Group 3 (40 nM)	0.253	No
CD31	0.000	There is a significant difference between groups	Control	Group 1 (10 nM)	0.028	Yes
			Control	Group 2 (20 nM)	0.000	Yes
			Control	Group 3 (40 nM)	0.279	No
			Group 1 (10 nM)	Group 2 (20 nM)	0.010	Yes
			Group 2 (20 nM)	Group 3 (40 nM)	0.000	Yes
			Group 1 (10 nM)	Group 3 (40 nM)	0.105	No

letal myocytes, cardiomyocytes, vascular smooth muscle cells, and vascular endothelial cells in vitro or in vivo given the right growing conditions.¹¹ Similar as our study, previous study also indicated the use of specific marker of α -SMA for VSMCs, cTnT for CM, and CD31 for EC.^{12,13} The use of cardiac derived cells from DFAT is thought to have potential benefit for treatment for cardiovascular disease, for example, treatment with VSMCs and their progenitors has been shown to induce neovascularization, wound healing, and improve myocardial contractility.¹⁴ In another study, transplanted DFAT cells aggregated in the infarcted myocardium at 8 weeks following cell transplantation, produced cardiac actin sarcomer, and significantly (p 0.05) enhanced capillary density in the infarcted region as compared to the hearts of the injected salt control mice.²¹

However, no prior research has looked at the possibility of increasing the plasticity of DFAT differentiation into cardiac-derived cells. Our finding was the first that prove that reversine can increase the plasticity of human DFAT cells into cardiac derived cells in the form of cardiomyocytes (cTnT), VSMCs (alpha-SMA), and vascular endothelial cells (CD31). Previous studies have only shown that reversine have the capacity to induce differentiation in other tissue. Reversine, an adenosine A3 receptor antagonist, has been shown to stimulate the differentiation of myogenic competence cells into multipotent mesenchymal progenitor cells. It was also discovered to cause myoblasts to differentiate and become multipotent progenitor cells.¹⁵ Another study showed that reversine can drive the development of lineage-bound mouse myoblasts into multipotent progenitor cells that can differentiate into osteoblasts or adipocytes under the right circumstances.²² Thus, our finding add important knowledge of the benefit and capability of reversine to induce differentiation of human DFAT into cardiac derived cells, which can be usefull for further research and treatment for cardiovascular disease with stem cell approach.

This is inline with previous evidence that showed the benefit of reversine. Soltani et al. showed that treatment with very low concentrations of reversine promotes differentiation of DFAT cells.²³ Hiruma et al. also proved that dedifferentiated DFAT cells quantity were two to three times larger than cells that did not acquire reversine.

One of the possible effects of reversine in increasing the plasticity of DFAT cells is through the role of aurora B kinase. Previous research has found that polyploidy is caused by reversal-dependent interference with aurora B kinase activity, which is involved in a variety of processes such as mitotic chromosomal segregation, spindle checkpoint function, cytokinesis, and histone H3 phosphorylation.²⁴ Reversine treatment affects a network of genes that control cellular assembly and organization, DNA replication, recombination, and repair, cell-to-cell signaling, tissue morphology, as well as molecular transport and small molecular biochemistry, as demonstrated by Sabbattini et al. during postmitotic cell differentiation of MSCs.²⁵ Because of that, administration of reversine at its optimal dose might induce DFAT cells into a differentiated state and acquire characteristics such as mesenchymal stem cells possessing pluripotency through pathways dependent on chromatin remodeling, growth cycle arrest, and cell cycle regulation.

Our result showed that the effect of reversine in increase DFAT differentiation capability into cardiac derived cells was dose dependent effect, meaning the result was only statistically significant for spesific doses of reversine compared to control group without reversine added.

For VSMC differentiation, the significant reversine dose to increase α -SMA expression from DFAT cells in our study was on 10 nM and 20 nM. Some studies also support the possible mechanism of this result. Li et al. showed that in the process of vasculogenesis of VSMCs, the role of reversine initiated by Sonic Hedgehog (SHH) and WNT in the dedifferentiation process.²⁶ Another study showed that the fibroblast marker HSP47 progressively disappeared after reversine administration, supporting the possibility of differentiation into reversine-induced VSMCs.²⁷

For CM differentiation, the significant reversine dose to increase cTnT expression from DFAT cells in our study was only on 10 nM. No previous study has shown that reversine is able to induce the differentiation of DFAT cells into CM cells. However, almost similar to our finding, Soltani et al. have proved that reversine increases the plasticity of mesenchymal stem cells in triggering the cardiomyocyte dedifferentiation process through cTnT expression.²³ There is a hypothesis that reversine's ability to induce differentiation is through the MEK/ER signaling pathway. This pathway has been shown to control many cellular processes, such as, metabolism, motility, cell proliferation, survival, apoptosis, in addition to stem cell dedifferentiation.²⁸

For EC differentiation, the significant reversine dose to increase CD31 expression from DFAT cells in our study was on 10 nM and 20 nM. This result is the first to prove that reversine is capable of inducing of DFAT differentiation into EC cells. The mechanism is not yet clearly understood, however there is a possible role of angiogenic factor genes involved. Previous experimental study conducted culture of vascular endothelial cells and DFAT cells. The expression of HGF, FGF-2, and Ang1 genes in DFAT cells was significantly higher in co-cultured with vascular endothelial cells compared to controls.¹³

Our result also showed that the the three cardiac derived cells showed the same differentiation expression pattern after given reversine in various doses, that is increasing expression from control to dose 10 nM and to dose 20 nM reversine (small dose), and then decreasing at dose 40 nM reversine (large dose), with statistically significant in cTnT and CD31 expression. This shows that high doses of rerversine actually reduce the expression of cTnT, alpha SMA, and CD31 which indicates a different failure of the differentiation process compared to the control group. This is in line with some previous studies. Yu Guo et al. showed that reversine can provoke cell cycle arrest, ROS accumulation, and mitochondrial dysfunction in DFAT cells triggering the apoptotic process.²⁹ It was also stated that reversine can induce apoptosis of DFAT cells through the mitochondrial-mediated intrinsic pathway, which has shown similar effects in all types of mesenchymal cells.³⁰ This indicates that toxic dose of reversine induces cell cycle termination and promotes cell apoptosis of DFAT differentiation.

Conclusion

In conclusion, this study proves for the first time that there is a relationship between reversine and increased plasticity of human DFAT cells into cardiac-derived cells in the form of VSMCs characterized by the expression of α -SMA markers, CM characterized by the expression of cTnT markers, and EC characterized by the expression of the CD31 marker. The effect of reversine on differentiation of DFAT found in our study is biphasic, where it increases more expression of cardiac-derived cells in dose dependent effect on small dose (10 nM and/or 20 nM), and decrease expression in higher dose (40 nM). Further research is needed regarding the optimal dose of reversine and optimal passage for differentiation of DFAT cells into VSMCs, CM, and EC with a larger number of samples and replication, before being applied in in vivo assays. Cell physiology and interindividual and intraindividual variability in measurements need to be considered as confounders of the validity and reliability of the data.

Conflict of interest

The authors declare there is no conflict of interest.

Funding

None to declare.

Author contributions

MFR and BBD designed the study; MFR, YHO, and BBD accumulated the data; MFR, YHO, BBD and REI drafted the manuscript.

References

- Vasan RS, Benjamin EJ. The future of cardiovascular epidemiology. *Circulation* 2016;133:2626–2633.
- World Health Organization, NCDs Country Profiles 2018 WHO (2018) 224.
- Hussain MA, Al Mamun A, Peters SA, et al. The Burden of Cardiovascular Disease Attributable to Major Modifiable Risk Factors in Indonesia. *J Epidemiol* 2016;26:515–521.
- Xu Q. The impact of progenitor cells in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:94–101.
- Menasche P. Cell-based therapy for heart disease: A clinically oriented perspective. *Mol Ther* 2009;17:758–766.
- Chagastelles PC, Nardi NB. Biology of stem cells: An overview. *Kidney Int. Suppl* 2011;1:63–67.
- Wollert KC, Drexler H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease: a critical appraisal. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:204–215.
- Doepfner TR, Hermann DM. Stem cell-based treatments against stroke: Observations from human proof-of-concept studies and considerations regarding clinical applicability. *Front Cell Neurosci* 2014;8:357.
- Poloni A, Maurizi G, Leoni P, et al. Human dedifferentiated adipocytes show similar properties to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2012;30:965–974.
- Lessard J, Pelletier M, Biertho L, et al. Characterization of dedifferentiating human mature adipocytes from the visceral and subcutaneous fat compartments: fibroblast-activation protein alpha and dipeptidyl peptidase 4 as major components of matrix remodeling. *PLoS One* 2015;10:e0122065.
- Wei S, Duarte MS, Zan L, et al. Cellular and Molecular Implications of Mature Adipocyte Dedifferentiation. *J Genomics* 2013;1:5–12.
- Wanjare M, Kuo F, Gerecht S. Derivation and maturation of synthetic and contractile vascular smooth muscle cells from human pluripotent stem cells. *Cardiovasc Res* 2013;97:321–330.
- Watanabe H, Goto S, Kato R, et al. The neovascularization effect of dedifferentiated fat cells. *Sci Rep* 2020;10:9211.
- Ayoubi S, Sheikh SP, Eskildsen TV. Human induced pluripotent stemcell-derived vascular smooth muscle cells: Differentiation and therapeutic potential. *Cardiovasc Res* 2017;113:1282–1293.
- Lu YC, Lee YR, Der Liao J, et al. Reversine induced multinucleated cells, cell apoptosis and autophagy in human non-small cell lung cancer cells. *PLoS One* 2016;11:e0158587.
- Huang Y, Huang D, Weng J, et al. Effect of reversine on cell cycle, apoptosis, and activation of hepatic stellate cells. *Mol Cell Biochem* 2016;423:9–20.
- Higgins JE, Kleinbaum AP. Design trials, methodology for randomized clinical trials. USA: Family Health International.
- Jumabay M. Dedifferentiated fat cells: A cell source for regenerative medicine. *World J Stem Cells* 2015;7:1202–1214.
- Saler M, Calogno L, Botta L, et al. hASC and DFAT, multipotent stem cells for regenerative medicine: A comparison of their potential differentiation in vitro. *Int J Mol Sci* 2017;18:2699.
- Shah M, George RL, Evancho-Chapman MM, Zhang G. Current challenges in dedifferentiated fat cells research. *Organogenesis* 2016;12:119–127.
- Jumabay M, Matsumoto T, Yokoyama S, et al. Dedifferentiated fat cells convert to cardiomyocyte phenotype and repair infarcted cardiac tissue in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2009;47:565–575.
- Chen S, Zhang Q, Wu X, et al. Dedifferentiation of lineage-committed cells by a small molecule. *J Am Chem Soc* 2004;126:410–411.
- Soltani L, Rahmani HR, Daliri Joupari M, et al. Effects of Different Concentrations of Reversine on Plasticity of Mesenchymal Stem Cells. *Indian J Clin Biochem* 2020;35:188–196.
- Hiruma Y, Koch A, Dharadhar S, et al. Structural basis of reversine selectivity in inhibiting Mps1 more potently than aurora B kinase. *Proteins* 2016;84:1761–1766.
- Sabbattini P, Canzonetta C, Sjöberg M, et al. A novel role for the Aurora B kinase in epigenetic marking of silent chromatin in differentiated postmitotic cells. *EMBO J* 2007;26:4657–4669.
- Li C, Li M, Li S, et al. Progenitors of secondary crest myofibroblasts are developmentally committed in early lung mesoderm. *Stem Cells* 2015;33:999–1012.
- Anastasia L, Sampaioles M, Papini N, et al. Reversine-treated fibroblasts acquire myogenic competence in vitro and in regenerating skeletal muscle. *Cell Death Differ* 2006;13:2042–2051.
- Kolch W. Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:827–837.
- Guo Y, Zhu H, Li X, et al. Multiple functions of reversine on the biological characteristics of sheep fibroblasts. *Sci Rep* 2021;11:12365.
- Park YL, Ha SY, Park SY, et al. Reversine induces cell cycle arrest and apoptosis via upregulation of the Fas and DR5 signaling pathways in human colorectal cancer cells. *Int J Oncol* 2019;54:1875–1883.

Plicní embolie v Nemocnici Tábor: charakteristika souboru a výskyt plicní hypertenze v dlouhodobém sledování

(Pulmonary embolism in Tábor Hospital: analysis of cohort and prevalence of pulmonary hypertension in long-term follow-up)

Jan Kuchař^a, Rostislav Král^a, Pavel Jansa^b

^a Interní oddělení s kardiologickým zaměřením, Nemocnice Tábor

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 16. 3. 2022

Přijat: 17. 3. 2022

Dostupný online: 14. 11. 2022

Klíčová slova:

CTEPH

Plicní embolie

Plicní hypertenze

SOUHRN

Cíl: Analýza souboru nemocných s akutní plicní embolií hospitalizovaných v Nemocnici Tábor v letech 2016–2018 a analýza dat z kontrolní echokardiografie provedené s odstupem ke zhodnocení plicní hypertenze.

Metodika: Retrospektivně byl analyzován soubor nemocných v letech 2016–2018. Dále byla vyhledána následná echokardiografická vyšetření provedená v echokardiografické laboratoři Nemocnice Tábor. Retrospektivně byla zhodnocena echokardiografická pravděpodobnost přítomnosti plicní hypertenze na základě aktuálně platných doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní embolie. Na základě echokardiografických parametrů a další dostupné dokumentace byla zhodnocena etiologie plicní hypertenze.

Výsledky: Celkem bylo identifikováno 283 případů plicní embolie u 277 pacientů (145 případů u žen, 138 případů u mužů; odpovídá incidenci 91/100 000). Celkem 18 hospitalizací (6,4 %) skončilo úmrtím. Z propuštěných pacientů byla kontrolní echokardiografie s mediánem 185 dní po přijetí k hospitalizaci dostupná u 150 pacientů. Při hodnocení pravděpodobnosti plicní hypertenze na základě platných doporučení byla plicní hypertenze hodnocena jako „pravděpodobná“ u 23 nemocných a jako „možná“ u 33 nemocných. Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) byla prokázána u jednoho z nich, nemocný podstoupil endarterektomii plicnice. U dvou dalších nemocných byla CTEPH pravděpodobná (echokardiografický obraz možné plicní hypertenze a pozitivní ventilačně-perfuzní scan).

Závěr: Akutní plicní embolie je onemocněním s narůstající incidencí, ale relativně nízkou mortalitou. Persistující plicní hypertenze po akutní plicní embolii je relativně častá; prokázaná CTEPH je poměrně vzácná, nicméně léčitelná komplikace.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The aim was to analyse the cohort of pulmonary embolism patients treated at Tábor hospital in the years 2016–2018 and to assess the prevalence and aetiology of persisting pulmonary hypertension in long-term follow-up.

Methods: The cohort of pulmonary embolism cases was analysed retrospectively. Subsequent echocardiographic examinations, performed in Tábor Hospital, were identified. Probability of pulmonary hypertension was estimated according to the ESC guidelines. The aetiology of pulmonary hypertension was evaluated retrospectively based on echocardiographic and clinical parameters found in available documentation.

Results: Total 283 cases of pulmonary embolism in 277 patients were identified (145 female, 138 male). Total 18 cases (6.4%) resulted in death. Among discharged patients, follow-up echocardiography was available in 150 patients after a median of 185 days after admission. Signs of possible pulmonary hypertension were found in 33 patients, signs of probable pulmonary hypertension in 23 patients. One patient was diagnosed with CTEPH; later, he underwent pulmonary artery endarterectomy. The diagnosis of CTEPH was probable in two patients (pulmonary hypertension, positive ventilation perfusion scan).

Conclusions: The incidence of pulmonary embolism is increasing, but its mortality is relatively low. Persisting pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism is quite frequent, CTEPH is rare but potentially treatable complication.

Keywords:

CTEPH

Pulmonary embolism

Pulmonary hypertension

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Kuchař, Nemocnice Tábor, Kapitána Jaroše 2000, 390 03 Tábor, e-mail: kucharj@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.027

Úvod

Plicní embolie je závažným onemocněním nejen v akutní fázi, ale i v důsledku své chronické komplikace – chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH). Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC)¹ nově upravují postup při screeningu této chronické komplikace u pacientů po prodělané plicní embolii. Cílem naší práce bylo retrospektivně analyzovat soubor pacientů s plicní embolií, hospitalizovaných v Nemocnici Tábor v letech 2016–2018, a zhodnotit výskyt a etiologii perzistující plicní hypertenze a CTEPH v dlouhodobém sledování.

Materiál a metodika

Do studie byli zařazeni všichni nemocní, kteří byli hospitalizováni na Interním oddělení 1 či Interním oddělení 2 Nemocnice Tábor s datem přijetí od 1. 1. 2016 do 31. 12. 2018 a kteří měli jako primární diagnózu při propuštění uvedenu akutní plicní embolii. Data byla čerpána z elektronické dokumentace – z Nemocničního informačního systému Nemocnice Tábor. Anamnestické údaje byly převzaty z dokumentace, při hodnocení laboratorních a echokardiografických parametrů byla použita první dokumentovaná hodnota při dané hospitalizaci. Údaje o komorbiditách vycházely z osobní anamnézy nemocného.

Krevní tlak byl měřen tlakoměry OMRON M3 či M6. Troponin byl hodnocen pomocí Roche Troponin T high sensitive assay, za abnormální byly považovány hodnoty > 14 ng/l. D-dimer byl stanovován pomocí Siemens INNOVANCE, za abnormální hodnoty byly považovány $> 0,5$ mg/l FEU. Echokardiografické vyšetření bylo prováděno na přístrojích GE Vivid 7, Phillips Epiq 7C, Phillips Affiniti GI.

Stratifikace rizika byla provedena retrospektivně podle posledních guidelines ESC pro akutní plicní embolii. Vzhledem k tomu, že při sběru dat nebyly systematicky získávány údaje o všech plicních chorobách, ale pouze o chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) (eventuálně asthma bronchiale), nebylo vždy možné zpětně s naprostou jistotou kalkulovat skóre SPESI, které má jako jeden ze vstupních parametrů kardiopulmonální choroby. Nemocní, kteří s touto výhradou měli skóre 0 a neměli žádnou jinou rizikovou charakteristiku, byli zařazeni do kategorie „pravděpodobně nízké riziko“. Rovněž zpravidla nebyl stanovován poměr příčných rozměrů pravé a levé komory ve čtyřdutinové projekci; nemocní, kteří měli dilataci pravé komory, dle guidelines American Society of Echocardiography (ASE) a European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2015² byli považováni za pacienty se středním nebo vysokým rizikem (při zohlednění dalších klinických parametrů dle platných doporučení).

Z databáze Nemocničního informačního systému Nemocnice Tábor byly také čerpány informace o případném dalším sledování a úmrtí nemocných. Dále byla prohledána databáze echokardiografických vyšetření a byla identifikována následná echokardiografická vyšetření u nemocných v souboru. Pokud nemocný podstoupil více echokardiografických vyšetření po epizodě plicní embolie, bylo zhodnoceno první z nich a další byly zohledněny při interpretaci etiologie a v komentáři. Hodnocení echokardiografických známek plicní hypertenze (gradient

trikuspidální regurgitace a nepřímé známky) bylo provedeno retrospektivně v souladu s platnými doporučeními¹ na základě údajů, které byly při vyšetření k dispozici. Vzhledem k tomu, že zpravidla nebyl hodnocen poměr příčných rozměrů obou komor, bylo toto kritérium považováno za pozitivní, pokud byla pravá komora dilatována dle platných doporučení ASE/EACVI.

Hodnocení etiologie plicní hypertenze primárně vycházelo ze závěru komplexního vyšetření v centru pro plicní hypertenzi, pokud do něj byl nemocný odeslán a pokud byl závěr k dispozici. Pokud nebyl nemocný vyšetřen v centru pro plicní hypertenzi, bylo akceptováno hodnocení lékaře provádějícího echokardiografické vyšetření či ošetřujícího lékaře. Pokud ani to nebylo k dispozici, bylo zohledněno další vyšetření (např. vymizení plicní hypertenze u několika pacientů), případně další echokardiografické nálezy (systolická a diastolická funkce levé komory). Pokud nic z výše uvedeného nevedlo k objasnění etiologie plicní hypertenze, byla etiologie uzavřena jako nejasná.

Statistické zpracování

Statistická analýza byla provedena pomocí programu R-project verze 3.6.1. U spojitých proměnných je udán průměr, medián a směrodatná odchylka; u diskrétních proměnných je udán počet případů a procenta. Prediktory pravděpodobné či možné plicní hypertenze byly hodnoceny pomocí logistické regrese; opakovaná měření (v případě výskytu dvou epizod plicní embolie u jednoho nemocného v době sledování) vzhledem k velmi malému počtu těchto případů nebyla při statistickém zpracování zohledňována. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

Výsledky

Charakteristika souboru

Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1 a 2. Celkem bylo v daném období zaznamenáno 283 případů plicní embolie u 277 pacientů (145 případů u žen, 138 případů u mužů). Průměrný věk při diagnóze byl 65 let ($\pm 15,6$), medián 68 let. Při spádové oblasti cca 102 000 obyvatel okresu Tábor³ tento počet odpovídá roční incidenci zhruba 91/100 000. Celkem 174 pacientů byli nekuřáci (61 %), 46 byli aktivní kuřáci (16 %), 52 bývalí kuřáci (18 %).

Plicní embolii s vysokým rizikem mělo pět nemocných (1,8 %), se středním rizikem 171 nemocných (60,4 %), s nízkým či pravděpodobně nízkým rizikem 73 (25,8 %; v této kategorii ovšem často chyběly některé potřebné údaje, takže riziková stratifikace retrospektivně nemohla být provedena s naprostou jistotou); stupeň rizika nebylo možné retrospektivně vůbec stanovit u 34 nemocných. Podání trombolýzy bylo dokumentováno u deseti nemocných (3,5 %).

Sonografie žil dolních končetin byla provedena v 256 případech, z nich 66 % s pozitivním nálezem.

Přežívání

Za hospitalizace zemřelo 18 nemocných, tj. 6,4 %. Údaje o 90denním přežívání byly k dispozici u 235 nemocných

Tabulka 1 – Základní charakteristika

Parametr	Jednotka	Průměr	SD	Medián	Chybí
Věk	Rok	65,4	15,6	68,2	0
Hmotnost	kg	87,9	21,6	85	12
Výška	cm	170,6	12,4	172	12
BMI	kg/m ²	30,7	6,2	28,3	13
Troponin	ng/l	40,5	70	17	57
D-dimer	ng/l	7,9	9,8	5,3	70
PG _{max}	mm Hg	38,6	13,9	36	89

BMI – index tělesné hmotnosti; PG_{max} – maximální tlakový gradient; SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 2 – Klinické příznaky

	Ano	N	Ne	Ne (%)	Chybí	Chybí (%)
Dušnost	220	77,74	60	21,20	3	1,06
Bolesti na hrudi	116	40,99	164	57,95	3	1,06
Kašel	53	18,73	227	80,21	3	1,06
Hemoptýza	10	3,53	270	95,41	3	1,06
Synkopa	20	7,07	261	92,23	2	0,71

Tabulka 3 – Odhadovaná etiologie perzistující plicní hypertenze

Etiologie	Možná PH	Pravděpodobná PH
Prokázaná CTEPH	0	1
Suspektní CTEPH	2	0
PAH	0	1
EF LK < 40 %	2	2
Hraniční nález	5	2
Normalizace, regrese	5	3
Plicní choroba	1	2
HFPEF	3	1
RHC neg.	0	1
Nezjištěno	15	9

CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze; EF LK – ejekční frakce levé komory; HFPEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; PAH – plicní arteriální hypertenze; PH – plicní hypertenze; RHC – pravostranná srdeční katetrizace.

(84,8 %), přežívalo 91,8 % (95% interval spolehlivosti [CI] 88,6–95,2). Údaje o ročním přežívání (po první dokumentované hospitalizaci v době sledování) byly k dispozici u 188 nemocných (67,9 %), přežívalo 88,5 % (95% CI 84,7–92,5 %).

Plicní hypertenze

Kontrolní echokardiografie byla k dispozici u 150 nemocných (tj. 53 % propuštěných). Byla provedena s odstupem 21–1 491 dní od stanovení diagnózy akutní plicní embolie (medián 185 dní). Známký pravděpodobné plicní hypertenze byly zjištěny u 23 nemocných (15 % vyšetřených). Hemodynamické vyšetření s dostupným výsledkem bylo provedeno u tří nemocných. Diagnóza CTEPH byla sta-

novena u jednoho nemocného; ten následně podstoupil endarterektomii plicnice. U jednoho nemocného byla stanovena diagnóza plicní arteriální hypertenze a zahájena léčba sildenafilem. Jedna nemocná měla při katetrizačním vyšetření pouze hraniční tlak v plicnici. Dva nemocní měli těžkou plicní chorobu (CHOPN, plicní fibrózu); plicní hypertenze svou závažností byla hodnocena jako proporcionální. Dva nemocní měli významnou systolickou dysfunkci levé komory.

Nemocných se známkami možné plicní hypertenze bylo 33, tj. 22 %. U nemocných se známkami pouze možné plicní hypertenze byl nejčastěji přítomen hraniční nález gradientu trikuspidální regurgitace; tyto nemocní nebyli dále dovyšetřováni.⁷ Dva nemocní měli nálež možné plicní hypertenze a pozitivní ventilačně-perfuzní scan; je suspektní, že se jednalo o CTEPH. Dva nemocní měli významnou systolickou dysfunkci levé komory, dva nemocní plicní chorobu (CHOPN, plicní fibrózu), která by mohla případnou plicní hypertenzi vysvětlovat. V této skupině u řady nemocných chyběla data, která by umožňovala odhadnout etiologii plicní hypertenze (tabulka 3).

Prediktory výskytu pravděpodobné či možné perzistující plicní hypertenze byly hodnoceny pomocí logistické regrese. Jako prediktory perzistující plicní hypertenze byly identifikovány přítomnost desaturace při přijetí (OR 3,6; CI 1,167–12,48, $p = 0,03$), věk (OR za deset let 1,637, CI 1,258–2,203, $p = 0,0005$) a zejména echokardiograficky odhadovaný tlak v plicnici při hospitalizaci pro akutní plicní embolii (OR za 1 mm Hg 1,056, CI 1,026–1,091, $p < 0,0005$). Do multivariální analýzy byly zařazeny všechny statisticky významné prediktory. V multivariální analýze vyšel jako jediný signifikantní prediktor známek možné či pravděpodobné plicní hypertenze na kontrole echokardiograficky odhadovaný tlak v plicnici při hospitalizaci pro akutní plicní embolii.

Diskuse

Charakteristika našeho souboru nemocných s akutní plicní embolií se zásadně neliší od dat publikovaných ve světové literatuře. V porovnání s recentně publikovaným souborem z Nemocnice Písek⁴ byly základní charakteristiky nemocných i hospitalizační mortalita pacientů s plicní embolií srovnatelné; odhadovaná roční incidence plicní embolie na Tábořsku v letech 2016–2018 byla ovšem vyšší než na Písecku v letech 2010–2014 (okres Písek 62/100 000/rok; okres Tábor 91/100 000/rok). Nárůst incidence plicní embolie je popisován i ve světové literatuře.^{1,5} Ve srovnání s rozsáhlým německým souborem, založeným na datech pojišťoven,⁵ byla incidence plicní embolie srovnatelná (incidence v německém souboru 99/100 000/rok, v našem souboru 91/100 000/rok); nižší byla mortalita, nicméně pacienti v našem souboru měli méně komorbidit a byli mladší.

Zhruba třetina nemocných, kteří podstoupili echokardiografii v dalším sledování, měla známky možné či pravděpodobné plicní hypertenze. Podobné výsledky byly zjištěny například i v recentní práci z Polska,⁶ kde byl výskyt autory definované středně pravděpodobné plicní hypertenze 27 %, ale CTEPH mělo jen 25 % z nich. U řady nemocných lze i bez komplexního vyšetření v Centru pro plicní hypertenzi soudit na jinou etiologii plicní hypertenze než CTEPH (přítomnost významné systolické či diastolické dysfunkce levé komory, přítomnost závažnější plicní choroby). U osmi nemocných bylo dokumentováno vymizení plicní hypertenze při delší antikoagulaci; zejména se jednalo o nemocné, u nichž byla echokardiografie provedena poměrně časně (méně než tři měsíce).

Diagnóza CTEPH byla ovšem invazivně prokázána u jednoho z nemocných (pacient byl následně léčen endarterektomií plicnice); u dalších dvou nemocných byla diagnóza CTEPH pravděpodobná. To odpovídá kumulativní incidenci 2 % ze všech echokardiograficky vyšetřených; vzhledem k množství chybějících dat a absenci systematického vyšetřování nemocných může ovšem být incidence CTEPH v našem souboru podstatně vyšší.

Údaje o incidenci CTEPH po plicní embolii ve světové literatuře jsou značně rozdílné, pravděpodobně také v důsledku různých metodik, které byly použity. V metaanalýze Ende Verhaar byla incidence 0,56 % ze všech pacientů s PE a 3,2 % u přeživších pacientů.⁷ Coquoz a spol. zjistili kumulativní dvouletou incidenci 0,78 %.⁸ Nedávná práce z Polska našla incidenci CTEPH 5 %.⁶ V metaanalýze Zhanga⁹ byla celková incidence 3,13 % (2,11–4,63 %); Zhang zahrnul i čínské práce publikované v čínštině; v nich byla vyšší incidence CTEPH, nicméně rozdíl nebyl statisticky významný. Yu a spol. našli tříletou kumulativní incidenci CTEPH u nemocných po první epizodě plicní embolie dokonce 13,4 %, Boon a spol.¹¹ během dvou let 3,1 %.

Nemocný, u něž byla CTEPH prokázána, měl již na vstupním vyšetření CT angiografií (CTA) známky spíše chronického postižení. Někteří autoři doporučují zaměřit se již při vstupní CTA na přítomnost známek CTEPH a nemocné, kteří je vykazují, pečlivě sledovat.^{12,13}

Prediktorem perzistující plicní hypertenze byl výskyt plicní hypertenze již při vstupním vyšetření při epizodě akutní plicní embolie. Ke stanovení pravděpodobnosti

rozvoje CTEPH bylo navrženo i predikční skóre,¹⁴ které může být využito s velmi dobrou efektivitou k časnému stanovení diagnózy.¹¹

Límitem práce je retrospektivní uspořádání. V našem souboru byla indikace kontrolního echokardiografického vyšetření ponechána na ošetřujícím ambulantním lékaři (při výskytu symptomů) nebo na ošetřujícím lékaři za hospitalizace (riziko vzniku CTEPH). Při kontrolní echokardiografii byly zpravidla hodnoceny symptomy nemocného, nebyly nicméně systematicky dokumentovány, a proto při analýze souboru nemohou být zohledněny. Aktuální guidelines¹ doporučují provádět kontrolní echokardiografii pouze u symptomatických nemocných a nemocných se zvýšeným rizikem rozvoje CTEPH. Vyšetřování a léčba nemocných v našem souboru probíhaly v době před vydáním těchto doporučení.

Závěr

Akutní plicní embolie je při současném stavu diagnostiky a léčby chorobou s poměrně nízkou, ale nezanedbatelnou hospitalizační mortalitou. Přežívání nemocných po epizodě akutní plicní embolie je poměrně příznivé. Výskyt perzistující plicní hypertenze po epizodě akutní plicní embolie je relativně častý, ale CTEPH tvoří pravděpodobně jen menší část těchto případů. Vzhledem k tomu, že CTEPH je v současnosti dobře léčitelná několika léčebnými modalitami (endarterektomie plicnice, balonková angioplastika, farmakoterapie), je na diagnózu CTEPH nutno u symptomatických nemocných po plicní embolii pomýšlet a v případě výskytu známek pravděpodobné či možné plicní hypertenze, pro niž není jasné jiné vysvětlení, nemocného referovat ke komplexnímu vyšetření do jediného centra v ČR, které se léčbou CTEPH zabývá, tj. do centra při II. interní klinice VFN Praha.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla schválena příslušnou autoritou (Etickou komisí) Nemocnice Tábor a.s.

Informovaný souhlas

Nebyl vyžadován; šlo o retrospektivní, neintervennční studii.

Literatura

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1.e14–39.e14.

3. <https://www.czso.cz/csu/czso/pocet-obyvatel-v-obcich>. Navštíveno 13. 11. 2022.
4. Kodým M. Soubor pacientů s plicní embolií v Nemocnici Písek. *Cor Vasa* 2019;61:15–19.
5. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522–529.
6. Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Kurnicka K, et al. The post-pulmonary syndrome – results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2020;186:30–35.
7. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.
8. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018;51:1702505.
9. Zhang M, Wang N, Zhai Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis* 2018;10:4751–4763.
10. Yu Y, Yang L, Zhang Y, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with diagnosis of pulmonary embolism for the first time in real world. *Clin Respir J* 2018;12:2551–2558.
11. Boon GJAM, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, et al. InShape II study group. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021;76:1002–1009.
12. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2018;16:1040–1051.
13. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:731–738.
14. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016;14:121–128.

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE?



Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®¹

Eliquis®
apixaban

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

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

Pharmaco-Mechanical Thrombectomy vs. Conventional Anticoagulant Management of Acute Lower Extremity Deep Vein Thrombosis – Long-Term Outcomes

Orhan Rodoplu^a, Ibrahim Erdinc^b, Cuneyd Ozturk^c

^a Atasehir Florence Nightingale Hospital, Cardiovascular Surgery Clinic, Istanbul, Turkey

^b Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Cardiovascular Surgery Clinic, Izmir, Turkey

^c Kadikoy Florence Nightingale Hospital, Cardiovascular Surgery Clinic, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 1. 6. 2022

Revised: 22. 7. 2022

Accepted: 27. 7. 2022

Available online: 5. 12. 2022

Klíčová slova:

Antikoagulační léčba

Farmakomechanická terapie

(pharmaco-mechanical therapy, PMT)

Hluboká žilní trombóza (deep vein thrombosis, DVT)

Posttrombotický syndrom (PTS)

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie bylo zjistit dlouhodobé výsledky farmakomechanické trombektomie a srovnat její účinnost a bezpečnost s antikoagulací v kombinaci s kompresivními punčochami u pacientů s proximální hlubokou žilní trombózou dolních končetin.

Metody: Retrospektivně byly analyzovány údaje celkem 228 pacientů, kteří se v období mezi lednem 2013 a lednem 2020 dostavili na ambulanci s akutní hlubokou žilní trombózou dolních končetin. Do skupiny s farmakomechanickou trombektomií a následnou antikoagulací (skupina 1) bylo zařazeno 112 pacientů, přičemž ve skupině s klasickou antikoagulací v kombinaci s použitím kompresivních punčoch (skupina 2) bylo 116 pacientů.

Výsledky: Po šestiměsíčním sledování nebyl ve výskytu posttrombotického syndromu hodnoceného skórovacím systémem Villalta Scores zaznamenán statisticky významný rozdíl. Po 12, 24 a 36 měsících sledování však byla incidence posttrombotického syndromu ve skupině 1 nižší než ve skupině 2 (21,4 %; resp. 30,3 % a 36,6 % vs. 33,6 %, resp. 53,4 % a 61,2 %). Po 36 měsících byla rekanalizace nedostatečná u 41 ze 112 pacientů ve skupině 1 a u 71 ze 116 pacientů ve skupině 2, což odpovídalo snížení absolutního rizika o 25,6 % (95% CI 9,2–37,5 %; $p = 0,001$). Mezi 6. až 36. měsícem sledování došlo k recidivě trombózy statisticky významně častěji ve skupině 2 než ve skupině 1 (18,9 % vs. 7,1 %; $p = 0,002$).

Závěr: Výsledky naší studie prokázaly, že farmakomechanická trombektomie představuje bezpečný a účinný způsob léčby akutní hluboké žilní trombózy dolních končetin. Ve srovnání s antikoagulací v kombinaci s použitím kompresivních punčoch byla farmakomechanická trombektomie v dlouhodobém sledování spojena s nižší incidencí posttrombotického syndromu a nižší recidivou žilní trombózy.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate the long-term effects of pharmaco-mechanical thrombectomy and compare its efficiency and safety against anticoagulation together with the use of compression stockings in patients with proximal deep vein thrombosis of the lower extremity.

Methods: A total of 228 patients, between January 2013 and January 2020, who presented to the clinic with acute deep vein thrombosis of the lower extremity were investigated retrospectively. There were 112 patients in the anticoagulation following pharmacomechanical thrombectomy group (Group 1) and 116 patients in the conventional anticoagulation with compression stockings group (Group 2).

Results: There was no significant difference in the post-thrombotic syndrome occurrence assessed with Villalta Scores at 6-month follow-up. However; at 12-, 24- and 36-month follow-up, the incidence of the post-thrombotic syndrome was lower in the Group 1 compared to Group 2 (21.4%, 30.3%, 36.6% vs. 33.6%, 53.4%, 61.2%). Insufficient recanalization was present in 41 of 112 patients at 36 months in the Group 1, and in 71 of 116 patients in Group 2 at 36 months; correlating to an absolute risk reduction of 25.6% (95% CI 9.2–37.5; $p = 0.001$). The recurrent thrombosis rates in the Group 2 were significantly higher than Group 1 (18.9% vs 7.1%; $p = 0.002$) in the 6- to 36-month follow-up.

Conclusion: The results of our study demonstrated that pharmacomechanical thrombectomy is a safe and effective treatment modality in case of lower extremity acute deep vein thrombosis. It has been associated with reduced post-thrombotic syndrome and recurrent venous thrombosis rates in the long-term follow-up when compared with the anticoagulation and compression stockings.

Keywords:

Anticoagulant therapy

Deep vein thrombosis (DVT)

Pharmaco-mechanical therapy (PMT)

Post-thrombotic syndrome (PTS)

Address: Dr. Orhan Rodoplu, Atasehir Florence Nightingale Hospital, Cardiovascular Surgery Clinic, Kucukbakkalkoy, Isiklar Caddesi, No:35/A, 34750 Atasehir, Istanbul, Turkey, e-mail: orhanrodoplu@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2022.088

Introduction

Deep vein thrombosis (DVT) is an important reason of mortality and morbidity in human life. Thromboembolism is associated with life and limb threatening complications such as pulmonary embolism, plegmasia cerulea dolens and plegmasia alba dolens.¹ It may also result in a clinical scenario with heavily disturbing effects on the patients' quality of life, known as post-thrombotic syndrome (PTS).¹ Post-thrombotic syndrome is a condition of chronic deep venous insufficiency, and it is characterized with extremity pain, swelling, venous claudication and skin ulcerations.^{1,2} Post-thrombotic syndrome is seen in at least one-third of the patients with acute DVT.³ It is costly for the health care system and associated with significant disability for the patients.

The conventional treatment of DVT consists of anticoagulation therapies; including low-molecular weight heparin, unfractionated heparin or fondaparinux bridging followed by oral vitamin K antagonists for at least 3–6 months. New generation oral anticoagulants: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban are becoming more popular choice of anticoagulation with promising safety and efficiency studies in case of acute DVT since they do not require repeated blood analysis, and therefore provide easier and safer patient compliance and follow up. Even though, anticoagulation is effective in terms of prevention of pulmonary emboli (PE) and thrombus extension, their effect on the clot lysis is minimal regardless of the type of anticoagulation.⁴ As a result; anticoagulation alone, or with compression stockings may have limited effect on the venous obstruction, venous scarring and PTS formation following acute DVT.^{5–8} Therefore, the “open vein concept”, meaning early restoration of the venous patency and venous valvular preservation, has been endorsed in the late studies.^{7,9}

Interventional approaches to sustain an “open vein” could potentially reduce the treatment time and decrease overall health care costs related to the formation of PTS. Since PTS is associated with the proximal venous obstructions, these interventional techniques provide the greatest benefits for patients with acute presentation of extensive proximal DVT, decreasing the risk of PTS formation and/or the severity of PTS if they ever occur.^{4,10} In addition, they play an important role in cases with acute limb threatening conditions due to venous occlusions or severe DVT symptoms.

The pharmacomechanical thrombectomy (PMT) is a combinatory approach which consists of mechanical breakdown of the blood clot and catheter directed thrombolysis, aiming to restore early venous patency. Although adverse outcomes are rare in interventional approaches against DVT, a potential devastating outcome is intracranial bleeding. The objective of the PMT combination is to enlarge the surface area of the thrombus by mechanical clot disintegration, and to increase the effectivity of fibrinolytic infusion even in low doses; thereby minimizing the risk of bleeding while effectively reducing the risk of PTS.^{11–14}

In the current research we aimed to evaluate the safety and the effectivity of PMT and compare the results with conventional DVT treatment with anticoagulant therapy combined with compression stockings.

Patients and methods

The cohort included 228 patients who presented to the clinic with the symptoms of acute (<14 days) proximal deep-vein thrombosis between January 2013 and January 2020. Patients were investigated retrospectively. Patients were divided into two groups as receiving anticoagulation therapy together with pharmacomechanical thrombectomy (PMT) (Group 1, APMT group) and anticoagulation therapy with compression stockings (Group 2, ACS group) on admission. As the clinical experience in PMT increased, it became the more frequently preferred choice of treatment in latter cases when compared with the initial higher number of patients scheduled for conventional DVT treatment.

The primary goal of the study was to assess the safety and effectivity of the PMT by comparing the occurrence rate and the severity of post-thrombotic syndrome (PTS) among two groups, between 6 and 36 months of follow-up time, as well as estimating the major bleeding incidences and overall mortality. Ethical approval was not required due to the retrospective nature of the study.

Only proximally located acute DVT cases were enrolled in the study including: the common femoral vein, iliac vein or inferior caval vein (with or without other involved ipsilateral veins). Venous duplex ultrasonography (USG) was used for the diagnosis in all patients. The exclusion criteria were: being younger than 16 years or older than 75 years, pregnancy, symptoms persisting for more than 28 days, high bleeding risk, life-expectancy below 6 months due to active cancer, already existing post-thrombotic syndrome, or previous ipsilateral deep-vein thrombosis in the last 2 years.

Both groups received initial and long-term oral anticoagulation therapy which continued for at least six months. Subcutaneous low molecular weight heparin was administered to all patients in the ambulatory phase, then resumed with oral warfarin; aiming the international normalized ratio (INR) to be in the range between 2–3. In both groups above the knee, class II (30–40 mmHg pressure) compression stockings were prescribed and renewed in every 6 months. The patients who are treated with new generation anticoagulants are not included in the study. The anticoagulation treatment regimen was oral warfarin together with 100 mg acetylsalicylic acid.

In the APMT group, Cleaner thrombectomy device (Rex Medical, Fort Worth, US and Argon Medical Devices, Inc, Plano, US) was utilized. PMT device consists of an “S” shaped tip, rotating at a speed of 4,000 rpm. While gently disintegrating the blood clot, distal ports of the device located at the helical tip allow simultaneous tPA (tissue plasminogen activator) infusion directly into the fragmented thrombus.

Pharmacomechanical thrombectomy technique

The technique of PMT was described previously.¹⁰ A retrievable inferior vena cava (IVC) filter (option retrievable vena cava filter; Argon Medical Devices, Plano, Texas, US) was inserted through contralateral femoral or internal jugular vein access before the procedure in all patients. All of the procedures were performed with local anesthesia. A percutaneous 6-F sheath was placed into the popliteal

or posterior tibial vein under the ultrasonography. Unfractionated heparin (100 units/kg) was administered. The activation of the partial thromboplastin time was raised two- to threefold and activated clotting time reached 180–220 seconds. A 6-F Cleaner thrombectomy device was inserted via the introducer sheath. A recombinant form of tPA (alteplase; Actilyse; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Germany) was administered via the port side of the device. S-shaped wire was initiated firstly. Thrombolysis was applied for 2–5 minutes, then the device was turned off and withdrawn temporarily. The macerated thrombus and lytic particles were aspirated via the sheath. Following the step, venogram was performed to assess the treated area and the device was applied for repeated thrombolysis to the more proximal segments. The rate of the procedure was adjusted according to the patient's weight and the thrombus. Following the removal of the device, the last control venogram was performed. There was no hesitation about reintervention in the case that the thrombus removal was less than 50% of the thrombosed segment. CDT was considered only for patients with residual thrombosis following PMT as a complementary procedure. In these patients, if a residual thrombosis was revealed by the control venogram, 1 mg/h tPA was administered by a 4-F infusion catheter (Cragg McNamara valved infusion catheter; ev3, Irvine, California) for 24 hours. Percutaneous transluminal angioplasty was performed in the presence of an advanced stenosis or non-responding ilioacaval obstructions. Self-expanding stents were only considered for chronic cases and were performed in the follow-up as reinterventions. Large (16–18 mm in diameter) stents (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) were applied with 1–2 cm distance of stent joints in these cases.¹⁰

Periprocedural IVC filters are not necessarily used in PMT; however, retrievable filters are effective in preventing pulmonary embolism by capturing the thrombus. In our study, we did not observe severe complications associated with IVC filter and hence, our practice evolved to place temporary filters routinely.

After discharge from the hospital, follow-up visits were organized at the 1st, 3rd, 6th, 12th, 24th, and 36th months. Duplex ultrasonography examination was performed in each visit to evaluate the venous patency. Control venograms were performed at the 12th, 24th, and 36th months and patients were graded according to the thrombus extraction compared with their initial venography. Accordingly, Grade I lysis was defined as the thrombus resolution less than 50%, Grade II lysis was defined as 50–99% resolution and Grade III lysis was the complete (100%) thrombus resolution.

Patients in both groups were followed up in terms of thrombolysis, bleeding, occurrence of pulmonary emboli and DVT. From the 3rd month follow-up, the PTS was assessed per the Villalta scale:¹⁵ including five symptoms (pain, cramps, heaviness, pruritus, and paresthesia) and six objective signs (edema, skin induration, hyperpigmentation, venous ectasia, redness, and pain during calf compression). Each symptom or sign was rated as 0 (absent), 1 (mild), 2 (moderate), or 3 (severe). The points were then added to determine the total score. Scores of less than 5 indicated the absence of PTS, scores of 5–9 indicated mild

PTS, scores of 10–14 indicated moderate PTS, and scores greater than 15 or ulceration indicated severe PTS.¹⁵

Statistical analysis

All the statistical analyses were performed with SPSS 23.0 (IBM, Armonk, New York, US). Data are expressed as mean $\pm$ SD for continuous variables and as counts and percentages for categorical variables. Comparisons of clinical, angiographic, and procedural characteristics were performed with the Fisher exact test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated with univariate logistic regression. Variables with a p value ≤ 0.2 in the univariate model or known to be significantly associated were entered into a multivariate logistic regression model. The target vessel revascularization, primary and secondary patency rates during the follow-up were presented with Kaplan-Meier event-free survival curves. A value of $p < 0.05$ was described statistically significant.

Results

A total of 228 patients, 112 (64 men, 48 women) in APMT group and 116 (67 men, 49 women) in ACS group were retrieved from the computer database systems of the hospitals. Mean age was 51.12 ± 7.43 (range: 19–75) years. The mean duration of symptoms was 9.2 ± 1.4 days in APMT groups and 8.7 ± 0.6 days in the ACS group (range: 1–28 days). The mean amount of tPA use was 22.8 ± 10.4 mg (range: 12–45) in the APMT group. The lesions were on the left side in 54.5% (61/112) patients in the APMT group, and 56% (65/116) left side in the ACS group. All patients were followed from 30 days to 36 months after the treatment.

Demographic characteristics and risk factors for venous thrombosis did not differ between the groups. Ninety two patients (82.1%) in the APMT group and 102 patients (87.9%) in the ACS group had 1–7 days of symptoms, while the rest had 8–14 days of symptoms. Phlegmasia cerulea dolens was present in 6 patients (5.6%) in the APMT group; and 3 patients (2.6%) in the ACS group (Table 1). Iliofemoropopliteal thrombosis was noted in 62 patients (55.3%) in the APMT group; and in 67 patients (57.5%) in the ACS group (Table 2).

One hundred and four of the 112 patients were treated in a single session, and eight (7.1%) patients with residual thrombus required supplementary 24 hours catheter directed lytic infusion. All the procedures were completed with a 100% success rate and there were no complications regarding the PMT device. Prompt clinical improvement was observed in 107 patients (95.5%) in APMT group and in 52 (44.8%) patients in the ACS group. Limb salvage was attained in all nine patients from both groups, who were initially presented with phlegmasia cerulea dolens; however, the three patients who were from ACS group had longer hospital stay and a limited mobility. Two of the patients with non-responding chronic occlusions (1.7%) in the APMT group required additional stenting with self-expanding stents (Wall stent, Boston Scientific Inc., Galway, Ireland), performed in the follow-up as reintervention. No periprocedural deaths, symptomatic pulmonary

Table 1 – Demographic characteristics and risk factors of patients

Variables	PMT (n = 112)	ACST (n = 116)	p-value
Age (years)	58.4±25.5	57.6±26.2	0.569
Sex (male/female)	64/48	67/49	0.628
Duration of symptoms (days – mean)	9.2	8.7	0.425
DVT affected limbs			1.000
Left side	54.5% (61/112)	56% (65/116)	0.782
Right side	41.9% (47/112)	40.5% (47/116)	0.496
Bilateral	3.5% (4/112)	3.4% (4/116)	0.588
Acute DVT (1–7 days)	82.1% (92/112)	87.9% (102/116)	0.453
Acute DVT (8–14 days)	17.9% (20/112)	12.1% (14/116)	0.658
Phlegmasia cerulea dolens	5.4% (6/112)	2.6% (3/116)	0.156
Diabetes mellitus	14.2% (16/112)	12.9% (15/116)	0.589
Hypertension	8.9% (10/112)	7.8% (9/116)	0.635
Dislipidemia	9.8% (11/112)	10.3% (12/116)	0.854
Smoking	43.7% (49/112)	44.8% (52/116)	0.423
CAD	11.6% (13/112)	10.3% (12/116)	0.245
COPD	12.5% (14/112)	13.7% (16/116)	0.426
CHF	5.3% (6/112)	6% (7/116)	0.238
CRD	3.5% (4/112)	2.5% (3/116)	0.263
Symptoms			1.000
Limb swelling	96.4% (108/112)	90.5% (105/116)	0.362
Palpitation	25.8% (29/112)	26.7% (31/116)	0.586
Cramps	33.9% (38/112)	37% (43/116)	0.475
Heaviness	86.6% (97/112)	87.9% (102/116)	0.562
Leg pain	73.2% (82/112)	76.7% (89/116)	0.385
Venous ectasia	24.1% (27/112)	25.1% (29/116)	0.457
Transient risk factors for VTE			1.000
Trauma, previous 3 months	12.5% (14/112)	14.6% (17/116)	0.576
Orthopedic surgery, previous 3 months	10.7% (12/112)	12% (14/116)	0.459
Brain surgery, previous 3 months	3.5% (4/112)	4.3% (5/116)	0.586
Gynecologic surgery, previous 3 months	5.3% (5/112)	5.1% (6/116)	0.754
General surgery, previous 3 months	2.6% (3/112)	3.5% (4/116)	0.596
Short-term immobility	20.5% (23/112)	23.2% (27/116)	0.487
Infection, previous 3 months	1.7% (2/112)	2.5% (3/116)	0.569
Pregnancy, previous 3 months	4.4% (5/112)	5.1% (6/116)	0.788
Oral contraceptive use	3.5% (4/112)	4.3% (5/116)	0.985
Hormone replacement therapy	1.7% (2/112)	2.5% (3/116)	0.689
Permanent risk factors for VTE			1.000
Previous venous thrombosis	2.7% (3/112)	3.4% (4/116)	0.523
Cancer	10.7% (12/112)	12% (14/116)	0.649
Obesity	4.4% (5/112)	6% (7/116)	0.854
Behçet disease	7.1% (8/112)	8.6% (10/116)	0.682
Inflammatory bowel disease	1.7% (2/112)	1.7% (2/116)	0.546
Venous insufficiency (CEAP 0–4) diagnosed before VTE	11.6% (13/112)	12.9% (15/116)	0.422
First-degree relative venous disease	13.3% (15/112)	16.4% (19/116)	0.526
Genetic factors carrying for thrombophilia			1.000

Table 1 – Demographic characteristics and risk factors of patients

Variables	PMT (n = 112)	ACST (n = 116)	p-value
Factor V Leiden mutation			
Heterozygous F5 rs6025 polymorphism	23.2% (26/112)	21.5% (25/116)	0.256
Homozygous F5 rs6025 polymorphism	2.6% (3/112)	1.7% (2/116)	0.235
Protein C deficiency	20.5% (23/112)	22.4% (26/116)	0.563
Protein S deficiency	16.9% (19/112)	18.1% (21/116)	0.526
Lupus anticoagulant	4.4% (5/112)	2.5% (3/116)	0.496
Combined thrombophilia	14.2% (16/112)	15.5% (18/116)	0.624
No specific cause	1.7% (2/112)	1.7% (2/116)	0.322

ACST – anticoagulation-stocking treatment; CAD – coronary artery disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CRD – chronic renal disease; DVT – deep venous thrombosis; CHF – chronic heart failure; PMT – pharmacomechanical thrombectomy; VTE – venous thromboembolism.

Table 2 – Thrombi locations in lower extremity veins

Thrombosed veins	PMT (n = 112)	ACST (n = 116)	p-value
IVC/CIV/CFV	0.9% (1/112)	0.9% (1/116)	0.896
IVC/CIV/CFV/external veins	1.8% (2/112)	1.7% (2/116)	0.659
CIV/CFV	16.1% (18/112)	14.6% (17/116)	0.789
IVC/CFV/CIV	1.8% (2/112)	2.6% (3/116)	0.568
CFV/SFV	19.6% (22/112)	18.9% (22/116)	0.695
IVC/CIV/CFV/SFV/PV	4.5% (5/112)	3.4% (4/116)	0.579
CIV/CFV/SFV/PV	55.3% (62/112)	57.7% (67/116)	0.478

ACST – anticoagulation-stocking treatment; CFV – common femoral vein; CIV – common iliac vein; IVC – inferior vena cava; PMT – pharmacomechanical thrombectomy; PV – popliteal vein; SFV – superficial femoral vein.

Table 3 – PTS rates after treatment (short-term and long-term outcomes)

PTS rates	PMT (n = 112)	ACST (n = 116)	p-value
30 day	3.5% (4/112)	9.4% (11/116)	0.763
6 months	11.6% (13/112)	19.8% (23/116)	0.058
12 months	21.4% (24/112)	33.6% (39/116)	0.027
24 months	30.3% (34/112)	53.4% (62/116)	0.002
36 months	36.6% (41/112)	61.2% (71/116)	0.001

ACST – anticoagulation-stocking treatment; PMT – pharmacomechanical thrombectomy; PTS – post-thrombotic syndrome. Post-thrombotic syndrome (PTS) defined as Villalta score of 5 points or higher.

embolisms or major bleeding occurred in both groups during hospital stay.

There were no significant differences in the post-thrombotic syndrome (PTS) occurrence assessed with Villalta Scores at 6-month follow-up. However, at 12-, 24- and 36-month follow-up, the incidence of the PTS was lower in the APMT group when compared with the ACS group (21.4%, 30.3%, 36.6% vs 33.6%, 53.4%, 61.2%). Insufficient recanalization was present in 41 of 112 patients at 36 months in the APMT group, and in 71 of 116 patients in ACS group at 36 months; correlating to an absolute risk reduction of 25.6% (95% CI 9.2–37.5; $p = 0.001$) (Table 3). There was no statistical correlation between the duration of symptoms on admission and development of PTS measured with Villalta Scores.

The effectiveness of the treatment for both groups was evaluated according to the following criteria: thrombus clearance of 100% was defined as Grade III, 50–99% as Grade II, and <50% as Grade I thrombus removal. Complete recanalization (Grade III) (Fig. 1) was achieved in 92.8% (104/112) of the APMT group, and in 44.8% (52/116) of the ACS group. Near-complete recanalization (Grade II) was achieved in 5.3% (6/112) of the APMT group, and in 14.4% (17/116) of the ACS group. Partial Grade I recanalization was present in 1.9% (2/112) of the PMT group, and in 22.4% (26/116) of the ACS group. Two patients in the APMT group with Grade I recanalization were observed to have non-responding chronic occlusion segments and later scheduled for stent implantation. In 18.1% (21/116) of the ACS group no recanalization at all

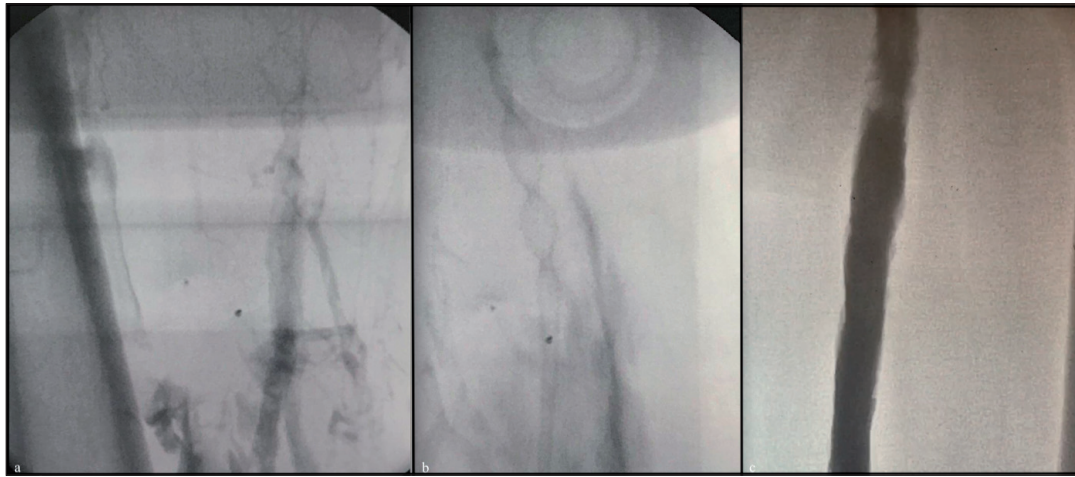


Fig. 1 – Deep vein thrombosis of the common femoral vein treated with pharmacomechanical thrombectomy revealing complete resolution and recanalization.

Table 4 – Recanalization rates after treatments by duplex ultrasonography (short- and long-term outcomes)

Recanalization by DUS	PMT (n = 112)	ACST (n = 116)	p-value
30 day			
Grade III (complete)	92.8% (104/112)	44.8% (52/116)	0.023
Grade II (near-complete)	5.3% (6/112)	14.4% (17/116)	0.012
Grade I (partial)	1.9% (2/112)	22.4% (26/116)	0.001
None	0	18.1% (21/116)	<0.001
6 months			
Grade III (complete)	90.1% (101/112)	40.5% (47/116)	<0.001
Grade II (near-complete)	7.1% (8/112)	16.3% (19/116)	0.021
Grade I (partial)	2.6% (3/112)	25% (29/116)	0.003
None	0	18.1% (21/116)	<0.001
12 months			
Grade III (complete)	89.2% (100/112)	37.9% (44/116)	<0.001
Grade II (near-complete)	8% (9/112)	18.1% (21/116)	0.032
Grade I (partial)	2.6% (3/112)	26.6% (30/116)	0.002
None	0	18.1% (21/116)	<0.001

ACST – anticoagulation-stocking treatment; DUS – doppler ultrasonography; PMT – pharmacomechanical thrombectomy.

was detected. Grade 3 recanalization rates by duplex USG scan were significantly higher in the APMT group. (89.2% CI 95% 68.2–110.7; 40.5% CI 95% 24.6–56.1; $p < 0.001$) (Table 4). Moreover, Grade III recanalization rates via venography imaging were higher in the PMT group at 24 and 36 months (84.8%; CI 95% 58.5–110.7; 34.4 95% CI 21.2–47.3; 82.1 CI 95% 55.3–108.4; 31.8 CI 95% 19.7–44.5; $p < 0.001$) (Table 5).

The recurrent thrombosis rates in the ACS group were significantly higher than APMT group (18.9% vs 7.1%; $p = 0.002$) from 6 months to 36 months of follow-up period (Table 6). Major bleeding was defined as intracranial bleeding or severe bleeding resulting in death, surgery, cessation of therapy or blood transfusion, and occurred in 1 patient (0.89%) in APMT group, and in 2 patients (1.7%) in ACS group ($p = 0.242$) (Table

7) during 36 months of follow-up. The major bleeding events in ACS group consist of an abdominal wall hematoma requiring massive blood transfusion and resulting in surgery in one patient, and cerebral hemorrhage in another one. The patient with major bleeding in APMT group had spinal cord hemorrhage necessitating massive blood transfusion and eventually needed surgery. Hemoglobinuria, classified as minor bleeding, was noted in seven patients in APMT group and in 5 patients in ACT group, which resolved spontaneously within 24 hours. There was no significantly difference for minor bleeding events ($p = 0.568$) between the two groups (Table 7). All-cause mortality rates, including pulmonary embolism and systemic major bleeding, were not statistically different between the two groups at the follow-up period (Table 8) ($p > 0.05$).

Table 5 – Recanalization rates via venography (long-term outcomes)

	PMT (n = 112)	ACST (n = 116)	p-value
12 months			
Grade III (complete)	89.2% (100/112)	37.9% (44/116)	<0.001
Grade II (near-complete)	8% (9/112)	18.1% (21/116)	0.032
Grade I (partial)	2.6% (3/112)	26.6% (30/116)	0.002
None	0	18.1% (21/116)	<0.001
24 months			
Grade III (complete)	84.8% (95/112)	34.4% (40/116)	<0.001
Grade II (near-complete)	11.6% (13/112)	19.8% (23/116)	0.003
Grade I (partial)	3.6% (4/112)	26.7% (31/116)	<0.001
None	0	18.1% (21/116)	<0.001
36 months			
Grade III (complete)	82.1% (92/112)	31.8% (37/116)	<0.001
Grade II (near-complete)	13.3% (15/112)	20.6% (24/116)	0.026
Grade I (partial)	4.4% (5/112)	28.4% (33/116)	0.001
None	0	18.1% (21/116)	<0.001

ACST – anticoagulation-stocking treatment; PMT – pharmacomechanical thrombectomy.

Table 6 – Recurrence of DVT

Recurrence seen veins	PMT (n = 112)	ACST (n = 116)	p-value
30 day			
IVC	0	1.8% (3/116)	0.228
CFV	0	1.7% (1/116)	0.256
SFV/PV	0	1.7% (1/116)	0.368
6 months			
CFV	0.89% (1/112)	5.1% (6/116)	0.024
SFV	0.89% (1/112)	0	0.569
SFV/PV	0	0.89% (1/116)	0.128
12 months			
CFV	2.6% (3/112)	11.2% (13/116)	0.246
SFV	0	1.7% (2/116)	0.068
SFV/PV	0	2.5% (3/116)	0.055
PV	0.89% (1/112)	0.86% (1/116)	0.256
24 months			
CIV/external veins	0.89% (1/112)	0.86% (1/116)	0.452
CFV/SFV	4.4% (5/112)	15.5% (18/116)	0.002
SFV	0.89% (1/112)	0	0.565
SFV/PV	0	1.7% (2/116)	0.238
36 months			
IVC/CIV/external veins	0	1.7% (2/116)	0.423
CFV	0.89% (1/112)	1.7% (2/116)	0.423
CFV/SFV	0.89% (1/112)	0.86% (1/116)	0.538
SFV/PV	7.1% (8/112)	18.9% (22/116)	0.002
IVC/CIV/external veins	0.89% (1/112)	0.86% (1/116)	0.562
CFV	0.89% (1/112)	0	0.543
CFV/SFV	0.89% (1/112)	0.86% (1/116)	0.457
SFV/PV	0.89% (1/112)	1.7% (2/116)	0.569

ACST – anticoagulation-stocking treatment; CFV – common femoral vein; CIV – common iliac vein; DVT – deep venous thrombosis; IVC – inferior vena cava; PMT – pharmacomechanical thrombectomy; PV – popliteal vein; SFV – superficial femoral vein.

Table 7 – Risk of occurrence of PE and major-minor bleeding

	PMT	ACST	p-value
Major PE	0.89% (1/112)	4.4% (5/116)	0.238
30 days	0	0.86% (1/116)	0.128
6 months	0	1.7% (2/116)	0.324
12 months	0.89% (1/112)	2.6% (3/116)	0.458
24 months	0.89% (1/112)	3.5% (4/116)	0.269
36 months	0.89% (1/112)	4.4% (5/116)	0.238
Minor PE	2.6% (3/112)	5.5% (6/116)	0.342
30 days	0	0.86% (1/116)	0.247
6 months	0.89% (1/112)	1.7% (2/116)	0.156
12 months	0.89% (1/112)	3.5% (4/116)	0.234
24 months	1.7% (2/112)	5.5% (6/116)	0.225
36 months	2.6% (3/112)	5.5% (6/116)	0.342
Major bleeding	0.89% (1/112)	1.7% (2/116)	0.242
After op-30 days	0	0.86% (1/116)	0.324
6 months	0	0.86% (1/116)	0.249
12 months	0	1.7% (2/116)	0.421
24 months	0.89% (1/112)	1.7% (2/116)	0.238
36 months	0.89% (1/112)	1.7% (2/116)	0.242
Minor bleeding	4.4% (5/112)	6.5% (7/116)	0.568
After op-30 days	1.7% (2/112)	2.6% (3/116)	0.263
6 months	2.7% (3/112)	3.5% (4/116)	0.396
12 months	3.6% (4/112)	5.5% (6/116)	0.437
24 months	3.6% (4/112)	6.5% (7/116)	0.359
36 months	4.4% (5/112)	6.5% (7/116)	0.285

ACST – anticoagulation-stocking treatment; PE – pulmonary embolism; PMT – pharmacomechanical thrombectomy.

At 36-month follow-up; the use of maintenance drugs (aspirin, venotonic drugs, or warfarin) and compression stocking use (Class II or over) were more frequent in the ACS group compared to APMT group ($p < 0.05$). In addition, venous operational procedures intended to relieve PTS symptoms (open surgery, laser or RF ablation, vein closure systems for insufficient greater or lesser saphenous veins or the perforator veins) were significantly higher in the ACT group ($p < 0.001$). Moreover, wound care techniques for venous ulcers (intralesional or topical epidermal growth factor applications, stem cell injections, platelet rich plasma applications, or local wound debridement) were required and applied more often in the ACS group compared to APMT group ($p < 0.001$). Finally, loss of labor and dismissal rates due to venous thrombotic events were higher in the ACS group than the APMT group in the long-term ($p < 0.05$).

Discussion

The conventional treatment of the DVT is anticoagulation, prescribed for 3–6 months. The main aim of this tre-

Table 8 – All-cause mortality rates

	PMT (n = 112)	ACST (n = 116)	p-value
30 days			
Major PE	0	0.86% (1/116)	0.269
Major bleeding	0	0.86% (1/116)	0.257
Other	0	0	0
6 months			
Major PE	0	0.86% (1/116)	0.526
Major bleeding	0	0.86% (1/116)	0.257
Other	0	0	0
12 months			
Major PE	0.89% (1/112)	0.86% (1/116)	0.574
Major bleeding	0	1.7% (2/116)	0.257
Other	0	0	0
24 months			
Major PE	0	0.86% (1/116)	0.523
Major bleeding	0.89% (1/112)	1.7% (2/116)	0.896
Other	0	0	0
36 months			
Major PE	0	0.86% (1/116)	0.375
Major bleeding	0	1.7% (2/116)	0.522
Other	0.89% (1/112)	0	0.968

ACST – anticoagulation-compression stocking treatment; PE – pulmonary embolism; PMT – pharmacomechanical thrombectomy.

atment is to prevent pulmonary embolism, which is the most serious and life-threatening complication of thromboembolism. Oral anticoagulation also prevents thromboembolism progression, but it is ineffective in clot lysis;⁴ therefore, the treatment alone with anticoagulation is not enough to preserve venous patency, leaving patients with devastating symptoms of PTS.^{5–8} Post-thrombotic syndrome is seen in 35–70% of the patients.^{16,17}

In the pathophysiology of the PTS; the residual thrombus initiates an inflammatory mechanism which results in valvular scarring; promoting venous reflux and causing venous hypertension.¹⁸ Moreover, the risk of PTS is higher in the cases where proximal DVT is present, especially involving iliac or common femoral veins.¹⁷ Therefore, effective clot lysis is crucial to avoid this scenario in proximally located DVTs. In our study, we only included the patients who had DVT for the first time, involving the iliofemoral or ilioacaval segments, and compared the effects of PMT with anticoagulation with compression therapy on venous recanalization and development of PTS. Complete and near complete recanalization was targeted, and Grade III clot lysis, examined by venography, was achieved in 89.2%, 84.8% and 81.1% the PMT group at 12, 24 and 36 months respectively; whereas these ratios only remained at 37.9%, 34.4% and 31.8% in the ACS group.

Comparing with the new onset DVT, patients are at higher risk of having recurrent DVT even after receiving anticoagulation therapy.¹⁹ The role of residual thrombus in DVT recurrence is emphasized in the literature,^{20,21} as

the clot reformation most likely originates from the remnants of previous thrombi. Accordingly, in the cases where effective thrombus clearance is sustained, decreased number of recurrent DVTs should be expected. Among our APMT and ACS treatment groups, significant differences in venous recanalization appeared inversely correlated with the recurrent DVT rates at the first year follow up, as expected. In the APMT group the recurrence DVT rate was 2.6%, and was significantly decreased compared to 11.2% DVT recurrence rate in the ACT group at 12 months.

The success of venous recanalization is also affected by the age of the thrombus. Recently formed thrombi result in better technical success in terms of thrombus clearance,²² and early thrombus removal is advised in the acute phase of iliofemoral DVT, when symptoms are persisting less than 14 days.²³ On the other hand, it is demonstrated that the patients with DVT having symptoms lasting longer than 10 days had lower complete thrombolysis rates with catheter directed thrombolysis.²⁴ In our study, we subcategorized the acute DVT patients into 0–7 days and 8–14 days groups in order to investigate the role of symptom duration in the development of the PTS. There was no statistical correlation between the duration of symptoms on admission in the acute phase, and the development of PTS measured by Villalta Score.

Compression stockings have been conventionally prescribed following acute DVT, aiming to prevent PTS and recurrent DVT, and to increase the patients' quality of life. It has also been recommended by the 2012 CHEST guidelines.²⁵ Nevertheless, the evidence of these recommendations was limited and required a more extended investigation. In late 2014, a randomized prospective SOX trial revealed that the use of compression stockings for two years following DVT was unnecessary and ineffective in terms of PTS prevention.²⁶ To the best of our current knowledge, compression stockings are likely to have minimal importance on the routine use against PTS; however, patients with already existing PTS and symptomatically edematous patients with significant venous congestion could benefit from them.⁵ In our study, the data collection dates back to the beginning of 2013, when "no compression stockings" approach had not been clinically adopted at that time, and therefore compression stockings were routinely prescribed and continued in acute DVT patients in combination therapy with anticoagulation.

The major setback for the early clot removal techniques to become gold standard in treating DVTs is that recent multi-centered randomized controlled trials were insufficient to demonstrate their efficiency in the prevention of PTS. In ATTRACT trial, both iliofemoral and femoropopliteal lesions were included and the results showed no difference between PMT and anticoagulation groups in terms of PTS occurrence; although, subgroup analysis demonstrated decreased number of moderate to severe PTS in patients who initially had iliofemoral DVTs and underwent PMT.²⁷ CAVENT trial also demonstrated reduced but statistically insignificant rates of PTS after catheter directed thrombolysis when compared with the standard therapy.²⁸ However, the likelihood of bleeding events was found to be higher following catheter directed thrombolysis and anticoagulation.²⁸ The CAVA trial, compared catheter directed thrombolysis with anticoagulation alone for

proximal DVT and also did not show statistical significance in PTS occurrence in one year.²⁹ Post-thrombotic syndrome rates were 29% and 35% in the intervention and standard therapy groups, respectively, but only the half of the patients were considered to be treated successfully with effective thrombolysis and adequate stenting.²⁹

We included only proximally located acute iliofemoral DVTs, followed the patients for three years and compared the results of APMT and ACT therapies. Total recanalization (Grade III), in terms of technical success, was achieved in 92.8% of the patients, and PTS rates were significantly lower in APMT group in 24 and 36 months. In addition, there was no significant difference in the likelihood of major and minor bleeding incidences, in contrast to catheter directed thrombolysis therapies. Decreased dose requirements of tPA for effective recanalization in pharmacomechanical thrombectomy cases could be responsible for lower bleeding rates, as previously mentioned in the literature.^{30,31}

Conclusion

Methodological flaws in the trials such as incorrect patient selection criteria, unsatisfactory technical success and inadequate stenting rates are accounted for the underpowering results of early clot removal. Nevertheless, the inconsistency between the published data and the large-scale experience belonging to the clinical communities warrant further investigation on the open vein concept. Our study demonstrated that PMT is a safe and effective method of venous recanalization compared to anticoagulation with compression stockings, with reduced PTS and VTE reoccurrence rates in the long-term follow-up. Together with the technological advances offering wide range of PMT options, the relationship between the technical success of early venous recanalization and their long-term clinical outcome reported by the selected centers of excellence remains to be intriguing, and could be determinative for the future of iliofemoral DVT treatment.

Acknowledgements

None.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

References

1. Vedantham S. Interventional approaches to deep vein thrombosis. *Am J Hematol* 2012;87(Suppl 1):S113–S118.
2. Strandness DE Jr, Langlois Y, Cramer M, et al. Long-term sequelae of acute venous thrombosis. *JAMA* 1983;250:1289–1292.
3. Srinivas BC, Patra S, Nagesh CM, et al. Catheter-directed thrombolysis along with mechanical thromboaspiration versus anticoagulation alone in the management of lower limb deep venous thrombosis—a comparative study. *Chest* 2014;146:247–254.
4. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest

- Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S–545S.
5. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249–256.
 6. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:698–707.
 7. Enden T, Haig Y, Kløv NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:31–38.
 8. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880–888.
 9. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD002783.
 10. Rodoplu O, Yildiz CE, Oztas DM, et al. The efficacy of rotational pharmaco-mechanical thrombectomy in patients with acute iliofemoral deep vein thrombosis: Is the standard treatment of deep vein thrombosis changing? *Phlebology*. 2020 Oct 22;268355520966880. doi: 10.1177/0268355520966880. Epub ahead of print. PMID: 33092483.
 11. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 1994;191:487–494.
 12. Vedantham S, Vesely TM, Sicard GA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis and early stent placement for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:565–574.
 13. Cynamon J, Stein EG, Dym RJ, et al. A new method for aggressive management of deep vein thrombosis: retrospective study of the power pulse technique. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1043–1049.
 14. Hilleman DE, Razavi MK. Clinical and economic evaluation of the Trellis-8 infusion catheter for deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:377–383.
 15. Strijkers RH, Wittens CH, Kahn SR. Villalta scale: goals and limitations. *Phlebology* 2012;27(Suppl 1):130–135.
 16. Shull KC, Nicolaides AN, Fernandes é Fernandes J, et al. Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration. *Arch Surg* 1979;114:1304–1306.
 17. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg* 1995;21(2):307–312; discussion 313.
 18. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:413–418.
 19. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14–18.
 20. Galiooto NJ, Danley DL, Van Maanen RJ. Recurrent venous thromboembolism. *Am Fam Physician* 2011;83:293–300.
 21. Oklu R, Wicky S. Catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:446–451.
 22. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999;211:39–49.
 23. Meissner MH, Glociczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012;55:1449–1462.
 24. Park SI, Lee M, Lee MS, et al. Single-session aspiration thrombectomy of lower extremity deep vein thrombosis using large-size catheter without pharmacologic thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:412–419.
 25. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S–e494S.
 26. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880–888.
 27. Marston WA. Results of the ATTRACT trial do not change the management of acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6:5–6.
 28. Haig Y, Enden T, Grøtta O, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e64–e71.
 29. Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen CWKP, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e40–e49.
 30. Rao AS, König G, Leers SA, et al. Pharmacomechanical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis: an alternative in patients with contraindications to thrombolysis. *J Vasc Surg* 2009;50:1092–1098.
 31. Dasari TW, Pappy R, Hennebry TA. Pharmacomechanical thrombolysis of acute and chronic symptomatic deep vein thrombosis: asystematic review of literature. *Angiology* 2012;63:138–145.

Rashomon Effect on the Decision Process of Severe Coronary Artery Pathology: "Coronary Artery Bypass Surgery or Percutaneous Coronary Angioplasty"

Indelen Cenk, Kirali Mehmet Kaan

Kosuyolu High Specilization Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

"We can't agree on facts and act on perceptions."

Christian Davenport

"If the doors of perception were cleansed everything would appear to man as it is."

William Blake

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 8. 6. 2022

Revised: 4. 7. 2022

Accepted: 6. 7. 2022

Available online: 5. 12. 2022

Klíčová slova:

Bypass

CABG

Koronární

PCI

Perkutánní

SOUHRN

Úvod: Film Rašómon je mistrovské dílo režiséra Kurosawy, v němž svědkové popisují tentýž případ vraždy z různého pohledu. Existuje ale rozdíl v tom, co vidí a jak to vnímají. Tento jev se nazývá Rašómonův efekt. Cílem této studie bylo zjistit, zda nálada lékařů v různém pracovním prostředí má vliv na rozhodování o indikacích a léčbě.

Materiál a metody: Náš vzorek tvořilo celkem 54 lékařů (29 kardiologů a 25 kardiochirurgů), kteří si prohlédli koronarogram pacienta se závažným postižením koronární tepny dvakrát, s odstupem 30–45 dnů v různém prostředí. Pro stanovení nálady po indikování invazivního postupu bylo lékařům položeno 6 otázek. Pro srovnání kategorických údajů byl použit chí kvadrát test. Opakovaná srovnání poměrů se analyzovala pomocí Bonferroniho korigovaného Z-testu. První a druhé klinické indikace se porovnávaly McNemarovým testem podle pacientova koronarogramu v rámci skupiny. Výsledky analýzy byly prezentovány jako frekvence (procento). Statistická významnost byla stanovena na úrovni $p < 0,05$.

Výsledky: Podle kardiologů a kardiochirurgů existuje statisticky významný rozdíl v odpovědích na otázky v závislosti na náladě v prvním a druhém časovém bodu s výjimkou rozdílu v odpovědích v náladě „právě teď jsem v pohodě“. V druhém časovém bodu, kdy 55,2 % kardiologů odpovědělo maximálně „naprosto pravda“, odpovědělo 64 % operatérů „většinou pravda“ ($p = 0,024$). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p = 0,041$) mezi kardiology a chirurgy v rozvrstvení klinických indikací podle koronarogramů pacientů při první konzultaci; tedy o samotě, v tichu a při větším soustředění. Zatímco 55,2 % kardiologů odpovědělo „perkutánní“, zněla odpověď 76 % chirurgů „operace“. Naopak neexistoval statisticky významný rozdíl ($p = 0,136$) v distribuci intervenčních výkonů ve druhé situaci, tedy v přeplněném a hlukném prostředí. Zatímco 51,7 % kardiologů odpovědělo „stent“, 72 % chirurgů odpovědělo „operace“. Nebyl nalezen žádný rozdíl mezi distribucemi indikací 1 a 2 mezi kardiology ($p = 1$) nebo mezi chirurgy ($p = 1$).

Závěr: Náladu mohou faktory vnějšího prostředí ovlivňovat a někdy mohou působit zmatek. Kardiolog nebo chirurg mohou vědomě nebo nevědomky preferovat konkrétní metodu léčby. To, že nepřijmou opačné nebo jiné řešení, lze vysvětlit nepsanými, zaběhnutými zvyklostmi na daném pracovišti, osobními nebo klinickými postupy i způsobem výuky v době studia. To vše může vést k rozdílným rozhodnutím o léčbě v různé době u jednoho a téhož klinického případu.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: "Rashomon" is Kurosawa's masterpiece. Witnesses describe the same murder from different perspectives. But there is a difference between what they see and what they perceive. This is called the "Rashomon Effect". The aim of this study is to determine whether the mood of clinicians in different work environments has an effect on treatment indication decisions.

Material and methods: The sample consisted of 54 clinicians, consisting of cardiologists ($n = 29$) and cardiovascular surgeons ($n = 25$). The angiography of a patient with severe coronary artery pathology was

Address: Indelen Cenk, MD, Caddebostan Mahallesi Gulistan Sok Gul Apt. No: 2 D:1734728, Kadikoy, Istanbul Turkey, e-mail: cindelen@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.077

watched by the clinicians twice, at intervals of 30–45 days, in environments with different characteristics. 6 questions were asked to determine the moods after an indication for invasive treatment. Chi-square test was used to compare categorical data. Multiple comparisons of ratios were analyzed with the Bonferroni corrected Z test. The McNemar test was used to compare the first and second clinical indications according to the patient's angiography within the group. Analysis results were presented as frequency (percentage). Significance level was taken as $p < 0.05$.

Results: According to cardiologists and surgeons, there is a statistically significant difference in the answers given to the questions about moods at the first and second time points, except for the difference in the responses given to the mood: "I'm calm right now." At the second time point, where 55.2% of cardiologists answered "definitely true" at most, 64% of surgeons answered "mostly true" ($p = 0.024$). There was a significant difference ($p = 0.041$) between cardiologists and surgeons in the distribution of clinical indications according to the patient's angiographic images at the first consultation; namely during the isolated, silent, and more concentrated condition. While 55.2% of the cardiologists gave the answer "percutaneous", 76% of the surgeons gave the answer "operation". However, there was no significantly different ($p = 0.136$) distribution of interventional indications in the second condition, namely the crowded and noisy situation. While 51.7% of the cardiologists gave the answer "stent", 72% of the surgeons gave the answer "surgery". There is no difference between the distributions of indication 1 and indication 2 among cardiologists ($p = 1$) or among surgeons ($p = 1$).

Conclusion: Mood can be affected by environmental factors. Environmental factors can sometimes be confusing. The cardiologist or surgeon may be knowingly or unknowingly next to a treatment method. The unwritten, standardized institutional habits, personal or clinical protocols, and the approach orientation of the training received may explain the practice of ignoring the opposite decision. All these may result in different treatment decisions being made at different times in the same clinical case.

Keywords:

Bypass
CABG
Coronary
Percutaneous
PTCA

Introduction

As depicted in the movie *Rashomon*, released in 1950 by the famous director Akira Kurosawa, what people see and perceive in the same event may be different. This situation, which will later be called the "Rashomon effect" or the "Kurosawa effect",¹ is based on the explanations of three different witnesses in three different ways as to whether the death of a samurai was a suicide or a murder. The fourth character is then added to the film, observing the event and giving the first seemingly objective account of what happened. The script of the movie is based on the story "Rashomon", written in 1914 by the writer Ryunosuke Akutagawa (1892–1927). The interpretation of the subjective point of view in the decision-making process and the effect of these interpretations on reality are skillfully demonstrated in this film.

When we look at our clinical practices, isn't that our story too? We have all had a self-criticism of the first indication we received after reevaluating a clinical case. Although we are not always aware of it, the Rashomon effect can appear in our decisions in the treatment of cardiovascular diseases.^{2,3} Can type of education, current mood, socioeconomic effects, personal interests, and expectations affect the most accurate or true indication decision?

The aim of this study is to determine whether the mood of clinicians in different work environments has an effect on treatment indication decisions.

Material and methods

The target population of the study was 54 clinicians, consisting of cardiologists ($n = 29$) and cardiovascular sur-

geons ($n = 25$). All the clinicians work in the same hospital. Medical specialists with five or more years of professional experience were included in the study.

Questioning case

A patient who underwent emergency coronary angiography with the diagnosis of acute coronary syndrome was included in the study (Table 1). A 34-year-old male patient underwent drug-eluting stent (DES) implantation into the left anterior descending artery (LAD) twice; for the first time nine years ago and for the second time four years ago. Coronary angiography was performed urgently for the third time with the diagnosis of acute coronary syndrome. Angiographic images can be viewed in "Images 1, 2, and 3". The patient had been using insulin for 23 years due to the type 1 diabetes mellitus. The patient was a 19-pack-a-year smoker. There was a family history of heart disease. Troponin I value was 3.1 ng/dl, and ejection fraction was 58% with mild anteroseptal wall motion dysfunction. Other echocardiographic findings were normal. There were no pathological findings in chest radiographs and bilateral caroticovertebral color Doppler results. The patient initially refused any interventional treatment or operation. Therefore, 1 week later, CABG × 2 (left internal mammary artery to left anterior descending artery, aorta-saphenous graft to posterior descending artery) bypass was performed from the left 5th intercostal area by thoracotomy. He was operated on again due to bleeding. There was no problem in the clinical controls after discharge.

Angiography images were shown to cardiologists and cardiac surgeons in different environments twice, 30 to 45 days apart. At each consultation, the patient's medical

Table 1 – Patient's clinical data

Age (years)	Gender	PCI Syntax II	CABG Syntax II	EuroSCORE	EF	DM	COPD	PAD	BMI (kg/m ²)
34	Male	10.5	1.4	0.62%	55%	+	–	–	25.2

Table 2 – State-Trait Anxiety Inventory-1

	Definitely not true	Somewhat true	Mostly true	Definitely true
I'm calm right now	1	2	3	4
I feel safe	1	2	3	4
I'm nervous right now	1	2	3	4
I feel regret	1	2	3	4
I am at peace right now	1	2	3	4
I'm not having any fun right now	1	2	3	4
I'm worried about what's going to happen to me	1	2	3	4
I feel rested	1	2	3	4
I'm worried right now	1	2	3	4
I feel comfortable	1	2	3	4
I have confidence	1	2	3	4
I'm in a bad mood right now	1	2	3	4
I'm so angry	1	2	3	4
I feel my nerves are so tense	1	2	3	4
I feel relieved	1	2	3	4
I'm happy with my situation right now	1	2	3	4
I'm worried right now	1	2	3	4
I feel stunned with excitement	1	2	3	4
I'm happy right now	1	2	3	4
I'm in good spirits right now.	1	2	3	4

Table 3 – Questions to cardiologists and cardiac surgeons

	Definitely not true	Somewhat true	Mostly true	Definitely true
I'm calm right now	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)
I feel rested	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)
I'm worried right now	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)
I'm nervous right now	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)
I'm not having any fun right now	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)
I'm confident right now	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)	Yes (..) No (..)

data were given again and the experts were informed. The strategy for each application was different.

1. The first consultation was performed in the early morning before daily activity, when the clinician was alone in a quiet environment, preferably in the isolated physician's office.
2. Second consultation 5 days after the first was performed during daily activity, when the clinician was in a tumultuous environment, preferably in the crowded (> 3 co-workers) catheter laboratory.

Random combinations were made for these two environments, and the clinician was randomly selected to evaluate the images. Then, one of the similar question

groups in the State-Trait Anxiety Inventory-1 (STAI-1) test was selected, and a 6-question survey was prepared (Tables 2 and 3).^{4,5}

According to the results of this survey, four different situations were evaluated statistically:

1. comparison of moods by cardiologists and surgeons at the first and second time points;
2. comparison of indications by cardiologists and surgeons at the first and second time points;
3. comparison of moods at the first consultation for clinical decision-making and indication;
4. comparison of moods at the second consultation for clinical decision-making and indication.

Table 4 – Comparison of moods at the first and second time points by cardiologists and surgeons (* Pearson chi-square test)

Mood	Cardiologist (n = 29)	Surgeon (n = 25)	Total	Test sta.	p*
I'm calm right now 1					
Definitely not true	2 (6.9)	0 (0)	2 (3.7)	4.821	0.185
Somewhat true	3 (10.3)	0 (0)	3 (5.6)		
Mostly true	5 (17.2)	6 (24)	11 (20.4)		
Definitely true	19 (65.5)	19 (76)	38 (70.4)		
I'm calm right now 2					
Somewhat true	5 (17.2) ^a	3 (12) ^a	8 (14.8)	7.457	0.024
Mostly true	8 (27.6) ^a	16 (64) ^b	24 (44.4)		
Definitely true	16 (55.2) ^a	6 (24) ^b	22 (40.7)		
I feel rested 1					
Definitely not true	1 (3.4)	2 (8)	3 (5.6)	2.926	0.403
Somewhat true	5 (17.2)	4 (16)	9 (16.7)		
Mostly true	9 (31)	12 (48)	21 (38.9)		
Definitely true	14 (48.3)	7 (28)	21 (38.9)		
I feel rested 2					
Definitely not true	4 (13.8)	4 (16)	8 (14.8)	2.044	0.563
Somewhat true	7 (24.1)	10 (40)	17 (31.5)		
Mostly true	12 (41.4)	8 (32)	20 (37)		
Definitely true	6 (20.7)	3 (12)	9 (16.7)		
I'm worried right now 1					
Definitely not true	23 (79.3)	21 (84)	44 (81.5)	0.799	0.671
Somewhat true	3 (10.3)	3 (12)	6 (11.1)		
Mostly true	3 (10.3)	1 (4)	4 (7.4)		
I'm worried right now 2					
Definitely not true	20 (69)	15 (60)	35 (64.8)	0.498	0.780
Somewhat true	6 (20.7)	7 (28)	13 (24.1)		
Mostly true	3 (10.3)	3 (12)	6 (11.1)		
I'm nervous right now 1					
Definitely not true	20 (69)	19 (76)	39 (72.2)	1.739	0.628
Somewhat true	5 (17.2)	5 (20)	10 (18.5)		
Mostly true	3 (10.3)	1 (4)	4 (7.4)		
Definitely true	1 (3.4)	0 (0)	1 (1.9)		
I'm nervous right now 2					
Definitely not true	16 (55.2)	14 (56)	30 (55.6)	0.090	0.956
Somewhat true	10 (34.5)	9 (36)	19 (35.2)		
Mostly true	3 (10.3)	2 (8)	5 (9.3)		
I'm not having any fun right now 1					
Definitely not true	21 (72.4)	18 (72)	39 (72.2)	2.347	0.504
Somewhat true	6 (20.7)	4 (16)	10 (18.5)		
Mostly true	1 (3.4)	3 (12)	4 (7.4)		
Definitely true	1 (3.4)	0 (0)	1 (1.9)		
I'm not having any fun right now 2					
Definitely not true	15 (51.7)	14 (56)	29 (53.7)	0.213	0.975
Somewhat true	11 (37.9)	8 (32)	19 (35.2)		
Mostly true	2 (6.9)	2 (8)	4 (7.4)		
Definitely true	1 (3.4)	1 (4)	2 (3.7)		

Table 4 – Comparison of moods at the first and second time points by cardiologists and surgeons (* Pearson chi-square test)

Mood	Cardiologist (n = 29)	Surgeon (n = 25)	Total	Test sta.	p*
I'm confident right now 1					
Definitely not true	1 (3.4)	0 (0)	1 (1.9)	3.286	0.350
Somewhat true	2 (6.9)	0 (0)	2 (3.7)		
Mostly true	5 (17.2)	7 (28)	12 (22.2)		
Definitely true	21 (72.4)	18 (72)	39 (72.2)		
I'm confident right now 2					
Definitely not true	1 (3.4)	0 (0)	1 (1.9)	2.746	0.433
Somewhat true	2 (6.9)	0 (0)	2 (3.7)		
Mostly true	7 (24.1)	7 (28)	14 (25.9)		
Definitely true	19 (65.5)	18 (72)	37 (68.5)		

Statistical methods

Data were analyzed with IBM SPSS V23. The chi-square test was used to compare categorical data according to physicians and indications, and multiple comparisons of ratios, were analyzed with the Bonferroni-corrected Z test. The McNemar test was used to compare the first and second clinical indications according to the patient's angiography within the group. The analysis results were presented as a frequency (percentage). The significance level was taken as $p < 0.05$.

Results

According to cardiologists and surgeons, there is no difference in the distribution of answers given to the questions about moods at the *first and second time points*, except for the difference in the distribution of responses given to the mood "I'm calm right now" at the second time point, where 55.2% of cardiologists answered "definitely true" at most, 64% of surgeons answered "mostly true" ($p = 0.024$) (Table 4).

There was a significant difference ($p = 0.041$) between cardiologists and surgeons in the distribution of clinical indications according to the patient's angiographic images at the first consultation; namely during the isolated, silent, and more concentrated condition. While 55.2% of the cardiologists gave the answer "percutaneous", 76% of the surgeons gave the answer "operation". However, there

was no significantly different ($p = 0.136$) distribution of interventional indications in the second condition, namely the crowded and noisy situation. While 51.7% of the cardiologists gave the answer "stent", 72% of the surgeons gave the answer "surgery" (Table 5). There is no difference between the distributions of indication 1 and indication 2 among cardiologists ($p = 1$) or among surgeons ($p = 1$).

There were no differences in the distribution of answers given to the questions about moods at the first and second time points (Tables 6 and 7).

Discussion

In this study, we tried to answer the question of whether the decisions of cardiac surgeons and cardiologists regarding the indication for invasive treatment in the same patient could vary according to the "environment and physiological mood". According to cardiologists and surgeons, at the second time point, in other words, in settings such as "an operating room or catheter laboratory, crowded and noisy environments with more than 3 employees, departure from work", there was a difference in the distribution of the responses given to the mood as: "I'm calm now, right now." While 55.2% of cardiologists answered "definitely true", 64% of surgeons answered "mostly true", which could indicate that catheter laboratories could be more stable than operating rooms due to the stressful environment. However, this situation did not

Table 5 – Comparison of indications at the first and second time points by cardiologists and surgeons (* Yates correction [continuity correction]; McNemar Test)**

	Cardiologist (n = 29)	Surgeon (n = 25)	Total	Test sta.	p*
Indication 1					
Surgery	13 (44.8)	19 (76)	32 (59.3)	4.19	0.041
Stent	16 (55.2)	6 (24)	22 (40.7)		
Indication 2					
Surgery	14 (48.3)	18 (72)	32 (59.3)	2.224	0.136
Stent	15 (51.7)	7 (28)	22 (40.7)		
p**	1.000	1.000			

Table 6 – Comparison of moods according to indication at the first time point

	Indication 1				
Mood	Surgery	Stent	Total	Test sta.	p*
I'm calm right now 1					
Definitely not true	2 (6.3)	0 (0)	2 (3.7)	2.337	0.506
Somewhat true	1 (3.1)	2 (9.1)	3 (5.6)		
Mostly true	6 (18.8)	5 (22.7)	11 (20.4)		
Definitely true	23 (71.9)	15 (68.2)	38 (70.4)		
I feel rested 1					
Definitely not true	3 (9.4)	0 (0)	3 (5.6)	7.451	0.059
Somewhat true	6 (18.8)	3 (13.6)	9 (16.7)		
Mostly true	15 (46.9)	6 (27.3)	21 (38.9)		
Definitely true	8 (25)	13 (59.1)	21 (38.9)		
I'm worried right now 1					
Definitely not true	24 (75)	20 (90.9)	44 (81.5)	3.291	0.193
Somewhat true	4 (12.5)	2 (9.1)	6 (11.1)		
Mostly true	4 (12.5)	0 (0)	4 (7.4)		
I'm nervous right now 1					
Definitely not true	24 (75)	15 (68.2)	39 (72.2)	2.304	0.512
Somewhat true	5 (15.6)	5 (22.7)	10 (18.5)		
Mostly true	3 (9.4)	1 (4.5)	4 (7.4)		
Definitely true	0 (0)	1 (4.5)	1 (1.9)		
I'm not having any fun right now 1					
Definitely not true	22 (68.8)	17 (77.3)	39 (72.2)	2.474	0.480
Somewhat true	7 (21.9)	3 (13.6)	10 (18.5)		
Mostly true	3 (9.4)	1 (4.5)	4 (7.4)		
Definitely true	0 (0)	1 (4.5)	1 (1.9)		
I'm confident right now 1					
Definitely not true	1 (3.1)	0 (0)	1 (1.9)	7.774	0.051
Somewhat true	1 (3.1)	1 (4.5)	2 (3.7)		
Mostly true	11 (34.4)	1 (4.5)	12 (22.2)		
Definitely true	19 (59.4)	20 (90.9)	39 (72.2)		

make a difference between the two professionals in terms of indication decisions.

Interestingly, PCI and CABG decisions in the 1st and 2nd environments did not change among cardiologists and among surgeons. Both groups showed the same consistency in their decisions. In spite of the fact that there was no difference between both clinicians according to their moods at the first estimation-time, which was generally made in a more comfortable situation such as in the physician's office, when the clinician is alone, quiet environment, early in the morning, a significant difference emerged in the treatment indication: cardiologists decided on PCI, surgeons decided on CABG. Additionally, their decisions still did not change in a more stressful working environment and a narrower time frame after a time interval. The tendency to avoid individual intervention may become evident in decisions made in an extremely stressful environment or under work fatigue.

The cinema director Akira Kurosawa depicts the four people in his movie with a cynical look. No matter how well-intentioned these four witnesses were, they got away from the truth. The clinician has the risk of seeing the clinical picture they "want to see" by evaluating the patient from their own point of view while giving indications. The gradual increase in hybrid approaches in the cardiovascular field leads to the emergence of different interdisciplinary perspectives. This may increase the success of treatment, but when communication problems are added to the assumption that each discipline agrees with each other, it can cause complications.

Differences in human observations give different meanings to the same phenomenon/case.⁶ CABG and PCI decisions can be controversial, especially for patients in the gray zone. For example, the difference between SU-AVR, TAVI, or conventional AVR decisions in the same patient may be caused by the insurance payment institution, the

Table 7 – Comparison of moods according to indication at the second time point (* Pearson chi-square test)

	Indication 2				
Mood	Surgery	Stent	Total	Test sta.	p*
I'm calm right now 2					
Somewhat true	6 (18.8)	2 (9.1)	8 (14.8)	1.032	0.597
Mostly true	14 (43.8)	10 (45.5)	24 (44.4)		
Definitely true	12 (37.5)	10 (45.5)	22 (40.7)		
I feel rested 2					
Definitely not true	4 (12.5)	4 (18.2)	8 (14.8)	1.572	0.666
Somewhat true	9 (28.1)	8 (36.4)	17 (31.5)		
Mostly true	14 (43.8)	6 (27.3)	20 (37)		
Definitely true	5 (15.6)	4 (18.2)	9 (16.7)		
I'm worried right now 2					
Definitely not true	21 (65.6)	14 (63.6)	35 (64.8)	0.302	0.860
Somewhat true	7 (21.9)	6 (27.3)	13 (24.1)		
Mostly true	4 (12.5)	2 (9.1)	6 (11.1)		
I'm nervous right now 2					
Definitely not true	19 (59.4)	11 (50)	30 (55.6)	0.553	0.758
Somewhat true	10 (31.3)	9 (40.9)	19 (35.2)		
Mostly true	3 (9.4)	2 (9.1)	5 (9.3)		
I'm not having any fun right now 2					
Definitely not true	16 (50)	13 (59.1)	29 (53.7)	2.001	0.572
Somewhat true	11 (34.4)	8 (36.4)	19 (35.2)		
Mostly true	3 (9.4)	1 (4.5)	4 (7.4)		
Definitely true	2 (6.3)	0 (0)	2 (3.7)		
I'm not confident right now 2					
Definitely not true	1 (3.1)	0 (0)	1 (1.9)	0.785	0.853
Somewhat true	1 (3,1)	1 (4,5)	2 (3,7)		
Mostly true	8 (25)	6 (27.3)	14 (25.9)		
Definitely true	22 (68.8)	15 (68.2)	37 (68.5)		

experience of the cardiologist or surgeon, prejudices towards the procedures, and the habit of the hospital/clinic to approach such patients.⁷ In this case, the “truth” can be deliberately or unknowingly put in the background. Subjective comments or mandatory decisions may come to the fore. Can we break down the prejudices with our intuition, mood, and education?⁸ Which indication is correct in these cases?

Whether an invasive or surgical approach or a medical treatment approach is preferred prior to the ischemia trial, perhaps the best strategy is to involve patients in the decision process.² The role of the Rashomon effect has been investigated by interesting studies in the medical literature, such as: examination of ventricle function with echocardiography,⁹ data collection approaches in scientific studies,¹⁰ dual antiplatelet therapy,¹¹ medical cost,¹² integrated care/teamwork in cardiovascular fields.¹³

In the first setting, there were two major indication differences between cardiologists and surgeons: PCI and

CABG. So, can this be prevented? How can an almost absolute treatment indication be provided? There is a very

difficult strategic way to do this in medicine: The 10th Man Rule.¹⁴ In short, while 9 people agree on the same issue in a team of 10 people, the 10th man is in charge of proving that this idea is wrong. Although this is a near-impossible concept in crowded clinical environments, applying this concept to our own mindset may help us make more objective decisions. This approach may be particularly important in the risk assessment of a patient. Maybe a different person should be appointed as the 10th man at each council meeting.

How should the usual process be followed for the right scientific, invasive, or surgical experience and appropriate decision-making environment? The Rashomon effect first increases, then stabilizes during the decision making process, and finally the Rashomon effect's share of the decision gradually decreases. Although this situation is not valid in the field of medicine, it has been statistically formulated in detail in the field of engineering.¹⁵

Why couldn't we use a whole scale with proven reliability, such as the STAI-1 momentary mood test, in this study? We conducted a preliminary study. We asked dif-

ferent patients, different cardiologists, and different cardiac surgeons to answer the 20-question STAI-1 test after angiography screening. No one answered more than five questions, even in a quiet environment. Many of the mood questions on the STAI test were similar, which even led to a reaction. For example, questions such as "I'm in a bad mood right now" and "I'm so angry". Clinicians were negative in answering many of these related questions in the preliminary study. We created a short form by removing some items from the scale that did not serve the research purpose (for example, "I feel safe right now" and "I feel regret") and using related items only once (for example, "I'm not in a good mood right now" and "I'm in a good mood right now"). Answering all the questions in the STAI scale is valuable in evaluating psychiatric diseases, but if we wanted all the questions on the STAI-1 scale to be answered, we could not have done this study.⁵

Traditional medical education focuses on our work as physicians who are self-sufficient and able to make decisions on their own. However, medical treatment should be tailored to the individual characteristics of each patient in today's modern medicine approach. This can be achieved by working as a "heart team" and making the councils to work more functionally.

"DECISION" which is preferred among several alternatives is actually a choice. The decision will affect medical processes. Every decision we make will directly or indirectly affect every matter of interest and the next decision. This will lead to the formation of a decision-making culture. With this method, respect and reliability among physicians and hospitals can be permanently achieved.

The environment may be a confounding factor. Councils and their decision-making habits are therefore

important. Although it is tried to be handled objectively, many factors, such as treatment payment conditions allowed by the financing institution, can cause the "*Rashomon effect*". The decision-making process can be affected by the guidelines, but mostly by the habits of the institutions and the experience of clinicians, and there are also many factors that affect decision making according to the clinical treatment approach. In addition, the cardiologist or surgeon may be knowingly or unknowingly next to a treatment method. The unwritten, standardized institutional habits, personal or clinical protocols, and the approach orientation of the training received may explain the practice of ignoring the opposite decision.

Acknowledgment

We thank the Senior Psychologist Aylin Dincer (D-Psikiyatri/Istanbul) for his effort in determining the STAI-1

test and selecting the questions. We thank the doctoral lecturer Ahmet Kar (Kirikkale University) for his effort in statistical calculations.

Conflict of interest

There was no conflict of interest between the authors.

Funding

No financial support was received for the study.

References

1. Breiman, L. Statistical modeling: The two cultures (with comments and a rejoinder by the author). *Statistical science* 2001; 16.3:199–231.
2. Nallamothu BK. The ISCHEMIA Trial Meets the Rashomon Effect: Lessons for Clinical Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e006527.
3. Gross WL. Editorial comment: integrated care and teamwork: the Rashomon effect in cardiovascular medicine. *A A Case Rep* 2014;3:116–117.
4. https://oml.eular.org/sysModules/obxOML/docs/id_150/State-Trait-Anxiety-Inventory.pdf, Visited March 17, 2022.
5. Theresa M, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State – Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol* 1992;31:301–306.
6. Pervez A. Death of a Samurai: Reader-Response Analysis of Rashomon. *E-CineIndia: Apr-Jun 2021*:1–16.
7. D'Onofrio A, Rizzoli G, Messina A, et al. Conventional surgery, sutureless valves, and transapical aortic valve replacement: what is the best option for patients with aortic valve stenosis? A multicenter, propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1065–1071.
8. Kahneman D, Klein G. Conditions for intuitive expertise: a failure to disagree. *Am Psychol* 2009;64:515–526.
9. De Simone G, Devereux, RB. Assessing left ventricular performance: A Rashomon effect. *Hypertension* 2008;51:179–181.
10. Shander A, Gross I. Rashomon Effect and the Contradiction of Data, Practice, and Regulations. *Anesth Analg* 2018;127:325–328.
11. Rao SV, Harrington RA. Bleeding and mortality with dual antiplatelet therapy: The Rashomon effect. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2023–2025.
12. Banks D. Response to "Discretionary Wars, Cost-Benefit Analysis, and the Rashomon Effect". *Statistics and Public Policy* 2019;6:122–123.
13. Gross WL. Editorial comment: integrated care and teamwork: the Rashomon effect in cardiovascular medicine. *A A Case Rep* 2014;3:116–117.
14. Pugsley G. Tenth Man or Prudent Man? 2020:1–5. (<https://pmworldlibrary.net/wp-content/uploads/2020/12/pmwj100-Dec2020-Pugsley-tenth-man-or-prudent-man-in-project-risk-management.pdf>)
15. Semenova L, Rudin C, Parr R. A study in Rashomon curves and volumes: A new perspective on generalization and model simplicity in machine learning. *arXiv preprint arXiv* 2019;1908.01755.

The journey of a patient with ACTA2 mutation – literature review and case report

Ivo Petrov^a, Assen Keltchev^b, Zoran Stankov^a, Strahil Vasilev^a

^aCardiology and Angiology Department, Acibadem CityClinic, Sofia University Hospital, Bulgaria

^bCardiac Surgery Department, Acibadem CityClinic, Sofia University Hospital, Bulgaria

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18. 11. 2021

Revised: 3. 3. 2022

Accepted: 8. 3. 2022

Available online: 6. 12. 2022

Klíčová slova:

ACTA2

Disekce aorty

Marfanův syndrom

Mutace

Keywords:

ACTA2

Aortic dissection

Marfan syndrome

Mutation

SOUHRN

Postižení aorty představují významnou součást spektra kardiovaskulárních onemocnění. Mutace ACTA2 je hlavní příčinou familiárního vzniku aneurysmat a disekce hrudní aorty, které se projevují dilatací nebo disekcí hrudní aorty jedinců bez systémové poruchy pojivové tkáně nebo příslušných syndromů. Gen ACTA2 kóduje aktin, konkrétně α -aktin hladkého svalu, jenž je izoformou aktinu v hladkých svalectech cév. Uvedená mutace vede ke vzniku řady postižení aorty, ale současně i k multisystémové dysfunkci hladkého svalu. Popisujeme případ pacienta s typickými klinickými nálezy odpovídajícími mutaci ACTA2 a výsledek léčby po endovaskulárním a následném chirurgickém výkonu. Projevy a rozvoj klinických symptomů u našeho pacienta přesně odpovídají popisu onemocnění v literatuře.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Aortic pathologies are a main part of the cardiovascular disease specter. ACTA2 mutation is the main cause of familial thoracic aortic aneurysms and dissection, which is presented by dilation or dissection of the thoracic aorta in people, who do not have systemic or syndromic connective tissue disorder. The ACTA2 gene encodes the specific α -smooth muscle actin, which is an isoform of vascular smooth muscle actin. This mutation mainly leads to aortic pathologies, but it also presents a multisystemic smooth muscle dysfunction. We present a patient with typical clinical findings, consistent with an ACTA2 mutation and the treatment outcomes after consecutive endovascular and surgical interventions. The presentation and the evolution of the clinical symptoms of our patient closely follow the description of the disease in the literature.

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide, responsible for over 17 million deaths annually. Aortic pathologies are an important part of the CVD specter, because of their high mortality and morbidity rate. Approximately 20% of the aortic pathologies result from inherited disorders, most of them being syndromic connective-tissue diseases, like Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, and Loeys–Dietz syndrome.¹ On the other hand, there is an autosomal dominant disorder, called familial thoracic aortic aneurysms and dissection, which is presented by dilation or dissection of the thoracic aorta in people, who do not have systemic or syndromic connective tissue disorder. According to the literature, 12% to 21% of the familial thoracic aortic aneurysms and dissections are caused by mutations in ACTA2 gene.²

Review

Although the syndromic disorders and the familial thoracic aortic aneurysms and dissections lead to dilation and dissection of the aorta, there are important differences. According to Regalado et al., patients with ACTA2 mutation suffer Type B aortic dissection less frequently, than Type A aortic dissection, but at younger age (median age – 27 years).² While the median age of aortic event in patients with ACTA2 mutation is 34.2 years, the youngest individual reported is a 12-year-old female with homozygous missense mutation. There are slightly more male patients with ACTA2 mutation and aortic dissection is detected in 62.1% of the male patients and in only 37.9% in the female group of patients.² Individuals with ACTA2 mutation are often diagnosed on presentation with an aortic event, which is typica-

Address: Strahil Vasilev, Cardiology and Angiology Department, Acibadem CityClinic, Sofia University Hospital, Bulgaria, e-mail: strahilvasilevhealth@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.023

lly acute aortic dissection at significantly younger ages, compared to patients with Marfan syndrome, often presenting with skeletal and ocular features.³ Furthermore, Regalado et al. report that type B dissections are frequently complicated by aortic rupture and visceral and limb ischemia. Since, *ACTA2* encodes the smooth muscle-specific isoform of α -actin, the expected pathologies in patients with *ACTA2* mutations can involve every tissue and organ, containing the muscle-specific isoform of α -actin. Stating that, we can suspect multisystemic smooth muscle dysfunction, characterized by intestinal hypoperistalsis, pulmonary hypertension, fixed dilated pupils, cerebrovascular disease, and increased risk of earlier stroke incidence or coronary artery disease.² Actin is a multi-functional, most abundant protein in eukaryotic cells. There are three main actin isoforms, expressed by vertebrates. The three main isoforms – cardiac, skeletal, and smooth muscle, differ by only a few amino acids.⁴ The *ACTA2* mutation consequences can be explained by the molecular structure of actin. Mutation in the amino acids – Tyr135, Arg149, and Thr353 disturbs the integrity of the main hydrophobic sequence, where regulatory proteins and toxins bind.⁵ The *ACTA2* gene encodes the specific α -smooth muscle actin (SMA) and it is an isoform of vascular smooth muscle actin. Motility and contraction are the main functions of the smooth muscle cells and these functions are maintained microfilament bundles where the α -SMA is located.⁶ A missense mutation in the *ACTA2* gene accounts for the majority of the familial TAADs. Heterozygous mutations in *ACTA2* directly disrupts the ability of the arteries to stretch and results in significantly higher pressure, which leads to aneurysms and dissections.⁷ Guo et al. analyzed aortic tissue from six individuals with *ACTA2* mutation and compared them to control aortas. They found that in the aortas from the individuals with *ACTA2* mutations there is increased proteoglycan accumulation, fragmentation, decreased number of smooth muscle cells, all findings typical for medial degeneration of the aorta. In some parts of the mutated aortas, there were an increased number of smooth muscle cells, lacking in structured orientation.⁵ In order to prevent the serious vascular events, resulting from *ACTA2* mutation, timely recognition of the affected families is crucial, but unfortunately, the only alerting events in these families are findings of aortic dissection in probands.⁸

Case report

We describe a patient with clinical symptoms and progression typical for *ACTA2* mutation. The patient who actually was then (2015) a 15-year-old child presented for the first time with sudden onset of severe back, chest, abdominal and left leg pain. The patient was well built (BMI = 24.59), with normal skin texture and no marfanoid features. He had a history of surgical correction of patent ductus arteriosus (PDA) at the age of 6 months and had no family history of connective tissue disorders. He led a normal and healthy lifestyle (no tobacco and alcohol use), but he had begun

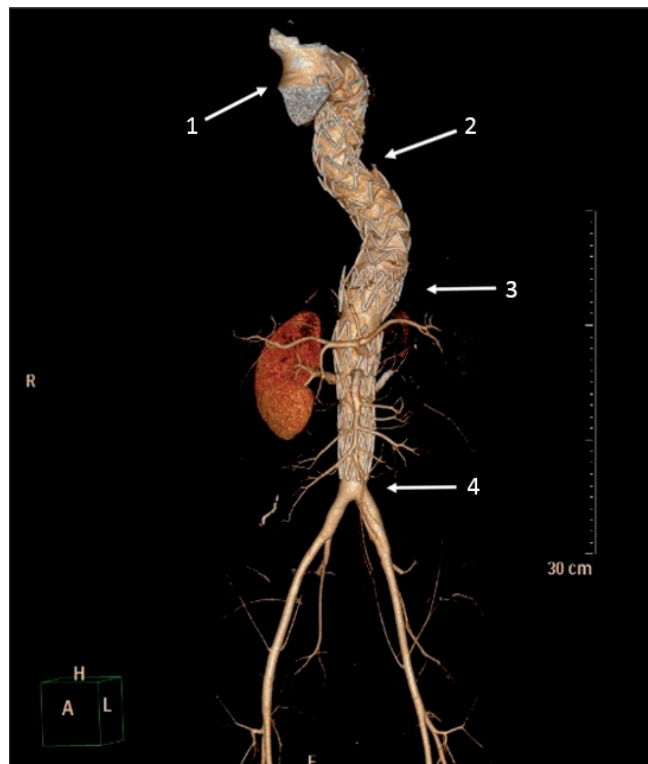


Fig. 1 – The most recent CT of the aorta, after consecutive endovascular and surgical interventions: 1 – Status post reimplantation of the aortic root and aortic valve replacement. 2 – Implanted stent-graft in the distal aortic arch, right after the ostium of the left common carotid artery. 3 – Two overlapping stent-grafts implanted in the thoracic aorta. 4 – Non covered dissection dedicated stent implanted in the thoracoabdominal aorta to the level of the bifurcation of the aorta, patent stents in the left renal artery and superior mesenteric artery, implanted through the cells of the aortic stent. No residual aortic dissection or aneurysm evident.

training more intensely, including weightlifting in the past month. Our patient was hemodynamically stable with weak and almost missing peripheral pulsations on the left femoral and popliteal artery. The patient had crescendo abdominal pain with reduced peristaltic sounds. The echocardiography upon administration revealed a slightly dilated ascending aorta and a mild aortic and tricuspid regurgitation. The admission CTA revealed a type B aortic dissection with semi-occlusive and occlusive compression of the true lumen of the superior mesenteric, left renal, and left iliac arteries causing life-threatening severe malperfusion syndrome. The origin of the intimal tear was just distal to the left subclavian artery (type B aortic dissection). The dissection reached the aortic bifurcation and penetrated the left common iliac artery. The right renal artery originated from the true lumen. The young age of the patient, the history of PDA and the complicated type B aortic dissection, without syndromic features and family history raised suspicion for an underlying *ACTA2* mutation, which later was confirmed through a genetic analysis. Our patient had R258C mutation, which is located in a helix on the backside of subdomain 4. R258C corresponds to R256 in the actin protein. This point mutation is the most prevalent cause of fTAAD, yet the

molecular mechanism by which it affects the actin function is unknown. In this critically ill patient, we performed a multistage endovascular treatment including stenting of the superior mesenteric artery, stenting of the left renal artery, stenting of the abdominal aorta, fenestration and balloon angioplasty of the left iliac artery and implantation of a stent-graft in the thoracic aorta. This case, to our knowledge, was the first successful endovascular treatment of type B AD in a child.⁹ During a subsequent four-years follow-up, he developed an aneurysmal dilation of the thoracic aorta at the distal edge of the TEVAR endograft and a dilation of the ascending aorta. Complete isolation of the thoracic aneurysmal sac was achieved by the endovascular implantation of a second stent-graft (telescoped within the first). Due to the aneurysm of the ascending aorta and a severe aortic regurgitation, aortic root replacement and aortic valve repair was undertaken on a third stage. (Fig. 1) Interestingly enough, the patient was diagnosed with pulmonary hypertension, another symptom, associated with the *ACTA2* mutation. Six months after the open cardiac operation, our patient suffered a rupture of the appendix, which was treated successfully by timely surgical intervention. The ruptured appendix is a complication of the intestinal hypoperistalsis described in *ACTA-2* mutation. In addition, he has mydriasis, also described in *ACTA-2* mutation positive cases.

The presentation and the evolution of the clinical symptoms in our young patient, closely reminds the case described by Regalado et al.² We believe that our case, which shows the typical journey of a patient with *ACTA2* mutation and the successful treatment combining endovascular and surgical approaches will be of an interest and will contribute to the knowledge in the field.

Conclusion

ACTA-2 mutation is a significant genetic contributor to a variety of connective tissue disorders, the risk of which is led by the aortic complications. Timely endovascular and surgical treatment of these complications can save the patient's life, shown in our case during 6 years of strict follow-up and serial interventions.

References

1. Morisaki H, Akutsu K, Ogino H, et al. Mutation of *ACTA2* gene as an important cause of familial and nonfamilial nonsyndromatic thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD). *Hum Mutat* 2009;30:1406–1411.
2. Regalado ES, Guo DC, Prakash S, et al. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated With *ACTA2* Mutations. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:457–464.
3. Wolford BN, Hornsby WE, Guo D, et al. Clinical Implications of Identifying Pathogenic Variants in Individuals With Thoracic Aortic Dissection. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e002476.
4. Dominguez R, Holmes KC. Actin structure and function. *Annu Rev Biophys* 2011;40:169–186.
5. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (*ACTA2*) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections [published correction appears in *Nat Genet* 2008;40:255]. *Nat Genet* 2007;39:1488–1493.
6. Yuan SM. α -Smooth Muscle Actin and *ACTA2* Gene Expressions in Vasculopathies. *Braz J Cardiovasc Surg* 2015;30:644–649.
7. Keravnou A, Bashiardes E, Michailidou K, et al. Novel variants in the *ACTA2* and *MYH11* genes in a Cypriot family with thoracic aortic aneurysms: a case report. *BMC Med Genet* 2018;19:208.
8. Disabella E, Grasso M, Gambarin FI, et al. Risk of dissection in thoracic aneurysms associated with mutations of smooth muscle alpha-actin 2 (*ACTA2*). *Heart* 2011;97:321–326.
9. Petrov I, Kaneva-Nencheva A, Levunlieva E, et al. Successful endovascular treatment of type B aortic dissection in a 15-year-old child. *Cor Vasa* 2017;59:e163–e170.

Cardiovascular autonomic control under obstructive sleep apnea combined with atrial fibrillation: Its role in pathogenesis and therapy

Mikhail V. Agaltsov, Nadezhda T. Obukhova, Anton R. Kiselev, Oxana M. Drapkina

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 15. 2. 2022

Revised: 27. 4. 2022

Accepted: 28. 4. 2022

Available online: 5. 12. 2022

Klíčová slova:

Autonomní regulace
kardiovaskulárního systému
Fibrilace síní
Obstrukční spánková apnoe

Keywords:

Atrial fibrillation
Cardiovascular autonomic control
Obstructive sleep apnea

SOUHRN

Tento přehledový článek se podrobně zabývá mechanismy autonomní regulace kardiovaskulárního systému během spánku, během jednotlivých i opakovaných apnoických pauz, jejich úlohy v patogenezi fibrilace síní (FS) a upozorňuje na metody autonomní modulační. Dysfunkce autonomní regulace kardiovaskulárního systému představuje v podmínkách jednorázové nebo chronické expozice obstrukční spánkové apnoe jeden z hlavních faktorů umožňujících vznik FS a její recidivy. Vrátit do fyziologického stavu autonomní regulaci a příznivě ovlivnit substrát vedoucí k rozvoji a progresi arytmiie může kombinace různých způsobů ovlivňování rizikových faktorů vzniku FS (jejich úprava, léčba kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách, farmakoterapie a intervenční metody).

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

This review examines in detail the mechanisms of cardiovascular autonomic control in the course of sleep, during single and multiple repetitive episodes of apnea, their role in pathogenesis of atrial fibrillation (AF), and also highlights the methods of autonomic modulation. In conditions of a single or chronic exposure to obstructive sleep apnea, cardiovascular autonomic dysfunction is one of the leading factors providing the possibility of AF development and recurrence. A combined effect on AF risk factors (their modification, use of continuous positive airway pressure therapy, drug therapy, and interventional techniques) can normalize the autonomic control and positively affect the substrate leading to the development and progression of arrhythmia.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. AF is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality.¹ At the same time, obstructive sleep apnea (OSA) is no less widespread than AF: it is ubiquitous both in the general population^{2,3} and in specialized cohorts with diseases of the cardiovascular system.⁴

Recent studies demonstrated that the incidence of OSA is significantly higher among patients with AF, compared with the general population.^{3,5,6} This fact is explained by the presence of such joint risk factors for OSA and AF

as older age, obesity and systemic arterial hypertension (hereafter referred to as hypertension), which, acting together, could increase cardiovascular risk. Some recent studies revealed that autonomic dysfunction may contribute to the development of AF in conditions of OSA.^{7,8}

Therefore, methods aimed at influencing the imbalance of the autonomic nervous system (ANS) can be a promising therapeutic target in AF combined with OSA.⁷ This is especially true for patients undergoing ablation for AF in order to maximize the clinical benefit of the procedure.⁹

This literature review examines in detail the physiological mechanisms of cardiovascular autonomic control in the course of sleep, during single and multiple

Address: Anton R. Kiselev MD, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigsky per., 10, str. 3, Moscow 101990, Russia, e-mail: kiselev@gnicpm.ru

DOI: 10.33678/cor.2022.048

repetitive episodes of apnea, their role in AF pathogenesis, and also highlights the methods of autonomic modulation.

The role of the autonomic nervous system in maintaining sleep

Sleep is a complicated and complex physiological process that includes various mechanisms of biological control, including the activity of the cardiovascular system. Normal sleep consists of two different physiological phases: slow-wave sleep (non-rapid eye movement sleep, NREM) and paradoxical sleep (rapid eye movement sleep, REM). It is recognized that the ANS state changes during sleep. In slow-wave sleep, parasympathetic activity predominates (heart rate, blood pressure, and respiratory rate are minimal). During paradoxical sleep, mixed and combined activity of sympathetic and parasympathetic ANS divisions is recorded, causing a significant impact on the cardiovascular system.^{7,10} Therefore, ANS plays a critical role in the functional control of the cardiovascular system, reflecting the patterns of autonomic control during different phases of sleep.

Methods for assessing autonomic control in the course of sleep

The main clinical methods for assessing cardiovascular autonomic control in the course of sleep are heart rate variability (HRV), the level of catecholamines in blood and urine, and microneurography.¹¹

HRV analysis is widely used as a conventional method for assessing ANS functions. The method is implemented when recording an electrocardiogram for different time periods. The obtained data are analyzed via simultaneous temporal and spectral analysis. The resulting spectral characteristics and their derivatives are a reflection of the activity of both sympathetic and parasympathetic divisions of the ANS.^{12,13}

Laboratory methods for investigating the sympathetic activity include determining the levels of catecholamines in urine and blood.¹⁴

The most reliable method for recording the activity of the ANS sympathetic division is microneurography. Sympathetic activity is invasively measured using a microelectrode placed in the postganglionic sympathetic efferent fibers of the peroneal nerve.¹⁵

Mechanisms of a single sleep apnea episode in AF pathogenesis

Transient autonomic activation is observed with each individual respiratory event during sleep. Although OSA may occur during any sleep phase, REM sleep apnea tends to last longer due to the muscle atony inherent in this sleep phase. An apnea episode is accompanied by hypoxemia and, with a pronounced duration, by hypercapnia. The end of an apnea episode is characterized by hyperinflation of the lungs. Both mechanisms (impaired gas

exchange and pulmonary hyperinflation) are powerful stimuli for increasing the sympathetic tone of the ANS.¹⁶

On the other hand, during the apnea episode per se, the vagus nerve is activated, which is reflected in the emergence of severe bradycardia and various conduction disorders.¹⁷ It is believed that the basis of the vagus nerve activation is represented by a breath-holding reflex (similar to what is occurring during diving) causing hypoxemia. This leads to a substantial heart rate reduction aiming at centralization of blood flow. The sharp increase in blood pressure during sleep apnea causes stimulation of the vagus nerve as well, apparently, via baroreceptors. Simultaneous activation of sympathetic and parasympathetic ANS divisions leads to the development of the accentuated antagonism. The latter sharply disrupts the autonomic control via mutual reinforcement of action of ANS divisions.

Difficulty breathing during sleep apnea leads to fluctuations in intrathoracic pressure. The operation of this mechanism has been demonstrated in a biological model (a pig model of obstructive sleep apnea). Linz et al. demonstrated that fluctuations in intrathoracic pressure can lead to a reduction in the atrial effective refractory period and an augmented risk of AF initiation. The arrhythmia induced in this way was entirely controlled by the administration of atropine or direct vagotomy, which indirectly confirmed the role of vagus nerve activation in the development of paroxysmal AF in OSA.¹⁸

In another experiment, conducted on dogs by Yu et al., animals developed acute intermittent hypoxia at the time of breath-holding implying that both sympathetic and parasympathetic activity increased over the next 30–60 minutes from the onset of acute intermittent hypoxia.¹⁹ Invasive recording of neural activity of peripheral ANS elements in dogs (stellate ganglion and renal sympathetic nerve) for 1 hour demonstrated that simultaneous activation of sympathetic and parasympathetic ANS divisions contributed to the onset of AF.²⁰

Apnea often ends with short periods of awakening from sleep (microarousals or electroencephalographic activation responses), resulting in sleep fragmentation and an increase in the production of proinflammatory plasma cytokines. This contributes to the redistribution of ANS balance due to excessive activation of its sympathetic division. Studies involving HRV analysis in patients with OSA confirmed the fact.^{21–23} After respiration is restored, there is an increase in venous return and cardiac output, which, in conjunction with an increased total peripheral vascular resistance, leads to a short-term sharp increase in blood pressure. Clinical data supported the role of hypertension in increasing the relative risk of developing AF after acute obstructive respiratory events.²⁴

Role of chronic exposure to OSA in AF pathogenesis

It is worth noting that the prolonged presence of OSA in anamnesis affects the central link of the ANS as well. Studies using magnetic resonance imaging revealed that OSA was often accompanied by a significant damage to brain regions in charge of the central region of autono-

mic control.²⁵ Lee et al. found that chronic intermittent hypoxia in rats could increase the intensity of oxidative stress and inflammation, as well as neuronal activation in the paraventricular nucleus of the hypothalamus – i.e., the area of the brain responsible for controlling the sympathetic ANS link and blood pressure.²⁶

A study by Dyavanapalli et al. established that chronic intermittent hypoxia resulted in a significant decrease in efferent parasympathetic impulses due to the predominance of afferent sympathetic impulses, which led to tachyarrhythmias and hypertension.²⁷

In addition to autonomic remodeling, long-term exposure to OSA is also associated with progressive arrhythmogenic structural and electrophysiological changes. The findings suggest that repetitive fluctuations in intrathoracic pressure during chronic OSA lead to atrial dilatation (predominantly, in the left atrium), which is a well-established risk factor for AF.²⁸ The prolonged course of OSA was also associated with an increase in circulating biomarkers of inflammation and oxidative stress, and with activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, contributing to the development of atrial fibrosis.^{29–31} In turn, fibrosis led to a reduction in the atrial effective refractory period and increased dispersion of refractoriness. In patients with OSA, atrial conduction disorders were observed in the form of extensive areas of delayed impulse conduction.³²

In animals, an increase in the sensitivity of chemoreceptors and a reduction in the sensitivity of baroreceptors contributed to the weakening of the reflex control of blood pressure,³³ which contributed to the development of hypertension in chronic intermittent hypoxia.^{33,34}

In a few studies conducted in patients with OSA, persistent excessive sympathetic activity was observed, which was associated with an increased risk of cardiovascular disease.³⁵ Long-term predominance of sympathetic excitation leads to the formation of a non-dipper daily profile of blood pressure, which is also associated with an increased risk of developing cardiovascular diseases.³⁶

From the foregoing, it can be concluded that OSA-induced chronic activation of the sympathetic nervous system, along with well-known risk factors, plays an important role in autonomic, structural, and electrical atrial remodeling, providing a substrate for the onset and recurrence of AF.⁷

Parallel development and correlations of OSA and AF

The relationship between the presence of OSA and AF was shown for the first time on a large statistical material by Gami et al. in the publication based on a retrospective analysis of data from a sleep study of 3,542 patients without arrhythmia in anamnesis over a 15-year period. A decrease in the saturation level at night was a strong predictor of developing the first paroxysm of AF during the observation period (odds ratio, OR: 3.29; 95% confidence interval [CI]: 1.35–8.04). An important fact discovered in that study was the impact of obesity and OSA on the incidence of AF. It was recorded more often in patients under 65 years old. The authors suggested that other

risk factors (heart failure and ischemic heart disease) may play a major role in the development of AF in the elderly population.³⁷

The role of OSA as an important risk factor for the development of AF was also confirmed by the results of the Sleep Heart Health Study that involved over 6,000 participants. The researchers established that in the presence of severe OSA, the risk of developing AF was fourfold (OR: 4.02; 95% CI: 1.03–15.74).³⁸ The incidence of OSA was significantly higher in patients with AF (49% vs. 32%, respectively, $p = 0.004$).³⁹ ANS disorders, often recorded in patients with OSA, may influence the AF development. Hence, it is ANS that can become a promising therapeutic target in the treatment of OSA combined with AF.⁷

Methods of autonomic modulation in treating the AF combined with OSA

Main currently known methods of autonomic modulation include the prevention of AF risk factors, continuous positive airway pressure (CPAP) therapy, drug therapy, and interventional techniques for influencing the ANS.

Modification of risk factors

Management of modifiable risk factors for the development of AF (hypertension, coronary heart disease, symptomatic heart failure of functional classes II–IV sensu New York Heart Association, impaired thyroid function and carbohydrate metabolism, overweight status and obesity, OSA), along with the expansion of the motor activity level, substantially improve the results of surgical treatment of AF and contribute to long-term rhythm control.⁴⁰ Several studies showed that the combination of weight loss, antihypertensive treatment and CPAP therapy led to a significant reduction in sympathetic activity. Hence, it is the complex management of risk factors that is a powerful strategy for influencing the ANS, leading to a slower progression, or even reverse structural remodeling, of the heart.⁴¹

CPAP therapy

The gold standard for treating moderate and severe forms of OSA is CPAP therapy.⁴² The positive pressure generated in the upper airways prevents those from collapsing, thereby maintaining their patency throughout the entire sleep period. By eliminating the obstruction of the upper respiratory tract, the main link in the pathogenesis of OSA, CPAP therapy has a direct impact on the autonomic and structural heart remodeling. Shah et al. studied 720 patients with AF and discovered that OSA was independently associated with left ventricular remodeling, whereas CPAP therapy prevented its progression.⁴¹ In another study, after 12 weeks of CPAP therapy, patients with severe OSA exhibited a significant improvement in echocardiographic volume and left ventricular myocardial deformation, as evaluated by speckle tracking echocardiography.⁴³ In a study by Hall et al., patients with heart failure and OSA exhibited enlarged accumulation of hydroxyephedrine in the myocardium via positron emission tomography after 6–8 weeks of CPAP therapy, which was

indicative of a decrease in activation of the sympathetic ANS division.⁴⁴

Considering the positive effect on the autonomic and structural remodeling of the heart, patients on CPAP therapy exhibited better long-term results with both conservative and surgical methods of treating AF. Monahan et al. reviewed data on patients with AF who underwent a sleep study against the background of medical therapy. Patients with poor response to antiarrhythmic medicines were more likely to have severe OSA (52% vs. 23%, $p < 0.05$).⁴⁵ There is also evidence that in patients with a combination of OSA and AF, and not receiving CPAP therapy, the frequency of arrhythmia recurrence was significantly higher after cardioversion or catheter therapies.^{45–47} In particular, the study by Kanagala et al. demonstrated that the recurrence rate of AF a year after cardioversion was 82% in patients with untreated OSA, compared with 42% in the CPAP group.⁴⁸ Fein et al. showed that AF recurrence rate after arrhythmia surgery was significantly higher in patients not subjected to CPAP (OR 2.4, $p < 0.02$), whereas CPAP therapy contributed to a significantly greater absence of arrhythmia recurrences (71.9% vs. 7%, $p = 0.01$) in the immediate postoperative period.⁴⁷ Based on the data of the above studies, the latest recommendations for the management and treatment of patients with AF, for the first time, proposed screening AF patients for the presence of OSA and, if indicated, initiating OSA therapy prior to surgical interventions.¹

Drug therapy

The use of beta-blockers in patients with OSA is still a subject of dispute. It is known that bradyarrhythmia, often recorded in patients with severe forms of OSA, can be aggravated by taking beta-blockers. However, in recent years, evidence has emerged of their positive effect on the sympathetic ANS link in conditions of OSA. According to the data obtained by Wolf et al., cardioselective beta-blockers reduce the heart rate after the end of an apnea episode, but do not significantly reduce it at the peak of apnea.⁴⁹ Besides, there is evidence that moxonidine reduces the number of postablation AF recurrences in patients with hypertension⁵⁰.

Medicines inhibiting acid-sensitive potassium channels (TASK) are currently undergoing clinical trials. These channels are also found in the neurons of the respiratory center of the brainstem, carotid bodies, motoneurons of the hypoglossal nerve, cardiomyocytes, vascular smooth muscle cells, and are involved in the regulation of heart rate and respiratory movements.

In experimental animal models, nasal administration of TASK inhibitors caused depolarization of mechanoreceptors in the upper airways, resulting in increased muscle tone and prevention of upper airway collapse.^{51,52}

The only recognized direct TASK blockers are arachidonic acid derivatives, anandamide (an endogenous cannabinoid receptor ligand) and its methanandamide homologue,⁵³ and doxapram.⁵⁴

Interventional procedures

Several intervention strategies have been proposed to prevent paroxysms in patients with AF and OSA. These include renal denervation, ablation of nerve plexuses at

the pulmonary vein ostia, stellate ganglion ablation, vagus nerve stimulation, and baroreceptor stimulation. As was shown, all proposed approaches are based on a reduction in the activity of the sympathetic nervous system, which can probably have an antiarrhythmogenic effect due to a decrease in autonomic, structural, and electrical remodeling associated with OSA.

Renal denervation

In their earlier publications, Linz et al. clarified that pigs, subjected to OSA, experienced an increase in blood pressure and a prolongation of spontaneous AF episodes. Renal denervation prevented an increase in blood pressure, led to a decrease in plasma renin and aldosterone levels, and a reduction in the frequency and duration of AF episodes⁵⁵. Even though renal denervation did not meet expectations for blood pressure control in conditions of resistant hypertension, recent experimental evidence confirmed that renal denervation was effective in suppressing AF associated with apnea and reduction of the atrial effective refractory period. Also, renal denervation was able to suppress elevation of blood pressure after apnea.^{56,57} Currently, renal denervation has the highest evidence base as an interventional technique in patients with AF and OSA.

Ablation of nerve plexuses at the openings of pulmonary artery

In a randomized controlled trial, the addition of nerve plexus ablation during pulmonary vein ostia ablation yielded better outcomes than either procedure alone in patients with paroxysmal AF.^{58,59}

Sympathetic denervation: stellate ganglion ablation

In a recent study by Tavares et al., OSA increased vagal activation and caused tonic excitation of stellate ganglia, which correlated with a shortened effective refractory period and higher AF inducibility.⁶⁰ In patients with paroxysmal AF, unilateral ablation of the stellate ganglion reduced an incidence and duration of AF.⁶¹

Vagal stimulation

Other studies showed that transcutaneous low-level electrical stimulation of the vagus nerve auricular branch in the tragus area, without reducing heart rate and atrioventricular conduction velocity, also suppressed the reduction of atrial refractoriness, autonomic and structural remodeling, and expression of proinflammatory cytokines, which prevented the development of AF caused by OSA.²⁰

Stimulation of baroreceptors

In their pig models, Linz et al. demonstrated that low-level stimulation of carotid sinus baroreceptors under conditions of simulated OSA led to the reduction of the atrial effective refractory period and decreased AF inducibility, whereas high-level stimulation resulted in reverse effects.⁶²

Conclusion

In conditions of a single or chronic exposure to OSA, cardiovascular autonomic dysfunction is one of the leading

factors providing the possibility of AF development and recurrence. A combined effect on AF risk factors (their modification, use of CPAP therapy, additional pharmacological and/or interventional procedures) can normalize the autonomic control and positively affect the substrate leading to the development and progression of arrhythmia.

References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 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.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006–1014.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310–318.
- Kwon Y, Koene RJ, Johnson AR, et al. Sleep, sleep apnea and atrial fibrillation: Questions and answers. *Sleep Med Rev* 2018;39:134–142.
- Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation – Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2015;169:647.e2–654.e2.
- Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol* 2018;3:532–540.
- Huang B, Liu H, Scherlag BJ, et al. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: Neural mechanisms and emerging therapies. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31:127–132.
- Linz D, Elliott AD, Hohl M, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2019;287:181–188.
- Cheng EP, Liu CF, Yeo I, et al. Risk of Mortality Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2254–2264.
- Trinder J, Kleiman J, Carrington M, et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res* 2001;10:253–264.
- Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Obstructive sleep apnea syndrome and autonomic dysfunction. *Auton Neurosci Basic Clin* 2019;221:102563.
- Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol* 2019;38:3.
- Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2012;16:47–66.
- Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995;18:377–381.
- Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:772–776.
- Ferreira CB, Cravo SL, Stocker SD. Airway obstruction produces widespread sympathoexcitation: role of hypoxia, carotid chemoreceptors, and NTS neurotransmission. *Physiol Rep* 2018;6:e13536.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 1992;2:171–176.
- Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm* 2011;8:1436–1443.
- Cardiac autonomic ganglia ablation suppresses atrial fibrillation in a canine model of acute intermittent hypoxia – PubMed. Accessed November 26, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28238671/>
- Yu L, Li X, Huang B, et al. Atrial Fibrillation in Acute Obstructive Sleep Apnea: Autonomic Nervous Mechanism and Modulation. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2017;6:e006264.
- Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry* 2008;64:538–540.
- Wang M, Li S, Zhou X, et al. Increased inflammation promotes ventricular arrhythmia through aggravating left stellate ganglion remodeling in a canine ischemia model. *Int J Cardiol* 2017;248:286–293.
- Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol Bethesda Md* (1985) 2005;98:2024–2032.
- Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1797–1804.
- Harper RM, Kumar R, Macey PM, Ogren JA, Richardson HL. Functional neuroanatomy and sleep-disordered breathing: implications for autonomic regulation. *Anat Rec Hoboken NJ* (2007) 2012;295:1385–1395.
- Li T, Chen Y, Gao C, Wu B. Elevated Oxidative Stress and Inflammation in Hypothalamic Paraventricular Nucleus Are Associated With Sympathetic Excitation and Hypertension in Rats Exposed to Chronic Intermittent Hypoxia. *Front Physiol* 2018;9:840.
- Dyavanapalli J, Jameson H, Dergacheva O, et al. Chronic intermittent hypoxia–hypercapnia blunts heart rate responses and alters neurotransmission to cardiac vagal neurons. *J Physiol* 2014;592(Pt 13):2799–2811.
- Mehra R. Sleep apnea ABCs: airway, breathing, circulation. *Cleve Clin J Med*. 2014;81:479–489.
- Mancuso M, Bonanni E, LoGerfo A, et al. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2012;13:632–636.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129–1134.
- Pashayan AG, Passannante AN, Rock P. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Anesthesiol Clin N Am* 2005;23:431–443.
- Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Combined blockade of early and late activated atrial potassium currents suppresses atrial fibrillation in a pig model of obstructive apnea. *Heart Rhythm* 2011;8:1933–1939.
- Del Rio R, Moya EA, Iturriaga R. Carotid body potentiation during chronic intermittent hypoxia: implication for hypertension. *Front Physiol* 2014;5:434.
- Takahashi K, Ueda S, Kobayashi T, et al. Chronic intermittent hypoxia-mediated renal sympathetic nerve activation in hypertension and cardiovascular disease. *Sci Rep* 2018;8:17926.
- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet Lond Engl* 2014;383:736–747.
- Mansukhani MP, Kara T, Caples S, Somers VK. Chemoreflexes, Sleep Apnea, and Sympathetic Dysregulation. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:476.
- Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–571.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910–916.
- Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364–367.
- Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation* 2017;136:583–596.
- Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, et al. Obesity and sleep apnea are independently associated with adverse left ventricular remodeling and clinical outcome in patients with atrial

- fibrillation and preserved ventricular function. *Am Heart J* 2014;167:620–626.
42. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263–276.
 43. Vural MG, Cetin S, Firat H, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on left atrial function in patients with obstructive sleep apnoea: assessment by conventional and two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Acta Cardiol* 2014;69:175–184.
 44. Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. *Circulation* 2014;130:892–901.
 45. Monahan K, Brewster J, Wang L, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2012;110:369–372.
 46. Naruse Y, Tada H, Satoh M, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2013;10:331–337.
 47. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:300–305.
 48. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589–2594.
 49. Wolf J, Drozdowski J, Czechowicz K, et al. Effect of beta-blocker therapy on heart rate response in patients with hypertension and newly diagnosed untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Cardiol* 2016;202:67–72.
 50. Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, et al. Central sympathetic inhibition to reduce postablation atrial fibrillation recurrences in hypertensive patients: a randomized, controlled study. *Circulation* 2014;130:1346–1352.
 51. Kiper AK, Rinné S, Rolfes C, et al. Kv1.5 blockers preferentially inhibit TASK-1 channels: TASK-1 as a target against atrial fibrillation and obstructive sleep apnea? *Pflugers Arch* 2015;467:1081–1090.
 52. Rödström KEJ, Kiper AK, Zhang W, et al. A lower X-gate in TASK channels traps inhibitors within the vestibule. *Nature* 2020;582:443–447.
 53. Maingret F, Patel AJ, Lazdunski M, Honoré E. The endocannabinoid anandamide is a direct and selective blocker of the background K(+) channel TASK-1. *EMBO J* 2001;20:47–54.
 54. Cotten JF, Keshavaprasad B, Laster MJ, et al. The ventilatory stimulant doxapram inhibits TASK tandem pore (K2P) potassium channel function but does not affect minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2006;102:779–785.
 55. Linz D, Hohl M, Nickel A, et al. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Hypertens Dallas Tex* (1979) 2013;62:767–774.
 56. Catheter-Based Renal Denervation Reduces Atrial Nerve Sprouting and Complexity of Atrial Fibrillation in Goats I *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. Accessed December 26, 2021. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.114.002453>
 57. Linz D, Hohl M, Elliott AD, et al. Modulation of renal sympathetic innervation: recent insights beyond blood pressure control. *Clin Auton Res* 2018;28:375–384.
 58. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2318–2325.
 59. Ganglion Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation: the AFACT Study I *Cochrane Library*. doi:10.1002/central/CN-01290648.
 60. Tavares L, Rodríguez-Mañero M, Kreidieh B, et al. Cardiac Afferent Denervation Abolishes Ganglionated Plexi and Sympathetic Responses to Apnea: Implications for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006942.
 61. Leftheriotis D, Flevari P, Kossyvakis C, et al. Acute effects of unilateral temporary stellate ganglion block on human atrial electrophysiological properties and atrial fibrillation inducibility. *Heart Rhythm* 2016;13:2111–2117.
 62. Linz D, Hohl M, Khoshkish S, et al. Low-Level But Not High-Level Baroreceptor Stimulation Inhibits Atrial Fibrillation in a Pig Model of Sleep Apnea. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1086–1092.

Moderní představy o mechanismech uvolňování srdečních troponinů a jejich diagnostické roli

(Modern ideas about the mechanisms of cardiac troponin release and their diagnostic role)

Aleksey M. Chaulin^{a,b}, Dmitry V. Duplyakov^{a,b}

^a „Samarská regionální klinická kardiologická léčebna“, Státní rozpočtový ústav zdravotní péče, Samara, Rusko

^b „Samarská státní lékařská univerzita“, Federální státní rozpočtová vzdělávací instituce Ministerstva zdravotnictví Ruska, Samara, Rusko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 23. 2. 2022

Přijat: 24. 4. 2022

Dostupný online: 7. 12. 2022

Klíčová slova:

Akutní infarkt myokardu

Diagnostika

Srdeční troponiny

Uvolňovací mechanismy

SOUHRN

Hlavním, ke dnešnímu dni dokázaným mechanismem uvolňování srdečních troponinů (cTnT a cTnI) je ischemická nekróza buněk myokardu, která vede k uvolnění všech intracelulárních molekul, včetně cTnT a cTnI, do krevního oběhu při akutním infarktu myokardu (AIM). V reálné klinické praxi se však lékaři často setkávají s mnoha dalšími (kromě AIM) patologickými stavy, při kterých jsou koncentrace cTnT a cTnI v krevním řečišti zvýšené, ale známky ischemie myokardu nejsou pozorovány. To jasně ukazuje na existenci dalších (neischemických) mechanismů poškození kardiomyocytů a uvolňování cTnT a cTnI do krevního řečiště. Pochopení všech mechanismů uvolňování srdečních troponinů umožní zlepšit diagnostiku a diferenciální diagnostiku AIM, rozšířit záběr cTnT a cTnI (pro diagnostiku a stratifikaci rizika u dalších onemocnění, která mají negativní vliv na buňky myokardu). V tomto přehledu jsou systematizované aktuální informace o mechanismech uvolňování srdečních troponinů, podrobně diskutovány diagnostické role jednotlivých mechanismů uvolňování cTnT a cTnI.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

The main mechanism of cardiac troponin release (cTnT and cTnI) proven to date is ischemic necrosis of myocardial cells, which leads to the release of all intracellular molecules, including cTnT and cTnI into the bloodstream in acute myocardial infarction (AMI). However, in real clinical practice, doctors very often encounter many other (besides AMI) pathological conditions in which cTnT and cTnI concentrations in the bloodstream are elevated, but signs of myocardial ischemia are not observed. This clearly indicates the existence of other (non-ischemic) mechanisms of cardiomyocyte damage and the release of cTnT and cTnI into the bloodstream. Understanding all the mechanisms of cardiac troponin release will improve the diagnosis and differential diagnosis of AMI, expand the scope of cTnT and cTnI (for the diagnosis and stratification of risk in other diseases that have a negative impact on myocardial cells). This review systematizes up-to-date information on the mechanisms of cardiac troponin release, discusses in detail the diagnostic role of individual mechanisms of cTnT and cTnI release.

Keywords:

Acute myocardial infarction

Cardiac troponins

Diagnosis

Release mechanisms

Úvod

Molekuly troponinů mají různou strukturu aminokyselin v závislosti na lokalizaci v srdečním a kosterním svalstvu, na základě čehož jsou izolovány izoformy troponinů. Troponin I má tedy tři izoformy: srdeční troponin I (cTnI), troponin I rychlých kosterních vláken a troponin I pomalých kosterních vláken. Troponin T také existuje ve třech hlavních izoformách: srdeční troponin T (cTnT), troponin T

rychlých kosterních vláken a troponin T pomalých kosterních vláken. Podle molekulárně-genetických studií se aminokyselinová sekvence srdečního troponinu T a srdečního troponinu I liší přibližně o 40–60 % od aminokyselinových sekvencí odpovídajících izoform kosterních troponinů, lokalizovaných v kosterních vláknech.^{1,2} Tato důležitá strukturální vlastnost umožňuje použít srdeční troponiny T a I jako specifické biomarkery poškození myokardu při akutním infarktu myokardu (AIM) a dalších nekardiálních

Adresa pro korespondenci: Aleksey M. Chaulin, MD, „Samarská regionální klinická kardiologická léčebna“, Státní rozpočtový ústav zdravotní péče, Samara, Rusko, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.044

patologických stavech.^{3,4} Srdeční troponin C je na rozdíl od troponinů I a T svou strukturou aminokyselin zcela identický se svalovým (kosterním) troponinem C a zvýšená koncentrace tohoto proteinu v krvi neumožňuje spolehlivě rozlišit mezi poškozením tkáně srdečního svalu a kosterního svalstva, srdeční troponin C proto nelze použít jako kardiomarker pro diagnostiku AIM.

Přestože regulační dokumenty pro diagnostiku a léčbu různých forem akutního koronárního syndromu a AIM obsahují jasná doporučení ohledně načasování troponinových testů a úrovní rozhodování a diagnostická senzitivita a diagnostická specifita většiny imunotestů se blíží 100 %, stále existuje řada nevyřešených problémů a otázek, které se týkají využití těchto markerů v klinické praxi. Část těchto problémů je spojena s různorodostí troponinových diagnostik, jejich nestejnou diagnostickou senzitivitou a přesností, rozdílnou citlivostí na zkříženě reagující látky, tzn. s různými analytickými charakteristikami testovacích systémů.^{2,5} Další řada otázek je způsobena tím, že při nekróze myokardu jakékoli etiologie a někdy při absenci nevratného poškození myokardu (například s reverzibilním poškozením při fyzické zátěži, při selhání ledvin nebo při vlivu falešných pozitivních faktorů) jsou zvýšeny koncentrace srdečních troponinů v krvi.²⁻⁶ Podle „čtvrté univerzální definice infarktu myokardu (2018)“ zvýšení hodnot cTnT a cTnI svědčí o „poškození myokardu“. Nicméně, bez klinických známek ischemie svalové membrány srdce nejsou zvýšené hodnoty srdečních troponinů kritériem pro diagnostikování AIM.⁷ Kromě nekrózy kardiomyocytů tedy existují i další mechanismy poškození myokardu a uvolňování srdečních troponinů z buněk myokardu a/ nebo zvýšení koncentrace srdečních troponinů v krevním séru. Řada klinických studií ukazuje na velmi časté zvýšení koncentrace srdečních troponinů v krvi při různých fyziologických (například fyzická zátěž, stresové situace apod.) a patologických (sepe, selhání ledvin, plicní embolie, užívání kardiotoxických léků na chemoterapii atd.) stavech.⁵⁻⁸ Přitom mechanismus zvyšování obsahu troponinů v krvi u těchto onemocnění není nijak spojen s ischemickou nekrózou, která je hlavní příčinou zvýšení hodnoty troponinů u AIM. G. Lindner a spol. přezkoumali retrospektivní studii, ve které jasně prokázali nízkou specifitu srdečních troponinů pro diagnostiku AIM.⁹ Autoři provedli důkladnou analýzu příčin (onemocnění), které způsobují zvýšení koncentrace cTnT u pacientů přijatých na urgentní příjem. Celkem bylo do studie zařazeno 1 573 pacientů, z nichž pouze 10 % pacientů mělo zvýšené hodnoty cTnT, spojené s AIM, zatímco všichni ostatní pacienti (asi 90 %) neměli žádné známky AIM a zvýšené hodnoty cTnT byly vyvolány jinými onemocněními, jež způsobují zvýšení koncentrací cTnT v séru neischemickými mechanismy.⁹ Pokud by se tedy lékaři při diagnostice AIM spoléhali pouze na pozitivní troponinový test, u většiny těchto pacientů by byla diagnóza stanovena nesprávně.

Nejčastějšími příčinami zvýšené hodnoty cTnT byly následující nemoci: plicní embolie, selhání ledvin, akutní disekce aorty, srdeční selhání, akutní myokarditida, rhabdomyolýza, kardiotoxická chemoterapie, zhoršení chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), sepe a infiltrativní srdeční patologie (např. amyloidóza). Zajímavým zjištěním při provádění této studie bylo, že ve 30 % případů nebylo možné zvýšené koncentrace cTnT nijak vysvě-

lit, protože nebyly spojeny se žádnou z dříve v literatuře popsaných příčin zvýšených srdečních troponinů.⁹ Existuje vysoká pravděpodobnost toho, že by tyto příčiny mohly být spojeny s falešně pozitivními výsledky a/nebo dosud neobjevenými mechanismy a faktory, kterým výzkumníci a praktici dosud nevěnovali pozornost a nepopsali je v literatuře. Interpretace zvýšených výsledků srdečních troponinů je tedy v moderní klinické praxi extrémně obtížným a někdy až nadlidským úkolem. Proto je důležité mít na paměti, že *samotný troponinový test není „zlatým standardem“ pro diagnózu akutního infarktu myokardu, ale může se takovým stát pouze u těch pacientů, kteří mají typické klinické příznaky ischemie myokardu a odpovídající ischemické změny na elektrokardiogramu, echokardiogramu atd.*

Díky rozvoji moderních vysoce citlivých diagnostických testů (hs-cTnT a hs-cTnI) mají praktičtí lékaři možnost provádět včasnou diagnostiku AIM (v prvních dvou hodinách od přijetí pacientů) formou posouzení charakteristické dynamiky změny obsahu srdečních troponinů v krvi. Změny (zvýšení) koncentrace molekul srdečních troponinů v prvních dvou hodinách rozvoje onemocnění jsou extrémně malé (může být jen několik ng/l) a nejsou detekovány středně citlivými testovacími systémy. Je třeba zmínit, že díky řadě velkých multicentrických studií byly validovány algoritmy včasné diagnostiky (0 → 1 hodina a 0 → 2 hodiny) AIM bez elevací úseku ST (NSTEMI) s použitím ultrasenzitivních testovacích systémů od různých výrobců. (tabulka 1).¹⁰

S využitím moderních (ultracitlivých) metod studia troponinů byly molekuly srdečních troponinů detekovány v krvi a v řadě dalších biologických tekutin (moč, sliny atd.) téměř u všech zdravých lidí,¹¹⁻¹⁹ což staví před výzkumníky nové otázky a úkoly při hledání a objasňování možných mechanismů, které jsou základem uvolňování molekul troponinu z životaschopných kardiomyocytů. Zároveň lze tedy detekci molekul srdečního troponinu v biologických tekutinách do určité míry (pokud jejich koncentrace nepřesahuje horní sloupec 99. percentil) považovat za normální metabolické produkty tkáně srdečního svalu. Nicméně konkrétní mechanismy jejich uvolňování zatím nejsou jasné a mají pouze hypotetický charakter. Kromě toho budou mít pro výzkumníky a praktiky velkou důležitost faktory, které mohou uvolňování troponinů posílit nebo naopak oslabit. V současnosti jsou nejdiskutovanějšími biologickými faktory, které mají vliv na míru uvolňování troponinů z myokardu zdravých lidí, genderová, věková a cirkadiánní specifika.¹⁴⁻¹⁶ Genderová specifika srdečních troponinů spočívají v tom, že z myokardu zdravých mužů se uvolňuje více molekul srdečních troponinů než z myokardu zdravých žen.¹⁴ Tato specifika byla validována mnoha klinickými studiemi a při použití téměř všech moderních testovacích systémů se doporučuje zaměřit se na prahové hodnoty (99. percentil) v souladu s genderovou identitou. Specifika srdečních troponinů, jež souvisejí s věkem, spočívají v tom, že se z myokardu starších pacientů uvolňuje výrazně větší počet molekul srdečních troponinů než z myokardu mladých lidí.^{16,17} Cirkadiánní specifika srdečních troponinů spočívají v tom, že se z myokardu zdravých lidí ráno uvolňuje více molekul srdečních troponinů než z myokardu zdravých lidí ve večerním a nočním čase.^{18,19}

Tabulka 1 – Včasné diagnostické algoritmy pro vyloučení/potvrzení NSTEMI (0 → 1 hodina a 0 → 2 hodiny) schválené Evropskou kardiologickou společností¹⁰

Jedn hodinový diagnostický algoritmus NSTEMI					
Troponinový imunotest, společnost (výrobce)	Koncentrace biomarkeru, která indikuje extrémně nízkou pravděpodobnost diagnózy NSTEMI (ng/l)	Koncentrace biomarkeru, která indikuje nízkou pravděpodobnost diagnózy NSTEMI (ng/l)	Změny koncentrace biomarkerů po 1 hodině, při kterých by měla být vyloučena diagnóza NSTEMI (ng/l)	Koncentrace biomarkeru, která indikuje vysokou pravděpodobnost diagnózy NSTEMI (ng/l)	Změny biomarkeru po 1 hodině, kdy by měl být potvrzen NSTEMI (ng/l)
hs-cTnT (Elecsys; Roche)	< 5	< 12	< 3	≥ 52	≥ 5
hs-cTnI (Architect; Abbott)	< 4	< 5	< 2	≥ 64	≥ 6
hs-cTnI (Centaur; Siemens)	< 3	< 6	< 3	≥ 120	≥ 12
hs-cTnI (Access; Beckman Coulter)	< 4	< 5	< 4	≥ 50	≥ 15
Dvou hodinový diagnostický algoritmus NSTEMI					
Troponinový imunotest, společnost (výrobce)	Koncentrace biomarkeru, která indikuje extrémně nízkou pravděpodobnost diagnózy NSTEMI (ng/l)	Koncentrace biomarkeru, která indikuje nízkou pravděpodobnost diagnózy NSTEMI (ng/l)	Změny koncentrace biomarkerů po 2 hodinách, při kterých by měla být vyloučena diagnóza NSTEMI (ng/l)	Koncentrace biomarkeru, která indikuje vysokou pravděpodobnost diagnózy NSTEMI (ng/l)	Změny biomarkeru po 2 hodinách, kdy by měl být potvrzen NSTEMI (ng/l)
hs-cTnT (Elecsys; Roche)	< 5	< 14	< 4	≥ 52	≥ 10
hs-cTnI (Architect; Abbott)	< 4	< 6	< 2	≥ 64	≥ 15
hs-cTnI (Centaur; Siemens)	< 3	< 8	< 7	≥ 120	≥ 20
hs-cTnI (Access; Beckman Coulter)	< 4	< 5	< 5	≥ 50	≥ 20

Uvolňování srdečních troponinů z buněk myokardu: mechanismy a diagnostický význam

Kromě nekrózy kardiomyocytů jsou možné následující mechanismy uvolňování cTnT a cTnI: a) uvolňování srdečních troponinů jako výsledek procesů regenerace a obnovy buněk myokardu, b) uvolňování srdečních troponinů v důsledku apoptózy buněk myokardu, c) uvolňování srdečních troponinů v důsledku tvorby membránových váčků na povrchu buněk myokardu, d) intracelulární proteolytická degradace molekul srdečních troponinů na malé fragmenty a jejich uvolnění přes intaktní membránu buněk myokardu, e) uvolnění srdečních troponinů v důsledku zvýšené membránové propustnosti buněk myokardu, f) uvolnění srdečních troponinů z extrakardiálních buněk.

Některé z uvedených uvolňovacích mechanismů mohou přispívat nejen ke zvýšení koncentrace srdečních troponinů krve u zdravých jedinců, ale i významně narůstat pod vlivem různých fyziologických a patologických faktorů. Tak například apoptóza buněk myokardu může zesílit se zvýšením krevního tlaku,^{4,20} s roztažením stěn myokardu,^{20,21} se zvýšenou stimulací beta-adrenergických recepto-

rů,²² užíváním kardiotoxických chemoterapeutických léků a řadou dalších faktorů.²³ A u pacientů s chronickým selháním ledvin (CHSL) je zaznamenána exprese srdečních troponinů v kosterních svalech,²⁴ což hypoteticky může vést ke zvýšení koncentrace srdečních troponinů v krevním séru. Následný a podrobný popis možných mechanismů uvolňování srdečního troponinu je uveden níže.

Uvolňování srdečních troponinů v důsledku procesů regenerace a obnovy buněk myokardu

Důkaz, že buňky myokardu mohou regenerovat/obnovovat se, byl získán studiem metabolismu molekul DNA, označených C¹⁴ v buňkách myokardu. O. Bergmann a spol. provedli výpočet rychlosti obnovy kardiomyocytů pomocí studie rychlosti syntézy DNA, výpočet, který byl proveden formou studia rychlosti akumulace C¹⁴ v buňkách myokardu. Byla zjištěna obnova kardiomyocytů, intenzita, která každoročně klesala – od 1 %/ročně ve věku 25 let do 0,45 %/ročně ve věku 75 let. Obecně platí, že během života prošlo obnovou asi 50 % kardiomyocytů.²⁵ Tyto výsledky

dosvědčují existenci malého regeneračního potenciálu buněk myokardu. Někteří vědci předpokládají, že proces obnovy buněk myokardu může být spojen s uvolňováním srdečních troponinů z buněk,^{25–27} nicméně konkrétní mechanismus, který je základem tohoto jevu, zůstává neznámý. Jako možnou hypotézu lze předpokládat, že z postupně stárnoucích a přirozeně odumírajících kardiomyocytů se v důsledku postupné destrukce buněčné membrány uvolňují intracelulární molekuly kardiomarkerů včetně srdečních troponinů. Vzhledem k tomu, že rychlost obnovy kardiomyocytů je nízká, stupeň zvýšení koncentrací srdečních troponinů v séru je také nevýznamný (ne vyšší než 99. percentil). Tento mechanismus tedy může hypoteticky vysvětlit přítomnost malého množství molekul srdečních troponinů v krevním řečišti u všech zdravých jedinců.

V souladu s údaji jiných výzkumníků činí průměrná rychlost obnovy kardiomyocytů u savců 0,5–2,0 % za rok a může se lišit v závislosti na vlivu určitých faktorů, jako jsou fyziologické podmínky (fyzická zátěž), zranění a doprovodná onemocnění.^{28–30} Rychlost obnovy kardiomyocytů se tedy po poškození myokardu výrazně zvyšuje. Experimentální studie, kterou provedla P. Docshina a kol., prokázala, že ischemické poškození myokardu způsobuje aktivaci endogenních kmenových buněk a zvyšuje rychlost obnovy buněk myokardu.²⁸ Dvě další skupiny výzkumníků vedené C. Waringem a spol.²⁹ a M. Rovirou se spoluautory³⁰ zjistily zvýšení procesů proliferace a diferenciací kmenových buněk v myokardu potkanů a zebříček *Danio* během fyzické zátěže.

Nicméně na posouzení stupně regenerace a rychlosti obnovy buněk myokardu mohou mít do určité míry vliv zánětlivé procesy, proliferace nemyocytárních buněk a tvorba jizvy pojivové tkáně v myokardu, které často komplikují nebo zkreslují výsledky studií.^{28,31} K prozkoumání konkrétní role možných regeneračních mechanismů při uvolňování srdečních troponinů z buněk je zapotřebí dalšího výzkumu.

Uvolňování srdečních troponinů v důsledku apoptózy buněk myokardu

K dnešnímu dni bylo objeveno značné množství faktorů, které mohou spustit procesy apoptózy kardiomyocytů. Indukce apoptózy vede ke zvýšení aktivity kaspázových enzymů, které mohou fragmentovat (poškozovat) molekuly DNA, proteiny a způsobit odumření buňky. Na rozdíl od nekrózy při apoptóze buňka odumírá pomaleji, integrita buněčné membrány je zachována mnohem déle a zánětlivá reakce kolem mrtvé buňky není pozorována. Ke studiu procesů apoptózy se využívá množství metod: různé druhy mikroskopie (světelná, elektronová, fluorescenční), průtoková cytometrie, imunohistochemické studie, metoda TUNEL (Terminal deoxynukleotidyltransferáza (TdT) dUTP Nick-End Labeling) atd. Metoda TUNEL je nejspolehlivějším a nejvčasnějším způsobem detekce apoptózy. Tato metoda umožňuje vizualizaci buněčných jader, ve kterých došlo k fragmentaci molekuly DNA v důsledku zvýšené aktivity endonukleáz a kaspáz. Tato metoda se nejčastěji používá ve všech moderních studiích zaměřených na studium etiopatogenetických mechanismů apoptózy různých buněk, včetně kardiomyocytů.^{32–34}

V experimentální studii vedené B. Weilem a spol. bylo prokázáno, že krátkodobá ischemie aktivuje apoptózu buněk myokardu u pokusných zvířat a apoptóza kardiomyocytů je doprovázena zvýšením koncentrací srdečních troponinů v krevním séru. Pro simulaci krátkodobé ischemie myokardu byl použit balonkový kateétr. Doba trvání ischemie byla deset minut, poté byla provedena reperfuze formou vypuštění balonku. K potvrzení apoptózy buněk myokardu byla použita metoda TUNEL, podle jejíchž výsledků se významně zvýšilo množství kardiomyocytů ve stavu apoptózy (6× oproti kontrolní skupině zvířat). Zároveň nebyly zjištěny žádné histologické známky nekrózy myokardu. To naznačuje, že krátkodobá (v tomto případě desetiminutová) ischemie nezpůsobuje ischemickou nekrózu kardiomyocytů, ale zesiluje apoptotické procesy v myokardu. Nicméně hodnoty srdečních troponinů se začaly rychle zvyšovat: 30 minut po reperfuzi se koncentrace troponinu I přiblížila horní hranici normálu (38 ng/l) a po jedné hodině ji překročila (51 ± 17 ng/l). Dvě a tři hodiny po reperfuzi byly hodnoty srdečního troponinu I v krevním séru 148 ± 88 ng/l a 180 ± 117 ng/l, což ukazovalo na pokračující uvolňování molekul troponinu z myokardu. A konečně 24 hodin po reperfuzi dosáhla koncentrace cTnI vrcholu a hodnota činila $1\,021 \pm 574$ ng/l.³³

Tato experimentální studie tedy jasně demonstruje roli apoptózy (indukované krátkodobou ischemií) při uvolňování molekul srdečních troponinů z buněk myokardu. Limitem této studie je poměrně krátký interval vyšetření tkáně srdečního svalu na přítomnost histopatologických změn; navíc podle těchto výsledků není možné stanovit stupeň a reverzibilitu poškození srdečních myocytů během apoptózy. Kromě toho byl ke stanovení cTnI použit středně citlivý testovací systém (enzymatický imunisorbentní test - ELISA), který je z hlediska analytické citlivosti horší než moderní vysoce citlivé imunologické technologie. V souvislosti s tím by se dynamické změny koncentrací hs-cTnT a hs-cTnI během apoptózy mohly významně lišit, zejména v prvních minutách a hodinách po reperfuzi.

V literatuře jsou popsány i další situace, kdy se apoptóza srdečních myocytů indukuje jinými mechanismy, které nejsou spojeny s reverzibilní (krátkodobou) ischemií srdeční svalové tkáně.^{34–36} Autoři vyznačují následující mechanismy apoptózy, které mohou podporovat uvolňování srdečních troponinů z buněk myokardu: roztažení stěn myokardu, zvýšené předpětí srdce a zvýšenou aktivitu sympatoadrenálního systému. W. Cheng a spol. tedy uvedli, že apoptóza buněk myokardu se zvyšuje s roztahováním stěn myokardu.³⁴ To umožňuje považovat mnohé fyziologické a patologické stavy, které způsobují roztahování stěn myokardu, za možné induktory apoptózy. Apoptóza tedy může do určité míry vysvětlit zvýšené koncentrace v séru u pacientů po dlouhodobé a intenzivní fyzické zátěži, hypertenzi, plicní embolii a CHOPN.

Ve své další experimentální studii B. Weil a spol. došli k závěru, že zvýšení předpětí srdce „spouští“ apoptózu a způsobuje zvýšení koncentrace cTnI v krvi pokusných zvířat. Pro zvýšení předpětí srdce byl pokusné skupině zvířat podáván intravenózně lék – fenylefrin (300 µg léku za minutu) po dobu jedné hodiny. Po modelaci byla pro potvrzení přetížení myokardu použita echokardiografie, pro ověření apoptózy a stanovení hodnot srdečních troponinů

byly použity histologické metody, včetně metody TUNEL, respektive středně citlivá imunoanalýza. Ve výsledku histologického vyšetření myokardu byl u pokusné skupiny zvířat zaznamenán významný nárůst počtu kardiomyocytů ve stavu apoptózy ve srovnání s kontrolní skupinou. Nebyly však zjištěny histologické známky nekrózy myokardu. Čtyřicet hodin po modelaci se počet kardiomyocytů ve stavu apoptózy snížil na úroveň kontrolní skupiny, což ukazuje na reverzibilitu apoptotických změn. Koncentrace cTnI překročila horní hranici normálu 30 minut po modelaci a poté se koncentrace cTnI dále prudce zvyšovaly a hodnoty 856 ± 956 ng/l dosáhly jednu hodinu po modelaci. Koncentrace cTnI v séru zůstaly zvýšené po celou dobu studie (24 hodin) a dosáhly vrcholu hodnot $1\,462 \pm 1\,691$ ng/l.³⁵ Protože známky nekrózy, na rozdíl od apoptózy, nebyly pozorovány, je třeba myslet na to, že apoptóza vyvolaná indukovaným přetížením myokardu hraje důležitou roli při uvolňování molekul srdečních troponinů z buněk.

Stupeň uvolnění molekul srdečních troponinů z buněk myokardu v důsledku apoptózy, vyvolané přetížením myokardu, závisí na síle a délce působení. Například k relativně malému přetížení myokardu dochází při mírné až střední fyzické zátěži, hypertenzi, nemasivní plicní embolii a nezávažných formách CHOPN, stupeň zvýšení sérových koncentrací srdečních troponinů je proto u těchto stavů také relativně malý.^{36–39} Ale například při vysoce intenzivní fyzické zátěži, zhoršení CHOPN nebo masivní plicní embolii se přetížení myokardu stává mnohem významnějším, proto jsou tyto stavy doprovázeny relativně vyššími sérovými koncentracemi srdečních troponinů.

Dalším velmi zajímavým mechanismem iniciace apoptózy je zvýšení aktivity sympatoadrenálního systému. Výzkumná skupina vedená K. Singhem a spol. zjistila, že stimulace beta-adrenergických receptorů (β -AR) reguluje nitrobuněčné apoptotické signální dráhy v kardiomyocytech. Přičemž stimulace β_1 -AR zesiluje apoptózu buněk myokardu, zatímco stimulace β_2 -AR má opačný účinek.⁴⁰ Také bylo zaznamenáno, že hustota podtypů β -AR se významně mění s věkem. U starších pacientů tedy dochází k výraznějšímu poklesu počtu β_2 -AR, což může přispívat k oslabení antiapoptotického účinku, a tím i ke zvýšení apoptózy buněk myokardu. Vyšší stupeň apoptózy u starších pacientů může pravděpodobně souviset s věkovými zvláštnostmi hodnot srdečních troponinů: u starších lidí jsou hodnoty troponinů rozhodně vyšší než u mladých.^{41,42} Vlastnosti srdečních troponinů související s věkem byly prokázány v řadě klinických studií při studiu krve pomocí vysoce citlivých testovacích systémů.^{43,44}

Vzhledem k výše uvedenému je třeba apoptózu kardiomyocytů považovat za významný mechanismus uvolňování molekul srdečních troponinů z buněk myokardu. Tento mechanismus není spojen s nekrozou kardiomyocytů a napomáhá velmi významnému zvýšení sérových koncentrací srdečních troponinů. Obecně apoptóza buněk myokardu může mít významnou diagnostickou hodnotu u stavů, jako je dlouhodobá a intenzivní fyzická aktivita, arteriální hypertenze, plicní embolie, srdeční selhání a pravděpodobně i vyšší věk. Pro upřesnění přesné role apoptózy v uvolňování srdečních troponinů při fyziologických a patologických stavech je zapotřebí dalšího výzkumu.

Uvolňování srdečních troponinů v důsledku tvorby membránových váčků na povrchu buněk myokardu

Tento mechanismus uvolňování srdečních troponinů z buněk myokardu byl poprvé popsán v experimentální studii před poměrně dlouhou dobou. Výzkumný tým pod vedením P. Schwartzem uvedl, že na plazmatické membráně buněk myokardu se tvoří membránové váčky (blebbing vesicles).⁴⁵ A při krátkodobé ischemii kardiomyocytů se počet membránových váčků zvyšuje ve srovnání s intaktním stavem. Podobné tendence jsou také charakteristické pro hepatocyty.⁴⁶ Vzhledem k tomu, že tyto vezikuly jsou tvořeny z fragmentů buněčné membrány a cytoplazmy kardiomyocytů, mohou pravděpodobně obsahovat některé cytoplazmatické proteiny buněk myokardu, zejména kardiomarkery (izoformu kreatinkinázy MB, myoglobin a cytoplazmatickou frakci srdečních troponinů a další). Nicméně jelikož je objem cytoplazmatické frakce srdečních troponinů malý (přibližně 3–4 % cTnI a 7–8 % cTnT z celkového počtu troponinů v kardiomyocytu), bude podíl tohoto mechanismu na stupni zvýšení sérové koncentrace srdečních troponinů také omezený. Vycházíme-li ze zvláštností tvorby membránových váčků (významný nárůst při ischemii), lze předpokládat, že tento mechanismus se podílí na uvolňování srdečních troponinů při těch patologických stavech, které jsou provázeny ischemií buněk myokardu již v raných stádiích. Například počáteční (prenekrotické) stadium ischemie myokardu může tedy vyvolat tvorbu membránových váčků a uvolňování troponinů do krevního řečiště, což povede k vytvoření prvního vrcholu koncentrací srdečních troponinů v séru. Následně jsou možné dvě základní varianty: 1) se snížením ischemie buněk myokardu tvorba membránových váčků skončí a koncentrace troponinu se rychle vrátí k normálu, 2) s pokračováním/zvyšováním ischemie (jako např. při AIM) se zvyšuje tvorba membránových váčků, a navíc dochází k destrukci plazmatické membrány buněk myokardu a proteolýze (fragmentaci) troponinových proteinů, které jsou součástí hlavní (strukturní nebo kontraktilní frakce troponinů), což povede k formování druhého vrcholu v koncentraci srdečních troponinů v séru. Z patogenetického hlediska může každý fyziologický nebo patologický stav, který vede k ischemii kardiomyocytů (dokonce i k reverzibilní buněčné ischemii), aktivovat tento mechanismus uvolňování srdečního troponinu. Například některé fyziologické stavy (fyzická zátěž)³⁹ nebo patologické stavy (sepe)⁴⁷ mohou způsobit zvýšení potřeby kyslíku v buňkách myokardu, což bude doprovázeno ischemií srdeční svalové tkáně v důsledku narušení rovnováhy v dodávce a poptávce po kyslíku.

Nitrobuněčná proteolytická degradace molekul srdečních troponinů na malé fragmenty a uvolňování těchto fragmentů přes intaktní membránu buněk myokardu

Velikost a lokalizace nitrobuněčných molekul jsou dva klíčové faktory, které ovlivňují transport (uvolňování) molekul přes buněčnou membránu. Nízkomolekulární biomarkery se mnohem intenzivněji uvolňují přes plazmatickou membránu, což hraje roli v diagnostice mnoha onemocnění.

ní, včetně forem kardiovaskulární patologie. Takže například s rozvojem AIM se koncentrace nízkomolekulárních kardiomarkerů (myoglobin) v krevním séru zvyšuje mnohem dříve než koncentrace vysokomolekulárních kardiomarkerů (laktátdehydrogenáza-1).⁴⁸ To se vysvětluje tím, že molekuly myoglobinu jsou malé a mohou se uvolňovat v počátečních stádiích ischemie během rozvoje AIM (kdy je plazmatická membrána buněk myokardu ještě relativně mírně poškozena). Větší molekula (laktátdehydrogenáza-1) může opustit kardiomyocyt pouze tehdy, když bude jeho buněčná membrána významně poškozena. Biomarkery, které jsou volně lokalizovány v cytoplazmě buněk (například myoglobin, cytoplazmatická [nekontraktilní] frakce troponinů), mají také výhody při uvolnění z buňky, na rozdíl od těch biomarkerů, které jsou lokalizovány v organelách (jádra nebo mitochondrii buněk) nebo jsou těsně spojeny se strukturálními složkami sarkoplazmy (například se strukturální frakcí troponinů, která je zapojena do regulace kontraktilní frakce myokardu). Během vývoje AIM se tedy nejprve uvolňují molekuly troponinů, které jsou součástí cytoplazmatické frakce srdečních troponinů, a teprve poté dochází k destrukci sarkomer, konkrétně komplexu troponin-tropomyozin, a k uvolňování strukturálních srdečních troponinů.

Nejdůležitějším faktorem, který může ovlivnit velikost molekuly (biomarkeru), a tedy i možnost jejího uvolnění, je stupeň aktivity enzymů, které způsobují proteolýzu (fragmentaci) dané molekuly. Aktivita proteolytických enzymů se může měnit jak u fyziologických, tak u patologických stavů. V experimentální studii J. Fenga a spol. bylo prokázáno, že zvýšení předtížení na srdeční svalovou tkáň způsobuje aktivaci enzymu calpain, který fragmentuje molekulu cTnI, což může potenciálně hrát roli při uvolňování tohoto biomarkeru z buněk myokardu a zvýšení jeho koncentrace v krevním séru.⁴⁹ Zároveň mohou fyziologické a patologické stavy, které způsobují zvýšení předtížení na stěnu myokardu, napomáhat uvolňování srdečních troponinů z buněk myokardu tímto mechanismem.

Kromě enzymu calpainu mohou štěpení molekul srdečních troponinů katalyzovat určité typy matrixových metaloproteináz (MMP 2 a MMP 14)⁵⁰ a enzym trombin.⁵¹ Na aktivitu těchto enzymů také mohou mít vliv patologické procesy a některé léky, které tak mohou hypoteticky ovlivňovat koncentrace srdečních troponinů v séru.⁵¹ Například zvýšení aktivity trombinu u pacientů s dilatační kardiomyopatií⁵² tak může napomáhat fragmentaci cTnT, která může mít jak patogenetický význam (poškození cTnT, který je jednou ze základních součástí kontraktilního aparátu kardiomyocytů), tak diagnostickou hodnotu (zmenšení velikosti molekuly cTnT v důsledku fragmentace a možného zvýšení uvolňování těchto fragmentů do krevního řečiště).

Změny kyselosti (pH) také mohou modulovat aktivitu nitrobuněčných proteolytických enzymů. Patologické stavy, které narušují metabolismus myokardu, zejména ischemie myokardu, tedy vedou k přechodu z aerobního metabolismu myokardu na anaerobní a ke zvýšení tvorby kyseliny mléčné, která posouvá pH směrem k acidóze. V podmínkách acidózy se zase aktivují proteolytické a proapoptotické enzymy, které prostřednictvím fragmentace nemohou nepřispívat k tvorbě mnoha malých

fragmentů (molekul) srdečních troponinů, což zvýší pravděpodobnost jejich uvolnění z buněk myokardu do krevního řečiště.

Uvolňování srdečních troponinů v důsledku zvýšené membránové propustnosti buněk myokardu

Membránová permeabilita buněk myokardu je důležitým faktorem, který hraje roli při uvolňování molekul srdečních markerů z buněk myokardu do krevního řečiště. Na základě analýzy výsledků experimentálních dat lze rozlišit dva základní mechanismy, které jsou základem změny (zvýšení) membránové propustnosti buněk myokardu: 1) zvýšení membránové propustnosti buněk myokardu v důsledku zvýšení zátěže na myokard a roztahování jeho stěn; 2) zvýšení membránové propustnosti buněk myokardu v důsledku ischemie myokardu a aktivace proteolytických enzymů, které mohou poškodit membránu buňky.

První mechanismus uvolňování srdečních troponinů studoval M. Hessel a spol.⁵³ Ve své experimentální studii autoři stimulovali speciální glykoproteinové receptory buněk myokardu (integriny), které jsou citlivé na roztažení myokardu. K modelování roztažení myokardu a aktivaci integrinu vědci použili tripeptid RGD (Arg-Gly-Asp), který je silným agonistou integrinů a je součástí fibronektinu a dalších regulačních proteinů mimobuněčného matrixu.⁵⁴ Autoři dále poznamenali, že roztahování myokardu není spojeno s ischemickými a nekrotickými procesy ve tkáni srdečního svalu, což svědčí o tom, že za uvolňování srdečních troponinů z životaschopných buněk myokardu byl zodpovědný zejména specifický mechanismus roztahování stěny myokardu a aktivace integrinu.

Druhý mechanismus zvýšení propustnosti membrány je spojen s poškozením membrán při ischemii buněk myokardu. Ischemie myokardu iniciuje změny v metabolismu kardiomyocytů a okyselení (acidózu) nitrobuněčného prostoru buněk myokardu, což následně povede k aktivaci proteolytických a proapoptotických enzymů. Tyto enzymy mají mnoho určených a kromě své specifické činnosti (fragmentace srdečních troponinů) mohou samozřejmě katalyzovat proteolýzu proteinů, které tvoří buněčné organely a membrány.^{55,56} Tento mechanismus zvýšení troponinů tedy úzce souvisí s popsáním mechanismem (zvýšení koncentrace troponinů v důsledku zvýšené proteolytické degradace struktur na malé fragmenty). Obecně lze zvýšení propustnosti membrány a nitrobuněčnou fragmentaci srdečních troponinů považovat za dva vzájemně související a synergické mechanismy, které jsou základem uvolňování molekul srdečních troponinů z buněk myokardu. Míra aktivity těchto mechanismů pravděpodobně souvisí se stupněm závažnosti patologických procesů. Takže například krátkodobá a/nebo reverzibilní ischemie buněk myokardu během fyzické zátěže, nekomplikované sepse může být spojena s relativně malým zvýšením aktivity nitrobuněčných proteolytických enzymů. V souvislosti s tím bude stupeň zvýšení koncentrací srdečních troponinů v séru také relativně malý a je způsoben pouze cytoplazmatickou frakcí srdečních troponinů (jejich fragmentací na malé molekulární fragmenty) a reverzibilním poškozením membrány/zvýšením propustnosti membrány. Při

patologických stavech, které způsobují ireverzibilní ischemii buněk myokardu (například AIM nebo těžká/komplikovaná seps), se hodnoty troponinů v séru zvyšují mnohem výrazněji a hlavní podíl na celkových koncentracích srdečních troponinů v séru bude mít strukturální frakce srdečních troponinů. Jak proteiny komplexu troponin-tropomyozin, tak proteiny membrán kardiomyocytů se budou aktivněji fragmentovat (štěpit), a proto bude stupeň uvolňování srdečních troponinů u těchto patologií vyšší.

Uvolňování srdečních troponinů z extrakardiálních buněk

Jedním z kontroverzních, ale hypoteticky možných mechanismů, které jsou základem zvýšení koncentrací srdečních troponinů v séru, je uvolňování těchto molekul z extrakardiálních buněk. Několik experimentálních a klinických studií ukazuje na expresi molekul srdečních troponinů v buňkách tkáně kosterního svalstva^{57,58} a ve stěnách velkých cév,⁵⁹ což nám umožňuje považovat tyto orgány za možné zdroje koncentrací srdečních troponinů v séru. Američtí biochemici (V. Ricchiuti a F. Apple) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) odhalili expresi matriční RNA cTnT ve tkáni kosterního svalstva dospělých, trpících terminálním stadiem selhání ledvin a dědičnou kosterní myopatií (Duchenneova svalová dystrofie). Matriční RNA cTnI nebyla nalezena v kosterních svaích pacientů trpících těmito formami patologie a v kosterních

svaích zdravých lidí. Kromě toho nebyly v kosterním svalstvu zdravých lidí zjištěny žádné známky exprese cTnI,²⁵ což ukazuje na možnou expresi jednoho typu srdečního troponinu (cTnT) pouze při existenci uvedených patologií. V další studii B. Messner a kol. potvrdili možnost extrakardiální exprese cTnT u pacientů trpících kostními myopatiemi. Výzkumníci pomocí PCR testu detekovali matriční RNA cTnT u pacientů, kteří trpí primární sarkoglykopenií a Duchenneovou svalovou dystrofií.⁵⁸ U některých pacientů se skeletálními myopatiemi byla kromě matriční RNA cTnT zaznamenána exprese matriční RNA cTnI.⁵⁸ Nicméně v těchto studiích autoři neměřili koncentrace srdečních troponinů v séru u pacientů trpících myopatiemi a CHSL. Toto je důležité omezení těchto studií, protože neumožňuje odpovědět na otázku: může exprese srdečních troponinů v kosterním svalstvu vést ke zvýšeným hodnotám srdečních troponinů v séru u pacientů, kteří trpí CHSL nebo dědičnými kostními myopatiemi? Kromě toho je třeba zmínit několik dalších výzkumných studií, jejichž výsledky jsou v rozporu s popsányi údaji o extrakardiální expresi. Například G. Bodor a spol. provedli studii a došli k závěru, že srdeční troponiny nejsou exprimovány ve tkáni kosterního svalstva u pacientů trpících Duchenneovou svalovou dystrofií a polymyozitidou.⁶⁰ Ani jiné výzkumné skupiny pod vedením A. Hammerera-Lerchera a J. Schmida nenalezly žádné známky exprese srdečních troponinů v kosterním svalstvu.^{61,62}

Druhým potenciálním nekardiálním zdrojem uvolňování srdečních troponinů jsou stěny velkých žil (kaválních a plicních). Některé studie (provedené D. Rusakovem

Tabulka 2 – Mechanismy uvolňování srdečních troponinů

Mechanismus	Diagnostický význam
Nekróza buněk myokardu	Základní prokázaný mechanismus, který stojí za zvýšením srdečních troponinů u AIM. Nekróza kardiomyocytů bude mít za následek uvolnění všech molekul (biomarkerů) z buňky do krevního řečiště.
Uvolňování srdečních troponinů jako důsledek procesů regenerace a obnovy buněk myokardu	Obnova buněk myokardu, ke které postupně dochází v průběhu celého života, může hypoteticky souviset s normálními (méně než horní hranice 99. percentilu) koncentracemi srdečních troponinů v krevním řečišti
Uvolňování srdečních troponinů v důsledku apoptózy buněk myokardu	Bylo dokázáno, že apoptóza kardiomyocytů (bez známek nekrózy) je doprovázena zvýšením koncentrace srdečních troponinů v séru. Jakékoli fyziologické (fyzická zátěž, vyšší věk) a patologické (srdeční selhání, arteriální hypertenze, chronická obstrukční plicní nemoc atd.) stavy, které zvyšují apoptózu, mohou být tedy doprovázeny uvolňováním srdečních troponinů z kardiomyocytů a zvýšením koncentrací v séru.
Uvolňování srdečních troponinů v důsledku tvorby membránových váčků na povrchu buněk myokardu	Membránové váčky (blebbing vesicles), které se vytvářejí na povrchu plazmatické membrány kardiomyocytů, mohou hypoteticky obsahovat cytoplazmatické proteiny včetně srdečních troponinů. Počet membránových váčků se zvyšuje s ischemií buněk myokardu a může být spojen s uvolňováním srdečních troponinů do krevního řečiště.
Nitrobuněčná proteolytická degradace molekul srdečních troponinů na malé fragmenty a jejich uvolňování přes intaktní membránu buněk myokardu	Molekuly srdečních troponinů mohou být fragmentovány/destruovány některými proteolytickými enzymy: calpainem, trombinem, matrixovými metaloproteinázami. V důsledku působení těchto enzymů mohou tvořit malé fragmenty molekul troponinů, které mají díky své velikosti vyšší pravděpodobnost uvolnění z buňky. Tento mechanismus může mít důležitý klinický význam: tedy všechny ty fyziologické a patologické stavy a/nebo léky, které ovlivňují aktivitu těchto proteolytických enzymů, mohou mít také vliv na uvolňování srdečních troponinů a jejich koncentraci v krevním řečišti.
Uvolňování srdečních troponinů v důsledku zvýšené membránové propustnosti buněk myokardu	Zvýšené uvolňování molekul srdečních troponinů do krevního řečiště je pozorováno při zvýšení membránové propustnosti buněk myokardu, což je typické pro ischemii myokardu, zvýšené předpětí a roztažení srdeční stěny.
Uvolňování srdečních troponinů z extrakardiálních buněk	Protichůdný mechanismus zvýšení hodnoty srdečních troponinů v oběhu. Byly publikovány studie, které potvrzují expresi srdečních troponinů ve tkáni kosterního svalstva u pacientů s chronickým selháním ledvin a následnými kostními myopatiemi a existují studie, které tuto hypotézu vyvracejí.

a spol.) uvádějí pouze přítomnost exprese srdečních troponinů ve stěnách těchto žil, ale nepopisují možnou roli těchto troponinů v diagnostice.⁵⁹ Hypoteticky lze předpokládat, že poškození nebo roztažení stěn těchto velkých žil může vést k uvolnění molekul srdečních troponinů do krevního řečiště.

Vzhledem k přítomnosti neznámých a protichůdných údajů o extrakardiální expresi jsou tedy nutné další studie pro validaci tohoto mechanismu.

Popsané mechanismy uvolňování srdečních troponinů a jejich diagnostický význam jsou shrnuty v tabulce 2.

Závěr

Kromě základního a v současnosti ověřeného mechanismu uvolňování srdečních troponinů v důsledku nekrózy buněk při akutním infarktu myokardu tedy existuje šest dalších potenciálně možných mechanismů uvolňování molekul troponinu do krevního řečiště (tabulka 2). Tyto mechanismy mohou způsobovat zvýšení koncentrací srdečních troponinů v séru u pacientů trpících různými patologiemi, které negativně ovlivňují buňky myokardu. V reálné klinické praxi tak zvýšené hodnoty troponinů často nejsou spojeny s ischemickou nekrózou myokardu u AIM a někdy je interpretovat pozitivní výsledky extrémně obtížné. Kromě toho byly pomocí vysoce citlivých detekčních metod molekuly troponinů detekovány i u absolutně zdravých lidí, což jasně svědčí o existenci normálních mechanismů uvolňování molekul srdečních troponinů do krevního oběhu a dává možnost je považovat za produkty normálního metabolismu srdeční svalové tkáně. Jsou zapotřebí další experimentální a fundamentální studie, které pomohou verifikovat a ověřit mechanismy uvolňování molekul srdečních troponinů z myokardu do krevního řečiště. Pochopení těchto mechanismů uvolňování srdečních troponinů umožní zlepšit diagnostiku a diferenciální diagnostiku AIM, jakož i rozšířit diagnostické možnosti metod stanovení srdečních troponinů.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor vylučuje střet zájmů.

Financování

Vznik článku nebyl finančně podpořen žádným soukromým ani akademickým subjektem.

Literatura

1. Ohtsuki I. Troponin: structure, function and dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 2007;592:21–36.
2. Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardiac troponins: current data on the diagnostic value and analytical characteristics of new determination methods. *Cor Vasa* 2021;63:486–493.
3. Jakubo V, Ondruš T, Beňovská M, et al. Overview and application of validated algorithms using high-sensitivity cardiac troponin assays for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Cor Vasa* 2021;63:703–709.
4. Chaulin A. Clinical and Diagnostic Value of Highly Sensitive Cardiac Troponins in Arterial Hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2021;17:431–443.
5. Chaulin AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel)* 2021;11:914.
6. Chaulin AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 2. *Life (Basel)* 2021;11:1175.
7. 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). *Glob Heart* 2018;13:305–338.
8. Wu W, Li DX, Wang Q, et al. Relationship between high-sensitivity cardiac troponin T and the prognosis of elderly inpatients with non-acute coronary syndromes. *Clin Interv Aging* 2018;13:1091–1098.
9. Lindner G, Pfortmueller CA, Braun CT, Exadaktylos AK. Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitivity troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med* 2014;9:335–339.
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.
11. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20:2590. (In Russian)
12. Ziebig R, Lun A, Hoher B, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem* 2003;49:1191–1193.
13. Chen JY, Lee SY, Li YH, et al. Urine High-Sensitivity Troponin I Predict Incident Cardiovascular Events in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med* 2020;9:3917.
14. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorieva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya* 2019;59:66–75. (In Russian)
15. Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, et al. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25:3814.
16. Monneret D, Gellerstedt M, Bonnefont-Rousselot D. Determination of age- and sex-specific 99th percentiles for high-sensitive troponin T from patients: an analytical imprecision- and partitioning-based approach. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:818–829.
17. Chaulin AM. Main analytical characteristics of laboratory methods for the determination of cardiac troponins: a review from the historical and modern points of view. *Orv Hetil* 2022;163:12–20.
18. Chaulin AM, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: circadian rhythms. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20:2639. (In Russian)
19. Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(35):4061.
20. Liao XD, Wang XH, Jin HJ, et al. Mechanical stretch induces mitochondria-dependent apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes and G2/M accumulation in cardiac fibroblasts. *Cell Res* 2004;14:16–26.
21. Felker GM, Fudim M. Unraveling the Mystery of Troponin Elevation in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2917–2918.
22. Communal C, Colucci WS. The control of cardiomyocyte apoptosis via the beta-adrenergic signaling pathways. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98:236–241.
23. Chen QM, Tu VC. Apoptosis and heart failure: mechanisms and therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2:43–57.
24. Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem* 1999;45:2129–2135.
25. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009;324:98–102.
26. Derks W, Bergmann O. Polyploidy in Cardiomyocytes: Roadblock to Heart Regeneration? *Circ Res* 2020;126:552–565.

27. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2406–2408.
28. Docshin PM, Karpov AA, Eyvazova SD, et al. Activation of Cardiac Stem Cells in Myocardial Infarction. *Tsitologiya* 2018;60:81–88. (In Russian)
29. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *Eur Heart J* 2014;35:2722–2731.
30. Rovira M, Borràs DM, Marques IJ, et al. Physiological Responses to Swimming-Induced Exercise in the Adult Zebrafish Regenerating Heart. *Front Physiol* 2018;9:1362.
31. Isomi M, Sadahiro T, Ieda M. Progress and Challenge of Cardiac Regeneration to Treat Heart Failure. *J Cardiol* 2019;73:97–101.
32. Zhang Q, Yu N, Yu BT. MicroRNA-298 regulates apoptosis of cardiomyocytes after myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:532–539.
33. Weil BR, Young RF, Shen X, et al. Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. *JACC Basic Transl Sci* 2017;2:105–114.
34. Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest* 1995;96:2247–2259.
35. Weil BR, Suzuki G, Young RF, et al. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2906–2916.
36. El-Menyar A, Sathian B, Al-Thani H. Elevated serum cardiac troponin and mortality in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2019;157:26–35.
37. Daquarti G, March Vecchio N, Mitrione CS, et al. High-sensitivity troponin and right ventricular function in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2016;34:1579–1582.
38. Stone IS, Petersen SE, Barnes NC. Raised troponin in COPD: clinical implications and possible mechanisms. *Heart* 2013;99:71–72.
39. Stavroulakis GA, George KP. Exercise-induced release of troponin. *Clin Cardiol* 2020;43:872–881.
40. Singh K, Communal C, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res* 2000;45:713–719.
41. Xiao RP, Tomhave ED, Wang DJ, et al. Age-associated reductions in cardiac beta1- and beta2-adrenergic responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases. *J Clin Invest* 1998;101:1273–1282.
42. de Lucia C, Eguchi A, Koch WJ. New Insights in Cardiac β -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Front Pharmacol* 2018;9:904.
43. Hickman PE, Abhayaratna WP, Potter JM, Koerbin G. Age-related differences in hs-cTnI concentration in healthy adults. *Clin Biochem* 2019;69:26–29.
44. Kuster N, Monnier K, Baptista G, et al. Estimation of age- and comorbidities-adjusted percentiles of high-sensitivity cardiac troponin T levels in the elderly. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:691–698.
45. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol* 1984;115:349–361.
46. Siegmund B, Koop A, Klietz T, et al. Sarcolemmal integrity and metabolic competence of cardiomyocytes under anoxia-reoxygenation. *Am J Physiol* 1990;258(2 Pt 2):H285–H291.
47. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart Lung* 2015;44:75–81.
48. Chen Y, Tao Y, Zhang L, et al. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J* 2019;95:210–216.
49. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103:2035–2037.
50. Lin NN, Cheng CC, Lee YF, et al. Early activation of myocardial matrix metalloproteinases and degradation of cardiac troponin I after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Surg Res* 2013;179:e41–e48.
51. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. *Clin Chem* 2017;63:1094–1100.
52. Ito K, Hongo K, Date T, et al. Tissue thrombin is associated with the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017;228:821–827.
53. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, et al. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch* 2008;455:979–986.
54. Ross RS, Borg TK. Integrins and the myocardium. *Circ Res* 2001;88:1112–1119.
55. Khabbaz KR, Feng J, Boodhwani M, et al. Nonischemic myocardial acidosis adversely affects microvascular and myocardial function and triggers apoptosis during cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:139–146.
56. Thatte HS, Rhee JH, Zagarins SE, et al. Acidosis-induced apoptosis in human and porcine heart. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1376–1383.
57. Bakay M, Zhao P, Chen J, Hoffman EP. A web-accessible complete transcriptome of normal human and DMD muscle. *Neuromuscul Disord* 2002;12(Suppl 1):S125–S141.
58. Messner B, Baum H, Fischer P, et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol* 2000;114:544–549.
59. Rusakov DY, Yamshchikov NV, Tulayeva ON, et al. Histogenesis and peculiarities of structural organization of the cardiac muscle tissue on the walls of human caval and pulmonary veins. *Morphology* 2015;148:38–42. (In Russian)
60. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, et al. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995;41(12 Pt 1):1710–1715.
61. Hammerer-Lercher A, Erlacher P, Bittner R, et al. Clinical and experimental results on cardiac troponin expression in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Chem* 2001;47:451–458.
62. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1540–1549.

Drug-induced pericarditis

Štefan Alušík^a, Zoltán Paluch^{b,c}

^aDepartment of Internal Medicine, Postgraduate School of Medicine, Prague

^bDepartment of Clinical Pharmacology and Pharmacy, General University Hospital, Prague

^cSt. Elizabeth University of Health and Social Work, St. J. N. Neumann Institute, Příbram

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 14. 3. 2022

Přijat: 27. 4. 2022

Dostupný online: 21. 11. 2022

Klíčová slova:

Ceritinib

Clorafabin

Clozapin

Dasatinib

Léky vyvolané perikarditida

Pentostatin

Sulfasalazin

Keywords:

Ceritinib

Clofarabine

Clozapine

Dasatinib

Drug-induced pericarditis

Pentostatin

Sulfasalazine

SOUHRN

Léky vyvolané perikarditidy nejsou časté, ale závažné onemocnění, protože případná tamponáda perikardu může ohrozit život pacienta. Vzhledem k tomu, že nabídka nových léků se neustále rozšiřuje, zvyšuje se i podíl léčiv schopných perikarditidu vyvolat. Autoři vyhodnotili práce s touto tematikou uvedené v databázi PubMed a doplnili informacemi z databáze VigiBase. Ve svém článku autoři uvádějí současné poznatky o mechanismech vzniku i stupni rizika vzniku léky vyvolané perikarditidy. Uvádějí relevantní informace o jednotlivých lécích rozdělených do sedmi skupin. U některých léčiv je riziko vzniku perikarditidy vysoké a při léčbě těmito přípravky je nutné toto riziko brát v úvahu.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Though not common, drug-induced pericarditis is a serious condition, since pericardial tamponade, should it develop, may be life-threatening. As the number of drugs is constantly expanding, so does the proportion of those capable of causing pericarditis. The authors reviewed the relevant literature in the PubMed database and complemented it with information from the VigiBase database. In their article, the authors present current knowledge about the mechanisms of origin and level of risk of drug-induced pericarditis and discuss relevant information on individual drugs divided into 7 classes. Some medicines are associated with a high risk of developing pericarditis, a fact to be taken into account when treating patients with these agents.

Introduction

Though a relatively frequent condition, epidemiological data on pericarditis are scarce. An Italian observational study, published in 2008, reported an incidence of acute pericarditis of 27.7 cases per 100,000 person-years.¹ The incidence of hospitalization for acute pericarditis was found to be 3.32 per 100,000 person-years. Acute pericarditis was behind 0.2% of all hospitalizations for cardiovascular causes and less than 5% of admissions for chest pain.^{2–4}

Table 1 lists the most frequent causes of pericarditis, which may be an isolated condition or a manifestation of another, systemic disease.⁵ The cause of pericarditis remains unexplained in up to 80–90% of cases and it is assumed that the majority of them are of viral etiology. This is apparently in contradiction with the low incidence (1–2%) of viral pericarditis given in Table 1. This is because virological tests (viral culture, serum antibody tests, and

so on) are not performed on a routine basis as their use would not be clinically informative. An exception of routine serological tests are those for human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV). Besides, most cases of viral pericarditis resolve spontaneously.

Drug-induced pericarditis is a less common type of pericarditis.⁶ Its mechanisms of development can be divided into several types. The first type presents with clinical lupus-like features including pericarditis.⁷ The second type is caused by a spectrum of allergic (eosinophilic) reactions.⁸ It was recently reported that an important role in the pathogenesis of immune responses leading to the development of pericarditis is played by natural (innate) lymphoid cells.⁹ The third type of causative factors includes agents with a potent cardiotoxic action^{10,11} resulting in myocardial injury and associated pericarditis. These cases are referred to as myopericarditis or perimyocarditis if pericarditis is the dominant feature. The fourth type comprises agents with which the mechanism of development

Address for correspondence: Zoltán Paluch, MD, PhD, Žitná 32, 120 00 Prague 2, e-mail: Paluch.Z@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.047

Table 1 – Causes and estimated incidence of acute pericarditis. Adapted from Khandaker.⁵

Cause	Estimated incidence (%)
Idiopathic	85–90
Infective	
Viral	1–2
Bacterial	1–2
Tuberculous	4
Fungal	Rare
Parasitic	Rare
Cancers	7
Systemic autoimmune disease	3–5
After cardiac or thoracic surgery	Rare (< 1)
Aortic dissection	Rare (< 1)
Chest injury/trauma	Rare (< 1)
Chest irradiation	Rare (< 1)
Side effects of drugs	Rare (< 1)
Acute myocardial infarction	5–20 ¹
Myocarditis	30 ¹
Uremia	
Pre-dialysis	5
Post-dialysis	13

¹ Population-specific data.

of pericarditis is poorly understood. In some cases, the individual mechanisms may combine.

As the range of new drugs is constantly expanding, so does the proportion of drugs capable of inducing pericarditis. Examples include anti-TNF agents and a new class of immunotherapy drugs called checkpoint inhibitors.

The aim of our study was:

- to explore the body of relevant knowledge about drug-induced pericarditis currently available;
- to systematically review the current literature and to provide the most recent concepts and data.

Methods

Relevant articles (exclusively English-language ones) for our review were searched for in the PubMed database using the keyword “drug-induced pericarditis”. There were no limits in terms of age or sex of study participants. Additional information about individual drugs was obtained from Vigibase, the global WHO database of suspected adverse reactions (Uppsala Monitoring Centre, Sweden).

Results

Upon entering the above keyword, the search in the PubMed database produced a total of 496 papers (of which

number 357 were full-text articles) published between January 1, 1961 and January 7, 2022. The overwhelming majority (270) were case reports describing one or several patients. The number included 88 reviews, 5 systematic reviews (focused on individual agents such as clozapine and colchicine, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in myocarditis, cardiovascular manifestations in inflammatory bowel disease and cardiovascular adverse effects [AEs] of herbal remedies). The search identified 8 clinical trials (with half of them conducted before 2000), of which number 3 were Phase 1 trials. The largest number of studies⁵ were related to oncology, 2 concerned a topic in cardiology while 1 dealt with treatment of patients with HIV. The Phase I studies involved trials with lexatumumab (n=24), quizartinib (n=19) and SCH 532706 (a chemokine receptor-5 [CCR5] antagonist) (n=12); all 3 trials reported pericarditis in one case each. The topic of pericarditis was not addressed in any of the 3 meta-analyses found.

The numbers of reported cases of pericarditis as an AE with individual drugs are given in Table 2.

Relevant information about individual pericarditis-inducing agents is provided separately for the 7 groups.

Discussion

There is only scant literature, mostly case reports, addressing the topic of drug-induced pericarditis, which makes it difficult, if not impossible, to determine the frequency of this AE attributable to individual drugs, hence being mostly rough estimates. Even data from AE registries are not more specific. The numbers of AEs reported from developing countries are very low, e.g., less than 1%. However, even in industrialized nations, the numbers of reported AEs are about 5%, or 10% at most, with the implication that at least 90% of AEs go unreported.

Clinical trials are very few and none designed specifically to explore this issue. Our search identified only 4 trials in the PubMed database published after the year 2000, of which number 3 were Phase I trials enrolling only a small number of participants. The newer agents associated with a more frequent incidence of pericarditis (immune checkpoint inhibitors) should presumably undergo clinical trials focused on this particular topic. The text below presents the current knowledge about individual pericarditis-inducing drugs.

Anti-infective agents

Among antibiotics, pericarditis was reported after the use of penicillin¹² and tetracycline derivatives, in particular after minocycline.^{13,14} Piette et al.¹⁵ described AEs of minocycline in 4 patients. While, in one patient, the AE manifested itself as lupus-like syndrome, the other three experienced hypersensitivity reactions with eosinophilia and dominant involvement of other organs.

Among anti-tuberculosis drugs, pericarditis occurred most often after isoniazid¹⁶ whereas the condition was most frequently associated with the chemotherapeutic agent co-trimoxazole.¹⁷ Pericarditis (and pleuritis) can also develop after treatment with the antifungal agent

Table 2. Drugs of various classes most often inducing pericarditis

Class of drugs	Medication	Incidence of pericarditis (%)	VigiBase* (pericarditis + pleural effusion)
I Anti-infective agents	Minocycline	0.01–1,0	27 + 10
	Co-trimoxazole	0.01–0.1	20 + 25
	Interferon	0.01–1,0	2 + 1
II Anti-inflammatory drugs	Sulfasalazine	0.01–0.1	63 + 19
	Adalimumab	0.01–0.1	263 + 374
III Antihypertensive drugs	Hydralazine	5	28 + 61
	Minoxidil	3	61 + 199
	Methyldopa	NA	7 + 3
	Enalapril	Rare	4 + 7
	Lisinopril	Rare	11 + 38
IV Anticoagulants	Apixaban	Rare	16 + 132/142/85**
	Dagibatan	Rare	34 + 288/293/286
	Rivaroxaban	0.02	32 + 250/435/173
	Streptokinase	1	4 + 11/22/7
V Anti-cancer drugs	5-fluorouracil	1.4	50 + 43
	Clofarabine	8–39	10 + 29
	Carfilzomib	Up to 1	19 + 27
	Bortezomib	1	25 + 67
	Dasatinib	29	41 + 507
	Pentostatin	1–10	2 + 5
	Ceritinib	4–6	21 + 25
VI Neuroleptic (anti-psychotic) agents	Clozapine	NA	466 + 570
VII Others	Bromocriptine	Rare	10 + 8
	Dantrolene	Rare	4+ 7
Vaccines	Comirnaty (COV-19) +		
	Spikevax	NA	9,215/1,840***

Notes: * Numbers of reported cases of pericarditis and pericardial effusion as adverse effects of drugs in the WHO VigiBase system in Uppsala, Sweden since the time of introduction of each of the above drugs. ** In the class of anticoagulants (VI), the third and fourth numbers give the numbers of cases of hemorrhagic pericardium and pericardial tamponade, respectively. *** Data applicable to both vaccines. NA, not available.

itraconazole; however, the dominant clinical features include congestive heart failure, fluid retention and arterial hypertension.¹⁸

Regarding antiviral drugs, pericarditis has been reported after treatment with interferon.¹⁹ The authors observe that pericarditis can develop through two mechanisms, either an autoimmune or a cardiotoxic effect. Pericarditis can also be induced by ribavirin and this AE is included in its *Summary of Product Characteristics* (SmPC hereinafter) as a rare one. When treating patients with hepatitis C, ribavirin is co-administered with interferon making it difficult to determine, which of the two agents, and to what extent, contributes to the development of pericarditis. There was also a report linking other antiviral drugs (ledipasvir/sofosbuvir combination) to myopericarditis.²⁰

Anti-inflammatory drugs

The mainstay of treatment of inflammatory bowel disease had long been sulfasalazine (5-aminosalicylate [5-ASA] + sulfapyridine). Given its AEs (myocarditis, pericarditis, myopericarditis),²¹ sulfasalazine was replaced by 5-aminosalicylic acid alone also known as mesalazine or mesalamine. However, it later turned out that mesalazine can also cause pericarditis and myocarditis.^{22,23} Olsalazine, a prodrug of mesalazine, is a substance cleaved in the colon into 2 active molecules of 5-ASA; hence, it can also induce pericarditis. This usually occurs within 2–4 weeks of therapy initiation, or even later when co-administered with glucocorticoids. The mechanisms of its AEs include, in particular, IgE-mediated hypersensitive reaction, a direct cardiotoxic effect, cell-mediated hypersensitivity and hormonal antibody activity. Pericarditis will gradually re-

solve upon therapy discontinuation. A detailed review of this issue was recently published by Patel et al.²⁴

Regarding the newer anti-inflammatory drugs, pericarditis has been linked to the use of anti-TNF drugs, in particular adalimumab, infliximab, and etanercept, with the most recent additions being certolizumab and golimumab.^{25,26} Pericarditis can develop as early as one to several months of therapy. In addition to immune factors, pericarditis can also be caused by infection (increased infection rates were observed during treatment with anti-TNF agents). The infectious cause of pericarditis as a complication of therapy has been most often linked to treatment with adalimumab.

Antihypertensive drugs

Pericarditis associated with the use of antihypertensive agents has been reported after older agents such as minoxidil, methyldopa, and hydralazine. Pericardial effusion, with an incidence of about 3%, has been shown to resolve after therapy discontinuation.²⁷ Methyldopa-induced pericarditis is most often considered a component of lupus-like syndrome²⁸ and is also listed as an AE in the SmPCs. A similar mechanism has been incriminated in the development of pericarditis during therapy with hydralazine.²⁹ Risk factors include higher-dose hydralazine and therapy duration of more than 3 months. There have been rare reports of pericarditis developing in patients receiving ACE inhibitors.^{30,31}

Anticoagulants

Pericardial bleeding is a rare AE of anticoagulant drugs and thrombolytic agents.^{32,33} While the problem is hemopericardium in most cases, in terms of hemodynamics it behaves like effusion in the other types of pericarditis including cardiac tamponade; hence, this topic is often addressed in the context of pericarditis.⁶

A meta-analysis of 6 randomized clinical trials (45,995 patients treated with apixaban, dabigatran, edoxaban or rivaroxaban and 32,905 patients treated with vitamin K antagonists) showed that the incidence of pericardial bleeding was very low being 0.02% in either group.³⁴ Similarly, thrombolytic therapy of acute myocardial infarction was linked to pericardial bleeding in 1% of thrombolysis-treated patients.³⁵ By contrast, Table 2 shows unusually high rates of pericardial tamponade compared with the total of reported cases of pericarditis and pericardial effusion in this patient subpopulation.

Anti-cancer, immunosuppressive, and immunomodulatory agents

Among the older agents, pericarditis can be induced by cyclophosphamide and busulfan, alkylating agents whose cardiotoxic action was documented a long time ago. Cyclophosphamide-induced pericarditis was described as early as 1976 as a component of severe toxic injury to the myocardium,³⁶ often associated with high mortality rates. Busulfan has been incriminated in cardiac tamponade in children diagnosed with thalassemia. In an Italian study with 400 participants, eight children (2%) undergoing bone marrow transplantation and chemotherapy developed cardiac tamponade resulting in 6 deaths.³⁷ Late pericarditis developing after stem cell

transplantation is believed to be due to graft-versus-host disease (GVHD).

5-fluorouracil is just another substance shown to exert a cardiotoxic effect and, in addition to myocardial injury, it can induce pericarditis.³⁸ In an analysis of 377 fluorouracil-treated patients, pericarditis was diagnosed in only 1.4% of patients.³⁹ Capecitabine is an oral fluorouracil precursor with AEs similar to those occurring with fluorouracil.⁴⁰

In the class of antimetabolites, pericarditis (mostly together with left ventricular dysfunction) was diagnosed after clofarabine (a purine analog),⁴¹ cytarabine,⁴² and azacitidine (pyrimidine analogs).⁴³ Pericarditis tends to occur on multiple doses of these agents.

Among the other antimetabolites (pyrimidine analogs), a cardiotoxic effect including pericarditis has been shown for gemcitabine.⁴⁴ Cardiotoxicity including pericarditis has also been documented with taxans (docetaxel)⁴⁵ and anthracyclines (daunorubicin, idarubicin). In a group of 171 children treated with anthracyclines for lymphoblastic leukemia, pericarditis was diagnosed in 14 (8.19%).⁴⁶ Pentostatin is a purine analog reducing CD4⁺ T cells used in the treatment of hairy cell leukemia. Its AEs include pericarditis listed also in its SmPC.

Similarly, pericarditis can be induced by the proteasome 26S inhibitors and immunomodulators carfilzomib and bortezomib used in the treatment of myeloma,^{47,48} however, its incidence is generally below 1%.

Another class of anti-cancer agents inducing pericarditis and pericardial effusion are BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors, in particular imatinib, nilotinib, dasatinib, and bosutinib. Pericardial effusion can also develop as a feature accompanying pleuropericarditis. With dasatinib, pleuritis was reported in 10–35% of patients and co-existing pericarditis in up to 29% of patients.⁴⁹ However, these often quoted data in the literature were obtained in a relatively small group of patients (n = 138). The mechanism of effusion formation is drug-induced serositis.⁵⁰ Symptoms of serositis may not present until within 3 weeks to 2 years of therapy initiation.

Among the class of ALK tyrosine kinase inhibitors, pericarditis has been linked to treatment with ceritinib. In a group of 925 ceritinib-treated patients included in 7 clinical trials, pericarditis was reported in 5.8% making it a frequent AE.⁵¹ In another clinical trial enrolling 189 patients, pericarditis was diagnosed in 4.2% of participants.⁵²

Pericarditis has also been reported in patients receiving immune checkpoint inhibitors used in the treatment of a variety of cancers.⁵³ Although myocardial injury is more severe with this therapeutic option (high mortality, 25–50%), pericarditis combined with tamponade can also be a life-threatening condition. In a retrospective study, patients treated with checkpoint inhibitors were at a fourfold higher risk of developing pericarditis compared with a control group of cancer patients not receiving this treatment.⁵⁴ The incidence of pericarditis is not high and the condition is diagnosed in some 1.5% of patients. Pericarditis has been reported in those treated with ipilimumab⁵⁵ and nivolumab⁵⁶ as well as other agents of this class of drugs, often used in combination.

In the class of immunosuppressive agents, pericarditis was reported in patients treated with leflunomide;⁵⁷ however, its occurrence is rare, developing and presenting more often after methotrexate. In cancer patients receiving methotrexate, serositis symptoms are present in up to 5–12% of patients⁵⁸ with the risk rising on multiple dosing. The prevailing condition is pleuritis combined, less often, with pericarditis, and even less frequently with peritonitis. In a group of 168 methotrexate-treated female patients, serositis was reported in 42 (25%) subjects, with pericarditis recorded in only one.⁵⁹

Out of immunomodulators employed in the treatment of multiple sclerosis, pericarditis, and pleuritis were diagnosed in 2% and 0.8%, respectively, of linomide-treated patients. By contrast, pericarditis was diagnosed in only 2 patients enrolled in a clinical trial of laquinimod. While, in one case, the diagnosis of pericarditis was questionable, in the second case, a causal relation with laquinimod is doubtful.⁶⁰

Neuroleptic (antipsychotic) agents

Clozapine is an agent used frequently in the treatment of resistant forms of schizophrenia. A literature report suggested that clozapine-induced pericarditis can develop within a long range of 9 days to 7 years of therapy initiation, but most often between 3 and 5 weeks from the start of therapy.⁶¹ Pericarditis is a relatively rare condition. While its incidence is unclear, there are relatively many case reports on this topic (see a summary in reference 61). A Danish retrospective study did not find a single case of pericarditis within an interval of 2 months of therapy initiation.⁶² A condition far more serious is myocarditis (0.7–3%), which can develop within 2 months of therapy initiation. A grim prognosis is associated with cardiomyopathy (chronic contractile impairment) not developing until several months of therapy and reported to have high mortality rates of 12.5% to 24%.⁶³

Agents with a chemical structure similar to that of clozapine include quetiapine and olanzapine, with both implicated in the development of pericarditis, or even constrictive pericarditis in the case of quetiapine.^{64,65} The effusion is presumably due to the immune response to the agents administered; the patients often present with eosinophilia and elevated levels of inflammatory markers; the condition resolves upon therapy discontinuation.

Other classes of drugs

Ergot derivatives

Bromocriptine is used especially in the treatment of acromegaly and hyperprolactinemia-related conditions. Its AEs include profibrotic activity affecting various parts of the body (heart valves, retroperitoneum, lungs, and pleura, pericardium). Pericardial fibrosis can progress to constrictive pericarditis,⁶⁶ which occurs rarely and is listed, e.g., in its SmPC. Pericarditis can also be induced by other substances of this class of drugs such as lisuride, cabergoline, pergolide, and the antimigraine agent methysergide.⁶⁷ Constrictive pericarditis has also been associated with methamphetamine.⁶⁸

Muscle relaxant

Dantrolene is a muscle relaxant potentially inducing eosinophilic pleural and pericardial effusion.⁶⁹

Ephedra

Ephedra (*Ephedra L.*) is an herb containing substances with a potent pharmacological and/or psychoactive action. Its main alkaloids are ephedrine and pseudoephedrine with a strong sympathomimetic effect. The herb is used as a dietary supplement (tea) to lose body weight, to improve physical appearance or airway patency. Adverse effects include myocarditis and cardiomyopathy and, less often, myopericarditis.^{70–72}

Vaccines

Pericarditis may pose a complication post-vaccination (especially when using live virus vaccines), most often after vaccination against hepatitis B, varicella and DiTe-Pe (diphtheria, tetanus, and pertussis). Development of myopericarditis has been reported rarely, but literature data are often discrepant. In a study by Eckart et al.,⁷³ the incidence of myopericarditis was 12/100,000 of those vaccinated against varicella. By contrast, in a study by Kuntz et al.,⁷⁴ the estimated incidence was as low as 0.24/100 000 vaccinees. This was explained by the more modern type of vaccines and smaller number of AEs. Engler et al. reported an incidence of myopericarditis of 463/100,000 those vaccinated against varicella.⁷⁵ The authors of the latter study employed more sensitive techniques of examination including cardioselective enzymes and showed that, in a considerable proportion of patients, myopericarditis can follow a subclinical course suggesting a longer-term study with these patients is warranted. Likewise, myopericarditis and pericarditis can be induced by COVID-19 vaccines, although this is a rare scenario.⁷⁶ In a cohort of 2,000,287 vaccinees, pericarditis was diagnosed in a total of 37 individuals (15 and 22 after the first and second dose, respectively); overall, these numbers translate into an incidence of 1.8 cases of pericarditis per 100,000 vaccinees.^{77,78} This complication is experienced mainly by younger individuals and follows a benign course in most cases. The question also necessarily arises how often the course is asymptomatic. Likewise, it is unclear whether the myopericarditis is induced by the virus per se or is due to the immune response to the vaccine; however, the condition is diagnosed more often after mRNA vaccines.

Conclusion

While generally not frequent, drug-induced pericarditis requires the attention of any prescribing or attending physician. Literature data are scarce and are based mostly on case reports, with the incidence of complications associated with individual drugs being only rough estimates. As the spectrum of novel drugs increases, so does the risk of development of pericarditis. When prescribing some newer drugs (anti-TNF agents, immune checkpoint inhibitors, and others), the potential of development of pericarditis during therapy should be taken into account and the physician should be aware of this complication and risk of tamponade. Drugs associated with a higher incidence of pericarditis should undergo specific clinical trials to explore the issue of adverse effects in as great detail as possible.

Conflict of interest

The authors certify that there is no conflict of interest.

Authors' contributions

Both authors have read and approved the final version of the manuscript.

References

- Imazio M, Gaita F. Acute and Recurrent Pericarditis. *Cardiol Clin* 2017;35:505–513.
- Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation* 2014;130:1601–1606.
- Fruergaard P, Launbjerg J, Hesse B, et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:1028–1034.
- Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:76–92.
- Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, et al. Pericardial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010;85:572–593.
- No author listed. Drug-induced pericarditis. *Prescr Int* 2020;29:225–298.
- He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:490–497.
- Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Quinolones-induced hypersensitivity reactions. *Clin Biochem* 2015;48:716–739.
- Choi HS, Won T, Hou X, et al. Innate Lymphoid Cells Play a Pathogenic Role in Pericarditis. *Cell Rep* 2020;30:2989.e6–3003.e6.
- Kelleni MT, Abdelbasset M. Drug Induced Cardiotoxicity: Mechanism, Prevention and Management. *IntechOpen* 2018. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.79611>
- Ma W, Wei S, Zhang B, Li W. Molecular Mechanisms of Cardiomyocyte Death in Drug-Induced Cardiotoxicity. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:434.
- Schoenwetter AH, Silber EN. Penicillin Hypersensitivity, Acute Pericarditis, and Eosinophilia. *JAMA* 1965;191:672–673.
- Martins AM, Marto JM, Johnson JL, et al. A Review of Systemic Minocycline Side Effects and Topical Minocycline as a Safer Alternative for Treating Acne and Rosacea. *Antibiotics* 2021;10:757.
- Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, et al. Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Acad Am Dermatol* 2010;62:315–318.
- Piette AM, Ramanoelina J, Gepner P, et al. Systemic reaction induced by minocycline treatment: a report of four patients and a review of the literature. *Rev Med Interne* 1999;20:869–874.
- Cerqueira A, Seco T, Paiva D, et al. Isoniazid-induced Lupus: When the Cure Can Be Lethal. *Cureus* 2020;12:e7311.
- Jose A, Cramer AK, Davar K, et al. A case of drug-induced lupus erythematosus secondary to trimethoprim/sulfamethoxazole presenting with pleural effusions and pericardial tamponade. *Lupus* 2017;26:316–319.
- Teaford HR, Abu Saleh OM, Villarraga HR, et al. The Many Faces of Itraconazole Cardiac Toxicity. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2020;4:588–594.
- Nishio K, Arase T, Tada H, et al. Interferon related pericarditis: Review. *World J Cardiol* 2017;9:553–557.
- Padegimas A, Forde KA, Goldberg LR, et al. Myo-pericarditis secondary to ledipasvir-sofosbuvir therapy. *J Hepatol* 2016;64:1196–1198.
- Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, et al. Sulfasalazine-induced pericarditis in a patient with ulcerative colitis without recurrence when switching to mesalazine. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1119–1121.
- Park EH, Kim BJ, Huh JK, et al. Recurrent mesalazine-induced myopericarditis in a patient with ulcerative colitis. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012;20:154–156.
- Radhakrishnan ST, Mohanaruban A, Hoque S. Mesalazine-induced myocarditis: a case report. *J Med Case Reports* 2018;12:44.
- Patel RS, Rohit Reddy S, Llukmani A, et al. Cardiovascular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Pathogenesis and Management of Pericarditis. *Cureus* 2021;13:e14010.
- Zhang Q, Yue QY. Tumor necrosis factor inhibitor-induced pleuropericarditis: A retrospective evaluation using data from VigiBase. *Int Immunopharmacol* 2020;89(Pt A):107049.
- Li H, Xing H, Hu C, et al. Hemorrhagic pericardial effusion following treatment with infliximab: A case report and literature review. *World J Clin Cases* 2021;9:7593–7599.
- Shafter AM. Understanding Minoxidil-Induced Pericardial Effusion. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2018;6:323.
- Solhjoo M, Bansal P, Goyal A, et al. Drug-Induced Lupus Erythematosus. [Updated 2021 Jan 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441889/>
- Rahman MF, Panezai MA, Szerlip HM. Hydralazine-induced pericardial effusion. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2019;32:377–378.
- Zatuchni J. Captopril pericarditis. *JAMA* 1984;251:343–344.
- Brunkhorst FM, Bloos F, Klein R. Ramipril induced polyserositis with pericardial tamponade and pleural effusion. *Int J Cardiol* 2005;102:355–356.
- Cinelli M, Uddin A, Duka I, et al. Spontaneous Hemorrhagic Pericardial and Pleural Effusion in a Patient Receiving Apixaban. *Cardiol Res* 2019;10:249–252.
- Song S, Cook J, Goulbourne C, et al. First reported case report of hemopericardium related to dabigatran use reversed by new antidote Idarucizumab. *Case Rep Cardiol* 2017;2017:6458636.
- Caldeira D, Barra M, Gonçalves N, et al. Pericardial bleeding risk with non-vitamin K oral anticoagulants: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;182:187–188.
- Renkin J, De Bruyne B, Benit E, et al. Cardiac tamponade early after thrombolysis for acute myocardial infarction: A rare but not reported hemorrhagic complication. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:280–285.
- Appelbaum F, Strauchen JA, Graw RG Jr., et al. Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity. *Lancet* 1976;1:58–62.
- Angelucci E, Mariotti E, Lucarelli G, et al. Sudden cardiac tamponade after chemotherapy for marrow transplantation in thalassemia. *Lancet* 1992;339:287–289.
- Maréchal S, Houbiers G, Graas MP, et al. 5-Fluorouracil-induced pericarditis: case report and literature survey. *Belg J Med Oncol* 2016;10:35–37.
- Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191–202.
- Fontanella C, Aita M, Cinausero M, et al. Capecitabine-induced cardiotoxicity: more evidence or clinical approaches to protect the patients' heart? *Onco Targets Ther* 2014;7:1783–1791.
- Jeha S, Razzouk B, Rytting M, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4392–4397.
- Yang X, Liu W, Lyons A, et al. Pericarditis associated with cytarabine therapy for acute myelocytic leukemia: a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:181–182.
- Newman M, Malla M, Gojo I. Azacitidine-Induced Pericarditis: A Case Series. *Pharmacotherapy* 2016;36:443–448.
- Hilmi M, Ederhy S, Waintraub X, et al. Cardiotoxicity Associated with Gemcitabine: Literature Review and a Pharmacovigilance Study. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13:325.
- Dogan SE, Mizrak D, Alkan A, et al. Docetaxel-induced pericardial effusion. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23:389–391.
- Yu H, Qiu Y, Yu H, et al. Anthracycline Induced Cardiac Disorders in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Centre, Retrospective, Observational Study. *Front Pharmacol* 2021;12:598708.
- Burkhart T, Keith MCL, Lenneman CAG, et al. Bortezomib-Induced Cardiac Tamponade in a 49-Year-Old Man. *Tex Heart Inst J* 2018;45:260–263.
- Brighen S, Milan A, Ferri C, et al. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks.

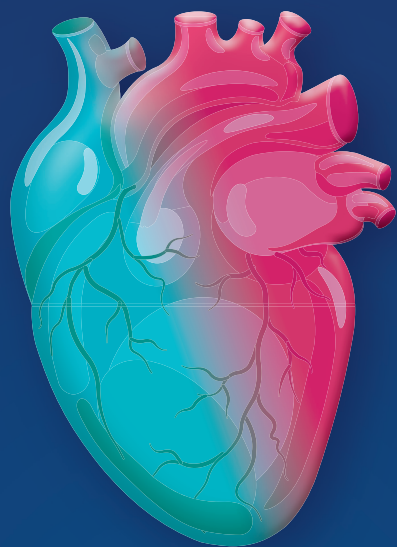
- A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica* 2018;103:1422–1432.
49. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007;25:3908–3914.
 50. Mishra AK, Sahu KK, Kaul S, et al. Dasatinib induced pleuro-pericardial effusion. *Acta Biomed* 2020;91:142–143.
 51. Novartis. Zykadia (ceritinib). Important safety information and indication. Available at: <https://www.hcp.novartis.com/products/zykadia/alk-nsclc/safety-profile/>
 51. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–929.
 53. Altan M, Toki MI, Gettinger SN, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pericarditis. *J Thorac Oncol* 2019;14:1102–1108.
 54. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;(6):e002771.
 55. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, et al. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:794842.
 56. Saade A, Mansuet-Lupo A, Arrondeau J, et al. Pericardial effusion under nivolumab: case-reports and review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019;7:266.
 57. Vandenbos F, Figueredo M, Tarhini A, et al. Pleuro-pericarditis developed under a leflunomide therapy. *Rev Pneumol Clin* 2015;71:57–59.
 58. Dündar B, Karalök A, Ureyen I, et al. Case report: Methotrexate-induced pericardial effusion. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2013;14:48–49.
 59. Sharma S, Jagdev S, Coleman RE, et al. Serosal complications of single-agent low-dose methotrexate used in gestational trophoblastic diseases: first reported case of methotrexate-induced peritonitis. *Br J Cancer* 1999;81:1037–1041.
 60. EMA. Nerveura (laquinimod). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nerveura-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
 61. De Berardis D, Ventriglio A, Orsolini L. Clozapine-Induced Pericarditis: Outweighing Risks versus Benefits. *J Am Coll Cardiol* 2020; Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/06/08/09/23/clozapine-induced-pericarditis>
 62. Rohde C, Polcwiartek C, Kragholm K, et al. Adverse cardiac events in out-patients initiating clozapine treatment: a nationwide register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:47–53.
 63. Kanniah G, Kumar S. Clozapine associated cardiotoxicity: Issues, challenges and way forward. *Asian J Psychiatr* 2020;50:101950.
 64. Chen KC, Goela A, Teefy P, et al. Constrictive pericarditis associated with atypical antipsychotics. *Case Rep Cardiol* 2012;2012:805939.
 65. Arslan M, Bulut Ü, Naki DD. Olanzapine Associated Acute Peripheral Edema and Pericardial Effusion: A Case Report. *Noro Psikiyatr Ars* 2019;56:79–81.
 66. Champagne S, Coste E, Peyrière H, et al. Chronic constrictive pericarditis induced by long-term bromocriptine therapy: report of two cases. *Ann Pharmacother* 1999;33:1050–1054.
 67. Balachandran KP, Stewart D, Berg GA, et al. Chronic pericardial constriction linked to the antiparkinsonian dopamine agonist pergolide. *Postgrad Med J* 2002;78:49–50.
 68. Mirzaee, Lau J, Pincus MR. Methamphetamine use and constrictive pericarditis; a rare case of heart in a cage. *J Transl Sci* 2018;4:1–2.
 69. Alagha K, Tummino C, Sofalvi T, et al. Iatrogenic eosinophilic pleural effusion. *Eur Respir Rev* 2011;20:118–120.
 70. Snipelisky DF, Kurklinsky AK, Chirila R. Transient Cardiomyopathy and Quadriplegia Induced by Ephedrine Decongestant. *Tex Heart Inst J* 2015;42:575–578.
 71. Suzuki M, Higashi H, Ikeda S, et al. Methylephedrine-induced heart failure in habitus user of paediatric cough syrup: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2020;4:1–4.
 72. Naik SD, Freudenberger RS. Ephedra-associated cardiomyopathy. *Ann Pharmacother* 2004;38:400–403.
 73. Eckart RE, Love SS, Atwood JE, et al. Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:201–205.
 74. Kuntz J, Crane B, Weinmann S, et al. Myocarditis and pericarditis are rare following live viral vaccinations in adults. *Vaccine* 2018;36:1524–1527.
 75. Engler RJM, Nelson MR, Collins LC, et al. A Prospective Study of the Incidence of Myocarditis/Pericarditis and New Onset Cardiac Symptoms following Smallpox and Influenza Vaccination. *PLoS ONE* 2015;10(3): e0118283.
 76. Das BB, Moskowitz WB, Taylor MB, et al. Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination: What Do We Know So Far? *Children (Basel)* 2021;8(7):607.
 77. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021;326:1210–1212.
 78. Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, et al. A. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* 2021;375:e068665.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,2}



Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,3,4}



Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: 1. SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. 2. Grassi G., *et al.* Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66-74. 3. 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. 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. 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. 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. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes 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 šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). *Kombinace, které nejsou doporučeny:* Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, 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 opatrnost:* 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 *torsade de 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 digitalis a při současném léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti 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 opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alupurinem. *Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:* Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencionálně alkohol, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti 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, omezení soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Nitráty je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirkózou 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 choroidální 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:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Teletská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

0112012307

Nositelná elektronika (wearables), telemedicína a umělá inteligence u arytmií a srdečního selhání: Zápis z kulatého stolu Evropské kardiologické společnosti na téma kardiovaskulární onemocnění.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(Wearables, telemedicine, and artificial intelligence in arrhythmias and heart failure: Proceedings of the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

**Miloš Tábořský^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 Keprt^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 Kardiovaskulární centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

^h Kardiologická klinika, Fakulta 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:¹ C. Leclercq, H. Witt, G. Hindricks 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;24:1372–1383, <https://doi.org/10.1093/europace/euac052> („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, uchováána v systému pro uchování a vyhledávání dat či přenášena v jakékoliv formě, elektronicky, mechanicky, kopírováním, nahráváním či jiným způsobem bez předchozího písemného svolení vydavatele.

Pro svolení s publikací pište prosím na e-mail: journals.permissions@oup.com

Názory vyjádřené v článku časopisu reprodukovaném jako tento reprint jsou názory autorů a příspěvateľů a nutně nemusejí odrážet názory Evropské kardiologické společnosti, redakce, redakční rady, Oxford University Press nebo společnosti, jichž jsou autoři členy.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Tábořský, 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.2022.123

Tento článek prosím citujte takto: Tábořský M, Kautzner J, Fedorco M, et al. Nositelná elektronika (wearables), telemedicína a umělá inteligence u arytmií a srdečního selhání: Zápis z kulatého stolu Evropské kardiologické společnosti na téma kardiovaskulární onemocnění. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2022;64:645–656.

Zmínka o obchodních názvech, komerčních výrobcích nebo organizacích a zahrnutí inzerátů do reprintu neznamena 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.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 6. 11. 2022

Přijat: 14. 11. 2022

Dostupný online: 2. 12. 2022

Klíčová slova:

Časně vyhledávání / časný záchyt

Nositelná elektronika

Monitorování

Řešení pro digitální zdravotní péči

Umělá inteligence

Zdraví v mobilu

SOUHRN

Digitální technologie se již staly součástí medicíny. Nástroje pro vyhledávání, screening, diagnostiku a monitorování parametrů souvisejících se zdravím zlepšily péči o pacienty a jedincům umožnily seznamovat se s nejrůznějšími otázkami vedoucími k účinnější péči o vlastní zdraví. Přístrojová technika označovaná souhrnně slovem nositelná elektronika (wearables) má v sobě vestavěná čidla (senzory) a dokáže měřit tělesnou aktivitu, srdeční frekvenci a rytmus i hodnoty glykemie a elektrolytů. U jedinců s rizikem mohou být nositelná elektronika a další přístroje užitečné, protože umožňují časně odhalit fibrilace síní nebo subklinická stadia kardiovaskulárních onemocnění, ovlivňovat svůj zdravotní stav i svoje kardiovaskulární onemocnění, jako jsou hypertenze a srdeční selhání, i upravovat vlastní životosprávu. Údaje o zdraví lze získávat z nepřeberného množství zdrojů, konkrétně z klinického i laboratorního vyšetření, z vyšetření zobrazovacími metodami, z genetických profilů, z nositelné elektroniky, implantabilních přístrojů, různých měření spouštěných samotným pacientem, i ze sociálních sítí a zdrojů z vnějšího prostředí. Pro účinný sběr a výběr cenných informací z tohoto neustále se zvětšujícího objemu nejrůznějších údajů je nutná umělá inteligence, která rovněž pomáhá s jejich interpretací. Ve skutečnosti není problémem získávání digitálních informací, ale spíš racionální nakládání s nimi a jejich analýza. Existuje dlouhá řada zainteresovaných skupin a stran účastnících se vývoje a účinného využívání digitálních nástrojů. I když se potřeby těchto skupin a stran mohou lišit, mají i mnoho společného včetně přání zachovávat soukromý charakter a zabezpečení údajů, potřebu srozumitelných, důvěryhodných a transparentních systémů, standardizovaných procesů hodnocení systémů regulace a úhrad a dokonalejších způsobů rychlého posouzení hodnoty údajů.

ABSTRACT

Digital technology is now an integral part of medicine. Tools for detecting, screening, diagnosis, and monitoring health-related parameters have improved patient care and enabled individuals to identify issues leading to better management of their own health. Wearable technologies have integrated sensors and can measure physical activity, heart rate and rhythm, and glucose and electrolytes. For individuals at risk, wearables or other devices may be useful for early detection of atrial fibrillation or sub-clinical states of cardiovascular disease, disease management of cardiovascular diseases such as hypertension and heart failure, and lifestyle modification. Health data are available from a multitude of sources, namely clinical, laboratory and imaging data, genetic profiles, wearables, implantable devices, patient-generated measurements, and social and environmental data. Artificial intelligence is needed to efficiently extract value from this constantly increasing volume and variety of data and to help in its interpretation. Indeed, it is not the acquisition of digital information, but rather the smart handling and analysis that is challenging. There are multiple stakeholder groups involved in the development and effective implementation of digital tools. While the needs of these groups may vary, they also have many commonalities, including the following: a desire for data privacy and security; the need for understandable, trustworthy, and transparent systems; standardized processes for regulatory and reimbursement assessments; and better ways of rapidly assessing value.

Keywords:

Artificial intelligence

Digital healthcare solutions

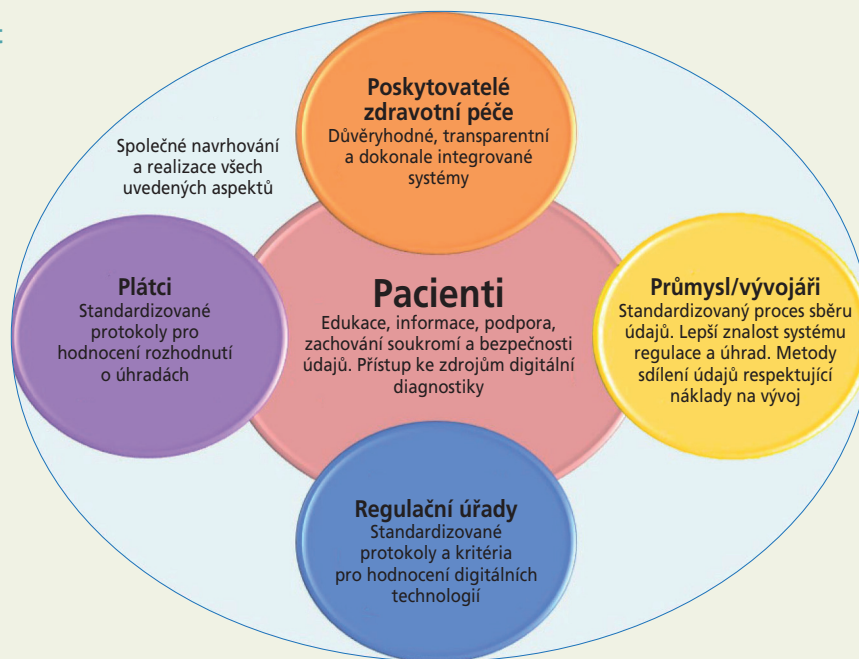
Early detection

M-health

Monitoring

Wearable devices

Grafický abstrakt



Základní potřeby zainteresovaných skupin a stran podílejících se na digitální zdravotní péči

Úvod

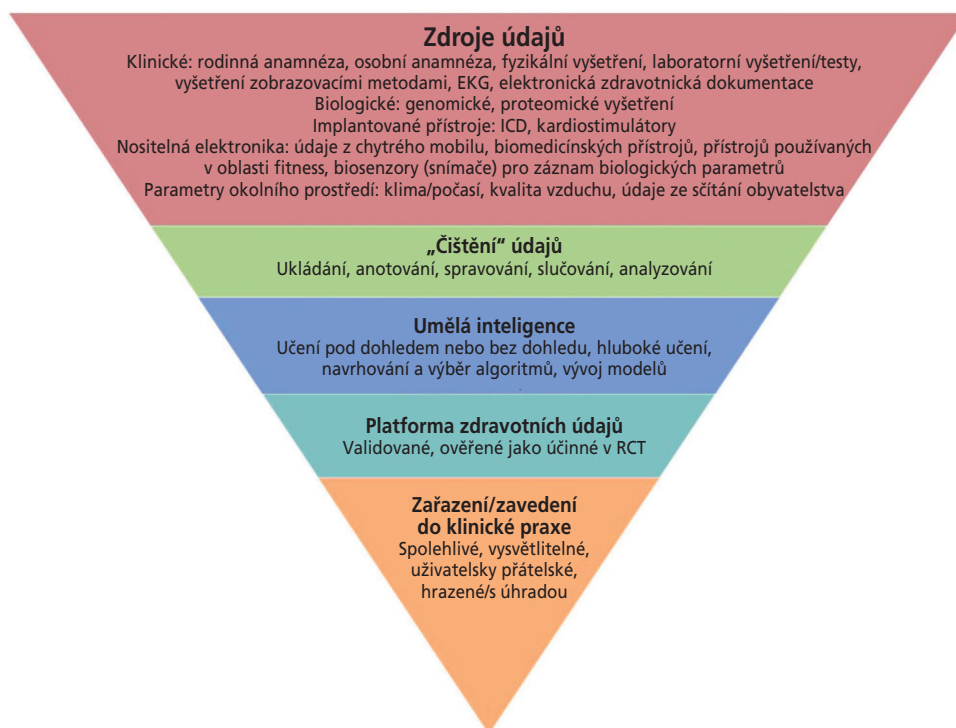
Není pochyb o tom, že digitální technologie změnily svět, v němž žijeme. V oblasti medicíny zkvalitnily různé přístroje pro záchyt, screening a diagnostiku onemocnění i monitorování různých stavů péči o pacienty, jednou z největších změn však je možnost pro zdravé i nemocné jedince používat tyto technologie k účinnějšímu ovlivňování svého zdravotního stavu i životosprávy. Lze pozorovat vývoj v uvažování, od uzavřených systémů (shora dolů), směrem k otevřeným (propojeným) sítím. To může platit obzvláště v oblasti zdravotní péče, kde se pacienti obecně stali stále aktivnějšími účastníky úsilí o udržování a zlepšování svého zdravotního stavu. Vztah pacient–lékař se mění z hierarchického, institucionalizovaného systému na systém spolupráce a sdíleného rozhodování. Pacienti mohou získávat informace na téma zdraví a jistou náповědu v tomto ohledu, aby se dokázali vyznat v potenciálně matoucí záplavě různých zdrojů včetně webových stránek, zdravotnické dokumentace, online patientských skupin včetně sociálních médií, přístrojů automaticky monitorujících různé parametry pacienta v domácím prostředí, i aplikací v chytrých mobilech (tzv. zdraví v mobilu), a ne pouze z tradičních zdravotnických systémů nebo od pracovníků ve zdravotnictví. Přínos toho všeho je potenciálně obrovský, vyžaduje však aktivní účast pacientů a komunikaci mezi pacienty a jejich lékaři, stejně jako flexibilitu, transparentnost, důvěru a vhodně nastavený úhradový systém.

Z pacientů se stávají digitální partneři; někdy se o nich hovoří jako o „e-pacientech“; jedinci sami zachycují první známky onemocnění, sami si stanovují diagnózu, sami o sebe následně pečují, a stále více očekávají, že se budou podílet i na rozhodování. V případě chronických onemocnění a onemocnění související s životosprávou usnadňují zdravotnické mobilní aplikace sebezpečí. Navíc během několika let mohou

centra pro stanovování diagnózy samotnými pacienty do velké míry nahradit tradiční diagnostickou infrastrukturu. Obavy nicméně neustále vyvolávají otázky týkající se sběru údajů, jejich ukládání a přístupu k nim včetně otázek zachování soukromí a důvěrného charakteru údajů (ať již skutečného, nebo domnělého). Dále složitost údajů a informací z různých zdrojů vyžaduje dokonalou znalost různých aspektů edukace jak pacientů, tak zdravotníků. Zdravotník je naprosto nezbytný pro interpretaci údajů a posouzení potenciálních rizik a případné újmy na zdraví v souvislosti s jakýmkoli rozhodnutím o léčbě každého jednotlivého pacienta. Absence znalostí, omezený přístup ke zdravotní péči i omezená dostupnost spotřební nositelné elektroniky kvůli poměrně vysokým cenám může vést k nerovnosti v oblasti péče o vlastní zdraví.

Pandemie onemocnění covid-19 podstatně urychlila zavádění digitálních technologií do běžné praxe. Například v průzkumu mezi evropskými elektrofyziology jich 65 % uvedlo, že nově začali používat přístroje pro dálkové monitorování v oblasti kardiologie implantované ještě před pandemií. Navíc údaje z Anglie prokázaly, že počty telekonzultací (online konzultací) se více než zdvojnásobily, když vzrostly přibližně z 850 000 na > dva miliony za týden v prvních měsících pandemie. Podobně i ve Francii představovaly telekonzultace, v době jejich maximálního využívání, 27 % všech konzultací, a zatímco byl u nich následně zaznamenán jistý pokles, lze z údajů usuzovat, že budou pravděpodobně i dále využívány více než před pandemií. Přetrvávajícími překážkami využívání obrovského potenciálu těchto nových technologií pro zlepšení klinického stavu pacienta a rozšíření zkušeností s péčí jsou v současné době nedostatečná infrastruktura, podpora a snad nejvíce nedostatečná úhrada nákladů.

Digitální technologie jsou dnes již základní součástí zdravotní péče a tato oblast zažívá období trvalého rozvoje a proměn.



Obr. 1 – Přehled některých typů chytré nositelné elektroniky, na které části těla se nosí nebo připevňují, jaké jsou senzory a měřené parametry. Založeno na citacích. Přehled není vyčerpávající. Parametry sledované fotopletysmograficky (photoplethysmography, PPG): SF, HRR, HRV, TK měřeny bez použití manžety, SaO_2 , srdeční výdej, tepový objem, detekce srdečního rytmu podle pulsu a jeho stadia. EKG – elektrokardiogram; GPS – navigační systém Global Positioning System; HRR – zotavení srdeční frekvence (heart rate recovery); HRV – variabilita srdeční frekvence (heart rate variability); PPG – fotopletysmografie (photoplethysmography); SaO_2 – saturace krve kyslíkem (oxygen saturation); SF – srdeční frekvence; TK – krevní tlak.

Zdravotnický systém potřebuje zajistit odpovídající edukaci a podporu pro všechny zúčastněné strany. Na důkazech založené používání digitálních technologií se musí stát součástí doporučených postupů a regulační úřady musejí urychleně vypracovat jednoznačné standardy pro jejich hodnocení a orientační pokyny pro jejich používání.

Tento dokument je výsledkem prezentací a debat v rámci virtuálního workshopu, akce označené jako Kulatý stůl na téma kardiiovaskulární zdraví (Cardiovascular Round Table, CRT), kterou v říjnu roku 2021 zorganizovala Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology, ESC). Cílem této akce bylo zkoumat přínosy a úkoly spojené s různými postupy v oblasti digitální zdravotní péče z pohledu řady zúčastněných stran včetně pacientů, pracovníků ve zdravotnictví, výrobců léčiv a zdravotnických prostředků i technologií, společností vyrábějících přístroje a prostředky pro běžné zákazníky, společností zabývajících se technickými řešeními, správců nemocnic, specialistů na zdravotnické systémy, regulačních úřadů a odborných lékařských společností.

Digitální řešení v oblasti arytmií a srdečního selhání

Terminologie používaná v kontextu digitálního zdraví se neustále vyvíjí. Zasahuje do oblastí tréninku a edukace přes internet, dálkového monitorování, telemedicíny i tzv. zdraví v mobilu (tedy nositelnou elektroniku pro běžné spotřebitele a aplikace pro chytré telefony). Dálkové mo-

onitorování zajišťuje přenos údajů od pacientů k lékařům v klinické praxi s následnou interakcí pacienta a lékaře přes telefon nebo internet při překročení předem nastavených prahových hodnot pro vyslání varovného signálu, a pouze vzácně osobní návštěvu pacienta. Pojem digitální zdraví zahrnuje i sběr, sdílení a interpretaci údajů pro detekci různých poruch a vypracování strategií pro zlepšování zdraví jak jedinců, tak skupin pacientů.

Chytrá nositelná elektronika a její uplatnění v péči o kardiiovaskulární zdraví celého kardiiovaskulárního systému

Nositelná elektronika používá nejrůznější senzory (snímače), jako jsou akcelerometry, barometry, elektrokardiografy, oscilometry a fotopletysmografy. Obrázek 1 přináší přehled některých chytrých přístrojů, které lze nosit na těle, typy senzorů, i parametry, které měří.

Prokázaná užitečnost u arytmií a srdečního selhání

Používání přístrojů, jako jsou implantabilní elektronické přístroje v kardiologii (cardiovascular implantable electronic device, CIED) s dálkovým monitorováním, se ukázalo být přínosným při zachytu arytmií včetně snížení počtu návštěv lékaře v ordinaci/nemocnici i nevhodných výbojů, dřívějšího zjištění poruchy nebo chybné funkce přístroje a kratší doby do rozhodnutí lékaře v klinické praxi. Byla prokázána i bezpečnost těchto přístrojů bez zvýšeného rizika závažných nežádoucích kardiiovaskulárních příhod (major adverse cardiac event, MACE); některé studie dokonce popsaly i možné snížení mortality. Metaanalýza 12 studií našla

hodnotu relativního rizika cévní mozkové příhody ve výši 0,513 (95% interval spolehlivosti [CI] 0,265–0,996) u pacientů s CIED, ale bez rozdílu v procentu záchytu fibrilace síní (FS). Několik studií prokázalo, že u jedinců s rizikem vzniku arytmií mohou být nositelná elektronika nebo jiné přístroje i dálkové monitorování užitečné z hlediska časného záchytu FS a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Doporučené postupy ESC pro kardiostimulaci a srdeční resynchronizační terapii z roku 2021 zmiňují dálkové monitorování kardiostimulátorů jako prostředek pro snížení počtu návštěv ordinací lékařů v rámci sledování pacienta (jedna osobní návštěva každé dva roky) a uvádějí, že je třeba o používání této metody uvažovat jako o možnosti časného záchytu různých obtíží nebo technických problémů přístroje a může se hodit i při svolávání výrobků na pravidelnou kontrolu, kalibraci nebo pro jeho vadnou funkci.

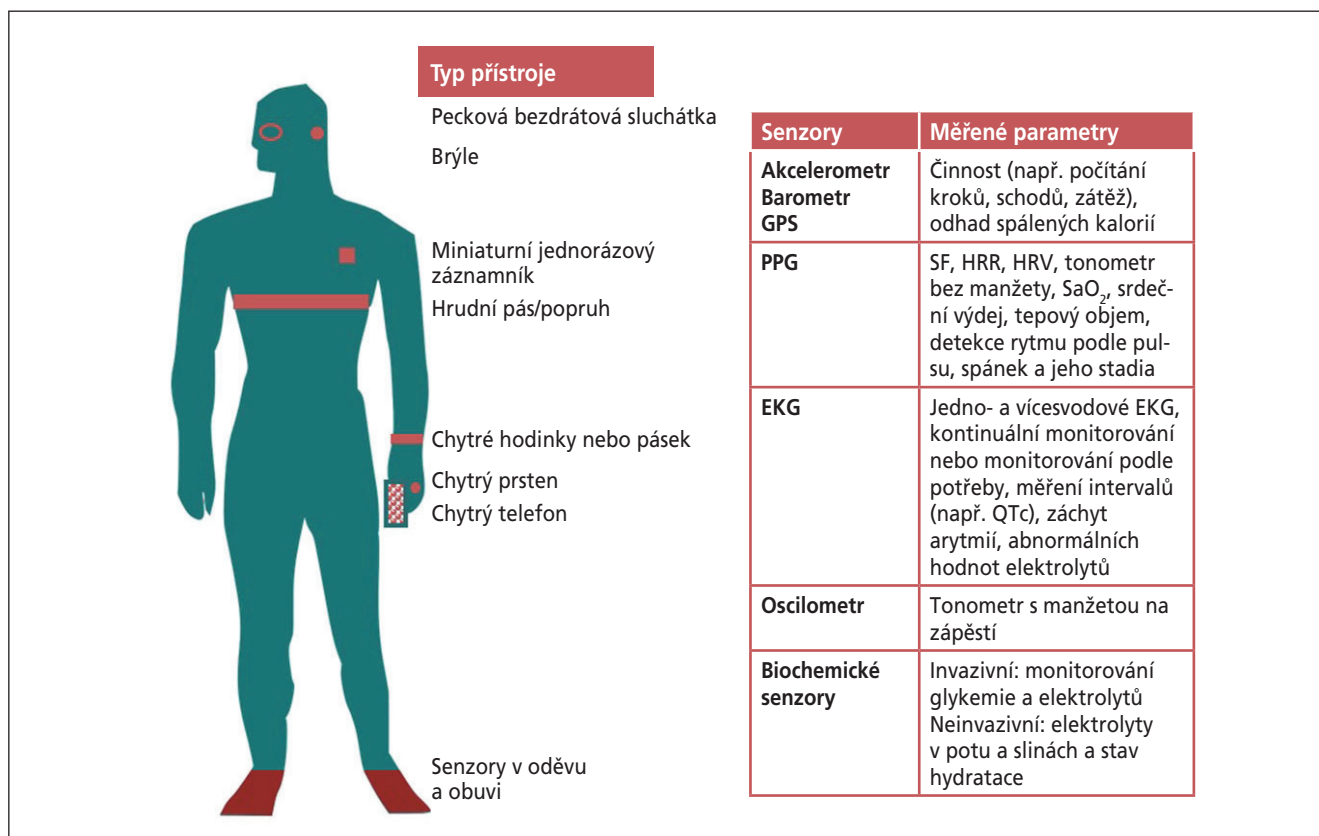
Doporučené postupy ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2021 (2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure) podporují používání CIED u podskupin pacientů se symptomatickým srdečním selháním (heart failure, HF) i u podskupin s arytmiemi. Autoři doporučených postupů nicméně uzavřeli, že zatímco dálkové monitorování přístrojů je užitečné pro časný záchyt chybné funkce přístrojů, existuje málo důkazů o snížení počtů hospitalizací pro HF nebo úmrtí na HF. Metaanalýzy studií dálkového monitorování implantabilních přístrojů dospěly k závěru, že celkově nedošlo k žádnému statisticky významnému

ovlivnění celkové mortality nebo hospitalizací pro HF, ale že dálkové monitorování tlaku v plicnici může snížit riziko hospitalizace pro HF. Tento poznatek do velké míry vycházel z výsledků studie CHAMPION. Uvedená zjištění byla nedávno částečně podpořena výsledky větší studie GUIDE-HF, která v předem specifikované analýze dopadů onemocnění covid-19 popsala statisticky významný přínos dálkového monitorování z hlediska incidence celkové mortality nebo příhod v souvislosti s HF ve skupině s intervencí. Celkové výsledky nebyly statisticky významné.

Podle doporučených postupů ESC lze o neinvazivním telemonitorování z domova uvažovat u pacientů s HF ve snaze omezit počty hospitalizací pro recidivy kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a HF, stejně jako počty úmrtí z KV příčin. Tuto představu podporují metaanalýzy publikované ještě před vydáním doporučených postupů i jedna novější analýza. Doporučené postupy uvádějí, že jestliže jsou důležité dodržování vzdálenosti mezi lidmi (social distancing) a „zelená“ agenda, pak je používání dálkového monitorování na místě – pokud není spojeno s horšími výsledky než standardní péče. Nebyl však dosud získán dostatek důkazů ohledně toho, zda nositelná elektronika nabízí nějaké přednosti ve srovnání se samotným telemonitorováním.

Umělá inteligence v kardiologii

Zdravotní údaje dnes přicházejí z celé řady zdrojů, jako jsou klinická a laboratorní vyšetření, vyšetření zobrazovacími technikami, genetické profily, nositelná elektronika



Obr. 2 – Potřeba AI/ML pro analýzu velkých objemů údajů shromažďovaných pro vývoj klinicky užitečných nástrojů. Založeno na citacích. AI – umělá inteligence (artificial intelligence); ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor (implantable cardioverter-defibrillator); ML – strojové učení (machine learning); HRR – zotavení srdeční frekvence (heart rate recovery); HRV – variabilita srdeční frekvence (heart rate variability); PPG – fotopletychografie (photoplethysmography); SaO₂ – saturace krve kyslíkem (oxygen saturation); SF – srdeční frekvence.

ka, implantabilní přístroje a senzory, parametry měřené samotnými pacienty, údaje týkající se úhrady zdravotní péče, sociální charakteristiky a údaje z okolního prostředí (obr. 2). O těchto „velkých údajích“ se často hovoří jako o velkoobjemových, vysoce rychlých, rozmanitých, hodnotných a (patrně) pravdivých.

Pojmem umělá inteligence (artificial intelligence, AI) se označuje používání algoritmů a softwaru, které vykazují schopnost poznávání při analýze, interpretaci a chápání složitých údajů jako proces podobný lidskému uvažování. Součástí AI je strojové učení (machine learning, ML) včetně hlubokého učení a neuronových sítí, v němž stroje získávají informace z údajů. Aby algoritmy dokázaly zpracovávat informace, je nutno je to naučit; pak budou schopny zvyšovat využití neustálého zvětšování objemu a různorodosti longitudinálních údajů. To může pomáhat zdravotníkům přesněji interpretovat získané informace a tak účinněji podpořit sdílené rozhodování i výsledky a zkušenosti péče, i když je nutno zdůraznit nutnost důkladné externí validace. Algoritmy AI byly vyvinuty s cílem snížit počty případů falešně pozitivních varování upozornění při monitorování FS, definovat shodné charakteristiky pacientů s rizikem pro jejich vyhledávání a spolehlivěji předpovídat nutnost hospitalizace pro HF.

Pohled jedinců s onemocněním/s riziky

Jak bylo uvedeno již výše, jedinci dlouhodobě žijící s nějakým onemocněním mohou mít přímý přínos z dálkového monitorování pomocí CIED a z používání nositelné elektroniky nebo jiných přístrojů pro časný záchyt FS a KV příhod i ze sledování progresu nebo stability HF. Digitální přístroje umožnily jedincům aktivně se podílet na vlastním zdraví, zvláště pokud se týče chronických onemocnění a onemocnění souvisejících s rizikovými faktory.

Uvedené přístroje/nástroje je nutno validovat v klinické praxi. Pacienti (a často i pracovníci ve zdravotnictví) si nicméně možná ani nejsou vždy vědomi toho, že některé mobilní přístroje již prošly klinickým hodnocením a byly schváleny regulačními úřady (další informace o digitálních přístrojích pro záchyt FS, viz např. www.knowyourpulse.org nebo www.cta.tech).

V průzkumu, který v roce 2021 provedla britská Atrial Fibrillation Association u 508 osob, jich 79 % odpovědělo, že by jako nástroje pro záchyt FS rádo používalo mobilní elektrokardiograf (EKG) (www.heartrhythmalliance.org). Jedinci ($n = 159$) souhlasili s následujícími výhodami dálkového monitorování: méně dojíždění do nemocnice, možnost podílet se na péči o sebe, uklidňující pocit/pohoda, důslednější sledování a kontrola a méně časově omezujících povinností. Program sledující pomocí aplikace epizody FS zjistil, že většina pacientů (74 %) má díky nepřetržité kontrole srdeční frekvence a rytmu pocit bezpečí, a téměř dvě třetiny jich chtěly v budoucnu dál tento program používat. Tento přínos z hlediska kvality života přitom nemusí tradiční sledované parametry studií vždy zachytit.

Ve velkém americkém průzkumu u běžné populace bylo hlavním důvodem, proč lidé používali nositelnou elektroniku, důslednější chování ve zdraví a pro zdraví (např. cvičení, zhubnutí, spánek a stres). Kromě toho v roce 2020

uvedlo více respondentů, že nositelnou elektroniku používají ke zlepšení „péče o sebe po diagnostikovaném onemocnění“; toto číslo vzrostlo z 28 % v průzkumu v roce 2019 na 51 % v roce 2020, což pravděpodobně souviselo s pandemií onemocnění covid-19. Protože průzkum vyžadoval digitální přístup, ukázaly demografické charakteristiky dotazované populace těsnou shodu s demografickými charakteristikami zjištěnými při americkém sčítání lidu co do věku, pohlaví, příjmů a etnika.

Úkoly

Zatímco většina pacientů by ráda používala přístrojovou techniku pro sledování EKG a dálkové monitorování, někteří o to nestojí; tito pacienti by přitom měli mít stejné možnosti pro posouzení jejich potřeb z hlediska zdraví. Někteří pacienti jsou negramotní jak co do používání digitálních technologií, tak zdravotních otázek, nemají potřebné finanční zdroje, nemají v důsledku regionálních nerovností přístup k digitální technice nebo si ani nepřejí digitální technologie používat (tabulka 1).

I když někteří pacienti uváděli snazší přístup ke zdravotní péči, jiní vyjadřovali obavy ohledně zachování soukromí nebo potřebu absolvovat fyzikální vyšetření osobně v ordinaci lékaře. Častým problémem při online vyšetření pacienta formou videohovoru jsou technické otázky. Pokud měli pacienti spolehlivý přístup k internetu a byli gramotnější v otázkách zdraví, vyjadřovali spokojenost spíše s fenoménem telehealth. Navíc existovala vyšší pravděpodobnost, že telemedicínu budou používat pacienti trpící jedním nebo několika chronickými onemocněními (78 vs. 56 % bez chronického onemocnění; $p < 0,001$). Je tedy naprosto nezbytné připravovat a podporovat jedince (ať už pacienty, nebo pracovníky ve zdravotnictví).

Existují i obavy ohledně sběru údajů, jejich uchovávání a správy a přístupu k nim. V americkém průzkumu vyjádřila většina dotázaných ochotu sdílet svoje zdravotní údaje se svým lékařem (72 %), již méně však se svou zdravotní pojišťovnou (53 %) nebo s rodinou (52 %). Z osob používajících digitální „stopovací“ (tracking) systémy byly dvě třetiny ochotny sdílet údaje se svými lékaři, avšak pouze třetina by je sdílela s výzkumnými institucemi, a pouhých 14 % by sdílelo své údaje s technologickými společnostmi (mezi něž patří např. Amazon, Apple, Facebook, Google, IBM, Lyft, Intel, Microsoft, Samsung, Uber) nebo s vládními organizacemi. Spotřebitelé si možná myslí, že technologické společnosti mají právo prohlížet si, vlastnit nebo používat údaje pro jakýkoli účel. Evropský dokument nazvaný Obecné nařízení o ochraně osobních údajů (General Data Protection Regulation) konstatuje, že každý má právo kontrolovat a chránit svoje osobní údaje. Výrobci musejí brát otázky soukromí a bezpečnosti v úvahu od samého začátku vývoje daného produktu. V mnoha případech však uživatelé musejí sami výslovně určit (opt out), že chtějí omezit používání informací o sobě pouze na určité účely. Bohužel málo lidí – pokud vůbec někdo – si přečte všechny dnes již dostupné informace týkající se využívání údajů shromažďovaných přístrojovou technikou, kterou již sami používají, včetně různých aplikací nebo platform sociálních médií. Pro rozvoj výzkumu na univerzitách i v průmyslu je nezbytné definovat možnosti přístupu k uvedeným údajům a tomuto tématu je nutno naléhavě věnovat pozornost.

Tabulka 1 – Přehled předností a možných překážek spojených s používáním nástrojů digitálního zdraví (nositelné elektroniky a dálkového monitorování) – pohled jedince

Přednosti	Možné překážky
- Jednoduchost, domácí prostředí - Více soukromí pro některé pacienty - Minimální potřeba cestování - Prevence virového onemocnění - Kombinace s nositelnou elektronikou, telemonitoring - Snadný záchyt přítomnosti onemocnění - Individuální úprava - Větší nezávislost pacienta a možnost se péče (self-management) - Vyšší compliance	- Digitální gramotnost - Gramotnost v oblasti zdraví - Absence soukromí při videonávštěvách pro některé pacienty - Náklady na přístroje nebo přístup k internetu - Nerovnost v přístupu k digitálním technologiím - Kvalita signálu - Absence osobního (sociálního) kontaktu - Špatný zrak, horší sluch nebo motorické schopnosti - Absence nástrojů pro komunikaci jiným než anglickým jazykem - Soukromý charakter údajů - Nejistota ohledně kroků, které je nutno podniknout v případě abnormálních hodnot
Řešení	
- Poskytnout pacientovi/spotřebiteli edukaci na téma přístroje a AI včetně interaktivních servisních platforem s podporou zákazníka - Poskytnout instrukce ohledně toho, kdy se obrátit na zdravotníka a vyhledání a kontaktování příslušného, místního lékaře/zdravotníka - pro starší pacienty nebo jedince s postižením je nutno zvážit nabídku nástrojů splňující audio, vizuální i motorické potřeby – obecně podílení se na návrhu („co-design“) a realizaci („co-implementation“) spolu s koncovými uživateli je nutný od samého začátku návrhu digitální technologie - pro pacienty, u nichž může představovat problém jazyk, musí programy integrovat / zahrnovat překladatelské služby na webu stejně tak jako v telemedicině nebo videotechnologii - Uklidnit pacienty ohledně soukromého charakteru a zabezpečení jejich údajů - Podporovat sdílení zdravotních údajů. Digitální zdraví vyžaduje údaje, nemůže se zlepšovat bez pacientova souhlasu se sdílením jeho údajů (a obětování tak trochy svého soukromí) - Zajistit pacientům přístup k jejich vlastním údajům - Usnadnit úhradu nebo v případě potřeby poskytnout finanční pomoc	

Tabulka 1 přináší přehled některých výhod a důvodů ke znepokojení z pohledu každého jednotlivého spotřebitele stejně jako možné směry dalšího vývoje.

Pohled zdravotnických pracovníků

Pro pracovníky se přínos používání digitálních programů zdraví může projevit v podobě příznivějšího výsledného zdravotního stavu (a zkušeností nebo vhodnější péče o pacienta) pacientů s HF nebo s FS. Jak již bylo uvedeno, kontinuální dálkové monitorování pacienta s CIED může

potenciálně snížit počty návštěv ordinací a nemocnic a zajistit časnější záchyt příhod, na něž lze reagovat, chybnou funkci přístrojů i vyhledání pacientů s rizikem. Údaje z nositelné elektroniky mohou poskytnout detailnější informace o profilech rizikových faktorů; přitom údaje o dodržování předepsané léčby již nezávisle pouze na tom, co uvádějí samotní pacienti.

Vyvíjejí se algoritmy AI pro klasifikaci poznatků z různých studií se zobrazovacími metodami použitými pro vyšetření srdce a pro vyhledávání nebo předpovídání přítomnosti onemocnění podle získaných obrázků, EKG záznamů, fyzikálního nebo laboratorního vyšetření. Probíhá například vývoj algoritmů (a některé se již používají) pro screening pacientů z hlediska rozvoje nebo zhoršování HF podle EKG záznamů. Mnohé z těchto počítačových programů však ještě nebyly ve větší míře zavedeny do klinické praxe. Používání těchto nástrojů pro časnější detekci by mohlo umožnit provést intervenci a zahájit individualizovanou péči o pacienta dříve, a zabránit tak progresi onemocnění, hospitalizaci a úmrtí. Tyto velice nadějně algoritmy je nutno nejdříve validovat z hlediska významu pro klinickou praxi.

Několik studií rovněž popsalo statisticky významné snížení počtu případů rušení návštěv u lékaře pacienty používajícími telemedicínu (10–20 %) ve srovnání s osobními návštěvami lékaře (~30 %). Metod ML/AI lze rovněž využít k optimalizaci plánování návštěv pacientů i jednotlivých výkonů, předvídání potřeb nemocnic a jednotek intenzivní péče i zajištění dostatečného počtu personálu. Snadnost přenosu údajů může zjednodušit automatickou analýzu záznamů EKG a sociální média mohou usnadnit výměnu údajů a poznatků mezi zdravotníky.

Úkoly

S řadou úkolů, které stojí před pacienty, se potýkají i pracovníci ve zdravotnictví (tabulka 2). Problém může představovat digitální (ne)gramotnost a (ne)schopnost orientovat se ve stále rostoucím objemu údajů, i zvyšující se počty stále se měnících přístrojů. Přes obrovský rozvoj v této oblasti dosud mnoho studijních programů na lékařských fakultách nezařadilo digitální zdraví do svých osnov. Tyto programy se mezi různými zeměmi a institucemi značně liší, musejí se však stát standardem a součástí celoživotního vzdělávání. Navíc je nutno vypracovat nové profesní profily a formy vzdělávání jako digitální studijní programy pro zdravotní sestry, aby lépe odpovídaly obrovským příležitostem, jež nabízí digitalizace.

Otázky zachování soukromého charakteru údajů pacienta jsou dále komplikovány jistými obavami souvisejícími s etickými a regulačními aspekty celé této oblasti, i možnou právní odpovědností při používání uvedených přístrojů nebo programů v klinické praxi. Existují obavy ohledně toho, kdo údaje shromažďuje a jak se s nimi nakládá. Pacienti mohou mít pocit, že jsou pod neustálým dohledem a je na zdravotnících, aby jim vysvětlili účel monitorování a dostatečně je ujistili o dodržování soukromého charakteru i zabezpečení jejich údajů. I zdravotníci mohou mít pocit, že je jejich nemocnice, pojišťovny nebo jiné instituce neustále sledují.

Nedůvěru zvyšuje i absence transparentnosti některých algoritmů AI. Pro někoho může být těžké pochopit, co které údaje znamenají a jaké informace jsou z nich

Tabulka 2 – Přehled výhod a možných překážek spojených s nástroji digitálního zdraví (nositelné elektroniky a dálkového monitorování) – pohled HCP

Přednosti	Potenciální překážky
• Snížit počty návštěv ordinací a nemocnic • Zajistit časnější záchyt příhod, na něž lze reagovat, i chybné funkce přístrojů • Provádět screening pacientů s rizikem • Provádět screening pacientů z hlediska rozvoje nebo zhoršování HF • Umožnit časné, individualizované intervence, které by zlepšily výsledný stav pacientů • Telemedicína může snížit počet případů, kdy se pacient na dohodnutou návštěvu lékaře nedostaví • Nositelná elektronika může nabídnout detailnější pohled na rizikové faktory i dodržování plánu léčby a péče pacientem	• Digitální gramotnost • Náklady a úhrada • Začlenění do elektronické zdravotní dokumentace/ organizace práce • Infrastruktura a podpora • Absence osobního (sociálního) kontaktu • Obavy o zachování soukromého charakteru údajů a právní otázky, kybernetická bezpečnost • Pacientova důvěra • Orientace v předlouhé řadě programů a určení, které z nich byly validovány a schváleny • Absence transparentnosti: porozumění výsledkům, aby bylo možno určit další kroky • Vysvětlení zjištění pacientům
Řešení	
• Zajistit pravidelný trénink, školení a edukaci v oblasti digitálních technologií pro všechny zaměstnance • Prosazovat zřízení pravidelně aktualizovaného a snadno prohledávatelného online úložiště validovaných, regulovaných nástrojů a programů • Ujistit pacienty o dodržování soukromého charakteru a bezpečnosti jejich údajů • Podporovat pacienty ve sdílení jejich údajů • Usilovat o to, aby pacienti měli přístup ke svým vlastním údajům, nebo jim poskytovat pravidelné přehledy • Přimlouvat se za plátce, aby dostávali vyšší úhrady za přístroje, algoritmy/programy a komplexní služby v oblasti „digitálních řešení“ • Určit speciální odborné zaměstnance pro spouštění a monitorování digitálních programů	

HF – srdeční selhání (heart failure).

získávány, zvláště v případech, kdy se uvažuje o dalších diagnostických vyšetřeních. Některé algoritmy byly vyvinuty pro příliš úzce definované datové soubory, což vede k problémům s externí validitou a možností zevšeobecnění získaných údajů. Problematický může být i přístup k výsledkům validačních studií.

Pokud se týče péče o pacienta, není vždycky naprosto jasné, jak postupovat, například, jaké prahové hodnoty vyžadují léčbu, pokud již hodnoty před stanovením diagnózy ukazují na zvýšené KV riziko.

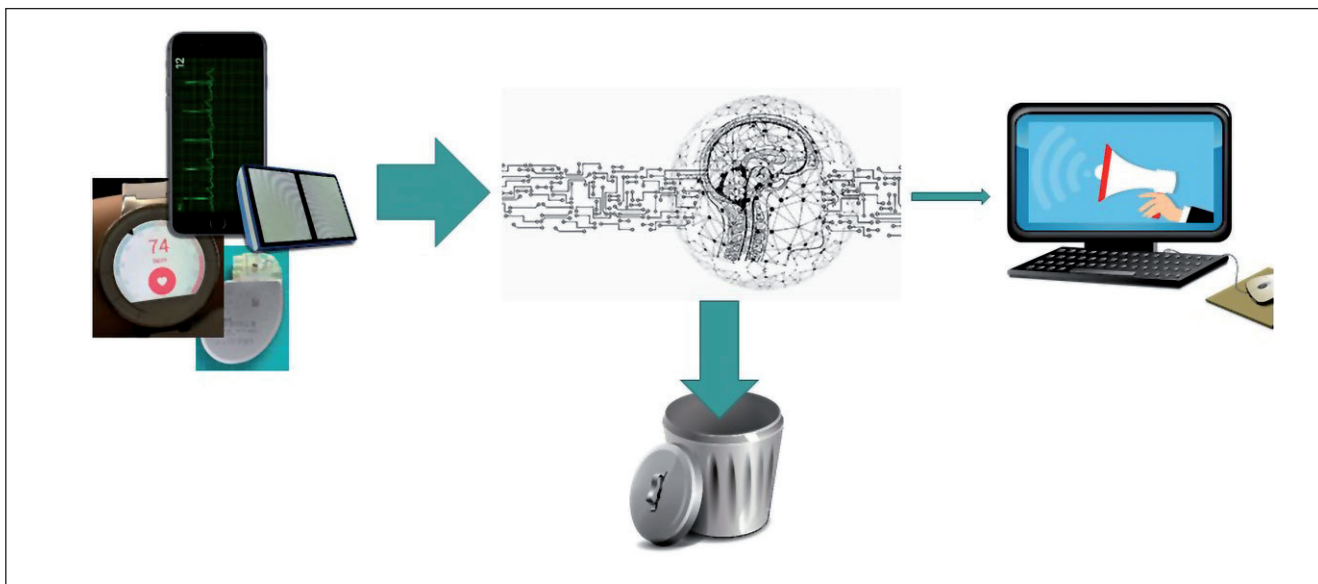
Volba nástroje, který použít a který doporučit pacientovi, může pro zdravotníky představovat značně obtížný úkol. Požadavky na dokumentaci a důkazy se zvyšují se zvyšujícím se rizikovým profilem a uváděnými vylepšenými vlastnostmi a funkcemi přístroje pro klinickou praxi. Je třeba nastolit rovnováhu mezi tempem inovací a odpovídajícími požadavky na získávání důkazů pro bezpečné a účinné používání nových produktů AI/ML ještě před je-

jich uvedením na trh. V systematickém přehledu 215 studií používajících metody AI/ML v KV medicíně jich 10 % bylo registrovaných jako klinické studie. Použité metody nebyly často přesně popsány, což omezuje reprodukovatelnost výsledků, takže lze studie obtížně srovnávat. To často souvisí se skutečností, že řada počítačových programů a přístrojů používá patentově chráněné technické prvky. Proto je třeba vyvinout a aplikovat standardní postupy pro popisování metod a uvádění výsledků výzkumu v oblasti AI/ML.

Mimoto ne všechny chytré hodinky/telefony a další senzory mohou zaznamenávat přesné hodnoty. Některé přístroje a software byly schváleny Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) a získaly označení CE. Podle EMA patří software určený k použití pro medicínské účely mezi zdravotnické prostředky, zatímco samostatný software pro obecné účely použitý ve zdravotnictví zdravotnický prostředek není. Stejně jako v USA, není mnoho softwaru klasifikováno jako zdravotnický prostředek, a nevyžaduje tak schválení regulačním úřadem. Mnoho potenciálně užitečných mobilních přístrojů, webů a dalších technologií je naprosto bez dozoru, nebo se používá pro jiné účely, než k jakým byly schváleny. Je nutno nějak „ošetřit“ mezeru mezi těmito přístroji určenými přímo pro spotřebitele a jejich používáním ve zdravotnictví. Další komplikací je skutečnost, že přístroje schválené (nebo neschválené) regulačními úřady pro záznam různých hodnot může spustit buď zdravotník, nebo sám pacient. Cílem vznikající Evropské databáze zdravotnických prostředků (European Database on Medical Devices, EUDAMED) je vytvořit aktuální databázi zdravotnických prostředků dostupných v rámci Evropské unie (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>).

I když digitální nástroje budou sloužit jako jistá podpora zdravotníků, nezastoupí je, a i když některé věci ulehčí, a budou patrně i přesnější, jejich nepřetržité sledování a nutnost v případě potřeby podniknout příslušné kroky může vyžadovat spousty času a změny v organizaci práce, což je pro mnohé lékaře v klinické praxi a zdravotnické organizace náročné. Tyto změny v organizaci práce vyžadují nejen zavedení některých digitálních řešení, ale přestavbu celého procesu stanovení diagnózy a následné léčby. Falešně pozitivní varovná upozornění na FS mohou představovat obrovskou zátěž, ta se však snížila po zavedení zdokonalených algoritmů AI filtrujících přichozí údaje (obr. 3). Pro práci s digitálními programy nicméně zdravotničtí pracovníci potřebují infrastrukturu a vyškolený personál s odpovídající podporou. Průzkumy prováděné mezi zdravotníky uvádějí jako největší překážky používání digitálních nástrojů ve zdravotnictví absenci infrastruktury/personálu a úhrad. Pro mnoho lékařských praxí budou i nadále velkým problémem náklady. Během pandemie onemocnění covid-19 sice došlo ke zvýšení úhrad za návštěvy na vzdálená místa a zavedení digitálních technologií, řešení však nebylo systematické a budoucnost zůstává nejistá.

Jednou z nejvíce praktických nevýhod pro koncept telehealth a dálkové monitorování je nemožnost provést potřebné fyzikální vyšetření pacienta. V průzkumu amerických lékařů jich > 70 % uvedlo, že během návštěv formou telehealth nemohli pacienti řádně vyšetřit. Tabulka



Obr. 3 – Používání přístrojů a algoritmů AI v klinické praxi při správě údajů. AI – umělá inteligence (artificial intelligence).

2 shrnuje některé přednosti a obavy i možné směry dalšího vývoje v této oblasti.

Pohled vývojářů a partnerů v průmyslových odvětvích navázaných na medicínu

Předpokladaný roční růst na trhu nositelné elektroniky je > 20 %, a očekává se, že v příštích pěti letech obrát dosáhne hodnoty > 40 miliard eur za rok a celkové částky > 150 miliard eur v roce 2028. Pandemie onemocnění covid-19 ještě zintenzivnila nadšení z nositelné elektroniky jak na straně pacientů, tak u zdravotníků. Očekává se, že v Evropě trh s nositelnou elektronikou dosáhne v roce 2025 hodnoty 170 milionů jednotek při ročním tempu růstu 13 %. Zdravotnictví je jedním z hlavních oborů na trhu s nositelnou elektronikou.

V roce 2020 vydělaly mobilní systémy v Evropě > 125 miliard eur a tento průmyslový obor zaměstnával téměř 1,2 milionu osob. Odhaduje se, že 86 % evropské populace využívá služby mobilních sítí a 78 % má chytrý mobilní telefon. Celosvětově používalo v roce 2021 chytré telefony téměř 6,4 miliardy osob, a toto číslo se stále zvyšuje.

Úkoly

Mezi největší úkoly stojící před vývojáři jsou neustále se měnící technologické a komunikační platformy (např. 4G vs. 5G), které vyžadují neustálé aktualizace a adaptace. Úkolem vývojářů nositelné elektroniky je zajistit přesnost měření (např. přesné hodnoty srdeční frekvence), což v některých případech může být ovlivněno otřesy a pohyby při cvičení.

Hardware nebo software konkrétně navržené pro použití v medicíně jsou klasifikovány jako zdravotnické prostředky a je do nich vloženo značné úsilí během jejich vývoje a testování, zabezpečení údajů a certifikace. Tato řešení jsou typicky spojena s potřebami zdravotní péče, předepisují je zdravotníci, a jsou tedy nejspíše hrazeny ze

zdravotního pojištění. Nicméně hranice mezi přístroji určenými pro použití v medicíně a pro běžného spotřebitele jsou stále méně zřejmé.

Značné úsilí, a rovněž značné výdaje, je třeba vynaložit při schvalování výše uvedených produktů regulačními úřady. Proces schvalování se mezi jednotlivými zeměmi výrazně liší z hlediska zamýšleného použití, co je nutno regulovat, a kritéria pro schválení. V Evropě považuje EMA hardware nebo software za zdravotnický prostředek, který – pokud je určen k použití v diagnostice, prevenci, monitorování, léčbě nebo mírnění závažnosti onemocnění – musí schválit regulační úřad. Nicméně vzhledem k výše uvedeným nárokům mohou vývojáři omezit funkce a využití daného produktu v medicíně a zaměřit účinky a působení přístrojů nebo medicínských aplikací na udržování psychické i fyzické pohody, zvyšování tělesné zdatnosti nebo na informační funkce. Tedy na výrobky pro spotřebitele, jejichž pořízení nemusí být hrazeno zdravotními pojišťovnami. Britská organizace National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vypracovala rámcový program založený na důkazech, jež by měly být dostupné v digitálních technických prostředcích, aby tak prokázal účinnost i nákladovou účinnost těchto prostředků.

Dalším úkolem je zajistit compliance a trvalou ochotu pacienta používat nositelnou elektroniku. Například do studie Apple Heart Study bylo zařazeno 419 297 osob, z nichž na průzkum na konci studie neodpovědělo celkem 30 % účastníků. Dokonce i z těch pacientů, kteří byli upozorněni na nepravidelný puls ($n = 2\,161$), jich studii dokončilo pouze 43 %. Je možná přitom třeba uvést, že účastníci těchto studií se do nich hlásí sami a použitý přístroj nebyl z medicínského hlediska nutně indikován k monitorování diagnostikovaného onemocnění jako součást probíhající léčby nebo péče. Není tedy nadále jasné, zda pacienti, kteří používají uvedená řešení pro medicínské indikace, intervence nebo farmakoterapii, budou vykazovat vyšší compliance.

Tabulka 3 – Přehled předností a možných překážek spojených s používáním nástrojů digitálního zdraví (nositelné elektroniky a systémů pro dálkové monitorování) – pohled vývojářů a partnerů v daném průmyslovém odvětví

Přednosti	Možné překážky
• Rostoucí trh s obratem v miliardách dolarů • Personalizovaná medicína • Vyšší účinnost a bezpečnost díky nepřetržitému monitorování a úpravě léčby • Vyšší adherence k léčbě • Potenciální přístup k údajům z reálného světa • Pacient uvádí výsledky u jednotlivých parametrů	• Trvale se měnící přístrojová technika • Nejednotné požadavky regulačních úřadů • Průběžné zapojení pacientů do klinických studií a chabnoucí zájem o konkrétní přístroj v delším časovém horizontu • Průkaz účinnosti léčiv • Přístup k údajům z reálného světa • Obavy o soukromí, důvěra pacientů • Spravování, nakládání s údaji a jejich slučování • Zajištění dostatečného personálu pro monitorování systémů • Do sektoru zdravotní péče vstupují noví hráči (tzn. společnosti nabízející výrobky pro běžné spotřebitele)
Řešení	
• Vývoj technologií zaplňujících mezeru na trhu • Vyrábět produkty a vyvíjet algoritmy schopné zachytit a analyzovat údaje různých populací • Rychle a levně testovat potenciálně užitečné produkty • Validovat produkty ve velkém měřítku u různých populací (přednost mají randomizované klinické studie, užitečné jsou pragmatické studie) • Zajišťovat kybernetickou bezpečnost • Podporovat vývoj společné/sdílené platformy • Podporovat sdílení zdrojového kódu • Podporovat přístup k údajům a protokolům používaným ve výsledcích publikovaných studií • Podporovat standardní procesy regulace a úhrad	

Spravování, uchovávání a propojování údajů při současném chránění anonymity pacientů a spotřebitelů představuje sofistikovanou součást vývoje a konstrukce jakéhokoli výrobku nositelné elektroniky a dálkově ovládaného monitorovacího systému. Obavy pacientů/spotřebitelů ohledně zachování soukromého charakteru údajů a nedůvěry k mnoha výrobcům mohou značně ztěžovat získávání obrovského a rozmanitého množství údajů potřebných k vývoji a validaci programů ML/AI. V americkém průzkumu bylo celkem pouze 11 % spotřebitelů ochotných sdílet své zdravotní údaje s technologickými společnostmi a u těch, kteří v průzkumu odpověděli, se důvěra v konkrétní technologické společnosti lišila, přičemž 45–57 % respondentů bylo ochotných sdílet své údaje s firmami Google, Amazon, Microsoft a Apple, ale už < 40 % jich bylo ochotných sdílet své údaje se společnostmi, jako jsou Samsung nebo Facebook. Jak již bylo uvedeno v kapitole Úkoly pro jedince, dokument GDPR striktně posuzuje otázky soukromí v EU a vývojáři musejí daná pravidla regulace dodržovat.

Možností pro uklidnění pacientů by mohla být společná mandatorní specifikace od vlád.

Přístup k údajům spotřebitelů/pacientů je dále ztížen tím, jak se na trhu stále objevují nové společnosti a technologie. Vývojáři vstupují do sektoru zdravotní péče a uvádějí pro spotřebitele na trh výrobky měřící důležité parametry, které možná byly, ale možná ani nebyly schváleny regulačními úřady. To může vyvolávat zmatek a přesycovat trh, vést k únavě nebo mást spotřebitele a omezovat schopnost zúčastněných stran shromažďovat údaje z reálného světa o účinnosti intervencí v souvislosti s používáním digitálních přístrojů pro zdravotní účely i příslušnými strategiemi. Tabulka 3 přináší přehled některých předností a obav z pohledu vývojářů stejně jako přehled možných řešení.

Zavádění do zdravotnických systémů

Vývoj hardwaru (např. implantabilních a nositelných přístrojů) a softwaru (např. algoritmů ML/AI nebo jiných algoritmů) není dostačující. Jednou z největších překážek v přijímání a zavádění digitálních technologií je otázka, jak je v současném prostředí klinické praxe používat přesně a účinně. Některé z těchto obav mohou být neopodstatněné. Program TeleCheck-AF pro řešení epizod FS, který používal dálkové monitorování srdeční frekvence a rytmu pomocí aplikace v mobilním telefonu s následným nasazením telemedicíny, byl přijat během pandemie onemocnění covid-19 rychle. Většina klinických pracovišť po celé Evropě nehlásila žádné problémy se zaváděním tohoto přístupu bez ohledu na zdravotnické prostředí nebo míru předchozích zkušeností s digitálním zdravím.

Zavádění digitálních technologií nicméně vyžaduje odbornou zdatnost specialistů z výše uvedených oblastí, i vzdělávání, školení a podporu těch, kdo ony technologie používají, což se týká jak lékařů v klinické praxi (kteří rovněž potřebují jistou míru odborné zdatnosti), tak pacientů. Na trhu se objevilo mnoho společností zabývajících se „digitálními řešeními“, které nabízejí příslušné služby a podporu včetně platform plně začleněných do systémů elektronické zdravotní dokumentace. Tyto společnosti mohou zajišťovat průběžnou inovaci a aktualizace, monitorování údajů přicházejících z různých zdrojů i hodnocení různých kritérií výkonnosti systémů; některé nabízejí další podporu jako pomoc při účtování a úhradách (např. Geneva Health Solutions, Philips – BioTelemetry).

Implementační plány se musejí zaměřit na přístroje a softwarové programy schválené regulačními úřady. Navíc každý systém musí splňovat minimální výkonnostní standardy, být prakticky použitelný v běžném klinickém provozu a získané údaje musejí být důvěryhodné a vysvětlitelné. Údaje musejí být shromažďovány v otevřeném režimu a pacienti musejí být informováni o tom, jak se s jejich údaji nakládá. Aby se zavádění výše uvedených technologií ještě zrychlilo a v budoucnu se stalo běžnou rutinou, uznává se všeobecně nutnost kompatibility různých platform včetně integrace přístrojů, algoritmů AI, elektronické zdravotní dokumentace i integrace údajů z jiných zdrojů (např. sociální charakteristiky a údaje z vnějšího prostředí) (tabulka 4).

Tabulka 4 – Hlavní faktory pro implementaci

- Používání regulačními úřady schválených přístrojů a algoritmů (aktualizovaná databáze schválených systémů. Databáze EUDAMED se buduje, <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>)
- Dobře dokumentovaný, standardizovaný proces úhrady, v němž se žadatel snadno orientuje
- Standardizovaná nemocniční politika
- Spolehlivé dodržování soukromí údajů
- Zajištění pravidelných aktualizací
- Společná platforma se systémy pro integraci většího počtu přístrojů
- Zahrnutí pravidelného tréninku/školení a edukace na téma digitálních technologií pro všechny personál
- Zajistit školení pro pacienty s přístroji zařazenými do programů monitorování
- Speciálně interní nebo nasmlouvaný personál pro oblast digitálního zdraví
- Zajistit vypracování medicínsko-právních standardů

Zevšeobecnitelnost doporučení nabízených programy závisí do velké míry na patientské populaci zařazené do sběru údajů. I když může obtížné výstupy z algoritmů ML/AI vysvětlovat, musí se edukace provádět tak, aby zdravotníkům i pacientům bylo jasné, které údaje byly zařazeny do modelu, jaké filtry byly použity, jaké předpoklady byly formulovány a jaké kroky vedly k různým rozhodnutím. Vysoká transparentnost v nakládání s údaji by usnadnila rozhodování zdravotníků i pacientů. Současně vyvstávají otázky medicínsko-právní odpovědnosti za omyly při používání programů AI, případně když se lékaři v klinické praxi rozhodnou nepoužít strategii doporučenou umělou inteligencí nebo ji použít, pokud by takové rozhodnutí přitom mohlo být nevhodné.

Je jasné, že zásadním krokem v evoluci fenoménu digitálního zdraví a jeho zařazení do hlavního proudu klinické praxe je schválení regulačním úřadem. Vzhledem k rychlému technickému pokroku včetně oblasti hardwaru a softwaru musí zdravotnický systém uznat své limity z hlediska přesnosti přístrojů měřících zdravotní parametry i softwarových programů při rozhodování. Schvalovací proces zajišťuje, že údaje jsou generovány a validovány s cílem optimalizovat účinnost a bezpečnost nástrojů digitálního zdraví. Zatímco regulační úřady zavedly jisté standardy pro zdravotnické prostředky a software, představují neustálé změny v digitálním světě značný problém. Proto je třeba zavedené standardy pravidelně kontrolovat. Procesy regulace a úhrad vyžadují dokonalejší harmonizaci a vzniká i potřeba systematického přístupu k aktualizacím.

V současnosti zůstává i nadále nejasné, kdo by vlastně měl používat samotných údajů monitorovat a regulovat. Aby se mohlo digitální zdravotnictví dále rozvíjet, bude nejspíše třeba zavést povinnost podávat plně transparentní hlášení o situaci ve sdílení údajů při současné ochraně soukromí a přitom otevřeně přístupném.

Budoucí směry vývoje a výzva

Přes značný pokrok, kterého již bylo dosaženo, zůstává před námi stále ještě mnoho úkolů. Digitální technologie

Tabulka 5 – Kroky podnikané odbornými lékařskými společnostmi, jako je ESC

- Usilovat o zařazení digitálních technologií do osnov lékařských fakult
- Zajistit průběžné školení a podporu v oblasti technologií a na vědeckých a edukačních akcích představovat aktualizované poznatky
- Vypracovat doporučené postupy (guidelines) pro používání přístrojů a softwaru pro AI
- Podporovat validaci všech přístrojů a softwaru pro AI
- Prozkoumat proveditelnost vytvoření a vedení aktualizovaného úložiště validovaných přístrojů a programů
- Zasazovat se o vypracování standardizovaných strategií pro úhradu řešení, přístrojů, softwaru pro dálkové monitorování i času stráveného při zajišťování výše uvedeného zdravotníky
- Vytvořit speciální komise pro digitální zdraví (<https://www.escardio.org/The-ESC/What-we-do/Initiatives/about-digital-health>)
- Podporovat odborné časopisy věnující se tématu digitálního zdraví (např. EHJ-Digital Health)
- Podporovat vypracování právního rámce pro zajištění bezpečnosti údajů při jejich současném používání pro účely vědeckého výzkumu a vývoje
- Usnadňovat spolupráci: vývoj a randomizované validační studie vyžadují pro průkaz hodnoty pro klinickou praxi partnerství průmyslu–univerzit–pacientů (Digital Health Summit, October 2021)

EHJ – European Heart Journal; ESC – Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology).

se již staly plnohodnotnou součástí zdravotnického systému a celá oblast se nepřetržitě dál rozvíjí a mění. Zdravotnictví musí zrychlit vypracování jasných standardů pro jejich validaci i jakýchsi návodů pro jejich používání, což je nezbytné pro lékaře v klinické praxi. Tabulka 5 zmiňuje některé oblasti, v nichž odborné lékařské společnosti jako ESC působí a zasazují se o rychlejší zavádění digitálních technologií do oblasti kardiologie. Uvedené technologie lékaři v klinické praxi nutně potřebují, přitom respektují zájmy pacientů a zajišťují optimální péči o ně v jejich vlastním prostředí.

Dále přetrvávají důležité otázky, které vyžadují debatu mnoha zúčastněných stran. Dokážeme zrychlit vývoj AI vytvořením velkých, různorodých a dobře spravovaných datových souborů, dostupných pro vývoj a testování výrobků při současném respektování soukromí, ukládání údajů a manipulaci s nimi a práci s „přidanou hodnotou“ při získávání a správě údajů? Dokážeme vůbec vytvořit společný rámec pro celý proces od časného přijetí nových nástrojů AI (nejspíše dosud ještě neschválených regulačními úřady, ale povolených k použití hodnocení) přes omezené přijetí (schválené regulačními úřady) až po jejich široké uplatnění v klinické praxi (s dostatečnými důkazy o jejich účinnosti a bezpečnosti, i hodnocení technologií v oblasti zdravotnictví)? Jak nejlépe se mohou hlavní strany účastníci se těchto procesů společně podílet na navrhování a realizaci digitálních řešení, které znamenají přidanou hodnotu, tedy zlepšují výsledek nebo rozšiřují zkušenosti s péčí a udržitelnost zdravotnictví? Můžeme urychlit hodnocení nových technologií tak, aby ty, které přinášejí přidanou hodnotu, byly schváleny a podporovány při jejich zavádění do běžné praxe rychleji, a aby ty, které přidanou hodnotu nepřinášejí, byly opuštěny dříve?

A nakonec, dokážeme zvýšit schopnost jedinců seznámit se s novými přístroji a nositelnou elektronikou a používat je optimálně, bez zbytečných zmatků nebo falešných obav tak, aby se zvýšila účinnost vztahu mezi pacientem a zdravotníky?

Poděkování

Tento článek vznikl z diskusí během virtuálního Kulatého stolu na téma kardiovaskulární zdraví (Cardiovascular Round Table, CRT), který v říjnu 2021 zorganizovala Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology, ESC). Akce CRT ESC představuje strategické fórum pro dialog na vysoké úrovni mezi 20 společnostmi (působícími v oblastech farmacie, přístrojová technika a diagnostika) a vůdčí roli ESC při definování hlavních strategických otázek a diskusí o nich se zaměřením na budoucnost kardiovaskulárního zdraví v Evropě. Poděkování autorů si zaslouží Pauline Lavigne a Steven Portelance (bez afilace, s podporou ESC) pro jejich příspěvek při psaní a redigování rukopisu.

Financování

Tuto práci financovala Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology, ESC).

Střet zájmů

C. L. je příjemcem plateb za konzultace pro společnosti Medtronic, Boston Scientific, Abbott a Biotronik; plateb nebo honorářů za přednášky, prezentace, účast ve skupinách řečníků, psaní rukopisů nebo účast na edukačních akcích společností Medtronic, Boston Scientific, Abbott a Biotronik. H. W. je držitelem akcií nebo opcí společnosti Pfizer. R. P. K. je držitelem akcií nebo opcí společnosti Medtronic a zaměstnancem společnosti Medtronic. D. A. je držitelem několika patentů včetně patentů pro společnost AliveCor a má pracovní povinnosti u společnosti GE; držitelem akcií nebo opcí společnosti AliveCor, Inc.; pobírá plat a je úředníkem společnosti AliveCor, Inc. M. R. C. je příjemcem plateb za konzultace pro společnosti AstraZeneca, Servier, Medtronic a Abbott; plateb nebo honorářů za přednášky, prezentace, účast ve skupinách řečníků, psaní rukopisů nebo účast na edukačních akcích společností AstraZeneca, Servier, Medtronic, Abbott a Bayer; zastával funkci (neplacenou) předsedy Výboru pro digitální zdraví v rámci společnosti ESC (Chair for ESC-Digital Health Committee), funkci (neplacenou) předsedy poradního sboru nadace Chair for Clinical Advisory Board of Pumping Marvellous Foundation, funkci (neplacenou) správce majetku Atrial Fibrillation Association a non-executive ředitele (placenou) NICE v období 2016–2020. T. D. je příjemcem plateb za konzultace pro společnost Farapulse; plateb nebo honorářů za přednášky pro společnosti Biotronik a Abbott; účast ve výboru pro klinické příhody při společnosti Boston Scientific; byl členem výkonného výboru Německé kardiologické společnosti. P. F. byl členem poradních výborů společností Abbot, Medtronic a Boston Scientific; majitelem práv k duševnímu vlastnictví, příjemcem licenčních poplatků a majitelem (přes Mayo Clinic jako zaměstnavatele) čisté hodnoty společností AliveCor, EkoHealth a Anuman. I. L. je držitelem akcií nebo opcí společnosti Amgen a je zaměstnancem společnosti Amgen. M. V. M. vykonával funkci spolu předsedy aso-

ciace Consumer Technology Association (CTA) – pracovní skupiny pro KV technologie odborné společnosti American College of Cardiology (ACC) CV Technology Working Group; držitelem akcií nebo opcí společnosti Google; a je zaměstnancem společnosti Google. L.R. je příjemcem podpory pro tento rukopis od společnosti Medtronic; je zaměstnancem společnosti Medtronic. E.S. je držitelem akcií nebo opcí společnosti GE Healthcare; a je zaměstnancem společnosti GE Vingmed Ultrasound AS. M. P. T. je příjemcem plateb za konzultace od společností Medtronic, Abbott, Biotronik, Sanofi, Pfizer, Bayer, Myokardia, Johnson & Johnson, Milestone Pharmaceuticals, InCarda Pharmaceuticals, 100Plus, AliveCor, Actus Medical a BrightInsight; grantů od společností Bristol-Myers Squibb, American Heart Association, Apple, Bayer a amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (US Food and Drug Administration; a funkcí redaktora časopisu JAMA Cardiology. J. P. S. je příjemcem plateb za konzultace pro společnosti Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Cardiologs, CVRx, Cardiac Rhythm Group, EBR, Impulse Dynamics, Implicit, Medtronic, Medscape, Microport, New Century Health, Nopras, Orchestra BioMed, Octagos Health, a Sanofi. E. S. je příjemcem výzkumných grantů pro instituce poskytované městskou radou Stockholmu (Stockholm County Council), nadací Åke Wiberg Foundation a nadací Swedish Heart Foundation; plateb za konzultace pro společnosti Bayer, Bristol-Myers Squibb-Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme; plateb nebo honorářů za přednášky, prezentace, účast ve skupinách řečníků, psaní rukopisů, nebo účast na edukačních akcích společností Bayer, Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb-Pfizer, Boehringer-Ingelheim; členství ve výboru pro monitorování zabezpečení dat (data safety monitoring board) nebo ve správní radě společností Bristol-Myers Squibb-Pfizer; členství ve výboru European Heart Rhythm Association (EHRA), zastával funkci předsedy Digital Committee odborné společnosti EHRA, a byl členem Digital Committee of the Heart Rhythm Society. M. W. je příjemcem podpory pro tento rukopis od společnosti Biotelemetry; plateb nebo honorářů za přednášky, prezentace, účast ve skupinách řečníků, psaní rukopisů, nebo účast na edukačních akcích společnosti Biotelemetry; podpory pro účast na kongresech a/nebo cestovního od společnosti Biotelemetry; držitelem patentu pro společnost Biotelemetry; držitelem akcií nebo opcí společnosti Biotelemetry. Ostatní autoři neuvádějí žádné možné střety zájmů.

Dostupnost údajů

Pro tento článek neplatí princip sdílení údajů, protože nevznikly žádné nové údaje ani nebyly takové údaje v této studii analyzovány.

Literatura*

1. Leclercq C, Witt H, Hindricks G, et al. Wearables, telemedicine, and artificial intelligence in arrhythmias and heart failure: Proceedings of the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *Europace* 2022;24:1372–1383.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.

Surgical Appearance of Aortic Involvement in Erdheim–Chester Disease: A Report of Two Cases

Umit Arslan^a, Ferhat Borulu^a, Oktay Tüýdeş^b, Sevilay Ozmen^c, Bilgehan Erku^a

^a Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

^b Department of Cardiovascular Surgery, Bingöl State Hospital, Bingöl, Turkey

^c Department of Medical Pathology Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 7. 2. 2022

Revised: 27. 2. 2022

Accepted: 2. 3. 2022

Available online: 7. 12. 2022

Klíčová slova:

Břišní aorta

Erdheimova–Chesterova nemoc

Periaortální fibróza (coated aorta)

Vzestupná aorta

Keywords:

Abdominal aorta

Ascending aorta

Coated aorta

Erdheim–Chester disease

SOUHRN

Protože Erdheimova–Chesterova nemoc (Erdheim–Chester disease, ECD), známá i pod označením polyostotická sklerotická histiocytóza, působí i na cévní struktury, může být mylně diagnostikována jako ischemická choroba dolních končetin. Postižení aorty při ECD obvykle odhalí rentgenové vyšetření. Dosud však nemáme k dispozici dostatek informací o vzhledu postižení během chirurgického výkonu ani o léčbě postižení aorty při ECD. V tomto článku popisujeme případ pacienta s postižením vzestupné aorty zjištěným náhodně při provádění koronárního bypassu a dalšího pacienta s postižením břišní aorty připomínajícím aortoiliackou okluzivní nemoc.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Erdheim–Chester disease (ECD), known as histiocytic neoplastic disease, can be diagnosed as a peripheral arterial disease because of its effects on vascular structures. Aortic involvement in ECD is usually recognised radiologically. However, there is insufficient information about the surgical appearance and treatment of aortic involvement in ECD. In this report, we presented a patient with ascending aortic involvement detected incidentally during coronary bypass and a patient with abdominal aortic involvement mimicking aortoiliac disease.

Introduction

Erdheim–Chester disease (ECD), which was classified as a haematopoietic neoplasm of histiocytic origin by the World Health Organisation, is defined as Langerhans (L) group histiocytosis characterised by foamy macrophage accumulation, chronic inflammation, and fibrosis.^{1,2} Although ECD is diagnosed histologically, it is increasingly reported in the literature, thanks to radiological advances, but its global incidence is still unknown. ECD can be asymptomatic or life-threatening by causing complications such as myocardial ischaemia, organ perfusion damage, and renovascular hypertension.^{3,4} Unlike other system involvement, it is rare that patients present to the hospital with vascular involvement.⁵ Aortic involvement has been mostly reported in the literature.⁶

Herein, we present a patient with ascending aortic involvement detected incidentally during coronary bypass and a patient with abdominal aortic involvement mimicking aortoiliac disease.

Case description

Case 1

A 57-year-old male patient was admitted to the cardiology clinic with chest pain. Coronary angiography was performed after the effort test was positive. The patient had no complaints, except for stable angina pectoris. He had used hypertension treatment (beta blocker) for 5 years, and a stent had been applied to the left anterior descending artery (LAD) 3 years ago. He did not have diabetes, any systemic disease, and did not smoke. In his family, only patient's mother had coronary artery disease. Physical examination, biochemical parameters, and complete blood count were normal. Echocardiography showed that ejection fraction was normal (60%). Because the LAD proximal lesion was not suitable for percutaneous intervention, coronary artery bypass graft (CABG) operation was selected after coronary angiography (Figs 1A, 1B). After the pericardium had been opened, the ascending aorta was very stiff and had a marble-like appearance surround-

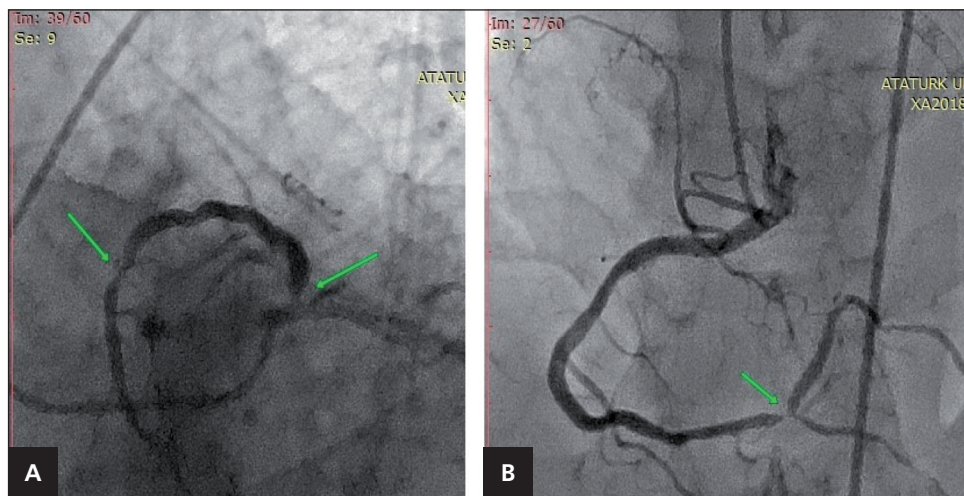


Fig. 1 – Coronary angiography image: (A) LAD stenosis and (B) RCA stenosis (arrow).

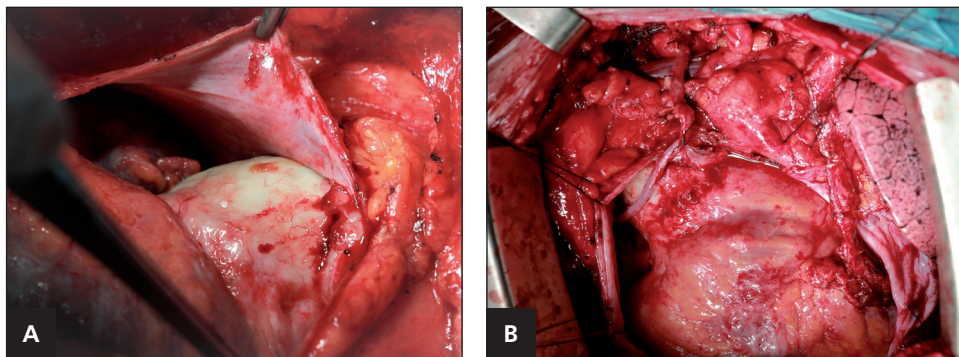


Fig. 2 – (A) Intraoperative view of the ascending aorta. (B) Left internal mammary artery and saphenous vein anastomosis.

ded by grey-white fibrous tissue (Figs 2A, 2B). Therefore, off-pump CABG was performed. After the left internal mammary artery–LAD anastomosis was completed, the proximal part of the right coronary artery (RCA) saphenous anastomosis was applied to the truncus brachiocephalic artery (Figs 2A, 2B). The image of the aorta was compatible with ECD. Therefore, in the biopsy taken from the ascending aorta, a mononuclear infiltrate of lipid-loaded foamy histiocytes stained positive for CD68 and negative for CD1a (Figs 3A, 3B). No complications such as mediastinitis developed during the follow-up. Since the patient was asymptomatic for ECD, he was treated for co-

ronary artery disease and was referred to the oncology clinic after discharge. Since he had undergone surgery, corticosteroid tablets were prescribed by the oncology department, and he was followed up closely.

Case 2

A 54-year-old male patient was admitted to our clinic with the complaint of intermittent claudication at 150 m and walking distance decreased compared with the last year, and the pain was usually localised at hip level. He had not smoked for 5 years, and he had no other disease in his medical history and family. Pulse was weakly palpable on the femoral and distal artery bed, and the ankle–brachial index value was 0.8. All laboratory values were within the normal limits. Abdominal aortic colour Doppler ultrasonography (USG) was performed for the prediagnosis of peripheral artery disease. Abdominal computed tomography (ACT) was performed because the abdominal aortic diameter measured 4 cm on USG. On ACT, the abdominal aorta was completely covered with fibrous tissue, and the diameter at the bifurcation level was <1.5 cm. Since the image made us think of ECD, we wanted to perform periaortic biopsy guided by CT, it was suggested to the patient; however, the patient refused to undergo the procedure. He was referred to oncology with a prediagnosis of ECD. The patient was followed because he did not have any

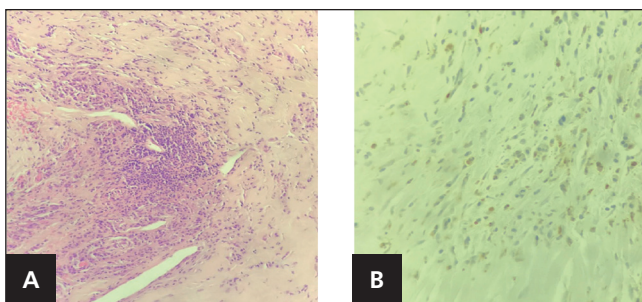


Fig. 3 – Pathological view of the biopsy taken from the ascending aorta for the first patient: (A) fibrotic background with mononuclear inflammatory cells; (B) CD-68 + histiocytic cells.

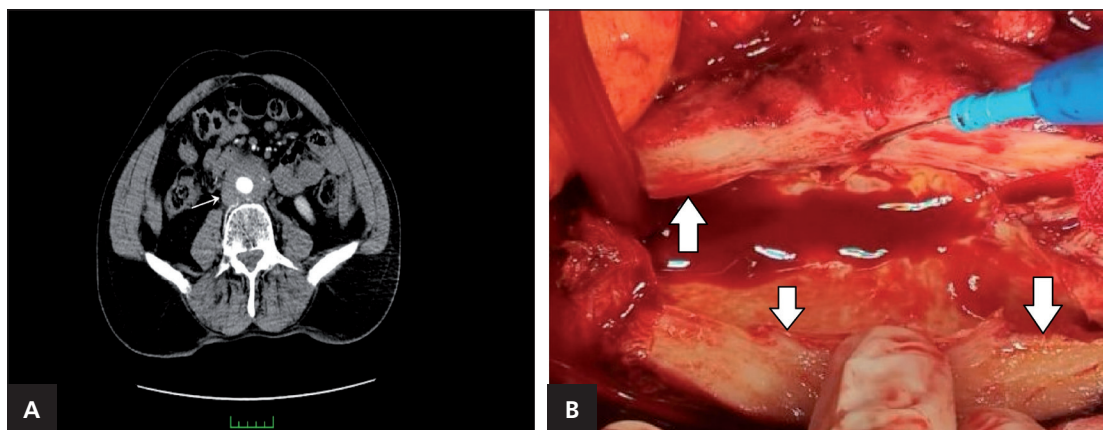


Fig. 4 – (A) Muscle-isodense tissue coated the abdominal aorta (arrow) and (B) thick fibrotic wall of the abdominal aorta intraoperatively (arrow).

other organ involvement and was negative for *BRAF* mutation.

Nearly 6 months later, the patient was hospitalised for severe right lower-extremity pain at rest, and surgery was decided because the right femoral artery pulse was not palpable. The abdominal aorta was exposed by median laparotomy. The aorta had a firm texture with a thick fibrous tissue narrowing the lumen, and iliac artery stenosis was prominent at the level of the bifurcation (Figs 4A, 4B). Aortobifemoral bypass with 16-8 mm gelatin sealed, knitted Dacron polyester was performed, and a large-scale biopsy was taken from the abdominal aorta. Biopsy showed CD1a-negative histiocytes and CD68-positive histiocytic multinuclear cells and diffuse fibrous stroma including foamy histiocyte infiltration and mononuclear cells (Figs 5A, 5B). After the operation, the patient's complaints improved. The treatment with sirolimus and prednisone tablets was initiated by the oncology department, as the patient was followed up for pseudoaneurysm. No complications developed in the first year of follow-up.

Discussion

Given its rarity, vascular surgeons seldom encountered patients with ECD. Our knowledge of ECD is limited to the approximately 1500 patients identified since the first case of ECD was reported in 1930. Multisystem involvement and potentially fatal nature make ECD an important disease,

and in the clinic, the disease may be asymptomatic or symptomatic depending on the organs involved.^{7,8} It is not easy to predict which organ will be affected by the ECD. Therefore, a patient with ECD should undergo whole-body scanning; however, cardiovascular system involvement is known to be associated with a poor prognosis.⁹ Villatoro-Villar et al.⁵ published the rates of cardiovascular system involvement in ECD. Our first patient did not have cardiac involvement, such as pericardial effusion, pericardial and myocardial thickening and non-atherosclerotic coronary artery thickening, as described in a retrospective cohort study.⁵ This patient had coronary artery disease and had no complaints, except for stable angina pectoris, and had no symptoms of ECD. LAD and RCA lesions were atherosclerotic, and aortic involvement in ECD was observed during CABG. The right atrium was normal, and coronary arteries were normal enough to easily perform distal anastomoses. This may indicate that ECD has a very different clinical picture because of its heterogeneous nature.

The 'coated aorta' phenomenon was defined by Serfati et al. as a new sign of ECD.¹⁰ This pathognomonic sign, which is a radiological definition, should be differentiated from aortic aneurysms. However, we have macroscopically viewed aortic involvement of ECD. The ascending aorta was so hard that we described this as a marble aorta. The abdominal aorta also had a firm structure but not as much as the ascending aorta, and we did not experience any difficulty in placing the graft end-to-end proximal to the abdominal aorta. This may be due to the disease duration or its different behaviours depending on the organ involved. In the literature, various procedures are performed according to organ involvement, such as pericardial, intracranial, and orbital. However, we did not find any operative images related to aortic involvement, except for radiological imaging. Therefore, the images we obtained from our patients are valuable (Figs 2A, B and Figs 5A, 5B). Although ECD has been described radiologically for years, cohort studies are necessary to give a surgical name to the macroscopic image of ECD.

Aortic involvement in ECD is usually asymptomatic and is detected incidentally or becomes symptomatic by causing stenosis according to the affected anatomical region. Harroche et al.¹¹ reported the main aortic branch involvement in 13 of 66 patients. In the arterial map of Villatoro-Villar

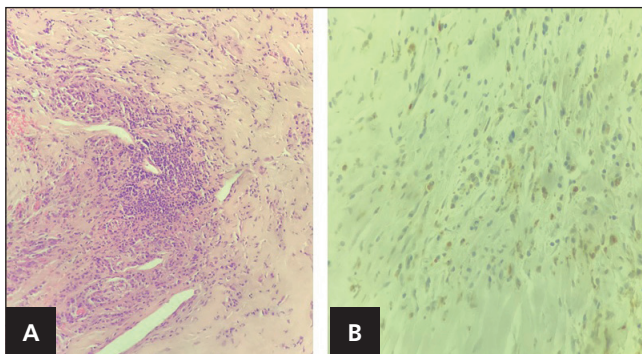


Fig. 5 – Pathological view of the biopsy taken from the abdominal aorta for the second patient. (A) Foamy histiocytic infiltration and diffuse fibrous stroma; (B) CD68+ histiocytic multinuclear cells.

et al.,⁵ this rate was 10–30%. Since ECD is not a very common disease, these rates are likely to be higher. Our two cases were identified incidentally and radiologically. In the first patient, the ascending aorta was surrounded by fibrous tissue from the truncus to the brachiocephalic branch. The incision of the brachiocephalic trunk for the proximal anastomosis of the RCA showed that the lumen was completely open, and there was no non-ostial infiltration.¹²

In the second patient, intermittent claudication made us consider aortoiliac disease. In our clinic, our first approach for these patients is to perform non-invasive examinations. As an abdominal aortic diameter of 4 cm and stenosis extending to the iliac bifurcation level were detected on USG, we considered the prediagnosis of ECD with ACT. Therefore, we wanted to perform CT-guided periaortic biopsy; however, the patient declined the procedure. We performed surgical intervention because the patient complained of severe lower-extremity resting pain after approximately 6 months. The clinical picture of this case highlighted that patients with ECD should be followed closely and immunosuppressive therapy should be started immediately after diagnosis.

Surgical or endovascular treatment strategies may be considered when the aorta and its branches are involved.^{5,11} However, there is no definite information about treatment interventions in patients with vascular involvement but renovascular stent. These interventions must be performed more carefully than traditional atherosclerotic vascular interventions. According to our experience, the fibrous tissue surrounding the vessel can damage the stent and even make its placement difficult. As the surgical experiences of aortic involvement in ECD become widespread, our surgical and interventional knowledge will increase.

Conclusions

Although ECD is extremely rare, it should be well recognised in terms of vascular involvement. Asymptomatic vascular involvement, and the lack of knowledge and experience may overlook many cases. Perhaps, cardiovascular surgeons who do not frequently encounter ECD may not have recognised ECD in most patients with aortic aneurysms. Therefore, we believe that a retrospective re-evaluation of patients with aneurysms is beneficial. Surgeons presenting their experiences on vascular involvement will provide us with more information about ECD.

Author contributions

Conceptualization: Ümit Arslan, Oktay Tüýdeş
 Formal analysis: Bilgehan Erkut, Ferhat Borulu
 Investigation: Ümit Arslan, Sevilay Özmen
 Methodology: Ümit Arslan, Bilgehan Erkut, Oktay Tüýdeş
 Validation: Bilgehan Erkut, Ferhat Borulu, Sevilay Özmen
 Writing – original draft: Ümit Arslan
 Writing – review & editing: Ümit Arslan, Bilgehan Erkut

Conflict of interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical statement

Not applicable for case reports in Turkey.

Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient's legal guardians/parents for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Declaration of patient consent

The authors certify that they have obtained all appropriate patient consent forms. In the form the patient(s) has/have given his/her/their consent for his/her/their images and other clinical information to be reported in the journal. The patients understand that their names and initials will not be published and due efforts will be made to conceal their identity, but anonymity cannot be guaranteed.

Declaration of data availability

We accept that our name, e-mail address, affiliation, and other contact details the publication might require will be used for the regular operations of the publication. Data sharing is not applicable to this article as no new data were created or analyzed in this study. The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

References

1. Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, et al. The clinical spectrum of Erdheim–Chester disease: an observational cohort study. *Blood Advances* 2017;1:357–366.
2. Emile JF, Ablat O, Fraïtag S, et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127:2672–2681.
3. Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V, et al. Erdheim–Chester disease: a rapidly evolving disease model. *Leukemia* 2020;34:2840–2857.
4. Das JP, Xie L, Riedl CC, et al. Cardiothoracic manifestations of Erdheim–Chester disease. *Br J Radiol* 2019;92:20190473.
5. Villatoro-Villar M, Bold MS, Warrington KJ, et al. Arterial involvement in Erdheim–Chester disease. *Medicine* 2018;99:e13452.
6. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Phenotypes and survival in Erdheim–Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* 2018;93:E114–E117.
7. Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G. Erdheim–Chester disease. *Eur J Intern Med* 2015;26:223–229.
8. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim–Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 2020;135:1929–1945.
9. Ghotra AS, Thompson K, Lopez-Mattei J, et al. Cardiovascular manifestations of Erdheim–Chester disease. *Echocardiography* 2019;2:229–236.
10. Serratrice J, Granel B, De Roux C, et al. “Coated aorta”: a new sign of Erdheim–Chester disease. *J Rheumatol* 2000;27:1550–1553.
11. Haroche J, Amoura Z, Dion E, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim–Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:371–392.
12. Dion E, Graef C, Haroche J, et al. Imaging of thoracoabdominal involvement in Erdheim–Chester disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:1253–1260.

Vzácná příčina srdečního selhání

(A rare cause of heart failure)

Zuzana Komorová^a, Jan Krejčí^a, Eva Ozábalová^a, Roman Panovský^{a,d},
Věra Feitová^{b,d}, Michaela Rýznarová^c, Michal Hendrych^c, Ladislav Groch^a,
Lenka Špinarová^a

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

^b Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^c I. patologicko-anatomický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^d Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 10. 2. 2022

Přijat: 17. 2. 2022

Dostupný online: 15. 11. 2022

Klíčová slova:

Lymfom

Srdeční nádory

Srdeční selhání

SOUHRN

Infiltrace srdce při generalizaci lymfomu může vést k poškození jeho funkce, což se může manifestovat srdečním selháním, arytmiemi nebo systémovými embolizacemi. Kazuistika popisuje případ 64leté ženy se záchytem non-hodgkinského difuzního B-buněčného lymfomu v srdci prezentujícího se srdečním selháním. Pacientka za hospitalizace podstoupila řadu zobrazovacích metod k určení diagnózy (echokardiografie, magnetická rezonance srdce, CT hrudníku a břicha). Útvar měl rozměry 90 × 80–90 × 90 mm, byl rozšířen predominantně v pravostranných srdečních oddílech, postiženo bylo rovněž i mezisíňové septum, ústí horní duté žíly a výtokové trakty obou komor. K přesnému zhodnocení nálezu byla doplněna magnetická rezonance srdce a endomyokardiální biopsie, v rámci pátrání po možném origu i CT hrudníku a břicha s nálezem diseminované lymfadenopatie. Histologická verifikace byla vzhledem k rychlému fatálnímu průběhu stanovena až *post mortem*.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Infiltration of the heart in generalized lymphoma can lead to impaired cardiac function. Usually this manifests as heart failure, arrhythmias or systemic embolism. The case report describes a 64-year-old woman who presented with progressive shortness of breath and lower extremities edema. Extensive diagnostic workup including cardiac magnetic resonance imaging and CT scan revealed a well-defined, right-sided cardiac mass and generalized lymphadenopathy. The dimensions of the lesion were 90 × 80–90 × 90 mm and the tumor expanded predominantly into the right atrial septum and the mouth of the upper vena cava. In addition, the outflow tracts of both chambers were also affected. Despite prompt and rigorous treatment, the patient died four days following admission due to sudden cardiac arrest. Post-mortem histological assessment verified a non-Hodgkin's diffuse B-cell lymphoma.

Keywords:

Cardiac tumors

Heart failure

Lymphoma

Úvod

Srdeční selhání je jednou z nejčastějších příčin hospitalizací na interním oddělení. Přes nejběžnější příčiny, jako je koronární nemoc, arytmie či kardiomyopatie, je třeba myslet i na příčiny málo časté až raritní.

V této kazuistice se snažíme poukázat na jednu ze vzácných, ale velmi závažných diagnóz, která se může

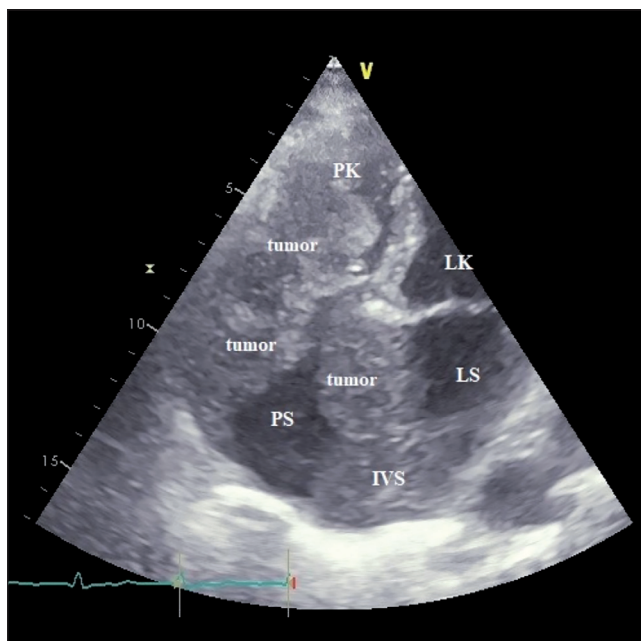
manifestovat srdečním selháním, ale přítomny mohou být i arytmie nebo systémové embolizace.

Popis případu

Čtyřiašedesátiletá pacientka byla přijata na spádové interní oddělení pro otoky dolních končetin a klidovou dušnost

Adresa pro korespondenci: MUDr. Zuzana Komorová, I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: komorova.zuzana@fnusa.cz

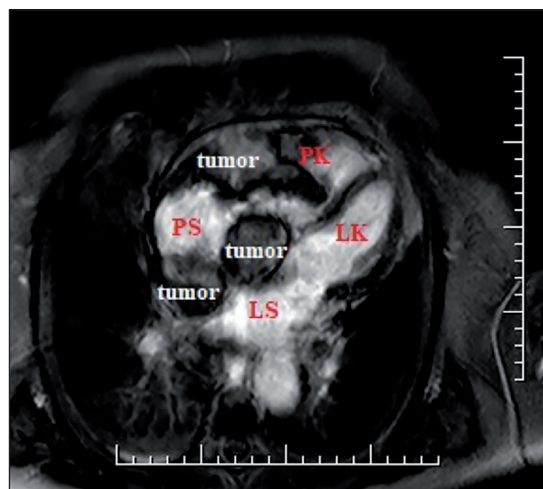
DOI: 10.33678/cor.2022.010



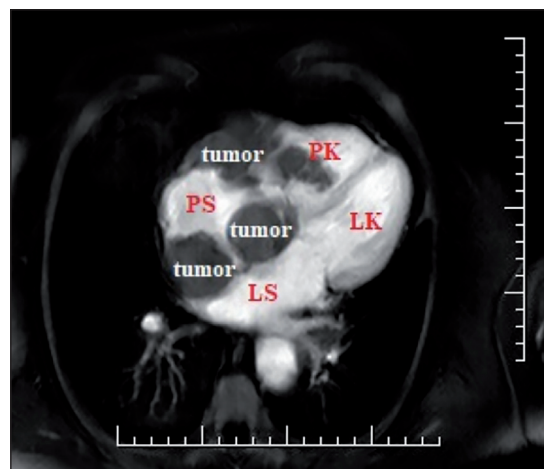
Obr. 1 – Echokardiogram, apikální projekce, čtyřdutina – nádorová infiltrace interatriálního septa (IVS), pravostranných srdečních oddílů. LK – levá komora, LS – levá síň; PK – pravá komora; PS – pravá síň.

při bilaterální kardiální dekompenzaci nejasné geneze, progredující poslední dva měsíce. Byla zahájena symptomatická terapie a došetřování etiologie srdečního selhání. Laboratorní nálezy byly bez jednoznačného nálezu vysvětlujícího její stav, na EKG zachycena eufrekvenční fibrilace síní nejasného stáří. Doplněno echokardiografické vyšetření s nálezem nehomogenního útvaru v pravostranných srdečních oddílech. Provedené CT hrudníku a břicha nacházejí generalizovanou lymfadenopatii a ložiska v solidních orgánech, a proto byla doplněna i cytoflowmetrie a sternální punkce, jejichž výsledky možnou hematologickou malignitu neprokázaly. V úvodu pacientka byla залечена parenterálními diuretiky, po kterých došlo k přechodnému zlepšení stavu. Následně byla pacientka přeložena na naše pracoviště k další diagnostice a léčbě.

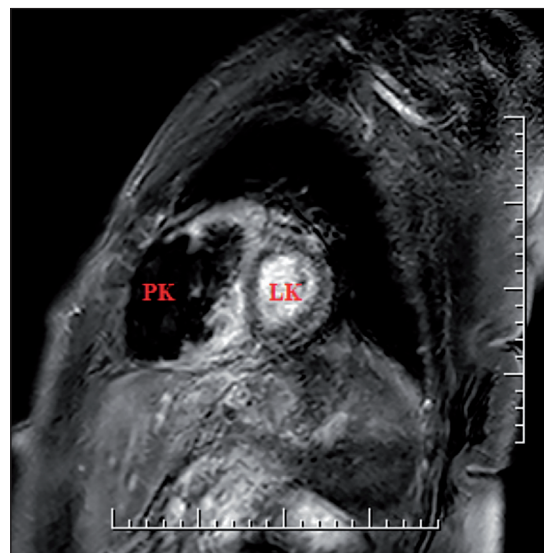
Po přijetí bylo provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření s nálezem normální systolické funkce levé komory s ejekční frakcí 75 % a bez regionální poruchy kontraktility, dále byly přítomné známky těžké diastolické dysfunkce levé komory. Z mezisíňového septa, které bylo zesílené na 25 mm, vycházel laločnatý útvar, který vyplňoval většinu pravé síně, šířil se přes volnou stěnu a také parciálně obturoval trikuspidální ústí a přecházel do pravé komory (obr. 1). V dalším kroku podstoupila pacientka magnetickou rezonanci, která ukázala rozsah tumorózní infiltrace a především přestup přes stěnu pravé komory do perikardiálního prostoru. Postiženo bylo rovněž mezisíňové septum, obě síně, ústí horní duté žíly i výtokové trakty obou komor, bez detekce perikardiálního výpotku. Největší rozměry tumoru jsou 90 mm transverzálně, 80–90 mm apikobazálně a 90 mm kraniokaudálně (obr. 2–4). Ke stanovení diagnózy byla provedena endomyokardiální biopsie z pravé komory pod echokardiografickou kontrolou, nicméně bioptické vzorky jednoznačnou nádorovou infiltraci nezachytily. V rámci terapeutických možností



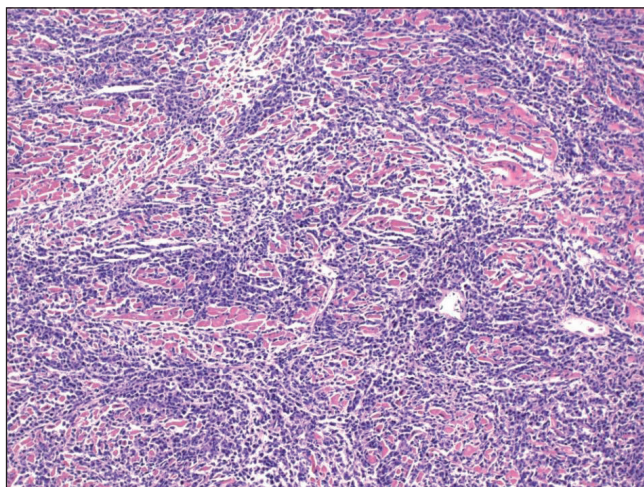
Obr. 2 – Magnetická rezonance srdce, čtyřdutinová projekce, pozdní syčení – nádorová infiltrace v pravostranných oddílech. LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora; PS – pravá síň.



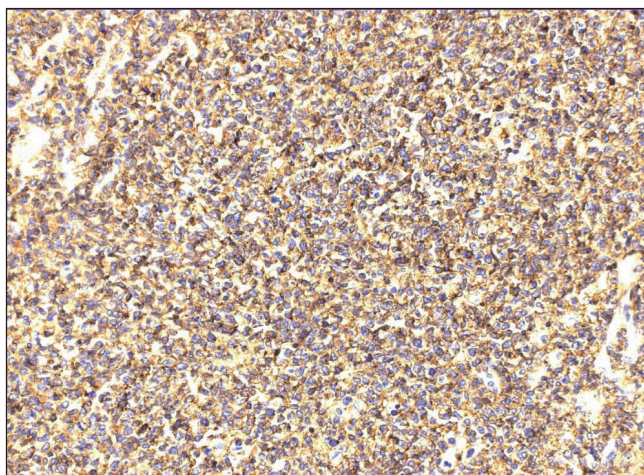
Obr. 3 – Magnetická rezonance srdce, čtyřdutinová projekce, časné syčení – nádorová infiltrace v pravostranných oddílech. LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora; PS – pravá síň.



Obr. 4 – Magnetická rezonance srdce, krátká osa, pozdní syčení – nádorová infiltrace v pravostranných oddílech. LK – levá komora, PK – pravá komora.



Obr. 5 – Srdeční svalovina extenzivně infiltrovaná difúzním velkobuněčným B-lymfomem, barvení hematoxylin-eosinem, originální zvětšení 100x



Obr. 6 – Imunohistochemické vyšetření exprese CD20 s průkaznou difúzní expresí CD20 v nádorových buňkách DLBCL, originální zvětšení 200x

bylo kontaktováno kardiokirurgické pracoviště stran posouzení operability, ale vzhledem k rozsahu postižení a nádoru nejisté biologické povahy nebylo operační řešení indikováno. Čtvrtý den hospitalizace došlo u pacientky k náhlé oběhové zástavě, vstupně byla přítomna asystolie, byla zahájena rozšířená kardiopulmonální resuscitace vzhledem k potenciální možnosti léčby – chemoterapie v případě potvrzení podezření na srdeční lymfom. Avšak resuscitace byla neúspěšná, oběh se nezdařilo obnovit, echokardiograficky nebyly přítomny známky srdeční tamponády, konstatován *exitus letalis*. V rámci indikované patologicko-anatomické pitvy byla prokázána generalizace maligního non-hodgkinského periferního B-lymfomu, morfologicky a imunofenotypově odpovídajícího difúznímu velkobuněčnému B-lymfomu (DLBCL) postihující lymfatické uzliny retroperitonea a orgány dutiny břišní i hrudní (obr. 5, 6). V srdci nádorová infiltrace vyplňovala pravou síň s útlakem levé síně, částečně i pravou komoru a obrůstala výtokový trakt obou komor (obr. 7, 8). Perikard byl vyplněn přibližně 300 ml sangvinolentní tekutiny. Pacientka umírá pod obrazem srdečního selhání.



Obr. 7 – Makroskopický nález na srdci při sekci u pacientky se sekundárním tumorem srdce – difúzní velkobuněčný B-lymfom



Obr. 8 – Makroskopický nález na srdci při sekci u pacientky se sekundárním tumorem srdce – difúzní velkobuněčný B-lymfom

Diskuse

Nádorová onemocnění srdce jsou vzácná. Můžeme je rozdělit na srdeční tumory primární a sekundární, tedy metastatické, kdy jsou postiženy zejména struktury perikardu v rámci šíření maligního tumoru jiného primárního origa.

Metastázy bývají asi 20- až 40krát častější než primární srdeční tumory a patří mezi ně například maligní melanom, karcinom plic, karcinom prsu, lymfom a jiné.¹

Šíření tumorů do srdce může probíhat čtyřmi možnými způsoby: 1. hematogenně, 2. lymfogenně, 3. *per continuitatem* z mediastina či plic a 4. transvenózně – prorůstáním dolní a horní dutou žílou, například z ledvin, nadledvin anebo z jater či plicní žílou z plic.^{1,2}

Primární tumory jsou velmi vzácné, s ohledem na jejich histologickou povahu se dělí na tumory benigní a maligní. Benigní tumory celkově tvoří 75 %, nejčastější z nich jsou myxomy (až 50 % všech benigních nádorů srdce), papilární fibroelastomy, případně další méně časté jako lipomy, fibromy, hemangiomy, rhabdomyomy. Maligní tumory tvoří zbývajících 25 % srdečních nádorů – nejčastěji jsou to nádory vycházející z mezenchymální tkáně – sarkomy (až 95 % maligních tumorů srdce), a to především angiosarkom u dospělé populace a rhabdomyosarkom v dětském věku, případně mohou primární tumory srdce vznikat z hematopoetické tkáně (např. DLBCL).^{3,4}

Klinická manifestace je podmíněna lokalizací tumoru v srdci, jeho velikostí a histologickou povahou. Dokonce i menší tumory histologicky benigní mohou vést k závažnému stavu a komplikacím, jako jsou embolizace do plicního nebo systémového řečiště či vznik arytmií. Větší tumory jsou rizikové zejména z důvodu obstrukce vtokových/výtokových traktů nebo mohou vést až k srdečnímu selhání. Tedy obecně lze příznaky rozdělit do tří hlavních skupin, a to: 1. *arytmie* (poškození převodního systému srdečního či indukce maligních komorových arytmií při prorůstání nádoru srdečním svaem), 2. *srdeční selhání* při obstrukci vtokových nebo výtokových traktů (napodobujících mitrální nebo trikuspidální stenózu), při postižení chlopní či jejich závěsného aparátu a také při postižení systolické nebo diastolické funkce srdečních komor a 3. *embolizační příhody*. Samostatnou skupinou příznaků jsou nespecifické symptomy jako teploty, noční pocení, nevysvětlitelná ztráta hmotnosti.^{3,5}

Ke stanovení diagnózy se používají v první řadě různé zobrazovací metody, pomocí kterých jsme schopni určit přesnou polohu tumoru, jeho rozsah, velikost a vztah k okolí. Echokardiografie (transtorakální a transezofageální) hraje nezastupitelnou roli v diagnostice srdečních nádorů jako základní zobrazovací metoda. Nicméně pokrok v dalších zobrazovacích technikách (výpočetní tomografie CT a magnetická rezonance) výrazně zlepšil diagnostiku s možností hodnocení morfologie nádorové masy, jejích hranic, cévního zásobení nebo rozsahu myokardiální, endokardiální nebo perikardiální invaze.⁶ Magnetická rezonance umožní komplexní pohled na danou problematiku. Taktéž pomáhá i ke stanovení konkrétního typu nádoru díky zobrazení jeho struktury, poskytuje cenné informace o přítomnosti cystických či neovaskularizovaných oblastí, nekrotizace, kalcifikací, prokrvácení a podobně. Tyto informace pomáhají v dalším rozhodování a podle nich se řídí diagnosticko-terapeutický postup. Magnetická rezonance dokáže odlišit mezi nádorovou masou a nenádorovým stavem (například nitrosrdečním trombem).^{6,7}

Lymfom představuje přibližně 1 % všech srdečních nádorů a může být jak primární (ty jsou však extrémně vzácné, typicky jsou to non-hodgkinské difúzní B-buněčné lymfomy, mohou být asociované s imunodeficitem), tak sekun-

dární postižení srdce při generalizaci lymfomu.⁵ Primární srdeční lymfom má akutní průběh, diagnóza bývá častokrát stanovena až na základě sekčního nálezu.³ Obvykle srdeční lymfomy vycházejí z pravé síňkomorové přepážky, šíří se do pravé síně a pravé komory a perikardu.⁸

Difúzní velkobuněčný B-lymfom je nejčastější variantou non-hodgkinského lymfomu (NHL). Nejčastěji se DLBCL vyskytuje v lymfatických uzlinách, ale může postihnout kterýkoliv jiný orgánový systém. I když roste agresivně, poměrně dobře reaguje na léčbu, která spočívá v kombinaci antracyklinů a cyklofosfamidů. Musíme si být vždy vědomi toho, že kromě samotného tumoru může vést k dalšímu kardiálnímu poškození a rozvoji srdečního selhání i podávaná onkologická léčba.^{5,8}

Závěr

Srdeční tumory představují jen nepatrnou část příčiny morbidit a mortality v kardiologii.⁶ Jejich diagnostika i léčba je založena na multioborové spolupráci s týmem zahrnujícím kardiologa, onkologa, hematologa, patologa, radiodiagnostika a kardiokirurga. Nicméně i přes současné možnosti moderní diagnostiky a terapie je v mnoha případech prognóza nepříznivá, což dokumentuje i popisovaný případ.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Nové zobrazovací, výpočetní a analytické metody v diagnostice a monitoraci kardiovaskulárních onemocnění“ číslo MUNI/A/1462/2021 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2022.

Literatura

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al., eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Eleventh, international edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019:233.
2. McGee KP, Williamson EE, Martinez MW, Mayo Clinic, eds. Cardiac masses. In: Mayo Clinic guide to cardiac magnetic resonance imaging, Second edition, Mayo Clinic Scientific Press; Oxford University Press: Rochester, MN; Oxford; New York, 2015:163.
3. Kwong RY, Libby P. Cardiac and Pericardial Tumors. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. Totowa, New Jersey, 2008:429–430, 447, 450.
4. Madron A, Dvořáček J, Paleček T. Primární lymfom srdce: od diagnostiky přes léčbu až k fatálním komplikacím. Cor Vasa 2019;61:e91–e95.
5. Stouffer GA, Runge MS, Patterson C, et al., eds., Cardiac Tumors and Cardio-Oncology, in: Netter's cardiology, 3rd edition, Philadelphia, PA: Elsevier, 2019:486–488.
6. Zamorano JL, Bax JJ, Rademakers FE, et al. Cardiac masses and tumors, in: ESC Textbook of Cardiovascular Imaging, Dordrecht: Springer, 2010:538, 547.
7. Bogaert J, Dymarowski S, Taylor AM, Muthurangu V. Cardiac masses, in: Clinical Cardiac MRI, 2nd ed., Heidelberg: Springer, 2012:411–412, 415–418.
8. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, et al. Neoplasia and the Heart: Pathological Review of Effects With Clinical and Radiological Correlation, J Am Coll Cardiol 2018;72:202–227.

Konzervativní léčba chronické diseminované intravaskulární koagulopatie způsobené disekcí a aneurysmatem torakoabdominální aorty pomocí rivaroxabanu

(Conservative treatment of chronic disseminated intravascular coagulation caused by chronic dissection and aneurysm of thoracoabdominal aorta with rivaroxaban)

Monika Fialová^{a,b}, Jiří Nový^a, Jakub Šimka^a, Magdalena Oravcová^a,
Radovan Malý^a, Jiří Cyraný^{b,c}

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

^b Interní oddělení, Oblastní nemocnice Jičín, Jičín

^c II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 20. 2. 2022

Přijat: 21. 2. 2022

Dostupný online: 16. 11. 2022

Klíčová slova:

Aneurysma aorty

Diseminovaná intravaskulární koagulopatie

Chronická disekce aorty

Přímá perorální antikoagulancia

Rivaroxaban

SOUHRN

Chronická diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) představuje život ohrožující stav, při kterém dochází k současné aktivaci koagulačního a fibrinolytického systému, obvykle v důsledku perzistentní slabé nebo chronické intermitentní aktivace koagulačních procesů v organismu. Především v populaci geriatrických pacientů je nutné vždy pomyslet na možnost aneurysmatu nebo chronické disekce aorty jako kauzální příčiny rozvoje chronické DIC. Prezentujeme případ 76leté polymorbidní ženy s implantovaným stentgraftem v hrudní aortě pro disekci typu B, u které byla zjištěna chronická diseminovaná koagulopatie manifestující se závažnou recidivující epistaxí. Příčinou rozvoje DIC bylo objemné aneurysma torakoabdominální aorty s přetrvávající disekcí typu B. Vzhledem k polymorbiditě a křehkosti pacientky nebylo indikováno chirurgické řešení nebo endovaskulární intervence, ale byla zvolena konzervativní terapie a dlouhodobá antikoagulační léčba (rivaroxabanem) vedoucí k úspěšnému zvládnutí stavu.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Chronic disseminated intravascular coagulation (DIC) represents a life-threatening condition, in which activation of coagulation and fibrinolytic system occurs simultaneously, usually as a consequence of persistent weak or chronic intermittent activation of coagulation system. Especially in the population of elderly patients the possibility of aortic aneurysm and chronic aortic dissection as a precipitating factor needs to be considered. We present a case of 76-year-old woman with a history of thoracic endovascular aortic repair for aortic dissection Stanford type B four years earlier with repeated serious epistaxis during months, who was diagnosed with chronic DIC due to persisting aortic dissection and complicating huge thoracoabdominal aneurysm and was unsuitable for surgical or endovascular treatment for the general health condition and frailty status. We initiated a therapy with anticoagulation (rivaroxaban) which has led to successful outcome.

Keywords:

Aortic aneurysm

Chronic aortic dissection

Direct oral anticoagulants

Disseminated intravascular coagulation

Rivaroxaban

Adresa pro korespondenci: MUDr. Monika Fialová, I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: monika.fialova@fnhk.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.013

Úvod

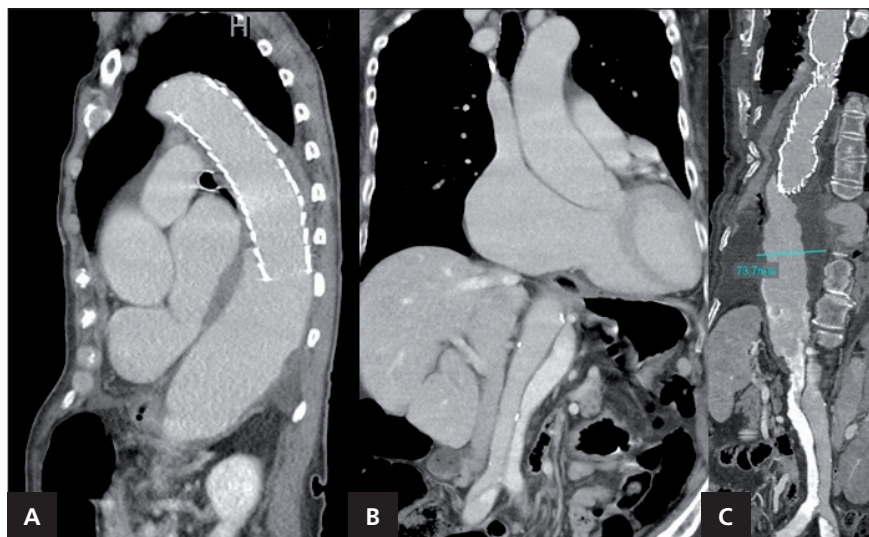
Chronická diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) představuje život ohrožující stav, při kterém nastává současná aktivace koagulačních a fibrinolytických systémů a může vést k rozvoji závažných krvácivých i trombotických komplikací. Chronickou diseminovanou intravaskulární koagulopatii obvykle nalézáme především u pacientů s pokročilou malignitou, rozsáhlými hemangiomy či onemocněním jater, u kterých dochází k perzistující nebo chronické intermitentní aktivaci koagulačních procesů v organismu. V populaci starších pacientů je ale nutné pomýšlet i na možnost cévních onemocnění jako příčinu rozvoje DIC – především pátráme po aneurysmatu aorty nebo přítomnosti chronické aortální disekce. Příznaky chronické DIC jsou podobné jako u akutní formy onemocnění – tvorba trombů v cévním řečišti s odpovídající symptomatologií tkáňové ischemie a hemoragická diatéza. V případě chronické formy jsou příznaky často okultní. Nejúčinnější terapie chronické diseminované intravaskulární koagulopatie asociované s aneurysmatem nebo disekcí aorty představuje kauzální chirurgické řešení nebo endovaskulární intervence, obě metody jsou ale provázené signifikantním rizikem rozvoje krvácivých komplikací a v případě chirurgického řešení i vyšší mortalitou.¹ Pro křehké polymorbidní pacienty je tedy často jedinou možností konzervativní léčba sestávající ze substituce fibrinogenu, antikoagulačních a fibrinolytických léčiv a jejich kombinace.

Metodika: Kazuistické sdělení s popisem klinického průběhu, vyšetření a léčby pacientky s chronickou DIC způsobenou disekcí torakoabdominální aorty

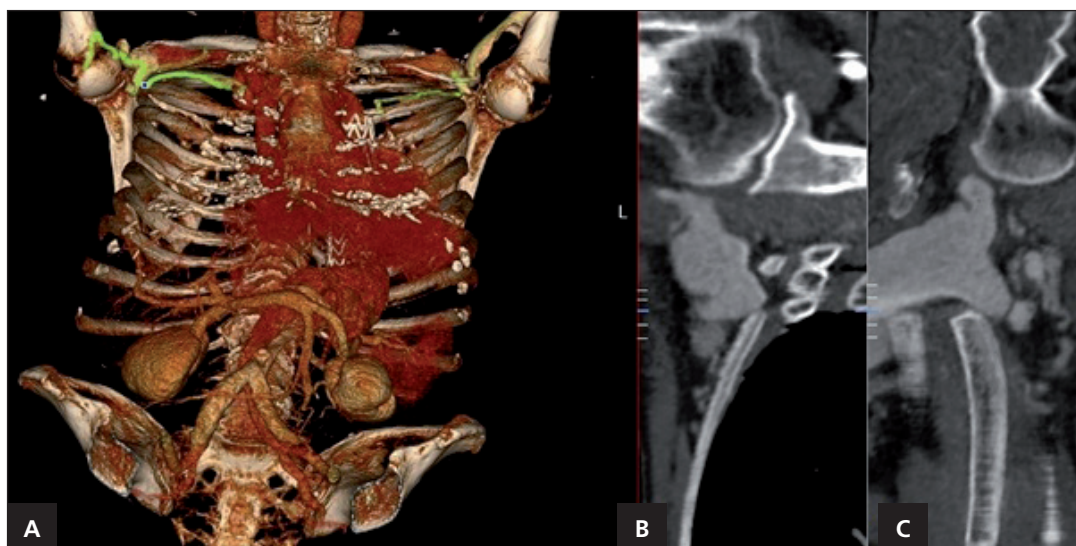
Popis případu

Šestasedmdesátiletá žena s implantovaným stentgraftem v hrudní aortě pro disekci aorty typu B v roce 2015, hypertonička, s permanentní fibrilací síní, s ukončenou an-

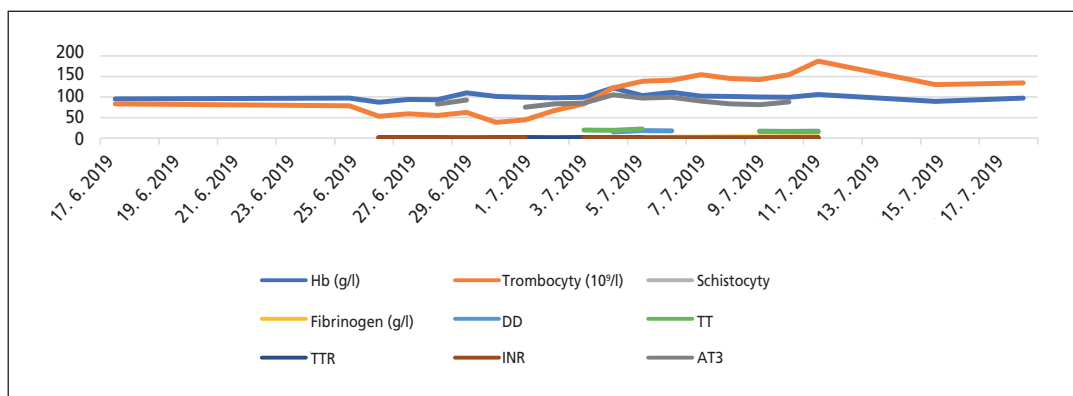
tikoagulační léčbou warfarinem před deseti měsíci pro převažující krvácivá rizika, po resekci světlolobového karcinomu levé ledviny v roce 2012, toho času neužívající chronicky žádnou antitrombotickou léčbu, byla po dobu čtyř měsíců opakovaně vyšetřována pro recidivující epistaxi na ORL oddělení regionální nemocnice. Poslední ataka epistaxe vyústila v refrakterní nestavitelné krvácení s nutností orotracheální intubace a umělé plicní ventilace. Na základě klinické rozvahy a laboratorních výsledků byla potvrzena chronická DIC (vstupně hodnota hemoglobinu 87 g/l, trombocyty $53,10^9/l$, fibrinogen 0,8 g/l, D-dimer 19,7 mg/l, TT 19,7 s, TTR 1,25, INR 1,26, aPTT 28,9 s, antitrombin III 83 %). Iniciální léčba zahrnovala převody erymas (celkem čtyři jednotky), trombocytů (celkem dvě jednotky) a plazmy (celkem osm jednotek), substituci fibrinogenu (celkem 13 g), podání tranexamové kyseliny (opakovaně 1 g) a od sedmého dne hospitalizace redukováné dávky nízkomolekulárního heparinu (enoxaparin 4 000 IU při hmotnosti pacientky 51 kg, clearance kreatininu 59 ml/min/1,73 m²). Postupně došlo k zástavě krvácení, pacientka byla extubována třetí den hospitalizace. V pátrání po spouštějícím faktoru DIC jsme provedli CT trupu, které prokázalo objemné aneurysma torakoabdominální aorty a přetrvávající disekci aorty typu B sahající až ke společným ilickým tepnám, je patrná i dilatace ascendentní aorty, avšak bez známek postižení disekcí typu A (obr. 1). Šestnáctý den hospitalizace došlo k rozvoji bolestí a parézy pravé horní končetiny, pomocí CT byla vyloučena mozková ischemie nebo hemoragie, na CT angiografii byla nalezena okluze pravé axilární tepny a nástěnná trombóza levé podklíčkové tepny (obr. 2). Laboratorní parametry v den trombotické komplikace: hemoglobin 106 g/l, trombocyty $187,10^9/l$, fibrinogen 3,0 g/l, D-dimer 16,38 mg/l, TT 15,7 s, TTR 1,0, INR 1,08, aPTT 25,3 s (obr. 3–6). Pacientka byla přeložena na cévní chirurgii univerzitní nemocnice, kde byla provedena trombektomie. Resekce a náhrada torakoabdominálního aneurysmatu nebyla provedena pro celkový stav, křehkost, vysoké operační riziko a s respektem k přání pacientky. V terapii byla následně na-



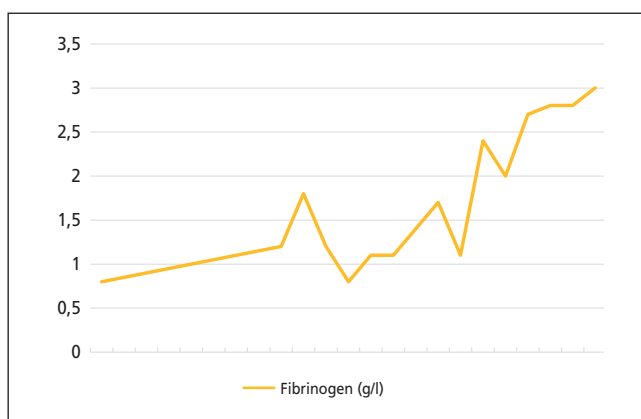
Obr. 1 – Aneurysma a disekce torakoabdominální aorty v CT obraze: (A) sagitální řez hrudní aortou se stentgraftem; (B) koronární řez s dvojitým lumen břišní aorty; (C) rekonstrukce torakoabdominální aorty s trombózou (Radiologické oddělení, Oblastní nemocnice Jičín)



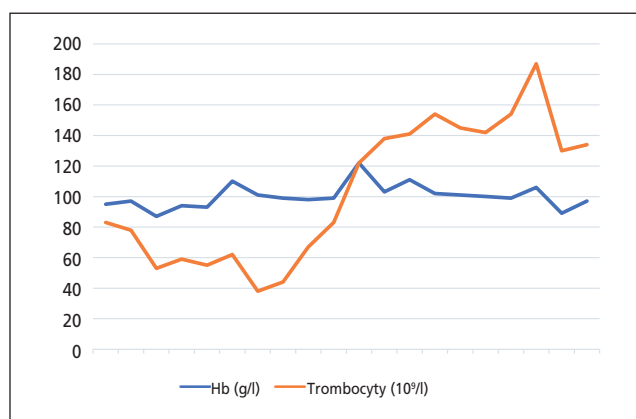
Obr. 2 – CT angiografie: (A) přehledná rekonstrukce; (B, C) nástěnná trombóza a. axillaris vlevo (Radiologické oddělení, Oblastní nemocnice Jičín)



Obr. 3 – Vývoj hodnot krevních elementů a koagulačních parametrů v čase. AT3 – antitrombin III; DD – D-dimer; Hb – hemoglobin; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; TT – trombinový test; TTR – trombinový test – poměr.



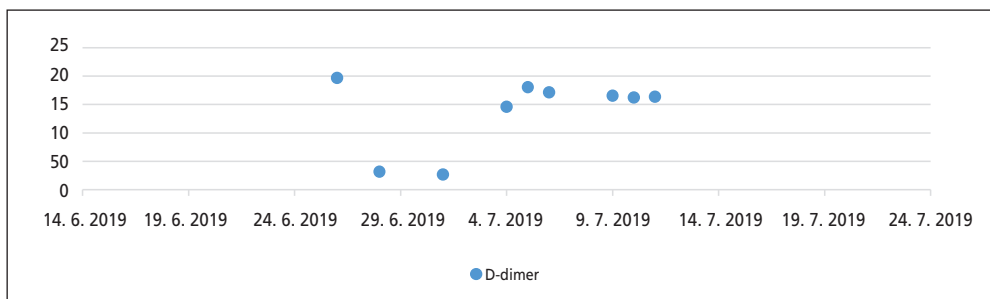
Obr. 4 – Vývoj koncentrací fibrinogenu v čase



Obr. 5 – Vývoj hodnoty hemoglobinu a počtu trombocytů v čase

výšena dávka nízkomolekulárního heparinu (enoxaparin 4 000 IU 2× denně). Celkem tedy byla podávána deset dní dávka enoxaparinu 4 000 IU jednou denně, po trombektomii pak dále čtyři dny zvýšená dávka 4000 IU 2× denně). V dalším průběhu byla pacientka oběhově stabilní, bez

známek trombotických nebo hemoragických komplikací. Dle dostupné evidence (kazuistická sdělení) bylo rozhodnuto o zahájení perorální antikoagulační léčby redukovanou dávkou přímého antikoagulantia (rivaroxaban 15 mg denně, off-label indikace).² Ve čtvrtém týdnu hospita-



Obr. 6 – Vývoj koncentrací D-dimeru v čase

lizace byla pacientka propuštěna v uspokojivém stavu do domácího ošetřování. Po dobu devítiměsíčního sledování byla nemocná v dobrém stavu, bez známek krvácivých nebo trombotických komplikací.

Diskuse

Rozvoj chronické diseminované intravaskulární koagulopatie na podkladě aneurysmatu nebo chronické disekce aorty v populaci geriatrických pacientů může představovat relativně frekventní komplikaci těchto stavů (v literatuře popisováno v rozmezí 0,5–5,7 %).² Vzhledem k možnosti oligosymptomatického průběhu zůstává chronická DIC často dlouhou dobu nediagnostikována a jako první projev onemocnění se vyskytne až fatální krvácivá nebo trombotická příhoda v rámci progresu do akutní formy onemocnění.

V případě suspekce na tuto jednotku bychom vždy měli komplexně vyšetřit parametry koagulace. Očekáváme prodloužení aPTT a PT, hodnoty antitrombinu III se budou snižovat, naopak koncentrace D-dimerů a ostatních fibrin degradačních produktů nalezneme zvýšené. Vždy bychom měli doplnit odběr hodnoty fibrinogenu a trombocytů, u kterých očekáváme snížené hodnoty oproti normě. V nátěru periferní krve nás zajímá záchyt schistocytů. V rámci chronické DIC je vhodné doplnit odběry i o aktivitu proteinu C, kde předpokládáme její snížení. K diagnostice DIC můžeme využít skórovací systémy – např. skóre Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu, The ISTH Overt DIC Score (pro akutní DIC) a ISTH Non Overt DIC Score (pro chronickou variantu).^{3–5}

Léčba chronické DIC sestává z odstranění vyvolávající příčiny, oběhové stabilizace a terapie koagulačních abnormalit. Kauzální chirurgická nebo endovaskulární léčba je vždy metodou volby. U křehkých nemocných vyššího věku však toto řešení není často možné a zbývá nám pouze farmakologická a podpůrná terapie.

V rámci managementu chronické DIC se snažíme o přerušení aktivace koagulace a zároveň o substituci chybějících složek koagulačního systému. V substituční léčbě se neřídíme pouze výsledky laboratorních testů, ale především klinickým stavem pacienta, tedy přítomností či absencí krvácivých nebo trombotických komplikací. K substituci faktorů a krevních elementů podáváme erymasy a trombokoncentrát, kdy se snažíme udržet hodnotu trombocytů vyšší než 50,10⁹/l, fibrinogen podáváme při jeho poklesu pod 1 g/l, substitucí antitrombinu III cílíme na hodnotu

100–120 %, čerstvou mraženou plazmu převádíme při krvácivých projevech a prodlouženém PT, ke zvážení je podání rekombinantního aktivovaného faktoru VII a aktivovaného proteinu C.^{5,6} Antikoagulační léčbu podáváme v případě chronické DIC s cílem zastavit konsumpci koagulačních faktorů a cyklus tvorby trombů a jejich destrukci, není-li přítomno krvácení.^{2,5,6} V úvodní fázi léčby obvykle podáváme nefrakcionovaný heparin (LMWH) nebo nízkomolekulární heparin. Nefrakcionovaný heparin a LMWH potřebují ke svému účinku dostatečnou koncentraci antitrombinu III (alespoň 70 %). Koncentráty protrombinového komplexu rutinně nepodáváme.⁵ U chronické DIC v rámci chronické disekce nebo aneurysmatu aorty je popisována zvýšená aktivita fibrinolytického systému, ačkoliv antifibrinolytickou léčbu plošně v rámci DIC nezahajujeme, v případě asociace DIC s chronickou disekcí nebo aneurysmatem aorty je terapie kyselinou tranexamovou k uvážení.^{2,5,7,8} Po stabilizaci pacienta je třeba pokračovat v chronické antikoagulační léčbě, výhodou je jednoznačně perorálně podávaný přípravek bez nutnosti monitorace koncentrace léčiva. Kazuistická sdělení opakovaně dokládají příznivý efekt rivaroxabanu,^{2,9,10} který potlačuje rozvoj DIC inhibicí faktoru Xa.^{2,11} Léčivo není schváleno v této indikaci, a jde tedy o off-label podání. Warfarin v této indikaci je méně vhodný, jelikož může prohloubit koagulační poruchu snížením hodnoty proteinů C a S. Otázkou zůstává, zda je možné použít v těchto klinických situacích i ostatní zástupce skupiny přímých perorálních antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) – apixaban, edoxaban a dabigatran. U všech těchto léčiv jsou k dispozici kazuistická sdělení dokládající jejich úspěšné použití v rámci managementu DIC.^{11–13} V budoucnosti tedy zřejmě lze očekávat další rozšíření indikace léčiv ze skupiny DOAC i o skupiny onemocnění spojené s patologií hemostázy. Problematické použití DOAC v rámci terapie chronické DIC bude u nemocných s těžší renální nebo jaterní insuficiencí.

Závěr

Konzervativní farmakologická léčba chronické DIC způsobené aneurysmatem nebo chronickou disekcí aorty představuje terapeutickou možnost pro nemocné nevhodné k chirurgické nebo endovaskulární léčbě. Základ farmakoterapie představuje kombinace substituce koagulačních faktorů a antikoagulační léčba, v našem případě redukována dávkou nízkomolekulárního heparinu následovaná

redukovanou dávkou přímého perorálního antikoagulantia, kombinovaná s adekvátní podpůrnou léčbou. Kazuistika rovněž dokládá nutnost úzké mezioborové spolupráce v rámci regionálních a univerzitních nemocnic.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Sdělení bylo vypracováno dle etických standardů v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Krol E, Panneton JM. Uncomplicated Acute Type B Aortic Dissection: Selection Guidelines for TEVAR. *Ann Vasc Dis* 2017;10:1652169.
2. Koba S, Yamaguchi T, Miki K, et al. Management of Chronic Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm/Dissection. *Case Rep Hematol* 2019;2019:6204652.
3. Taylor F, Toh CH, Hoots K, et al. Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327–1330.
4. Lee JH, Song J. Diagnosis of non-overt disseminated intravascular coagulation made according to the International Society on Thrombosis and Hemostasis criteria with some modifications. *Korean J Hematol* 2010;45(4):260–263.
5. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24–33.
6. Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: Old disease, new hope. *Br Med J* 2009;145:24–33.
7. Fujii M, Watanabe H, Otsu M, et al. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation associated with aortic dissection. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2018;4:268–271.
8. Yamada S, Asakura H. Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol* 2021;113:15–23.
9. Kawano H, Hata T, Uda A, et al. Use of rivaroxaban for the effective management of disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. *Intern Med* 2015;54:2625–2628.
10. Kadohira Y, Yamada S, Matsuura E, et al. Aortic aneurysm-associated disseminated intravascular coagulation that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban. *Intern Med* 2017;56:2913–2917.
11. Lippi G, Langer F, Favalaro EJ. Direct Oral Anticoagulants for Disseminated Intravascular Coagulation: An Alliterative Wordplay or Potentially Valuable Therapeutic Interventions? *Semin Thromb Hemost* 2020;46:457–464.
12. Janjetovic S, Holstein K, Dicke C, et al. Apixaban for the Treatment of Chronic Disseminated Intravascular Coagulation: A Report of Two Cases. *Hamostaseologie* 2019;39:294–297.
13. Uemura S, Kobayashi H, Seki Y, et al. Successful treatment with edoxaban for disseminated intravascular coagulation in a case of aortic dissection complicated with immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 2020;59:2035–2039.

Vzácná komplikace tako-tsubo kardiomyopatie

(A rare complication of Tako-tsubo cardiomyopathy)
Martin Nerad, Dita Schaffelhoferová, Jiří Haniš

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 23. 2. 2022

Přepřacován: 22. 3. 2022

Přijat: 7. 4. 2022

Dostupný online: 21. 11. 2022

Klíčová slova:

Ruptura volné stěny

Stresová kardiomyopatie

Tako-tsubo kardiomyopatie

SOUHRN

Tako-tsubo kardiomyopatie nebo také stresová kardiomyopatie je poměrně vzácné a ve většině případů reverzibilní onemocnění myokardu. Počáteční projevy mají podobné rysy jako akutní koronární syndrom. Patofyziologický mechanismus není dosud přesně znám. V současnosti je za nejpravděpodobnější příčinu považován nadbytek katecholaminů, který pak má pravděpodobně ústřední roli v omráčení myokardu. Vyplavení katecholaminů mnohdy předchází fyzický či emocionální stres. V první kazuistice předkládáme typický případ pacientky, u níž byl tako-tsubo syndrom vyvolán dlouhodobě trvajícím stresem v zaměstnání, který byl v první fázi považován za infarkt myokardu. Po stanovení diagnózy a následné terapii došlo k úplnému uzdravení pacientky. Ve druhém případě se jednalo o polymorbidní pacientku, u které byl tako-tsubo syndrom diagnostikován po silném emocionálním stresu vyvolaném úmrtím blízké osoby a paralelně probíhající infekcí močových cest. Druhý případ byl doprovázen velmi vzácnou komplikací – rupturou volné stěny levé komory.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Tako-tsubo cardiomyopathy, or stress cardiomyopathy, is a relatively rare and in most cases a reversible disease of the myocardium, with early signs being similar to an acute coronary syndrome. The pathophysiology isn't known to this day, the most accepted theory being an excess of catecholamines that probably plays a key role in stunning the myocardium. Excretion of catecholamines is mostly preceded by physical or emotional stress. In the first case report, we present a typical patient, in which Tako-tsubo syndrome was caused by long-lasting stress at work, being firstly misdiagnosed as a myocardial infarction. After making the diagnosis and proper treatment, the patient made a full recovery. The second case is about a patient with multimorbidity that was diagnosed with Tako-tsubo cardiomyopathy after extreme emotional stress due to the death of a close person, along with an infection of the urinary tract. This case was associated with a very rare complication: a rupture of the left ventricular free wall.

Keywords:

Rupture of the left ventricular free wall

Stress cardiomyopathy

Tako-tsubo cardiomyopathy

Úvod

Tako-tsubo kardiomyopatie, též nazývaná stresová kardiomyopatie či stresem indukovaná myokarditida, je poměrně vzácné, získané onemocnění myokardu.^{1,2} Českou kardiologickou společností je pak řazena mezi neklasifikované kardiomyopatie. Termín kardiomyopatie znamená primární onemocnění srdečního svalu a v klinické kardiologii se obvykle používá pro primární poruchu srdečního svalu genetického nebo neznámého původu. Oproti tomu se však nezdá, že by pacienti s tako-tsubo syndromem měli primární svalovou poruchu, a nebyl ani identifikován žád-

ný společný genetický základ. Původně byl tako-tsubo syndrom považován za relativně benigní onemocnění s rychlým obnovením srdeční funkce. Nové studie ale naznačují, že jde o závažnější srdeční poruchu s různými komplikacemi.

Tako-tsubo kardiomyopatie je diagnostikována asi u 2 % nemocných, kteří podstupují koronarografické vyšetření pro podezření na akutní koronární syndrom. Tento odhad však nemusí být zcela přesný, resp. může být podhodnocený, a to z důvodu jednak nedostatečného rozpoznání dané nozologické jednotky a jednak možnosti přednemocniční náhlé srdeční smrti způsobené tako-tsubo syndromem.^{1–3}

Adresa pro korespondenci: MUDr. Martin Nerad, Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a.s., B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice

DOI: 10.33678/cor.2022.036

V poslední době je však tako-tsubo syndrom stále častěji správně rozpoznán díky rozšířenému přístupu ke koronární angiografii a rostoucímu povědomí o tomto onemocnění. S ohledem na uvedené lze pak očekávat rostoucí incidenci této jedinečné kardiomyopatie.^{1,4}

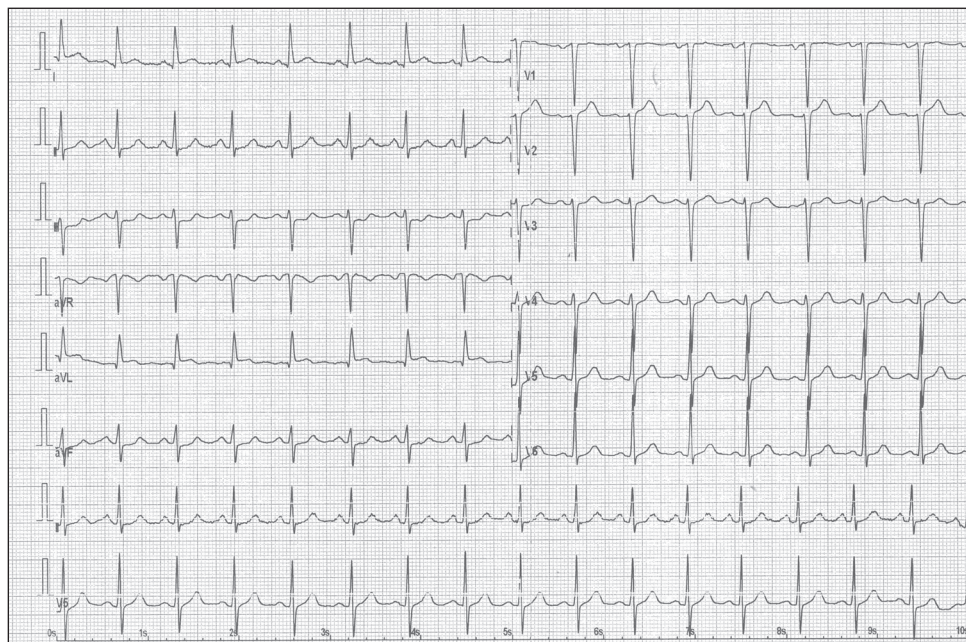
První případ tako-tsubo kardiomyopatie dle literárních pramenů poprvé popsali Dr. Hikura Sato a spol. v roce 1990.⁵⁻⁷ Svůj název dostala podle obrazu při ventrikulografii podobající se nádobě, kterou japonští rybáři užívají k lovu chobotnic. Tako-tsubo pak právě v japonštině znamená past na chobotnice.^{6,7} Oproti tomu byl tento typ kardiomyopatie popsán v západní literatuře až o několik let později, konkrétně v roce 1997.⁵

Jako nejpravděpodobnější příčina vzniku tako-tsubo kardiomyopatie se v současnosti považuje nadbytek katecholaminů vyplavený např. při emocionálním rozrušení či v důsledku jiné stresové odpovědi, který pak vede k omráčení myokardu. Za zajímavou lze označit i skutečnost, že zatímco muži představují méně než 10 % případů, v 80 až 90 % případů byl tako-tsubo syndrom popsán u žen po menopauze.^{4,7,8} Pravděpodobně se na tom podílí snížená hodnota estrogenů měnící poměr zastoupení β_1 - a β_2 -receptorů ve prospěch β_1 -adrenergických receptorů, vyskytujících se v největším množství právě v hrotové oblasti levé komory. To poté vede k neadekvátní nadprodukci katecholaminů v této lokalitě.⁸⁻¹⁰

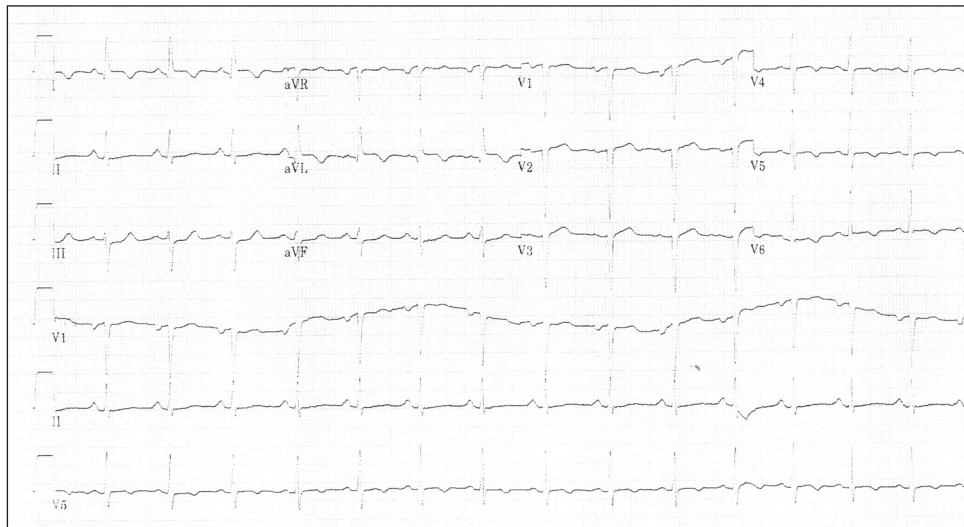
Kazuistiky

V první kazuistice prezentujeme poměrně klasický případ tako-tsubo syndromu. Jednalo se o 54letou zdravotní sestru, která byla v posledních měsících vystavena nepřetržitěmu psychickému stresu ve svém zaměstnání. Pacientka se léčila s arteriální hypertenzí (trandolapril), diabetes mellitus 2. typu (metformin, sitagliptin) a byla letitou ku-

řačkou. V dopoledních hodinách byla přivezena manželem na urgentní příjem okresní nemocnice. Stěžovala si na náhlé tlakové bolesti v prekordiu s propagací do krku a dolní čelisti s pocitem horšího dechu, jež se vyskytly z plného zdraví. Počáteční hodnota krevního tlaku dosahovala 210/130 mm Hg. Na EKG byly patrné elevace úseku ST ve svodu I a aVL a deprese úseku ST kontralaterálně (obr. 1). Cestou urgentního příjmu byla léčena pro podezření na infarkt myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI) boční stěny. Ihned byla podána intravenózně kyselina acetylsalicylová 500 mg, heparin 8 000 j., fentanyl 2 ml, izosorbid-dinitrát sprej sublingválně. S infuzí izosorbid-dinitrátu v dávkovači (10 mg/10 ml Isoket ve 20 ml fyziologického roztoku, 2 ml/h) a oxygenoterapií (5 l/min) byla neprodleně převezena cestou RLP do našeho kardiocentra. Při příjetí na naše pracoviště byla pacientka při vědomí, orientovaná, bez dušnosti, somatický náález byl bez výraznější patologie. Na vstupním EKG byly patrné elevace úseku ST ve svodech I, aVL a deprese úseku ST ve svodech II, III, aVF, dále negativní vlny T v I, aVL, V_4 - V_6 (obr. 2). Následně byla provedena urgentní koronarografie s normálním nálezem na koronárních tepnách. Ventrikulografie prokázala akinezi přední a hrotové části spodní stěny, mitrální regurgitace nebyla patrna. Laboratorně byla přítomna pozitivita kardioenzymů, avšak nebyla přítomna typická pozitivní dynamika (tabulka 1). Hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-pro-BNP) nebyla zvýšena 193 pg/ml. Při echokardiografii byla patrna akineze hrotu a těžší hypokineze hrotové části levé komory srdeční zlepšující se směrem k bázi. Ejekční frakce (EF) levé komory byla hraniční kolem 50 %. Pravá komora byla bez poruch kinetiky. Nebyla popsána významná chlopenní vada. Výsledky provedených vyšetření a klinický stav pacientky dotvářely obraz typický pro tako-tsubo kardiomyopatii. U pacientky byla nově zahájena léčba beta-blokátory (bisoprolol 5 mg 1x denně). Ve



Obr. 1 – První natočené EKG ve spádové nemocnici s elevacemi úseku ST ve svodech I, aVL a deprese úseku ST ve svodech II, III, aVF



Obr. 2 – Vstupní EKG v kardiocentru, kde byly stále patrné elevace úseku ST a deprese v kontralaterálních svodech s vývojem negativních T vln v I, aVL, V₄–V₆.

stabilním stavu byla pacientka v dalších dnech přeložena k doléčení zpět na interní oddělení spádové okresní nemocnice. V okresní nemocnici byla ještě cca týden sledována na jednotce intenzivní péče pro prodloužený interval QTc (obr. 3). Po aplikaci magnezia a kalia však došlo brzy k normalizaci převodních intervalů (obr. 4). Po celou dobu hospitalizace nebyla zachycena komorová arytmie. Při kontrolní echokardiografii po třech týdnech byla patrna úplná restituce srdečních funkcí, nebyla popsána porucha kinetiky a došlo ke zlepšení ejekční frakce na 68 %. Sama pacientka subjektivně udávala téměř normalizaci stavu a na její přání byla po dvou měsících uschopněna pro denní služby. Během následujících dvou let pak byla uschopněna kompletně.

V další kazuistice popisujeme případ 87leté polymorbidní pacientky, která se chronicky léčila s diabetes mellitus 2. typu (humulin M3 16 j. s.c. ráno), arteriální hypertenzí (perindopril 8 mg v kombinaci s indapamidem 1,25

mg 1× denně, rilmenidin 1mg 1× denně), revmatoidní artritidou s dlouhodobým užíváním kortikoidů (prednison 20 mg 1× denně) a dlouhodobě byla sledována na urologii pro maligně imponující ložisko pravé ledviny (na přání pacientky řešeno konzervativně).

Pacientka byla původně hospitalizována na infekčním oddělení pro infekci močových cest a suspektní pneumonii. Celkově zhoršený stav pacientky pramenil i z nedávné smutné rodinné události, úmrtí syna. Byla jí aplikována antibiotika (cefotaxim 2 g i.v., clarithromycin 500 mg 2× denně, ampicilin 1 g 4× denně). Během vyšetřování a léčby byl jako vedlejší nálezn na CT zaznamenán suspektní maligní, středně velký bilaterální fluidotorax a fluidoparikard, infiltrativní změny popsány nebyly. Dle doplněné echokardiografie nebyly přítomny echokardiografické známky srdeční tamponády. Levá komora vykazovala dobrou systolickou funkci, ejekční frakce byla 72 %. Pacientka byla asymptomatická stran kardiálních obtíží,

Tabulka 1 – Vývoj laboratorních hodnot během 24 hodin u první pacientky

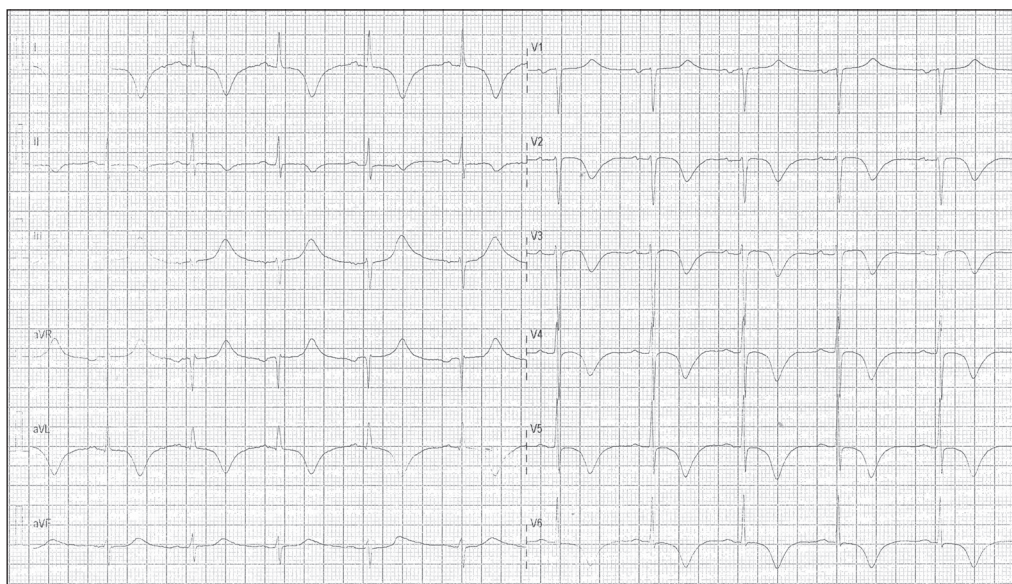
	1. den	Po 7 hodinách	2. den
Troponin I	4,15 ng/l	2,59 ng/l	0,98 ng/l
Kreatinkináza	1,82 µkat/l	1,70 µkat/l	1,19 µkat/l
CK-izoenzym MB	0,36 µkat/l	0,33 µkat/l	0,27 µkat/l
NT-proBNP	193 pg/ml		

NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

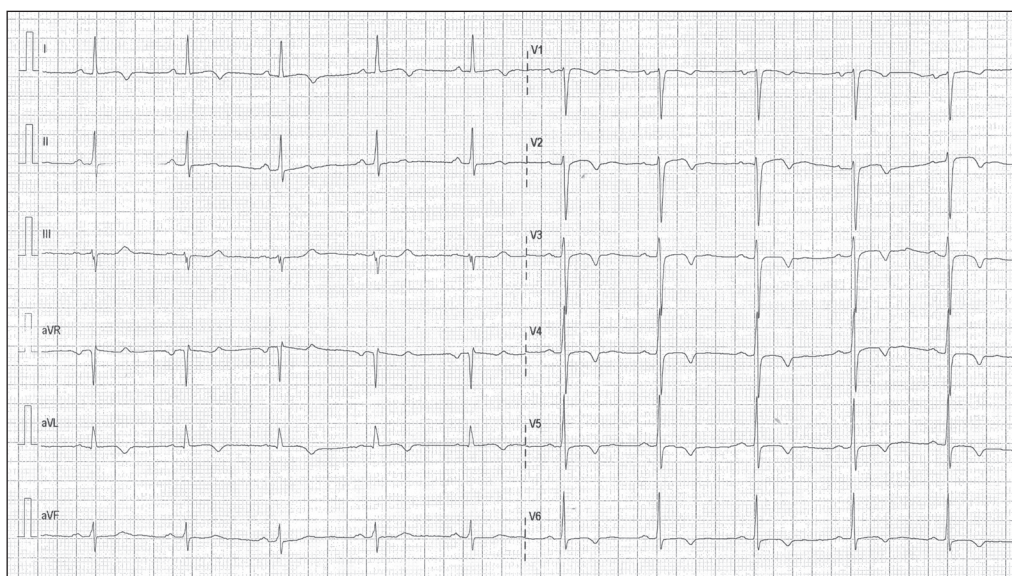
Tabulka 2 – Vývoj laboratorních hodnot během 24 hodin u druhé pacientky

	1. den	Po 5 hodinách	2. den
Troponin I	1 015 ng/l	8 770 ng/l	6 750 ng/l
Kreatinkináza	2,57 µkat/l	2,27 µkat/l	1,53 µkat/l
CK-izoenzym MB	0,77 µkat/l	0,76 µkat/l	0,46 µkat/l
NT-proBNP	34 575 ng/l		

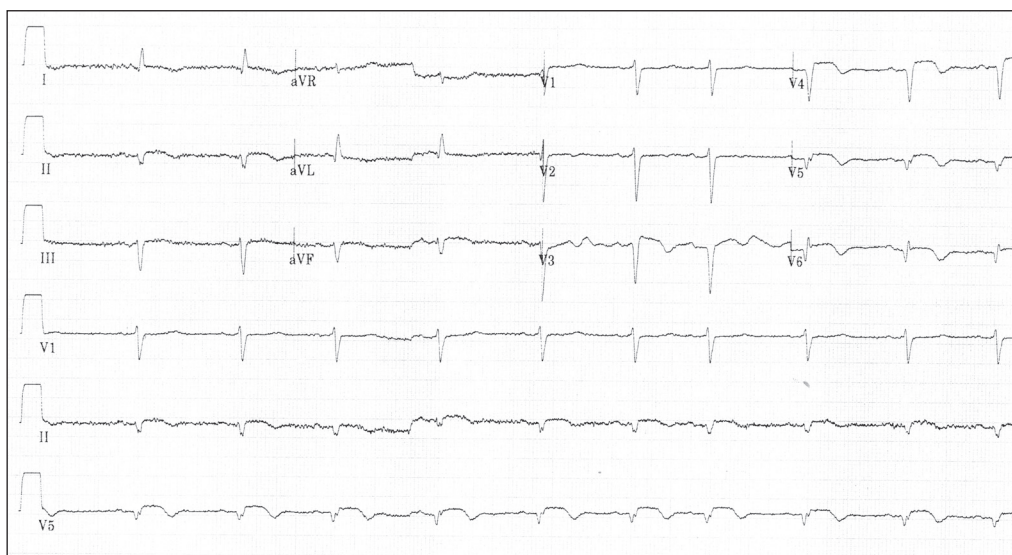
NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.



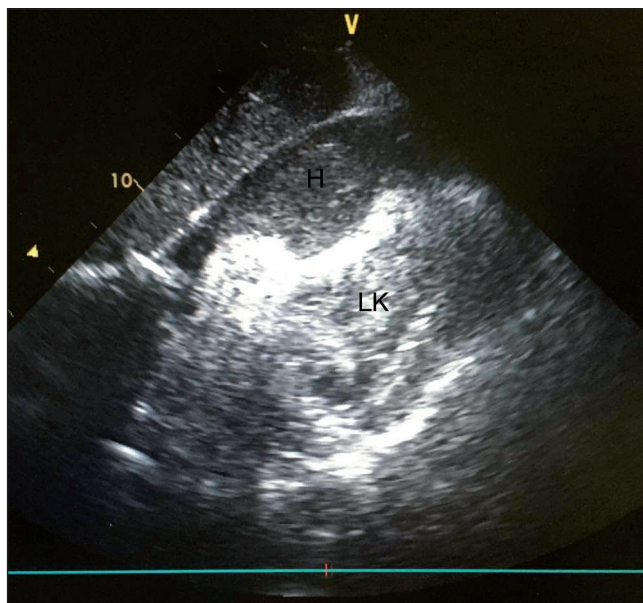
Obr. 3 – Prodloužený interval QT (QTc 608 ms)



Obr. 4 – Normalizace převodních intervalů po aplikaci magnezia a kalia



Obr. 5 – Elevace úseku ST ve svodech I, aVL, V₃–V₆



Obr. 6 – Bed-side echokardiografie, substernální projekce při poloze vleže, patrna srdeční tamponáda s úplným kolapsem pravé síně a komory. (H – hemoperikard – světlý trombus, tmavší volná tekutina, LK – levá komora, kde je již spontánní echoktrast, sražená krev, levá síň není dobře přehledná).

proto byl zvolen konzervativní postup. V medikaci byla zahájena léčba kolchicinem. Nesteroidní antirevmatika nebyla nasazena pro renální insuficienci a probíhající infekci močových cest. K posouzení psychických funkcí byl konzultován psychiatr, který diagnostikoval úzkostně-depresivní poruchu a doporučil antidepressiva (citalopram 10 mg 1x denně) a anxiolytika (oxazepam 10 mg 2x denně). Na naše oddělení byla pacientka přijata o tři dny později s podezřením na transmurní infarkt myokardu boční stěny. Pacientka udávala náhle vzniklé bolesti na hrudi, bez dušnosti a na EKG byly popisovány elevace ST ve svodech I, aVL, V₃–V₆ (obr. 5). Při příjmu byla pacientka spolupracující, bez klidové dušnosti, s klidnou pravidelnou srdeční akcí, normotenzní. Poslechově nevykazovala známky akutního levostranného srdečního selhání, dolní končetiny byly bez otoků. Ihned byla převezena do katetrizací laboratoře s provedením selektivní koronarografie. Nebyla však přítomna žádná koronární léze vysvětlující současný stav pacientky. Na věnčitých tepnách byly popsány pouze okrajové nerovnosti. Doplněná ventrikulografie však odhalila akinezi hrotu a přilehlé poloviny přední, boční a spodní stěny, tj. obraz imponující jako tako-tsubo kardiomyopatie. Tento nálezn byl později potvrzen i doplněnou echokardiografií, při které byl dále popisován středně velký perikardiální výpotek a snížená ejekční frakce levé komory srdeční 38 %. Laboratorně činila vstupní hodnota troponinu I 1 015 ng/l, maximální hodnota pak byla 8 773 ng/l (tabulka 2). Hodnota NT-proBNP byla výrazně elevována (34 575 ng/l) při současně přítomné středně těžké renální insuficienci s kreatininem 124 µmol/l. Byla zahájena léčba srdečního selhání a perikarditidy a pacientka byla za pomoci této léčby stabilizována. Druhý den večer pacientka při defekaci náhle upadla do bezvědomí, došlo k zástavě dechu a elektro-mechanické disociaci. Během kardiopulmonální resuscita-

ce byla pomocí echokardiografie patrna masivní srdeční tamponáda při ruptuře volné stěny levé komory srdeční (obr. 6). Resuscitace byla neúspěšná a echokardiografický nálezn byl následně potvrzen i při pitvě.

Diskuse

Tako-tsubo kardiomyopatie nebo také stresová kardiomyopatie je poměrně vzácné a ve většině případů reverzibilní onemocnění myokardu. Počáteční projevy mají podobné rysy jako akutní koronární syndrom. Patofyziologický mechanismus není dosud přesně znám. Nadbytek katecholaminů má ale pravděpodobně ústřední roli v omráčení myokardu a v současnosti je považován za nejpravděpodobnější příčinu rozvoje tako-tsubo kardiomyopatie.² Hodnoty katecholaminů v séru jsou při tomto onemocnění výrazně vyšší než klidové hodnoty u stejného pacienta nebo u srovnatelných pacientů s akutním srdečním selháním v důsledku akutního infarktu myokardu.⁸ Výše popsaný patofyziologický mechanismus je obecně přijímán většinou odborníků, nicméně není jediný. Teorii o zvýšené hodnotě katecholaminů některé práce zpochybňují a označují ji pouze za kompenzační mechanismus.¹¹ Další práce se pak zabývají působením presynaptických neuronů sympatiku, tedy noradrenalinu a neuropeptidu Y, které mohou svým toxickým působením na myokard vést k epikardiální a mikrovaskulární dysfunkci.^{1,4,11} U některých lidí se po vystavení vyvolávajícího faktoru nemoc vyvine, u jiných nikoliv. Stále není jasné proč, nicméně svou roli zde pravděpodobně hraje i genetická predispozice.¹ Spouštěčem je často náhlý a neočekávaný emocionální či fyzický stres. Mezi běžně hlášené stresory patří informování o smrti blízkého člověka, společenské události, jako je například proslov na veřejnosti, a úzkost nebo bolest související s lékařským zákrokem.^{2,10} Byl hlášen i iatrogenní tako-tsubo syndrom po podání sympatomimetik, např. dobutamin při zátěžové echokardiografii.⁸ Dle kohortových studií se však až ve třetině případů žádný stresový spouštěč nepodařilo identifikovat.¹ Věkové rozmezí pacientů je poměrně široké, a sice od první do deváté dekády. Nejčastěji se však vyskytuje v šestém, respektive sedmém decenniu.^{2,12} Nejmladším hlášeným pacientem s tako-tsubo syndromem pak byl novorozenec narozený v 28. gestačním týdnu.¹ Pokud jde o charakteristické projevy onemocnění, jsou jimi poruchy kinetiky postihující nejčastěji apikální a střední segmenty levé komory.^{1,8} V několika případech však byla popsána i atypická varianta tako-tsubo, a to s hypokinezi přední a zadní stěny a normokinezi hrotu, která byla nazvána jako přechodná regionální hypokineze levé komory ve tvaru kaštanu.¹² Počáteční projevy mají podobné rysy jako STEMI nebo infarkt myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI).^{1,8} Syndrom se dále v 50 až 60 % případů projevuje bolestí na hrudi (některé zdroje uvádějí až v 90 %). Méně častým příznakem je pak popisována dušnost (přibližně ve 20–30 %). Byly hlášeny i nespecifické příznaky, jako je synkopa, palpitace, hypotenze, slabost, kašel, horečka a dyspeptické obtíže.^{2,4} V laboratorních odběrech typicky dochází, a to u více než 90 % pacientů, ke zvýšení kardiopospecifických markerů, tedy hodnot sérových troponinů, kreatinkinázy a její izoformy. Jejich nárůst je však ne-

úměrně nízký a kontrastuje s velkým rozsahem poruchy kinetiky levé komory, a je tak výrazně nižší než u akutních koronárních syndromů. Také pokles jejich hodnot je časnější.^{8,12} Naopak koncentrace srdečních natriuretických peptidů BNP a NT-proBNP v séru jsou u tako-tsubo kardiomyopatie většinou výrazně elevovány. Často je tato elevace až extrémní, a proto jsou zařazeny do nových diagnostických kritérií. Nízká hodnota NT-proBNP může spolehlivě naznačovat příznivou prognózu.⁸ Zkoumaly se i další biomarkery, zejména sérové katecholaminy jako epinefrin, norepinefrin, dopamin, dále neuropeptid-Y a serotonin. V klinické praxi se však zatím nedoporučují.⁸ Při hodnocení EKG záznamu nacházíme normální křivku jen vzácně, asi jen u 6 % nemocných. Ve valné většině případů je na elektrokardiogramu zaznamenána abnormalita. Během akutní fáze (< 12 h od začátku příznaků) se vyskytují elevace úseku ST. Častěji se elevace úseku ST vyskytují ve svodech V_4 až V_6 než ve svodech V_1 až V_3 . Během několika hodin se poté segment ST normalizuje a je následován vývojem negativních vln T ve svodech V_1 až V_6 , I a aVL. Tyto změny mohou přetrvávat týdny až měsíce. Interval QT se zpočátku často prodlužuje a ke zpětnému zkrácení může dojít až po týdnech. Samo prodloužení je často výrazné, a může tak snadno předcházet komorovým tachykardiím typu torsade de pointes či fibrilacím komor. U STEMI je prodloužení intervalu QT, způsobené koronární okluzí, vidět jen zřídka, a může tedy pomoci retrospektivně rozlišit tyto dvě nozologické jednotky. Zřídka se vyskytuje deprese úseku ST a vývoj kmitu Q. Avšak EKG kritéria sama o sobě nestačí k odlišení tako-tsubo syndromu od STEMI.^{3,7,8}

Transtorakální echokardiografie (TTE) by měla být použita jako první neinvazivní zobrazovací metoda k ověření diagnózy tako-tsubo syndromu. Lze při ní hodnotit morfologii a funkci srdečních komor a detekovat potenciální komplikace jako dynamickou obstrukci výtokového traktu levé komory srdeční, jež je podmíněna dopředným systolickým pohybem předního či obou mitrálních cípů, středně těžkou až těžkou mitrální regurgitací či postižením kontraktility pravé komory, a to nejčastěji apikolaterálního, anterolaterálního nebo spodního segmentu. Dále lze při TTE zobrazit tvorbu trombu a rupturu volné stěny. Jedním z klíčových rysů této diagnózy je dysfunkční oblast myokardu přesahující oblast zásobení jedné koronární tepny. Echokardiografií lze monitorovat celkový průběh onemocnění až po zotavení.^{7,8,10}

Další zobrazovací metodou užívanou při diagnostice je magnetická rezonance (MR), která přesněji posuzuje regionální funkce levé i pravé komory. Může také objasnit patofyziologii a eventuálně příčinu srdeční choroby, a odlišit tak tako-tsubo syndrom od jiných srdečních chorob.⁸ Pravá komora srdeční je postižena až u jedné třetiny pacientů a MR často poskytuje úplnější pohled na pravou komoru na rozdíl od echokardiografie. Užití MR je též lepší k detekci apikálních levokomorových trombů u pacientů s velkými oblastmi apikální akineze. MR dále prokazuje edém myokardu v místě typické poruchy kinetiky levé komory (T2 vážené zobrazení). Dokáže tak odlišit tako-tsubo syndrom od akutního infarktu myokardu, neboť není vyjádřeno (nebo je vyjádřeno jen minimálně) pozdní syčení kontrastní látkou (late gadolinium enhancement, LGE) dané absencí nekrózy srdečního svalu. Porucha ki-

netiky je zde podmíněna přechodným omráčením myokardu.^{1,8} Pokud je to možné a MR je dostupná, měla by být zvážena u všech pacientů s podezřením na tako-tsubo syndrom v akutní fázi, tedy přibližně do sedmi dnů od začátku příznaků. Dále může sloužit pro potvrzení obnovené komorové funkce.^{4,7,8}

V klinické praxi pak před výpočetní tomografickou angiografií dostává přednost selektivní koronarografie (SKG). SKG je považována za zlatý standard, při kterém lze v případě prokázání akutního koronárního syndromu ihned katetrizačně zasáhnout.⁴ Avšak pro subakutní fáze, tj. více než 48 hodin od začátku bolesti, či pro retrospektivní hodnocení pacienta s typickou anamnézou tako-tsubo syndromu před týdny nebo měsíci může být dané neinvazivní vyšetření přínosnější, a to i za cenu vyšší radiační expozice. V současné době neexistuje lékařské odůvodnění pro oddálení invazivní koronární angiografie u pacientů s pokračující akutní bolestí na hrudi a akutními změnami na EKG.⁸

Výše byl popsán primární syndrom tako-tsubo, jehož akutní příznaky jsou primárním důvodem pro vyhledání lékařské péče. Dále autoři uvádějí ještě tzv. sekundární tako-tsubo syndrom, který může komplikovat celou řadu zdravotních stavů. Vyskytuje se často u již hospitalizovaných pacientů pro jiné onemocnění. Náhlá aktivace sympatického nervového systému nebo nárůst katecholaminů vyvolává akutní syndrom tako-tsubo jako komplikaci primárního stavu nebo jeho léčby. Patří sem například tyreotoxikóza, subarachnoidální krvácení, akutní myasthenia gravis, syndrom Guillain-Barrého, akutní exacerbace astmatu nebo chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), plicní embolie, akutní pankreatitida, ale třeba i potrat nebo úzkostné a panické poruchy. Dále lze syndrom tako-tsubo diagnostikovat při akutní myokarditidě, a dokonce i po některých kardiologických výkonech, jako je zátěžová dobutaminová echokardiografie, radiofrekvenční ablace, implantace kardiostimulátoru, elektrická kardioverze a tak dále.^{1,8}

Dříve nebyl tako-tsubo syndrom považován za závažné onemocnění, a to především z důvodu rychlého obnovení srdeční funkce. Na základě poznatků z posledních studií však lze učinit závěr, že jde o závažnější srdeční poruchu doprovázenou nejrůznějšími komplikacemi.

Mezi nejčastějšími komplikacemi lze uvést akutní srdeční selhání, které se vyskytuje až u 12–45 % případů, či mitrální regurgitace vyskytující se u 14–25 % pacientů. Přibližně u 25 % nemocných je prokázána dynamická překážka výtokového traktu levé komory (LVOTO), kdy omráčení apikálních segmentů myokardu a hyperkontrakce bazální oblasti levé komory způsobí dynamický intraventrikulární tlakový gradient a dopředný systolický pohyb předního nebo obou cípů mitrální chlopně. U 20 % pacientů dochází ke vzniku kardiogenního šoku, který je nejčastěji způsoben akutní dysfunkcí levé komory a může být dále zhoršen dysfunkcí pravé komory, již uvedenou LVOTO nebo akutní mitrální regurgitací. Letalita je vysoká, dosahuje až 30 %. Další poměrně běžnou komplikací u tako-tsubo syndromu je arytmie (5–15 % pacientů), přičemž komorové arytmie se vyskytují u 4–9 % pacientů během akutní fáze syndromu. Ve vzácných případech byly komorové arytmie zdokumentovány po týdnech od první manifestace tako-tsubo kardiomyopatie. V akinetickém srdečním hrotu je ve 2–8 %

případů popisován trombus, který může vést k cévním komplikacím ve smyslu systémové embolizace. Během fáze zotavování byla u některých pacientů pozorována akutní perikarditida s opakující se bolestí na hrudi, elevací úseku ST a malým množstvím perikardiálního výpotku. Naopak velmi vzácnou komplikací je perikardiální tamponáda vyžadující perikardiocentézu (0,05 %). Další velmi vzácnou komplikací je ruptura volné komorové stěny nebo intraventrikulárního septa (pod 1 %). Dle dostupných zdrojů bylo dosud hlášeno méně než 25 případů.⁴ Vyskytuje se většinou 2–8 dní po nástupu příznaků a často při ní přetrvává zvýšení úseků ST.⁹ Právě přetrvávání elevace úseku ST může být dobrým prediktorem pro srdeční rupturu obvykle benigně probíhajícího onemocnění. K úpravě úseku ST obvykle dochází do tří dnů od počátku nemoci, k převrácení vlny T pak dochází do dvou dnů. Poté se po několika dnech stává plochou a znovu se prohloubí přibližně za dva až tři týdny. Interval QT se prodlužuje spolu s prohlubující se vlnou T a zkracuje se s normalizací vlny T.⁹ Ruptura může napomáhat i vysoký gradient výtokového traktu.⁸

Pro stanovení diagnózy tako-tsubo syndromu je třeba vyloučit další stavy, jako je koronární onemocnění, feochromocytom, subarachnoidální krvácení, subdurální hematom a akutní myokarditida.¹² Vzhledem k dramatické akutní fázi a již popsaným možným maligním komplikacím je pacienty s podezřením na tako-tsubo syndrom nutné hospitalizovat na jednotce intenzivní péče. U nekomplikovaného průběhu dochází během několika týdnů k normalizaci funkce levé komory a dlouhodobá prognóza je srovnatelná s běžnou populací. Recidivy se uvádějí přibližně v 10 % případů.¹⁰ Léčba není dostatečně podpořena studiemi a jako taková neexistuje. U stabilních pacientů jsou podávány beta-blokátory se snahou o ovlivnění dynamické obstrukce výtokového traktu levé komory. Pokud není obstrukce vyjádřena, podávají se i inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Při rozsáhlé poruše kinetiky levé komory se doporučuje antikoagulační terapie a při srdečním selhávání i podávání diuretik.¹⁰ Dále je žádoucí podat anxiolytika či antidepresiva pacientům s anamnézou psychického stresového faktoru jakožto spouštěče onemocnění, se snahou snížit pravděpodobnost opakování kardiomyopatie v následujících letech.

Nemocniční úmrtnost pacientů s tako-tsubo syndromem je ve velkých studiích a registrech udávána kolem 3 %. Úmrtí je způsobeno refrakterním kardiogenním šokem nebo fibrilací komor a je spojeno s jeho akutní fází.⁴

V první kazuistice popisujeme typický případ pacientky, u níž byl tako-tsubo syndrom vyvolán dlouhodobě trvajícími stresem v zaměstnání, který byl v první fázi považován za infarkt myokardu. Po stanovení správné diagnózy a následné terapii došlo k úplnému uzdravení pacientky. Ve druhém případě se jednalo o polymorbidní pacientku, u které byl tako-tsubo syndrom diagnostikován po silném emocionálním stresu vyvolaném úmrtím blízké osoby. Zde byl provázen velmi vzácnou komplikací ruptury volné stěny levé komory. Rádi bychom zde poukázali na hodnoty natriuretických peptidů, které u obou pacientek predikovaly jejich prognózu. Setkali jsme se také s velmi vzácnou komplikací tako-tsubo kardiomyopatie, která se v literatuře vyskytuje pouze v jednotkách případů. V obou námi prezentovaných kazuistikách se jednalo o ženy po menopauze, což je typické pro tako-tsubo syndrom.

Závěr

Tako-tsubo kardiomyopatie je prozatím stále vzácné onemocnění srdce. Nicméně s ohledem na rozvoj kardiologie a zvyšující se povědomí o této nemoci počet pacientů s touto diagnózou postupně narůstá. Jeho příznaky jsou snadno zaměnitelné s akutním koronárním syndromem a je třeba na to pomýšlet při diferenciální diagnostice. Správná a brzká diagnóza je důležitá pro klinickou léčbu, zejména v rané fázi. Ačkoli od prvního popsaného případu uplynulo již více než 30 let, patofyziologie zůstává i nadále předmětem dalšího výzkumu. K objasnění jejich základních mechanismů jsou nezbytné další studie.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Auťori prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Literatura

- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032–2046.
- Hurst RT, Prasad A, Askew JW, et al., Takotsubo cardiomyopathy: a unique cardiomyopathy with variable ventricular morphology. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:641–649.
- Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H, et al., Left Ventricular Rupture Associated With Takotsubo Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2004;79:821–824.
- Al-Tkrit A, Mekaie A, Aneeb M, et al., Left Ventricular Free Wall Rupture in Broken-Heart Syndrome: A Fatal Complication. *Cureus* 2020;12:e11316.
- Tofield A. Hikaru Sato and Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016;37:2812.
- Izumi K, Tada S, Yamada T, A Case of Takotsubo Cardiomyopathy Complicated by Ventricular Septal Perforation. *Circ J* 2008;72:1540–1543.
- Agarwal S, Sanghvi Ch, Odo N, et al. Perioperative Takotsubo Cardiomyopathy: Implications for Anesthesiologist. *Ann Card Anaesth* 2019;22:309–315.
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, *Eur J Heart Fail* 2016;18:8–27.
- Sacha J, Maselko J, Wester A, et al., Left Ventricular Apical Rupture Caused by Takotsubo Cardiomyopathy – Comprehensive Pathological Heart Investigation. *Circ J* 2007;71:982–985.
- Kurisu S, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol* 2012;60:429–437.
- Medina de Chazal M, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1955–1971.
- Stöhlberger C, Finsterer J, Schneider B. Transient left ventricular dysfunction (tako-tsubo phenomenon): Findings and potential pathophysiological mechanisms. *Can J Cardiol* 2006;22:1063–1068.

Successful Repair of Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery (ALCAPA) using Pericardial Roll Graft: Case Report with Long-Term Follow-up

Dicky Fakhri^a, Putu Wisnu Arya Wardana^b, Abdurrahman Hadi^b,
Pribadi W. Busro^a, Poppy S. Roebiono^{c,d}, Eva M. Marwali^e

^a Pediatric and Congenital Heart Surgery Unit, National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

^b Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia

^c Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease Division, National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

^d Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

^e Pediatric Cardiac Intensive Care Unit, National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 28. 6. 2022

Accepted: 23. 7. 2022

Available online: 7. 12. 2022

Klíčová slova:

Anomální odstup levé koronární tepny z plicnice
Dlouhodobé sledování
Kazuistika
Vrozená srdeční vada

Keywords:

Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery
Case report
Congenital heart disease
Long-term follow-up

SOUHRN

Kontext: Anomální odstup levé věnčité tepny z plicnice (anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery, ALCAPA) je vzácná vrozená srdeční vada spojená se závažnými otázkami z hlediska diagnostiky, operativy i postoperační péče.

Popis případu: Popisujeme případ 16měsíčního pacienta, u kterého byla na našem pracovišti provedena chirurgická korekce ALCAPA. Pacient byl dopraven do nemocnice s těžkými symptomy srdečního selhání, jako jsou dušnost, kašel a neprospívání. Vyšetření prokázalo sníženou funkci levé komory a těžkou nedostatečnost mitrální chlopně v důsledku dilatace levé komory. V tomto případě nebyl nalezen kmen levé věnčité tepny, ale dvě ústí (r. interventricularis anterior a r. circumflexus na plicnici); koronární tepnu se nám podařilo zavřít pomocí 4mm záplaty z perikardu (pericardial roll extension). Výkon si nevyžádal použití žádného zařízení pro mechanickou podporu srdeční funkce. Dlouhodobé sledování pacienta (7 let) prokázalo, že pacient výkon přežil a jeho stav byl v Rossově klasifikačním systému srdečního selhání (Ross Heart Failure Classification) hodnocen stupněm I. Kontrolní echokardiografické vyšetření prokázalo zlepšení ejekční frakce levé komory a zmírnění nedostatečnosti mitrální chlopně.

Závěr: Chirurgická korekce anomálního odstupu levé koronární tepny z plicnice stále ještě představuje náročný výkon, je však vynikající možností, jak zlepšit pacientovu kvalitu života. Korekce s použitím záplaty (pericardial roll graft) by se mohla stát fakultativním výkonem při řešení této anomálie pro obnovení duálního systému koronárních tepen.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Background: Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) is a rare congenital heart defect that has serious challenges from diagnostic, surgical, to postoperative management.

Case description: We report a 16-month-old patient, who underwent ALCAPA repair in our center. This patient came to the hospital with severe heart failure symptoms such as shortness of breath, cough and failure to thrive. Decreased left ventricle function and severe mitral valve regurgitation due to left ventricle dilatation was found. In this case, the left main artery (LMA) was not found and there were two ostial of the left anterior descending artery and circumflex artery on the pulmonary artery; we managed the coronary artery transfer by using 4-mm pericardial roll extension. No mechanical assist device was needed. Long-term follow-up of the patient (7 years) showed that the patient survived and had a class I Ross Heart Failure Classification. Follow-up echocardiography revealed improvement of left ventricular ejection fraction and mitral valve regurgitation.

Conclusion: ALCAPA repair is still a challenging procedure but has an excellent opportunity to improve the quality of life of the patient. Pericardial roll graft could be an optional procedure for ALCAPA repair to restore the dual coronary artery system.

Address: Dicky Fakhri, MD, PhD, Pediatric and Congenital Heart Surgery Unit, National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta, Indonesia,
e-mail: difawi@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2022.084

Introduction

ALCAPA is a rare congenital anomaly that often causes myocardial ischemia and infarction within the first few weeks or months after birth, subsequently leading to left ventricular dysfunction, mitral valve insufficiency, and congestive heart failure.¹ Infant with ALCAPA are subject to acute myocardial ischemia because of a lack of well-developed collaterals and at high risk of death without surgical intervention. In this case report, we report the perioperative management of ALCAPA case with long-term follow-up result.

Case presentation

Clinical case

A 16-month-old patient underwent ALCAPA repair in our center. The body weight was 13 kg. The patient presented with severe heart failure symptoms such as shortness of breath, cough and failure to thrive. Preoperative ROSS Heart Failure Classification was class IV. On echocardiography examination, we found decreased ventricular function (left ventricular ejection fraction was 45%) and severe mitral valve regurgitation.

Surgical management

We used standard procedures, including induction of anesthesia, bi-caval cannulation, antegrade cardioplegia and mild hypothermia (32–34 °C). Cardioplegia was administered through cannulation in the aortic root with the addition of selective perfusion of the left coronary artery using an olive-tipped catheter after opening the pulmonary artery. Interestingly, the left main artery (LMA) was not found and there were two ostial of the left anterior descending artery and circumflex artery on the pulmonary artery. Since the direct implantation was not possible, the reimplantation of the left coronary artery was performed with the addition of a 4-mm pericardial roll as an interposition graft (Figs 1A, 1B). We used 7-0 nonabsorbable monofilament sutures to construct a 15 mm length of pericardial roll

over the Hegar dilator. The anastomoses were created using a continuous 7-0 nonabsorbable monofilament suture. The conduits were secured to the epicardium to relieve tension and prevent angulation. The cross-clamp time was 90 minutes and the cardiopulmonary bypass time was 192 minutes. The chest was closed without significant hemodynamic changes and transferred to the pediatric intensive care unit.

We found no major cardiac adverse event (MACE), such as malignant arrhythmia during post-operative care. The patient was extubated 48 hours after surgery. No mechanical-assisted device was used postoperatively. The ICU length of stay was 9 days and the patient was discharged on the day 19 after surgery.

The long-term result was evaluated. The ROSS Heart Failure Classification was class I. The patients also had no hospital re-admission history related to cardiac problems. Latest echocardiography data were collected and we found that mitral regurgitation was significantly improved postoperatively with better left ventricular ejection fraction (Fig. 1C).

Discussion

Various surgical methods are performed to increase the survival rate of ALCAPA patients. Earlier, ligation of the anomalous artery originating from the pulmonary artery was performed. However, this method causes complete dependence on the collateral circulation, resulting in a higher initial mortality rate than expected.² Currently, the success of ALCAPA repair surgery depends on the success of the dual coronary artery system. Several techniques, such as Takeuchi procedure or direct reimplantation of LCA are the procedure of choice to achieve the best vascularization.^{3,4} Several reports have confirmed that the direct reimplantation of the anomalous coronary into the ascending aorta has good early and late results.⁵ However, stenosis or total occlusion of the LCA occasionally can be seen after repair. Factors related to this complication are short-length of LCA, the origin of the LCA from the lateral

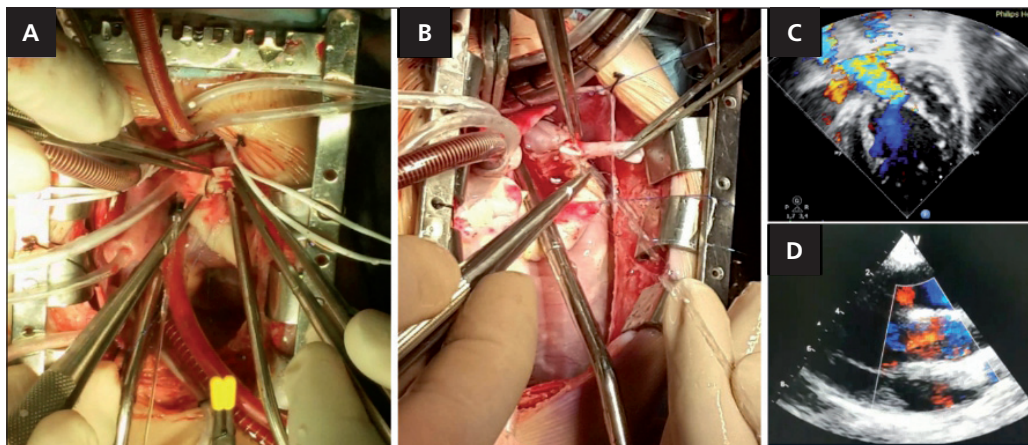


Fig. 1 – Coronary reimplantation to the aortic root using 4-mm pericardial roll (A and B); echocardiography prior to surgery (C) and at 6 years after operation (D) showed improvement of mitral valve regurgitation.

aspect of the PA, and compression by the repaired PA. In addition, the vicious circle of ischemia, LV distension, and increased PA pressure may play a role in stretching the re-implanted coronary artery.⁶

Direct reimplantation of LCA to the aortic root might not be possible and need an additional conduit to minimize the chance of a kinked artery, such as subclavian artery graft of PTFE graft.^{6,7} As we found in our case, the left main artery was unavailable and there were 2 ostia of left anterior descending and left circumflex artery. Mobilization of both the coronary artery to the aortic root was not possible. We used a 4-mm pericardial roll due to the absence of the left main artery. Post operatively, we found no ST-elevation changes and no increment of cardiac marker. We also found that long-term follow-up of the pericardial roll graft showed good flow patency. This method could be an optional procedure for ALCAPA repair.

Normalization of LV function occurs in ALCAPA patients, and some patients experience improvement within 1 month, 50% improvement in less than 1 year.⁸ A possible mechanism for restoration of cardiac function after the repair is myocyte hyperplasia in young patients. The potential for complete myocardial recovery after revascularization following chronic myocardial ischemia in this patient can be explained by the hibernation phenomenon.⁸ In our study, we found that all the patient who survived had class I ROSS Heart Failure Classification which means that the heart function was significantly improved after the surgery with improvement of heart contractility and regurgitation.

Conclusion

The success in the management of patients ALCAPA is a serious challenge of diagnostic, surgery techniques, cardioplegia techniques and postoperative treatment. The restoration of dual coronary artery system is the best option to achieve the best vascularization of myocardium. After long-term follow-up, all of the patients who survived showed significant improvement of heart function. Therefore, ALCAPA repair is still a challenging procedure but has a good opportunity to improve quality of life of the patient.

Conflict of interest

The authors declare that there is no competing interest regarding the manuscript.

Funding

The authors are responsible for the funding of the study without the involvement of grants, scholarships, or any other resource of funding.

Ethical statement

All patient parents / legal guardians in this study have understood and agreed to the use of patient personal data related to the writing of scientific articles.

Author contribution

DF was responsible for drafting, literature review, and editing of the manuscript. WA, AH, PB, PR and EM were responsible for literature review and editing. All authors have read and approved the final manuscript.

References

1. Lee AC, Foster E, Yeghiazarians Y. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: a case series and brief review. *Congenit Heart Dis* 2006;1:111–115.
2. Backer CL, Stout MJ, Zales VR, et al. Anomalous origin of the left coronary artery: a twenty-year review of surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1049–1058.
3. Rodriguez-Gonzalez M, Tirado AM, Hosseinpour R, de Soto JS. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: diagnoses and surgical results in 12 pediatric patients. *Tex Heart Inst J* 2015;42:350–356.
4. Takeuchi S, Imamura H, Katsumoto K, et al. New surgical method for repair of anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:7–11.
5. Ando M, Mee RBB, Duncan BW, et al. Creation of a dual-coronary system for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery utilizing the trapdoor flap method. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2002;22:576–581.
6. Guerrero RR, Wilkinson JL, Brizard CP. Reconstruction of left main coronary artery with subclavian artery free graft in an infant. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2005;27:927–929.
7. Davies JE, Singh G, Vardas PN. Modified Cabrol technique for the treatment of adult anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *The Cardiothoracic Surgeon* 2022;30:1–4.
8. Schwartz ML, Jonas RA, Colan SD. Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery: recovery of left ventricular function after dual coronary repair. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:547–553.



LEQVIO®

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

První a jediná siRNA terapie v léčbě dyslipidemií^{1,2}

Jediné hypolipidemikum s dávkováním **2× ročně**^{1,2*}

- Efektivní a dlouhodobé snížení LDL-C až o 55 %¹
- Příznivý bezpečnostní profil¹

**Inovativní
mechanismus
účinku**

* Po počáteční dávce je další dávka za 3 měsíce a další vždy po 6ti měsících.



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

Zkrácená informace • LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce • **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje inkisiranum natrium odpovídající inkisiranum 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemí (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietní opatření: v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inkisiranu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce: počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inkisiran podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inkisiranu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inkisiran lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. Pro udržení snížení LDL-C se doporučuje, aby byl inkisiran podán do 2 týdnů po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inkisiranu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inkisiran je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inkisiranu. **Interakce:** Inkisiran není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie *in vitro*, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inkisiran není inhibitorem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inkisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inkisiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inkisiranu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inkisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s píšťovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou a pevným krytem jehly. Obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/20/1494/001 **Datum registrace:** 9.12.2020 **Datum poslední revize textu SPC:** 24.03.2022 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

LITERATURA: 1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize 24.03.2022. 2. SUKL, www.sukl.cz.

C2205234883/05/2022

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

Acute occlusion of an anomalous left circumflex artery after aortic valve replacement

Branislav Bezák, Panagiotis Artemiou, Vladan Hudec, Ivo Gašparovič, Michal Hulman

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 10. 2. 2022

Přijat: 17. 2. 2022

Dostupný online: 21. 11. 2022

Klíčové slova: anomálna ľava circumflex artery, náhrada aortálnej chlopňe

Keywords: anomalous left circumflex artery, aortic valve replacement

A 55-year-old male patient with an anomalous left circumflex artery (LCX) from the right sinus of Valsalva underwent aortic valve replacement (AVR) with a St. Jude regent 21mm valve (Abbot Inc, St Paul, MN) and tricuspid valve annuloplasty with a CE 32 mm ring (Edwards Life-

sciences, Irvine, CA) (Fig. 1A, 1B). Postoperative coronary angiography showed an acute occluded LCX (Fig. 1C). The patient underwent successful percutaneous coronary intervention of the occluded LCX (Fig. 1D).

Anomalous LCX from the right sinus of Valsalva occurs infrequently; however, it can create a challenge during AVR. Technical considerations during surgery (avoid oversizing, sutureless valves, prophylactic coronary artery bypass grafting) reduce the risk of injury or compression of the anomalous LCX and prompt postoperative diagnostic coronary angiography in case of hemodynamic ischemia and stenting of the occluded artery could be the first line treatment in these patients.¹⁻³ A written informed consent was obtained from the patient to present these images.

Conflict of interest and funding

The authors declare no conflict of interest and no funding.

References

1. Cerillo AG, Haxhiademi D, Berti S, Solinas M. Sutureless aortic valve replacement: An easy and safe approach for patients with anomalous left circumflex coronary artery. *J Heart Valve Dis* 2016;25:145–148.
2. Yokoyama S, Takagi K, Mori R, Aoyagi S. Aortic valve replacement in patients with an anomalous left circumflex artery: Technical considerations. *J Card Surg* 2012;27:174–177.
3. Baldonado JJR, Greason KL, Crestanello JA, et al. Surgical aortic valve replacement in the setting of anomalous circumflex coronary artery. *Ann Thorac Surg* 2022;113:563–568.

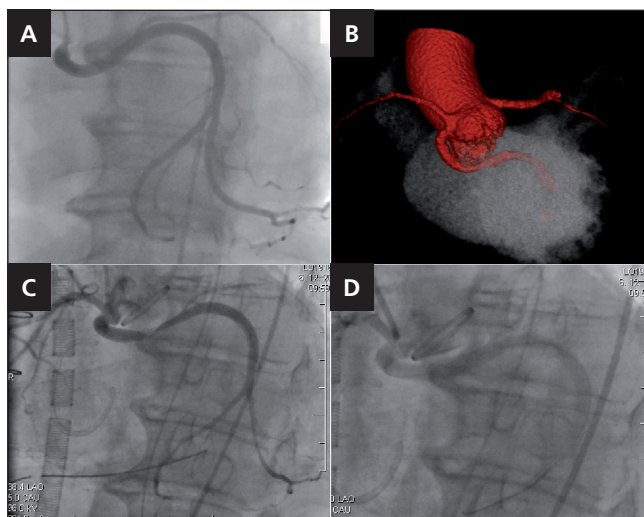


Fig. 1 – (A) Coronary angiography showing the anomalous left circumflex artery from the right sinus of Valsalva. **(B)** Cardiac computed tomography showing the anomalous left circumflex artery from the right sinus of Valsalva. **(C)** Postoperative coronary angiography showing the acute occluded left circumflex artery. **(D)** Postoperative coronary angiography after successful percutaneous coronary intervention of the occluded left circumflex artery.

Address: MUDr. Panagiotis Artemiou, PhD., Medical Faculty of the Comenius University, Clinic of Cardiac Surgery, National Institute of Cardiovascular Diseases, Pod Krásnou hôrkou 1, 831 01 Bratislava, Slovakia, e-mail: panayiotisartemiou@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2022.009



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Osobnosti

Ze života společnosti

Aktuální informace

Z kongresů, konferencí, sympozií

Zprávy o knize

Abstrakta odborných akcí

Zemřel prof. MUDr. Karel Zeman, CSc.



V pondělí 10. 10. 2022 náhle a nečekaně zemřel významný brněnský kardiolog, pedagog, skvělý člověk a hlavně nestor I. interní kardioangiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně.

Narodil se 17. května 1937 nedaleko Brna ve Šlapanicích. Ovlivněn rodinným prostředím, otcem, který pracoval jako dentista, a strýcem, který externě přednášel na LF, bylo jeho snem studovat medicínu. V roce 1957 nastoupil do 1. ročníku na lékařskou fakultu, tehdy Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Brně a promoval v roce 1963. Po ukončení vojenské služby nastoupil na interní oddělení nemocnice v Kyjově. Od roku 1968 až do konce svého života pracoval na I. interní, nyní kardioangiologické klinice LF MU ve FN u sv. Anny v Brně. Jeho hlavním zájmem byla medicína, neustále se vzdělával a získával nové zkušenosti v oblasti akutního koronárního syndromu, arytmologií, elektrofyziologii převodního srdečního systému a v posledních letech výzkumu aterosklerózy.

Atestaci z vnitřního lékařství I. a II. stupně složil v letech 1967 a 1971, kardiologickou atestaci v roce 1977. Kandidátskou disertační práci „Invasivní elektrofyziologické vyšetřování síňokomorového uzlu a jeho ovlivnění řízenou elektrostimulací a farmakou“ obhájil v roce 1986. V devadesátých letech obhájil habilitační práci a řádným

profesorem pro obor vnitřní lékařství na LF MU byl jmenován v roce 1995.

Na I. interní klinice v roce 1969 byl iniciátorem budování koronární jednotky, jedné z prvních v ČSR, v roce 1970 se podílel na založení trvalé kardiostimulace a pracoviště pro invazivní elektrofyziologické vyšetřování srdce. V roce 1976 byl jmenován ordinářem pro kardiologii a krajským kardiologem Jihomoravského kraje. Od roku 1986 byl pověřen vedením koronární jednotky.

Vědecká a publikační činnost byla zaměřena na kardiologii, intenzivní péči o nemocné s akutním koronárním syndromem, dočasnou a trvalou kardiostimulaci, neinvazivní a invazivní diagnostiku poruch převodního srdečního systému, léčbu srdečních arytmií a vysokého krevního tlaku. Zaváděl nové katetrizační a léčebné metody u srdečního infarktu a poruch srdečního rytmu. Jako první provedl v roce 1973 v Brně punkci jugulární žíly, která byla od té doby používána pro dočasnou srdeční stimulaci, odběr krve a urgentní medikamentózní léčbu, hemodynamické monitorování krevního tlaku a srdečního výdeje.

Je autorem monografie „Koronární syndrom a jeho intenzivní péče“ pro lékaře a sestry, dále monografie pro lékaře „Poruchy srdečního rytmu v intenzivní péči“. Podílel se aktivně na monografii „Kardiologie“ prof. Štejfly.

Publikoval více než 150 prací, v 65 je prvním autorem. Za původní práci „Vyšetření atrioventrikulárního převodního srdečního systému síňovou stimulací“, kde byl uveden jako první autor, získal se spolupracovníky v roce 1976 cenu roku Českého literárního fondu – sekce pro vědeckou a odbornou literaturu.

Byl členem řady odborných společností, čestným členem ČKS, emeritním profesorem LF MU a v roce 2019 oceněn děkanem LF za celoživotní práci pro LF.

Profesor Karel Zeman byl až do své náhlé smrti oporou kliniky, aktivně se podílel na výuce a zkoušení mediků. V osobě profesora Zemana ztrácí kardiologická i univerzitní obec obětavého lékaře, vědce, učitele, a hlavně kamaráda a přítele.

Milý Karle, za vše, co jsi vykonal, Ti děkujeme a budeme na Tebe stále s vděčností vzpomínat.

Za všechny pracovníky I. interní kardioangiologické kliniky LF MU a FN USA se loučí,

Lenka Špinarová a Jiří Vítovec



Zemřel profesor MUDr. Zbyněk Píša, CSc.



Česká kardiologická společnost se smutkem přijala zprávu, že nás 19. října 2022 ve věku nedožitých 99 let opustil pan profesor MUDr. Zbyněk Píša, CSc.

Profesor Zbyněk Píša se narodil 3. 2. 1924, promoval na Fakultě lékařství Karlovy univerzity v Praze v roce 1950, deset let pak pracoval v Ústavu pro choroby oběhu krevního (ÚCHOK) a Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) Praha. Jeho hlavním profesionálním zaměřením byla nejprve klinická fyziologie, zabýval se experimentálně problematikou infarktu myokardu. V letech 1961–1962 absolvoval studijní pobyt na Pneumoconiosis Research Unit ve Walesu u profesora Archieho Cochraneho, zakladatele „evidence based medicine“. Tato stáž mu poskytla nezbytnou metodologii a navedla ho na velmi úspěšnou dráhu epidemiologie, prevence a rozsáhlých klinických studií. Postupně z něj pak vyrostla mimořádná osobnost světové kardiologie, což si dovoluji doložit citací z materiálů University of Minnesota, Heart Attack Prevention, kde byl uveřejněn v roce 2002 rozhovor, který s panem profesorem Píšou vedl Henry Blackburn:

„Zbynek Píša is a clinical physiologist and pioneer cardiovascular disease (CVD) epidemiologist who for years headed Chronic Diseases in the World Health Organization (WHO) European Office in Copenhagen. There he supervised the Myocardial Infarction Registers and later directed the WHO CVD Unit in Geneva from which he co-ordinated the international MONICA surveillance study.“

Od roku 1964 totiž téměř dvacet let působil ve vysokých funkcích ve Světové zdravotnické organizaci (WHO)

nejprve v Kodani a poté v Ženevě. Jako jeden z hlavních organizátorů realizoval řadu významných projektů WHO, nejen v oblasti zřizování koronárních jednotek, akutní péče o pacienty s infarktem myokardu a jejich rychlé rehabilitace, ale v neposlední řadě také prevence (The North Karelia Project). Jak to v epidemiologii bývá, řada těchto programů úspěšně končila až po jeho odchodu z WHO (MONICA Project).

Po návratu do Československa v roce 1983 pracoval opět v IKEM Praha v oblasti preventivní kardiologie až do roku 1994, kdy odešel do důchodu. Při dnešním pohledu na kardiovaskulární problematiku je pozoruhodné, že to byl právě pan profesor Píša, který nejprve realizoval projekt registru akutních infarktů myokardu a na něj pak navázal projektem MONICA. V rozhovoru s Henry Blackburnem v roce 2002 hodnotil vznik projektu MONICA takto:

„MONICA was started by the Conference of '78. The Decline Conference in Bethesda. I am convinced that we could never have started MONICA if we would not have had experience with the myocardial infarction registers. Of course, MONICA was the major contribution of WHO in that it lasted for 10 years and so many people were involved in it. And there were clinicians and they learned the epidemiological methods and they saw how you have to adhere to the protocol, which was agreed and approved, to compare the international data. This means [that] epidemiological thinking in the heads of clinicians became really foremost.“

Když si uvědomíme, že toto všechno tedy začalo s registry infarktu myokardu v 60. letech, je až neuvěřitelné, jakým vizionářem profesor Píša byl. Stal se tak mimořádnou osobností, která skvěle reprezentovala Československo na poli světové kardiologie a jeho práce zanechala trvalou stopu v oblasti preventivní kardiologie. Jeho syn, profesor Pavel Píša působí 40 let v oblasti klinické a experimentální onkologie na Karolině ve Stockholmu. Sám vyjádřil názor, že pohledem zpátky prostředí a atmosféra někdejšího ÚCHOK v Praze byly výjimečné pro mladé, ambiciózní lékaře, kterým daly nejen vědecké základy, ale i vize přesahující obzory jejich profesionální kariéry. Tímto ÚCHOK vychoval celou řadu předních klinických osobností celosvětového dosahu.

Čest památce velikána naší kardiologie – profesora MUDr. Zbyňka Píši, CSc.

*Za výbor ČKS a celou kardiologickou společnost se loučí,
Michael Aschermann*

Docent MUDr. Ivan Málek, CSc., oslaví životní jubileum



Pan docent Ivan Málek oslaví 15. 12. osmdesáté narozeniny! Ten, kdo má možnost se s ním potkávat, by tomuto oznámení jistě nechtěl uvěřit – Ivan je stále ve formě, práce je pro něj trvale potěšením. Promoval na 1. LF UK v Praze v roce 1966, do pražského IKEM nastoupil v roce 1972 a kromě stipendijního pobytu Světové zdravotnické organizace (WHO) na Univerzitě v Göteborgu v letech 1975–1976 je IKEM věrný až do dnešní doby. Absolvoval atestaci I. i II. stupně z interního lékařství, pak i z kardiologie (1981), mezitím stihl obhájit kandidaturu (1976) a v roce 2001 byl habilitován. Po návratu ze Švédska se v IKEM stal nejprve vědeckým pracovníkem oddělení akutní kardiologie (1976–1988), poté vedoucím lůžkového oddělení Kliniky kardiologie IKEM (1988–2005) a od roku 1997 byl také vedoucím oddělení transplantace nitrohrudních orgánů (nyní oddělení srdečního selhání), na tomto pracovišti působí do dnešní doby jako konzultant. Hlavních okruhů jeho vědeckých zájmů bylo postupně několik: hemodynamika a plicní funkce u akutního infarktu myokardu, studie o ochraně myokardu při ischemii a reperfuzi, zhodnocení beta-blokátoru v sekundární prevenci infarktu, dále pak diagnostika a léčba myokarditidy a také problémy pokročilého srdečního selhání včetně transplantace srdce.

V rámci této činnosti byl řešitelem 12 výzkumných úkolů ministerstva zdravotnictví a grantů International Grant Agency (IGA), spoluřešitelem výzkumného záměru (VZ) IKEM. Jako autor publikoval více než 100 původních sdělení ve formě publikací, přednášek s abstraktem či posterů. Je autorem monografie „Transplantace srdce. Pohled kardiologa“, dále také řady kapitol v monografiích a přehledových sdělení v kardiologickém tisku.

Mnoho let je také oblíbeným pedagogem jak v IKEM, kde je školitelem vědeckých aspirantů, tak v Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, kde se podílí na doškolování kardiologů a internistů v problematice srdečního selhání a transplantace srdce, na 3. LF UK pak působí jako externí učitel. Je samozřejmě členem České kardiologické společnosti, dnes již členem čestným, v letech 1996–1999 byl i členem výboru ČKS. V současné době působí ještě ve výboru Asociace srdečního selhání ČKS, podílel se na tvorbě české verze guidelines pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání. Jeho dlouholetá práce v oblasti srdečních transplantací je velmi známá a je také čestným členem Společnosti pro orgánové transplantace ČLS JEP.

Ivan Málek byl vždy příjemným a vtipným společníkem, v odborných diskusích byl vždy korektním partnerem s obdivuhodnou pamětí a noblesou. Kromě vážné hudby, kterou má rád, se v mládí se věnoval řadě sportů: volejbalu, fotbalu a tenisu, vše sleduje se zájmem již více pasivně dodnes. S velkou rodinou – manželkou, paní docentkou Janou, syny Filipem (dnes profesorem kardiologie) a Danielem (žurnalistou) má v dnešní době oblíbené především výlety a turistiku na milované Vysočině, kam ho často provází i jeho pět vnuků.

Milý Ivane, dovoluji Ti, abych Ti za sebe i za výbor České kardiologické společnosti poděkoval za ohromný kus práce, kterou jsi s radostí a velkým nasazením věnoval naší kardiologii. Věnoval jsi ji především těm všem nemocným, kteří Ti chodí poděkovat po provedené transplantaci srdce. Asi nemáš spočítané všechny indikace, ale v tomto programu jsi v České republice zanechal nesmazatelnou stopu. Ať jsi zdravý a můžeme Tě dále potkávat na našich sjezdech a odborných akcích.

*Srdečně,
Michael Aschermann*



Profesor MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC, slaví 65. narozeniny



Foto: Jiří Kořátko

V listopadu letošního roku oslavil pětadesátiny profesor Josef Kautzner, přednosta Kardiocentra IKEM a Kliniky kardiologie IKEM v Praze. Poznali jsme se v roce 1976 jako studenti tzv. nultého ročníku – ten tvořili nepřijetí studenti na medicínu, kteří dostali šanci si to odpracovat jako pomocné síly na různých klinikách fakulty, jednou týdně se zúčastňovali odborných seminářů a vrcholem pro některé byla poté návštěva hospody, kde se vše diskutovalo. Ta hospoda byla „čtyřka“ na rohu Lípové a Kateřinské a neřeklo se jí jinak než Uterus. Pro nás to vrchol byl a oba s Pepou jsme tam pravidelně chodili. Zajímavostí je, že oba jsme původně medicínu dělat nechtěli a až rázný zásah našich rázných otců způsobil, že z Pepy nebyl akademický malíř a ze mě muzikant. Během studií v různých paralelkách jsme se setkávali hlavně na vojenské přípravě a zejména praktické ukázky vojenské disciplíny před publikem ze sousední venerologické kliniky byly nezapomenutelné.

Po promoci nastoupil Pepa (já mu nikdy jinak neříkal) na dva roky do Odborného léčebného ústavu tuberkulózy a respiračních nemocí Na Pleši a poté v roce 1985 přešel na II. interní kliniku VFN v Praze. Tady naštěstí poznal kardiologii, doktora Munclingeru a kouzlo intervenčních metod. Začal studovat plicní hypertenzi, věnoval se invazivnímu vyšetřování chlopenních vad a koronárního řečiště. Atestace z interního lékařství I. a II. stupně získal v letech 1987, resp. 1991. Počátkem 90. let začali s Dr. Munclingerem sériově testovat antiarytmika u pacientů s komorovými tachykardiemi po infarktu myokardu. Tak se poprvé setkal s elektrofysiologií. V letech 1992–1994 absolvoval stáž

v St. George's Hospital v Londýně a v St. Luke's Episcopal Hospital v Houstonu, které definitivně určily jeho budoucí profesní zaměření – intervenční léčba srdečních arytmií. Během dalšího již dvouletého pobytu v Londýně zdokonalil svoje zkušenosti s katetrizačními ablacemi arytmií a takto vybaven nastoupil v roce 1996 do IKEM. Toto pracoviště bylo tehdy jedno ze tří, kde se katetrizační ablace arytmií začaly provádět u dospělých. Po 13 letech se tedy naše cesty opět prořaly v IKEM, kam jsem já nastoupil po promoci. Ačkoliv jsme pracovali na jedné klinice, setkávali jsme se pouze krátce na ranních hlášeníh, poněvadž jsme oba trávili většinu času na katetrizačních sálech. Situace se změnila v roce 2001, kdy se Pepa stal po úspěšném konkursu přednostou Kliniky kardiologie IKEM a mě si vybral jako svého zástupce. Ačkoliv profesor Kautzner je zosobněním nikdy nespící sopky, která místo lávy chrlí nápady a podněty k práci, vydrželo nám to 21 let.

Pepa se od začátku práce v IKEM věnoval zejména problematice srdeční elektrofysiologie a s tím související intervenční a přístrojové léčby arytmií. Spolu s profesorem Tábořským byli první lékaři, kteří v ČR implantovali v roce 1999 přístroj pro resynchronizační léčbu srdečního selhání. V roce 2000 použil poprvé elektroanatomický mapovací systém a začal se zabývat ablacemi komorových arytmií. O tři roky později zavedl u nás intrakardiální echokardiografii a naše pracoviště je v tomto ohledu jedním z předních center v Evropě. Později se stal expertem v použití elektromechanické robotické navigace. V roce 1998 získal titul CSc. za disertační práci o neinvazivních technikách pro rizikovou stratifikaci po infarktu myokardu (IM) a v roce 2001 obhájil habilitační práci Klinické aspekty stratifikace rizika maligních arytmií po IM. V roce 2001 byl jmenován přednostou Kliniky kardiologie IKEM a během 20 let se mu podařilo vybudovat moderní a respektované pracoviště s evropskou úrovní výsledků a kvality péče. V roce 2005 byl jmenován profesorem vnitřního lékařství na 1. lékařské fakultě UK v Praze a v roce 2021 přednostou Kardiocentra IKEM.

Čeho si na profesoru Kautznerovi velmi cením, je jeho vytříbený klinický cit a nevyčerpatelná chuť předávat svoje bohaté zkušenosti nabyté neuvěřitelnou pílí všem, kteří mu chtějí naslouchat. To mezi takovými odborníky není běžné. Důkazem je jeho pedagogická činnost s mimořádně širokým záběrem – dlouhá léta působil jako lektor na interní klinice VFN, přednáší v IPVZ na předatestačních kurzech a seminářích, pro studenty zdravotnické techniky v Liberci, dovedl k úspěšné obhajobě Ph.D. osm doktorandů, přednáší na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci, působí jako konzultant v ÚVN v Praze, v nemocnici v Olomouci a Třinci, přednáší v nejrozličnějších edukačních programech EHRA i pro fellows celé řady mezinárodních firem vyvíjejících zdravotnickou techniku. Od roku 2006 je hlavním organizátorem Roadshow KK IKEM, což jsou výjezdní semináře pro nemocnice spolupracující s IKEM, a od roku 2017 je hlavním organizátorem Kardio-

akademie IKEM, což jsou sobotní výukové semináře s tématy z celé kardiologie. Mezi jeho nejvýznamnější mezinárodní edukační aktivity patří organizace workshopů o katetrizačních ablacích s živými přenosy, které pořádá každoročně od roku 1998 až do současnosti, nyní pod názvem Prague Rhythm. Po 25 letech patří tento workshop k jedné z nejvýznamnějších akcí tohoto druhu na světě, a díky účasti předních osobností světové arytmiologie tak přispěl k výchově mnoha odborníků z řady zemí.

Profesor Kautzner patří mezi hlavní postavy bouřlivého rozvoje arytmiologie a zejména katetrizační léčby srdečních arytmí v České republice v posledním čtvrtstoletí. Není tak divu, že se z něj stal i mezinárodně uznávaný odborník v tomto oboru, což se odráží i v jeho aktivitách v Evropské kardiologické společnosti (ESC), Evropské asociaci srdečního rytmu (EHRA) i v americké Heart Rhythm Society. Byl jedno období členem výboru ESC, členem edukačního výboru a výboru pro regulační záležitosti a několik let členem programového výboru kongresu ESC. Podobně byl členem výboru EHRA, opakovaně členem programového výboru kongresů Europace a jednou prezidentem kongresu konaného v Praze. Dodnes pracuje jako hodnotitel abstrakt pro všechny tři uvedené odborné společnosti. Je držitelem titulu Fellow of the European Society of Cardiology (FESC) a čestným členem několika evropských národních asociací srdečního rytmu. Obdivuhodná je i jeho publikační a výzkumná aktivita. Je autorem 347 recenzovaných článků, 100 přehledových článků (24 984 citací dle Web of Science databáze; H index 65), 7 monografií, 55 kapitol v knihách a celé řady editorialů a kapitol v odborné literatuře. Je recenzentem a členem redakční rady v řadě českých i světových prestižních perio-

dik. Byl hlavním řešitelem osmi dokončených grantových projektů a v současné době působí jako hlavní řešitel či spoluřešitel v dalších domácích i zahraničních výzkumných projektech. Od roku 2001 je členem vědecké rady IKEM, které pět let předsedal a od roku 2019 je členem vědecké rady Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Profesor Kautzner je jedním z hlavních pořadatelů velké učebnice Kardiologie, referenčního díla v této odbornosti, která vyšla v tištěné i elektronické podobě. Protože znám jeho smysl a cit pro racionální preciznost, přivítal jsem naši společnou práci na monografii Akutní kardiologie, která má za sebou již tři vydání.

Popsaná aktivita profesora Kautznera hraničí až s nadpozemskými schopnostmi, ale profesor si rád poslechne klasickou hudbu, potěší ho krásný obraz, rozumí humoru, má rád dobré jídlo, dobré víno, rád si zatančí a to jsou veskrze pozemské slasti. Je také vášnivým fotografem. Se svojí ženou lékařkou vychoval syna a dceru; syn je výborný ortoped a dcera zosobnila otcovy umělecké sny, vystudovala konzervatoř a věnuje se hře na housle a pedagogické činnosti. Nyní všichni sdílí radost ze čtyř vnučků.

Milý Pepo, rád bych Ti touto cestou srdečně popřál za sebe i všechny spolupracovníky z Kliniky kardiologie IKEM k Tvému významnému životnímu jubileu nadále pevné zdraví, mnoho let spokojeného a produktivního života, pokračující elán a radost z rodiny a vyjádřil velké díky za Tvoji práci a odevzdání ve prospěch české i mezinárodní kardiologie i všech Tvých pacientů.

Jiří Kettner

Profesor MUDr. Josef Kautzner, CSc., slaví životní jubileum

9. listopadu oslavil 65. narozeniny pan profesor Josef Kautzner, dlouholetý člen České kardiologické společnosti, opakovaně člen výboru ČKS. Profesionální i životní pouť sepsal velmi podrobně jeho kamarád a spolupracovník doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc. (viz výše).

Za výbor ČKS a jistě i za celou kardiologickou obec se ke gratulaci připojujeme. Co ještě dodat? Domnívám se, že je to především celoživotní láska ke kardiologii, která přivedla Pepu Kautznera na špičku mezi kardiology jak v České republice, tak i na úrovni evropské, což je vzhledem k ohromné mezinárodní konkurenci mimořádný úspěch celé české kardiologie. Na základě jeho vysokých profesionálních kvalit především v oblasti arytmiologie se prof. Kautznerovi podařilo získat prestižní postavení v Evropské kardiologické společnosti – stal se členem výboru ESC, což se z České republiky v posledních třiceti letech podařilo

pouze čtyřem českým kardiologům. Stejně tak mimořádná je organizace workshopů Prague Rhythm, které oslaví v příštím roce čtvrt století existence, patří v této oblasti mezi vysoce ceněné akce, na které do Prahy přijíždí pravidelně světová špička arytmiologie. Publikační a edukační činnost pana profesora je obdivuhodná a je výborné, že v nich stále velmi čile pokračuje.

Milý Pepo, vážený pane profesore, přejeme tedy dobré zdraví, stále neutuchající chuť přispívat k účtům pro českou kardiologii jak doma, tak po světě, ať Tě stále potkáváme v plné síle a užíváme si Tvého velkého ducha vědění.

Srdečně,

Michael Aschermann

Určení tíže patologického stresu metodou Elecsys® GDF -15⁹

Pro stratifikaci rizika a optimální léčbu kardiovaskulárních onemocnění

Akutní koronární syndrom (AKS)

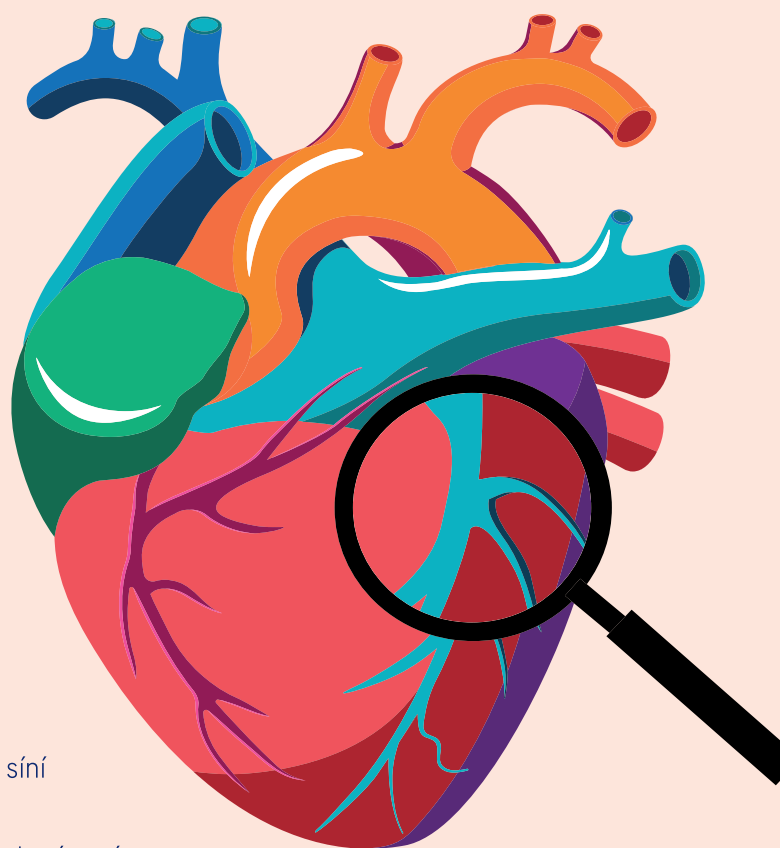
- GDF-15 je nezávislý prognostický marker pro predikci všech příčin úmrtí a reinfarktů u pacientů s AKS.¹⁻⁴
- Společně s markerem TnT-hs pomáhá odhalit pacienty s non-STEMI, kteří mohou profitovat z časně revaskularizace a intenzivnější terapie.⁵

Chronické srdeční selhání

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

Krvácivé stavy u fibrilace síní

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



Reagenční souprava Elecsys® GDF -15 je diagnostický zdravotnický prostředek *in vitro*. Test je určen pro imunochemické kvantitativní stanovení růstového diferenciačního faktoru-15 (GDF - 15) v lidském séru a plazmě. Test lze použít při stratifikaci rizika u pacientů s akutním koronárním syndromem nebo chronickým srdečním selháváním a při predikci rizika závažného krvácení u pacientů s fibrilací síní. Výsledek testu je nutné vždy interpretovat v kontextu klinického stavu a anamnézy pacienta. Imunostanovení se provádí metodou elektrochemiluminiscence na automatických analyzátoch cobas e. Měřicí rozsah 400-20 000 pg/ml. Určeno k použití odborníky ve zdravotnictví.⁹ Pro více informací čtěte prosím potřebné metodické listy, návod k použití příslušného analyzátoru a jednotlivé aplikační listy, které najdete na go.roche.com/Navody.

1. Wollert, K.C. et al. (2007). Circulation 115, 962-971. 2. Wollert, K.C. et al. (2007). Circulation 116, 1540-1548. 3. Damman P. et al. (2014). Int J Cardiol 172, 356-363. 4. Bonaca, M.P. et al. (2011). Arterioscler Thromb Vasc Biol 31, 203-210. 5. Mendez Fernandez, A.B., et al. (2020). ESC Heart Failure, 7(5), 2223-2229. 6. Wallentin, L., et al. (2014). Circulation 130, 1847-1858. 7. O'Brien, E.C. et al. (2015). Eur Heart J 36, 3258-3264. 8. Hijazi, Z., et al. (2016). Lancet 387, 2302-2311. 9. Metodický list Elecsys GDF-15 2021-11, V 4.0

COBAS® a ELECSYS® jsou ochranné známky společností Roche.

© 2022 Roche

ROCHE s.r.o. Diagnostická divize
Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5
Více informací najdete na roche-diagnostics.cz.

cobas®

Praktické aspekty rizikové stratifikace vybraných srdečních onemocnění pomocí biomarkeru growth differentiation factor 15

Martin Hutyra, Jiří Pařenica, Štěpán Havránek

Úvod

Growth differentiation factor 15 (GDF-15) je cytokin náležící do skupiny transformujících růstových faktorů, k jehož zvýšenému vyplavování dochází v důsledku tkáňového poškození, apoptózy, oxidačního stresu, ischemie nebo zánětlivé odpovědi v různých tkáních včetně myokardu. Fyziologicky jeho koncentrace vzrůstají v těhotenství a ve vyšším věku.¹

Zvýšené hodnoty GDF-15 mohou korelovat s renální insuficiencí, dále s diabetes mellitus, anémií nebo nádorovým onemocněním.²

Fyziologický efekt molekuly GDF-15 může být protizánětlivý, kardioprotektivní – zpomalením aterosklerózy, hypertrofie myokardu a redukcí ischemicko-reperuzního poškození.³

GDF-15 je biomarker s prokázanou schopností predikce zhoršené prognózy u některých srdečních onemocnění, zejména u pacientů se srdečním selháním nebo akutním koronárním syndromem.

Na základě stanovení GDF-15 lze predikovat prognózu některých kardiovaskulárních onemocnění, a to nezávisle na tradičních klinických rizikových faktorech, a výsledky GDF-15 přinášejí aditivní hodnotu k již rutinně používaným kardiomarkerům (srdeční troponiny, natriuretické peptidy, C-reaktivní protein).⁴⁻⁶

Zároveň je zvýšená hodnota GDF-15 silným prediktorem rizika krvácení.⁷

Stratifikace rizika u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS)

Zvýšené hodnoty GDF-15 jsou spojeny s vysokou mortalitou jak u pacientů s AKS s elevací úseku ST (STE), tak i u jedinců s AKS bez elevací úseku ST (NSTE).

Vyšší hodnoty GDF-15 identifikují pacienty s NSTE-AKS, kteří jsou ve zvýšeném riziku rekurentního infarktu a krvácivých komplikací.

Zařazení hodnoty GDF-15 do upraveného skórovacího systému GRACE zlepšuje predikci šestiměsíční mortality a nefatálního infarktu myokardu u pacientů s NSTE-AKS. Hodnoty GDF-15 u pacientů s NSTE-AKS při přijetí do nemocnice předpovídají, kteří pacienti budou nejvíce profitovat z časné invazivní léčby ve srovnání s neinvazivní léčbou.⁸⁻¹²

U pacientů po proběhlém infarktu myokardu je také prokázána schopnost GDF-15 stratifikovat pacienty s vyšším rizikem krvácení.^{13,14}

Stratifikace rizika u pacientů se srdečním selháním

Zvýšené hodnoty GDF-15 jsou asociovány s vyšší mortalitou u pacientů s chronickým srdečním selháním.

GDF-15 je významný a na hodnotě natriuretických peptidů, třídě NYHA a ejekční frakci levé komory nezávislý biomarker pro identifikaci pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří mají horší prognózu. Koncentrace GDF-15 v plazmě nejsou významným způsobem ovlivněny, na rozdíl od jiných markerů, výskytem fibrilace síní.

GDF-15 stanovený u pacientů v kardiogenním šoku koreluje se systémovou hypoperfuzí, dysfunkcí orgánů a zvýšeným rizikem úmrtí.¹⁵⁻¹⁸

Stratifikace rizika u pacientů s fibrilací síní

Podobně i u pacientů s fibrilací síní je GDF-15 nezávislým prediktorem krvácivých komplikací a bylo verifikováno jeho použití v roli biomarkeru ve skórovacím schématu lépe predikujícím individuální riziko krvácení při léčbě perorálními antikoagulanty.

Stanovení GDF-15 je součástí nově vytvořeného „skóre ABC rizika krvácení“, které oproti rutinně užívaným skórovacím systémům (včetně HAS-BLED) významně zlepšuje predikci krvácení u pacientů s fibrilací síní. Přínos nového skórovacího systému je zejména v lepším odhadu nízkorizikových pacientů. Proto výsledek stanovení GDF-15 může být cennou pomůckou při rozhodování o strategii vedení antikoagulační terapie v rámci profylaxe systémové embolie s ohledem na riziko krvácivých komplikací.¹⁹

GDF-15 je součástí i tzv. ABC death skóre, kdy ve spojení s jinými markery je schopné predikovat riziko úmrtí u pacientů s fibrilací síní. Zde je jeho klinický význam spíše malý.²⁰

Interpretace výsledku stanovení GDF-15

Výsledek stanovení GDF-15 musí být interpretován vždy v kontextu s anamnestickými údaji, klinickým vyšetřením, terapeutickou taktikou a ostatními nálezy (např. zobrazovací metody, laboratorní nálezy, přidružené komplikace a nežádoucí účinky léčby).

Měřicí rozsah komerčně dostupného laboratorního testu je udáván v rozmezí 40020 000 ng/l. Hodnoty pod mezí detekce se vykazují jako < 400 ng/l. Hodnoty nad měřicím



rozsahem se vykazují jako > 20 000 ng/l (nebo až 100 000 ng/l při pětinasobném naředění krevního vzorku).

Za normální hodnotu GDF-15 jsou považovány hodnoty nižší než 1 200 ng/l.

U pacientů s **AKS** (STE i NSTE) jsou hodnoty 1 200–1 800 ng/ml spojeny se středním rizikem zhoršení prognózy, hodnoty vyšší než 1 800 ng/l jsou spojeny s vysokým rizikem zhoršení prognózy (zejména úmrtí, částečně i rekurence infarktu myokardu a srdeční selhání). Hodnoty GDF-15 vyšší než 1 800 ng/ml vstupně a po jednom měsíci jsou spojeny s rizikem krvácivých komplikací.

U pacientů s **chronickým srdečním selháním** hodnoty GDF-15 vyšší než 2 300 ng/l predikují horší prognózu.

U pacientů v **kardiogenním šoku** hodnoty GDF-15 vyšší než 7 000 ng/l stanovené přibližně 12 h od přijetí představují silný prediktor mortality.

U pacientů s **fibrilací síní** je v rámci stanovení krvácivých komplikací online dostupný kalkulátor skóre ABC <https://www.ucr.uu.se/en/services/abc-risk-calculators>. Obecně hodnoty 1 200–1 800 ng/l představují středně zvýšené riziko krvácení, hodnoty vyšší než 1 800 ng/l představují výrazně zvýšené riziko krvácení.

Limitace použití GDF-15 v běžné praxi

V rámci Sazebníku výkonů lze stanovení GDF-15 vykázat v rámci diagnózy I 48 (fibrilace a flutter síní), I 50 (selhání srdce), I 20 (nestabilní angina pectoris) a I 21 (infarkt myokardu).

Omezení četnosti stanovení GDF-15 je v současnosti definováno 1/1 den, 2/1 čtvrtletí, 4/1 rok.

Klinické využití biomarkeru GDF-15 v kardiologii je nadále intenzivně studováno. GDF-15 je zmíněn v doporučeních Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní, jeho paušální použití však není doporučeno. Bude třeba dalších studií, které prokáží, v jaké klinické situaci má stanovení GDF-15 přínos pro léčbu a prognózu pacienta.

*Prof. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D. FESC,
I. interní klinika – kardiologická,
Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc,
e-mail: martin.hutýra@fnol.cz*

Literatura

- Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol* 2018;9:1712.
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem* 2017;63:140–151.
- Wang D, Day EA, Townsend LK, et al. GDF15: Emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:592–607.
- Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010;122:1387–1395.
- Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-

- elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:962–971.
- Sluka M, Hutýra M, Nykl R, et al. Risk stratification using growth differentiation factor 15 in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2022 Apr 12. doi: 10.5507/bp.2022.017. Epub ahead of print.
- Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;130:1847–1858.
- Kempf T, Björklund E, Olofsson S, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2858–2865.
- Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al. Early invasive versus noninvasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388:1903–1911.
- Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:962–971.
- Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293–303.
- Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2013;59:1497–1505.
- Hagström E, James SK, Bertilsson M, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 2016;37:1325–1333.
- Lindholm D, Hagström E, James SK, et al. Growth Differentiation Factor 15 at 1 Month After an Acute Coronary Syndrome Is Associated With Increased Risk of Major Bleeding. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005580.
- Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010;122:1387–1395.
- Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1054–1060.
- Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *J Clin Med* 2020;9:1130.
- Mendez Fernandez, Ana Belen, et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure* 2020;7:2223–2229.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:2302–2311.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J* 2018;39:477–485.

Zpráva z kongresu European Society for Vascular Surgery 2022 v Římě

Ve dnech 20.–23. září 2022 jsem se díky cestovnímu grantu České společnosti kardiovaskulární chirurgie aktivně zúčastnila 36. kongresu Evropské společnosti cévní chirurgie (ESVS) v Římě. Na kongresu prezentovali své zkušenosti a výsledky studií lékaři z celého světa. Prezentace byly na vysoké úrovni a byly zaměřeny jak na otevřenou operativu cévních onemocnění, tak na endovaskulární terapii, která v zahraničí patří rovněž do spektra výkonů cévních chirurgů.

Část prezentací byla zasvěcena nově letos vydaným doporučeným postupům, kde především spoluautoři těchto prací prezentovali a diskutovali nad doporučenými postupy. Z vybraných témat to byly léčba aterosklerotického postižení karotid a vertebrálních tepen a chronické žilní nedostatečnosti dolních končetin. Dále si velkou pozornost zasloužily přednášky týkající se aktuálních poznatků a doporučení v léčbě akutní končetinové ischemie.

Součástí programu byla také zajímavá, nicméně smutná série přednášek ukrajinských chirurgů, kteří prezentovali své zkušenosti s léčbou válečných poranění vzniklých v důsledku aktuálně probíhajícího válečného konfliktu na jejich území. Evropská společnost cévní chirurgie ukrajinské lékaře v této náročné době materiálně podpořila a její podpora nadále pokračuje.

Vůbec poprvé na evropském kongresu bylo prezentováno téma „onkovaskulární chirurgie“, o jehož prezentaci se zasloužili především čeští zástupci doc. MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS, MHA, a MUDr. Adam Whitley z Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze ve spolupráci s experty z Německa, Finska, Francie a Itálie. Jedná se o novou rozvíjející se oblast cévní chirurgie, která si právem získává významnou pozornost vzhledem k nezdědka nezbytné přítomnosti cévního chirurga u resekcí nádorů, které postihují větší cévy. Tyto výkony vyžadují kooperaci chirurgických multidisciplinárních týmů zahrnujících cévní a břišní chirurgy, gynekology, urology, ortopedy, otorinolaryngology a další specialisty. Současná odborná literatura na toto téma není dostačující pro vytvoření doporučených postupů. Autoři aktuálně pracují na vytvoření konsenzu expertů pomocí delphské metody. Rozvoj programu onkovaskulární chirurgie probíhá na mezinárodní

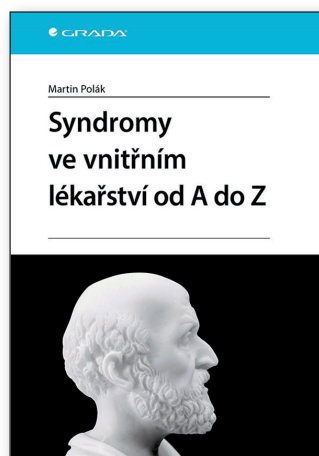
úrovni a jejím cílem je mimo jiné i systematický sběr dat, který umožní tvorbu doporučených postupů (evidence-based medicine), a tím i zlepšení péče o onkologické pacienty.

Vedle vědeckého programu probíhal současně i akademický program s workshopy, které tematicky pokryly rozsáhlé spektrum cévní chirurgie od dialyzačních přístupů, endovaskulární terapie, otevřené operativy a zobrazovacích vyšetření, tak i příprav na „evropskou atestaci“ FEBVS examination (Fellow of the European Board of Vascular Surgery). Já jsem se zúčastnila workshopu zaměřeného na syndrom akutní aorty, který byl prakticky zaměřený a pro mě velmi přínosný.

Co se týče mé aktivní účasti, měla jsem přednášku, ve které jsem prezentovala protokol a předběžné výsledky naší aktuálně probíhající prospektivní, multicentrické, mezinárodní studie VAVASC (Validation of Arterio Venous Stage Classification). Studie má za cíl validizovat nový klasifikační systém AVAS (Arterio Venous Stage Classification) pomocí prediktivních modelů strojového učení. V současné době se aktivně účastní centra ze sedmi zemí světa (ČR, Slovensko, Velká Británie, Polsko, Itálie, Brazílie, Portugalsko) a zařazeno je již 560 pacientů. Cílem studie je validizovat AVAS k predikci typu vytvořeného cévního přístupu pro dialýzu a dále k predikci primární patence vytvořeného přístupu. Předběžné výsledky jsou pozitivní a naznačují, že skóre AVAS se zdá být dobrým modelem k predikci cévních přístupů.

Celkově kongres nelze hodnotit jinak než velmi pozitivně. Přednášející byli excelentně připraveni a atmosféra na kongresu byla velice přátelská. Ráda bych touto cestou poděkovala České společnosti kardiovaskulární chirurgie za poskytnutou podporu. Získané zkušenosti a znalosti budu dále rozvíjet a aplikovat v klinické praxi a vědecké činnosti.

MUDr. Kateřina Lawrie,
Divize cévní chirurgie, Kardiocentrum,
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní
nemocnice Královské Vinohrady, Praha, e-mail:
Katerina.lawrie@fnkv.cz



Martin Polák: Syndromy ve vnitřním lékařství od A do Z

Praha, Grada Publishing a.s., 2022, 195 s.

Vydání první, formát 145 × 208 mm,

černobílý výtisk, měkká vazba (brožovaná), omyvatelné desky.

ISBN 978-80-271-4738-0 (ePub).

ISBN 978-80-271-473-3 (pdf).

ISBN 978-80-4738-271-1238-8 (print).

Cena: 314 Kč.

Útlá kniha má několik výjimečností. Její autor není ani fakultní, ani výzkumný pracovník, ale terénní lékař. Dlouho byl vedoucím jednotek intenzivní péče a kardiostimulace v nemocnici v Příbrami. V současnosti je primářem Interního oddělení Klaudiánovy nemocnice v Mladé Boleslavi. Toto není jeho první knižní publikace. V roce 2016 dokonce získal cenu České lékařské společnosti JEP za nejlepší knihu roku (Urgentní příjem, Mladá fronta, 2015, dočkala se dvou vydání a obě jsou rozebrána).

Tentokrát si vybral téma, které už nebylo řadu let publikováno. Je náročné na sběr literatury, což při omezených možnostech terénního pracovníka na něj kladlo především velké časové nároky. Vždyť vyhledat takový počet (často neznámých nebo málo známých syndromů) je velice náročné. V knize je referováno o přibližně 550 syndromech. Naše čtenáře bude zajímat, kolik z nich je z kardiologie a angiologie. Napočítal jsem jich 53. Jsou mezi nimi syndromy velmi známé, ale i ty, které (mně) byly zcela neznámé a se kterými jsem se během 60 let aktivního medicínského života nesetkal.

Informace o všech syndromech jsou psány podle fixní (dodržované) šablony: jméno/název syndromu, jeho autor/autoři, rok jeho/jejich narození a rok úmrtí, oborová specializace, charakteristika syndromu, jeho diagnostika, léčba, prognóza a literární odkaz. Vše je stručné, uváděna jsou jen zásadní fakta.

Kniha nemá rejstřík, ten je nahrazen podrobným jmenovým obsahem. Literatura (2. s.), český a anglický souhrn (à 1 s.) a krátký seznam zkratk (1,5 s.) knihu uzavírají. K větší přehlednosti by přispěl princip „jedno heslo – jedna stránka“. Kniha se zvětšila na přibližně 250–270 listů.

Komu knihu doporučit?

Dovolte, abych přepsal přání autora: „... knihu věnuji studentům lékařských fakult, lékařům i zdravotním sestrám a dalším a věřím, že jim pomůže při studiu a v jejich diferenciálně-diagnostických úvahách...“

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.,

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

e-mail: petrjanv@email.cz



Ondřej Sláma, Ladislav Kabelka et al.: Paliativní medicína pro praxi

Praha, Galén, 2022. Třetí, přepracované a rozšířené vydání, 352 s.
Formát 235 × 190 mm, černobílý výtisk, tuhá vazba (vázaná).
ISBN: 978-80-7492-627-3.
Cena: 990 Kč.

S titulem Paliativní medicína pro praxi se čtenáři nesetkávají poprvé. První vydání vyšlo již v roce 2007, druhé pak v roce 2011. Obě se brzy stala velmi oblíbená a byla brzy rozebrána.

K napsání třetího, přepracovaného a rozšířeného vydání titulu Paliativní medicína pro praxi přizvali editoři a autoři MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D., a MUDr. Ladislav Kabelka, Ph.D., dalších 35 spoluautorů. Nejsou to jen pracovníci z fakultních pracovišť a z výzkumných ústavů, ale i z praxe (Krajská nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, hospice v Praze i v Brně, Třebíči, Telči, Chebu, Fresenius Medical Care – DS ad.). Dvě kapitoly psali lékaři pracující v zahraničí (Rakousko, Irsko), po jedné je autorem teolog a právník. Tak byla zajištěna jak multidisciplinarita, tak praktická aplikace textů.

Odborný text se skládá ze 72 (!) samostatných kapitol. Jsou rozděleny do pěti oddílů a řazeny v tomto pořadí: I. Úvod do multidisciplinární péče: 1. Základní principy paliativní péče, 2. Nástroje pro hodnocení symptomů, potřeby paliativní péče a kvality života, 3. Etické aspekty paliativní péče, 4. Právní aspekty paliativní péče, 5. Sociální problematika v paliativní péči, 6. Duchovní potřeby a duchovní péče u pacientů v paliativní péči, 7. Základy komunikace v paliativní péči. II. Management bolesti: 8. Základní typy a management chronické bolesti, 9. Obecné zásady léčby chronické bolesti, 10. Neopioidní analgetika, 11. Opioidní analgetika – opioidy, 12. Adjuvantní analgetika – koanalgetika, 13. Nežádoucí účinky opioidů, 14. Tolerance, fyzická a psychická závislost při léčbě opioidy, 15. Anesteziologické postupy v léčbě chronické bolesti, 16. Neurolytické blokády, 17. Neurochirurgické postupy v léčbě chronické bolesti, 18. Využití otevřených zářičů v léčbě nádorové bolesti, 19. Konopí pro léčebné využití. III. Management symptomů a syndromů. 20. Anorexie, kachexie a nutriční podpora, 21. Nevlnost a zvracení, 22. Průjem, 23. Zácpa, 24. Škytavka – singultus, 25. Ikterus – žloutenka, 26. Ascites, 27. Hematologické aspekty paliativní péče, 28. Péče o dutinu ústní, 29. Dušnost, 30. Kašel, 31. Hemoptýza, 32. Pleurální výpotek, 33. Svědění – pruritus, 34. Únava, 35. Pocení, 36. Péče o chronické rány, 37. Péče o stomie, 38. Záchvaty křečí a epilepsie u pacientů s pokročilým onemocněním, 39. Poruchy spánku. IV. Metabolické aspekty paliativní péče: 40. Hydratace u pokročile a terminálně nemocných, 41. Poruchy metabolismu glukózy u pokročile a terminálně nemocných, 42. Maligní hyperkalcemie, 43. Poruchy metabolismu sodíku, 44. Psychické a psychiatrické problémy – úzkost, smutek a deprese, 45. Delirium. V. Vybraná témata paliativní péče v onkologii: 46. Indikace

paliativní protinádorové léčby a rozhodování o jejím ukončení, 47. Metastázy do centrálního nervového systému, 48. Kostní metastázy, 49. Paliativní radioterapie, 50. Interventní radioterapie v onkologické paliativní péči, 51. Syndrom maligní střevní obstrukce, 52. Syndrom míšní komprese, 53. Syndrom obstrukce horní duté žíly, 54. Paraneoplastická horečka, 55. Paliativní péče v neurologii, 56. Paliativní péče u chronického srdečního selhání, 57. Paliativní léčba v neurologii, 58. Paliativní léčba v nefrologii, 59. Paliativní léčba v geriatrii, 60. Paliativní léčba u pokročilé jaterní cirhózy, 61. Paliativní léčba u pacientů s dlouhodobými závažnými poruchami vědomí, 62. Paliativní péče v intenzivní medicíně, 63. Dětská paliativní péče, 64. Perinatální paliativní péče, 65. Terminální fáze onemocnění – „umírání“, 66. Konstatování smrti, prohlídka zemřelého, indikace pitvy, 67. Podpora truchlících pozůstalých, 68. Mobilní specializovaná paliativní péče, 69. Lůžkový hospic, 70. Konziliární tým paliativní péče v nemocnici, 71. Oddělení paliativní péče v nemocnici a 72. Ambulance paliativní medicíny. Textovou část uzavírají seznam učebnic v oblasti léčby symptomů a paliativní péče, seznam zkratk, medailonky pořadatelů a kvalitní dvousloupcový rejstřík. Doporučená literatura je uváděna za každou kapitolou. Některé kapitoly mají tabulku/y, obrazové ilustrace jsou výjimečné.

Všechny kapitoly jsou proporcionální, uvádějí praktické návody k řešení nejčastějších somatických i psychických projevů pokročilých stavů interních i chirurgických onemocnění. Jsou probrány nejen somatické, ale i komunikační, etické, právní, psychosociální a spirituální aspekty paliativní péče. Je vhodné připomenout, že paliativní péče je mj. etickou alternativou eutanazie. I když je kniha určena pro praxi, je její odborná úroveň vysoká. Vlastní odborný text je psán velmi dobrou češtinou a bude se jak lehce číst, tak dobře pamatovat.

Po formální stránce je kniha bezchybná, nakladatelství Galén odevzdalo kvalitní práci.

Komu knihu doporučit?

Paliativní medicína pro praxi je určena jak klinickým, tak ambulantním lékařům všech specializací, protože nemocní všech oborů někdy vyžadují paliativní péči. A právě k tomu, aby byla kvalitní, přináší tato monografie praktické návody.

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



XX. konference České asociace akutní kardiologie

Hotel Thermal, Karlovy Vary, 4.–6. 12. 2022

ÚSTNÍ SDĚLENÍ – LÉKAŘI

■ DETEKCE VULNERABILNÍCH PLÁTŮ U PACIENTŮ S AKS A PŘEDČASNOU ICHS – KONCEPT PROJEKTU A PILOTNÍ DATA

Kaňovský J, Hudec M, Kala P

Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno-Bohunice, Brno

Manifestace předčasné ischemické choroby srdeční (ICHs) u mladší populace je jedním z klíčových témat v kardiologii. Vznik akutního koronárního syndromu (AKS) nebo manifestace stabilní ICHs u pacientů ve 3. a 4. decenniu má zásadní socioekonomické dopady. Vysoce specializovaná péče o tyto pacienty se zaměřuje na optimální akutní intervenci a dlouhodobou prevenci recidivy. Důležitou součástí péče je získání komplexní informace o postižení koronárního řečiště s následnou individualizovanou terapií a dispenzarizací v komplexním kardiovaskulárním centru. Pilotní projekt zařazuje pacienty ve věku 45 a méně let, přijaté do centra pro AKS, s nálezem culprit koronární léze v povodí levé koronární tepny (ACS). Tepna je ošetřena perkutánní koronární intervencí (PCI) vedenou pomocí optické koherenční tomografie (OCT), následně jsou získána kombinovaná morfologicko-spektroskopická data z obou větví ACS – a to jak data OCT, tak data blízké infračervené spektroskopie (NIRS) identifikující rozložení lipidových hmot v tepnách. Předpokládáme získání unikátních kombinovaných pilotních dat o postižení koronárních tepen u pacientů s velmi předčasnou koronární aterosklerózou. Koncept prezentujeme společně s prvními nálezy zařazených pacientů a výzvou k případné spolupráci v rámci multicentrického projektu.

■ POST MORTEM KARDIOGENETICKÉ VYŠETŘENÍ PŘÍPADŮ NÁHLÉ SRDEČNÍ SMRTI

Krebsová A¹, Pohlová-Kučerová Š²

¹ *Klinika kardiologie, IKEM, Praha;* ² *Ústav soudního lékařství a toxikologie, UK a FN Hradec Králové, FN Hradec Králové, Hradec Králové*

Náhlá srdeční smrt (SCD) u jedinců mladších 40 let je ve významném procentu způsobena dědičným kardiovaskulárním onemocněním.

Identifikace těchto případů, provedení *post mortem* genetického vyšetření a kardiologické screeningové vyšetření přímých příbuzných je prvním krokem k primární prevenci srdeční zástavy u pozůstalých a vyžaduje multidisciplinární a multicentrickou spolupráci. S ohledem na to, že *post mortem* vyšetření je doporučováno i u jedinců umírajících v odstupu více hodin až dní po srdeční zástavě, je role akutní medicíny, obzvláště akutní kardiologie, jednou ze zásadních v rozeznání možné dědičné příčiny úmrtí.

Nalezení jisté dědičné příčiny náhlého úmrtí se podaří obecně u asi 20 % případů, nicméně v rodinách s pozitivní anamnézou náhlé smrti či srdečního selhání a/nebo maligních arytmií je genetické vyšetření úspěšné až u poloviny rodin. V České republice se v rámci grantového projektu podařilo ustanovit multidisciplinární a multicentrickou spolupráci. Výsledky první české pilotní studie v období od 2016 do 2021 odpovídají výstupům mezinárodních studií a potvrzují zájem příbuzných a přínosy pro jejich zdraví. Budování efektivní kardiogenetické sítě pro záchyt a diagnostiku případů náhlé srdeční smrti v ČR stále probíhá a zapojení lékařů urgentní medicíny by bylo velkým přínosem k záchytu těchto případů.

■ HEMOLÝZA U KRÁTKODOBÝCH MECHANICKÝCH PODPOR SRDCE A MIMOTĚLNÍ MEMBRÁNOVÉ OXYGENACE

Krüger A, Ošťádal P, Janotka M, Naar J, Vondráková D, Neužil P

Kardiovaskulární centrum, Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Úvod: Rozvoj používání mimotělní membránové oxygenace (ECMO) a krátkodobých mechanických podpor oběhu zlepšily šance na přežití u kriticky nemocných. Spolu s navýšením počtu těchto výkonů dochází i ke vzestupu výskytu komplikací.

Soubor a metodika: Analyzovali jsme soubor 34 nemocných, u kterých byla aplikována krátkodobá mechanická podpora srdce Impella (Abiomed Inc., Massachusetts, USA) nebo ECMO CardioHelp (Maquet, Wayne, NJ) v periferní VA či VV konfiguraci nebo kombinace podpor (Impella + VA ECMO). Nemocným jsme odebírali volný hemoglobin a posuzovali tíži hemolýzy v závislosti na typu podpory nebo kombinaci podpor. Dále jsme hodnotili ri-

ziko vzniku akutního renálního selhání a mortalitu těchto nemocných.

Výsledky: Průměrný věk v našem souboru byl 58 let (35–82). VV ECMO bylo použito u 16 nemocných (47 %) z důvodu respiračního selhání (covid), u 18 nemocných (53 %) jsme použili VA ECMO, Impellu nebo jejich kombinaci z důvodu refrakterní oběhové zástavy nebo šokového stavu. Hodnota volného hemoglobinu ve skupině s Impellou byla srovnatelná se skupinou ECMO (468 ± 73 vs. 470 ± 61 mg/l), zatímco volný hemoglobin byl v případě kombinace podpor (VA ECMO + Impella) signifikantně vyšší ($2\,213 \pm 1\,163$ mg/l, $p < 0,05$) než u předchozí skupin. Celková mortalita v našem souboru byla 24 %. U přeživších jsme naměřili signifikantně nižší hodnoty volného hemoglobinu než u zemřelých (492 ± 66 vs. $1\,367 \pm 383$ mg/l; $p < 0,05$), naopak jsme nepozorovali rozdíl v nutnosti použití hemoeliminačních metod mezi jednotlivými skupinami.

Závěr: Přítomnost a stupeň hemolýzy představují jednu ze závažných komplikací použití mimotělního oběhu a mechanických srdečních podpor.

■ ANEURYSMA HRUDNÍ AORTY

Olejníková D, Adámková V

Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha

Dvaasedmdesátiletá pacientka s hypertenzí a bolestí na hrudníku, bez vazby na námahu, s postupným zhoršením obtíží, s negativním troponinem, dušností při námaze, sporadicky i při chůzi, také po rovině, někdy i v klidu, s otokem levého lýtky, odeslána na akutní příjem IKEM, odkud na kardiokirurgii IKEM, pro nález intramurálního vředu dle CTAG. Pacientka byla hospitalizována k observaci a dalšímu řešení uvedeného nálezu. TTE vstupně v IKEM EF LK 60 %. Bulbus aorty dle BSA hraniční velikosti 36 mm (dle absolutního rozměru nedilatován), ascendentní aorta a proximální část oblouku aorty hůře přehledné z TTE (lépe CT), dilatace ascendentní aorty 44 mm, oblouk aorty nedilatován 28 mm, kalcifikace ve stěně oblouku aorty a odstupu hlavních větví, bez známek koarktace aorty nového charakteru. SKG pouze okrajové nerovnosti.

Operační výkon – resekce aneurysmatu a plastika oblouku aorty bez komplikací. V pooperačním období pacient hemodynamicky a respiračně stabilní. Kontrolní rtg snímek hrudníku i echokardiografie s příznivým nálezem.

■ OCCLUSIO AURICULI U FIBRILACE SÍNÍ

Olejníková D

Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha

Dvaasedmdesátiletý hypertonik k CABG LIMA k RIA et ad RD autovenosus et revisio RPLD, occlusio auriculi sin. cum Atriclip 2/2022 došel k plánované kontrole. V EKG

u pacienta byly přítomny dlouhodobě perzistující fibrilace s opakovanými EKV (2008 – dvakrát, 2015, 6/2022) po FR ablaci 10/2008, 8/2009, occlusio auriculi sin. cum Atriclip 2/2022 s následnou EKV 6/2022 a krátkým obdobím SR (17. 6. 2022), následně ambulantní EKG záznam FS 22. 6. 2022, následně v Poděbradech FS, nasazen NOAC – apixaban (předtím dabigatran do 2015), anamnesticky i otoky DK. T. č. FS se střídáním krátkého paroxysmálního SR (SSS – brady-tachy forma). Tlakové hodnoty u nás 168/82..158/76..145/73 mm Hg, upravená antihypertenzní léčba, k ACEI přidána malá dávka indapamidu v kombinované léčbě. V laboratorním nálezu LDL cholesterol 1,5 mmol/l, v léčbě rosuvastatinem (CK v normě).

■ OPERACE PACIENTKY – ANEURYSMA A. BASILARIS S LOEYSOVÝM–DIETZOVÝM SYNDROMEM, PROGNOSTICKY NEOPERABILNÍ

Olejníková D, Adámková V

Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha

Dvaatřicetiletá žena – pacientka s Loeysovým–Dietzovým syndromem, pozitivní RA disekce aorty, dle aktuálního CT (23. 2. 2022) s konfirmací mírné dilatace kořene aorty, 40 mm, dle CT koronarografie s normálním nálezem, dále aneurysma a. basilaris, které bylo již v roce 2016 označeno za inoperabilní a neinterventovatelné endovaskulárně, dle MR kontrol bez vývoje. Emitent pro výše uvedená fakta s ohledem na dilataci kořene aorty 40 mm s bolestí na hrudníku byla operována 27. 5. 2022 – implantací PEAR. Fyzikální nález v normě. Na EKG byl patrný sinusový rytmus, bez arytmií, bez známek ischemie. V echokardiografii pooperačně bez perikardiálního výpotku, nevýznamná Tr a Pu regurgitace. Hemodynamicky stabilní.

■ CASE REPORT – REPOZICE AORTÁLNÍ CHLOPNĚ 4 DNY PO TAVR PRO MIGRACI DO LVOT SPOJENOU S VÝZNAMNOU AORTÁLNÍ REGURGITACÍ

Rezek M¹, Moravcová H², Novák M³, Sítar J⁴

¹ I. interní kardiologická klinika, ICRC, FN u sv. Anny, LF MU, Brno; ² I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno; ³ I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno; ⁴ I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

Prezentujeme case report 69letého pacienta, diabetika po opakovaných PCI, který podstoupil TAVR pro symptomatickou hemodynamicky významnou kalcifikova-



nou aortální stenózu. Implantace chlopně proběhla bez komplikací, po postdilataci chlopně dle aortografie nebyla významná regurgitace, na echokardiografii srdce byl ověřen dobrý efekt implantace. Následný průběh byl však velmi komplikovaný – od počátku byla plná dependence na dočasné kardiostimulaci, došlo k rozvoji amentního stavu, jehož příčinou byla následně verifikovaná ischemická v.s. embolizační CMP. V tomto stavu došlo také k náhlému rozvoji plicního edému při dekompenzaci arteriální hypertenze. Pro nejasnost stavu a nediagnosticské EKG byla provedena kontrolní koronarografie – bez okluze koronární tepny či zhoršení systolické funkce levé komory. Při echokardiografických kontrolách nejprve nebyl zjištěn významný paravalvulární leak, následně se plicní edém opakoval a bylo vyjádřeno podezření na migraci chlopně směrem do LVOT s významným paravalvulárním leakem. Byla zvažována kardiokirurgická operace, vzhledem k riziku při akutní CMP bylo rozhodnuto o pokusu repozice, která proběhla čtyři dny po implantaci. Chlopeč EVOLUT-R byla zachycena dvěma kličkami radiálním a femorálním přístupem a tahem postupně posunuta kraniálním směrem do aorty. Toto vedlo k úpravě hemodynamiky a postupné stabilizaci pacienta, kterého jsme byli schopni po implantaci kardiostimulátoru po dvou týdnech propustit domů. V tomto případě šlo o raritní komplikaci a diskutabilní způsob řešení u pacienta s velmi komplikovaným průběhem, nicméně s příznivým finálním výsledkem.

■ DLOUHODOBÁ PROGNÓZA PACIENTŮ S REFRAKTERNÍM KARDIOGENNÍM ŠOKEM A SRDEČNÍ ZÁSTAVOU LÉČENÝCH S POMOCÍ VENOARTERIÁLNÍHO ECMO NA PRACOVÍŠTI BEZ KARDIOCHIRURGIE

Seiner J¹, Karásek J², Strýček M¹, Roubíček T¹, Polášek R¹

¹ Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec; ² II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN, Praha

Úvod: Venoarteriální extrakorporální membránová oxygenace (VA ECMO) je jednou z metod oběhové podpory, jež se uplatňuje v léčbě pacientů s refrakterním kardiogenním šokem nebo oběhovou zástavou. Načasování a volba typu podpory je stále předmětem výzkumu. Technika perkutánní implantace v současnosti umožňuje použití VA ECMO i na pracovištích bez kardiokirurgie.

Metoda: Analýza dat registru pacientů s refrakterním kardiogenním šokem a oběhovou zástavou léčených VA ECMO od května 2015 do září 2022 v Kardiocentru Krajské nemocnice Liberec.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo VA ECMO implantováno 42 pacientům. Většina nemocných (76 %) byli muži ve věku $63,0 \pm 12,5$ roku. Čtyřiašedesát procent pacientů odpovídalo klinickému stadiu SCAI E a 36 % SCAI D. Nejčastější příčinou šoku byl akutní koronární syndrom (64 %). ECMO bylo ve všech případech implantováno na

katetrizačním sále bez závažné komplikace. Nejčastější komplikací během léčby bylo nefatální krvácení u 60 % pacientů. Ischemické a trombotické komplikace se vyskytly u 19 % pacientů. U jednoho pacienta došlo k fatální komplikaci v souvislosti s cévním vstupem. Weaningu od ECMO bylo dosaženo u 55 % pacientů. Devět pacientů bylo s podporou transportováno na jiné pracoviště bez komplikací. Třicetidenní a roční mortalita byla v případě kardiogenního šoku SCAI D 40 %, respektive 60 %. U stadia SCAI E 78 %, respektive 83 %. Po úspěšném weaningu zemřelo 65 % pacientů do jednoho roku. Pacienti, kteří přežijí jeden rok, mají následně dobrou prognózu (medián sledování 1,2 roku [0,8–5,4 roku]).

Závěr: Léčbu refrakterního šoku nebo zástavy pomocí VA ECMO lze bezpečně zahájit, vést a ukončit na pracovišti bez kardiokirurgie. Dlouhodobá prognóza většiny těchto pacientů je i přes léčbu závažná. Pacienti, kteří přežijí jeden rok, mají následně prognózu dobrou.

■ DRAMA PÁR DNÍ PO PORODU

Špaček R¹, Chovančík J¹, Rucki L², Hanák R³

¹ Kardiologické oddělení, Nemocnice Podlesí a.s., Třinec; ² Kardiologie, Nemocnice Třinec Podlesí, Třinec; ³ ARO, Nemocnice Podlesí a.s., Třinec

Úvod: Tako-tsubo KMP je onemocnění s většinou relativně klidným průběhem, jež se typicky vyskytuje u žen ve věku 60–65 let. Tako-tsubo KMP u mladší ženy v těsné návaznosti na porod je velmi vzácnou, ale popisovanou entitou. V této prezentaci popisujeme kazuistiku 36leté ženy s OHCA a následným kardiogenním šokem při poporodní tako-tsubo KMP.

Popis případu: Šestatřicetiletá žena, pět dní po porodu císařským řezem, doma se zástavou oběhu, TANR manželem, vstupní rytmus FK, defibrilována, nastolen ROSC, transport na spádové ARO, kde rytmická i oběhová nestabilita, časný překlad do kardiocentra. Vstupně zajištěna dočasnou kardiostimulací pro bradykardii, LQT a incessantní TdP. Echokardiografie prokazuje těžkou dysfunkci LK se závažnou MiR. Koronarograficky negativní nález, ventrikulograficky obraz apikální tako-tsubo KMP. Pro těžkou oběhovou nestabilitu s nutností podávání vysokých dávek vazopresorů zavedeno VA ECMO. Po třech dnech masivní hemolýza, hemoglobinurie, výměna okruhu ECMO. Oběh postupně stabilizován, do léčby kont. landiolol. Po celkem deseti dnech podpory ECMO se daří weaning, dekanylace na lůžku, arteriální vstup uzavřen systémem Manta. Dále již časná extubace, intenzivní RHB, příznivý neurostatus. Pacientka po 21denní hospitalizaci propuštěna domů v bezproblémovém stavu s normalizovaným echokardiografickým nálezem.

Diskuse: Naše práce popisuje kazuistiku pacientky s tako-tsubo KMP časně po porodu, s mimonemocniční zástavou a kardiogenním šokem, s nutností použití mechanické podpory oběhu. Zajímavostí v průběhu je také patrný hyperkoagulační stav v šestinedělí vynucující si časnou výměnu okruhu ECMO i přes adekvátní antikoagulaci.

■ DRENÁŽ HRUDNÍKU – AKTUÁLNÍ POSTUPY A EVIDENCE

Špaček R

*Kardiologické oddělení, Nemocnice Podlesí a.s.,
Třinec*

Úvod: Spektrum diagnóz a komplikací na jednotkách kardio-intenzivní péče v posledních desetiletích exponenciálně roste. Ať již jako komplikace intervenčních výkonů, či spontánně vzniklá patologie, pneumotorax, fluidotorax, hemotorax či empyém jsou všechno jednotky, se kterými se musí kardio-intenzivista umět vypořádat. V tomto duchu je také sestaven seznam požadavků na certifikaci Evropské asociace akutní kardiovaskulární péče (ACVC).

Cíl prezentace: Popsat state-of-the-art postupy indikace a provedení hrudní drenáže ve výše uvedených indikacích. Popsat zkušenosti našeho pracoviště v této oblasti, včetně prezentace krátkých kazuistik.

Závěr: Hrudní drenáž, tedy řešení patologické přítomnosti vzduchu či nejrůznějších tekutin v dutině hrudní, je málo diskutovaná problematika na fórech kardio-intenzivní péče, avšak tato disciplína musí být nedílnou součástí portfolia komplexního kardio-intenzivisty.

POSTERY – LÉKAŘI

■ PURULENTNÍ PERIKARDITIDA JAKO VZÁCNÁ PŘÍČINA SRDEČNÍ TAMPONÁDY

Strýček M, Seiner J, Tomašov P, Polášek R

*Kardiologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.,
Liberec*

Úvod: V době cílené antibiotické léčby je purulentní perikarditida relativně vzácnou diagnózou. Predisponující faktory jsou imunosuprese, abúzus alkoholu, poranění hrudníku a hrudní chirurgie. Prezентujeme kazuistiku pacienta s purulentní (pneumokokovou) perikarditidou, která se primárně prezentovala srdeční taponádou.

Kazuistika: 40letý pacient s insuficientním sociálním zázemím, abúzer alkoholu a intravenózních drog byl přijat na naše oddělení pro objemný fluidoperikard (šíře až 5 cm) při současném pravostranném fluidotoraxu. Laboratorně elevace zánětlivých parametrů. Echokardiograficky známky incipientní srdeční taponády, provedena perikardiocentéza, vypuštěno celkem 700 ml hnisavého výpotku s dobrým efektem. Kultivačně ve výpotku prokázán *Streptococcus pneumoniae* (tbc a oportunní patogeny negativní). Dále CT navigovaná hrudní drenáž empyému vpravo s průkazem identického patogenu. Intravenózní antibiotika byla podávána dle citlivosti (PNC, gentamicin). Šestý hospitalizační den progresu stavu, klinicky i echokardiograficky známky

srdeční taponády, znovu provedena perikardiocentéza (400 ml hnisavého výpotku) s promptním efektem. Vzhledem k selhání konzervativní léčby byl pacient přeložen na kardiochirurgii, kde byla provedena proplachová drenáž perikardu s dobrým efektem. Pacient byl propuštěn na jeho přání 26. hospitalizační den v celkově dobrém stavu, echokardiograficky perikard bez separace.

Závěr: Purulentní perikarditida byla v období před širokým rozšířením a používáním antibiotik relativně častou komplikací pneumokokové pneumonie. Prognóza je i přes cílenou ATB léčbu a drenáž perikardu závažná. Mezi dlouhodobé komplikace patří rozvoj konstriktivní perikarditidy.

■ REGIONÁLNÍ SATURACE KYSLÍKU NAD FRONTÁLNÍM KORTEXEM V PROGNOSTIKACI PACIENTŮ PO MIMONEMOCNIČNÍ OBĚHOVÉ ZÁSTAVĚ V PODMÍNKÁCH KARDIOLOGICKÉ INTENZIVNÍ PÉČE

Kleissner M, Kettner J, Kautzner J, Šramko M

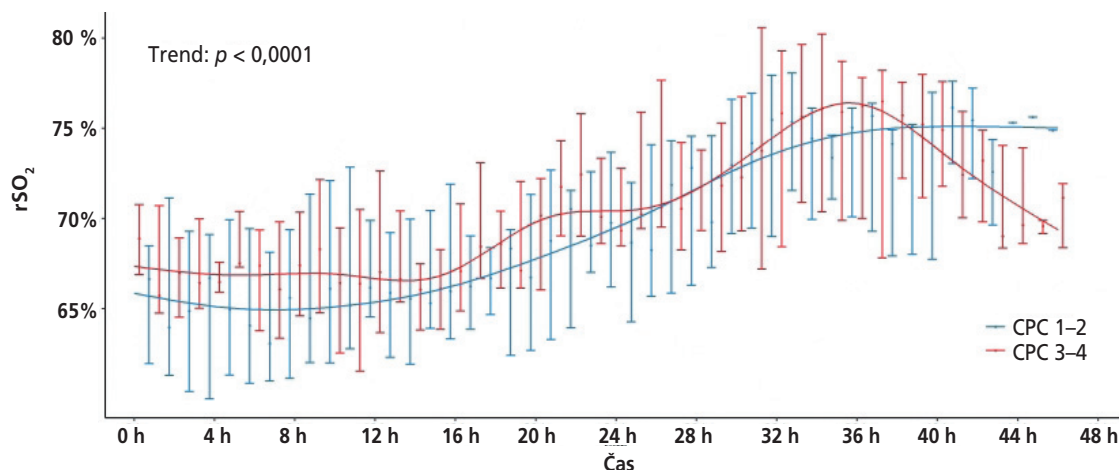
Klinika kardiologie, IKEM, Praha

Východiska: Spektroskopie v blízké infračervené oblasti umožňuje monitoraci regionální saturace O_2 (rSO_2) frontálního kortexu. Studie využití rSO_2 k určení prognózy komatózních pacientů po mimonemocniční oběhové zástavě (OHCA) mají své limity a jejich data jsou konfliktní.

Cíl: Explorační analýza hodnot rSO_2 v predikci šestiměsíčního neurologického výsledku komatózních pacientů po OHCA.

Metody: Dva senzory pro tkáňovou oxymetrii byly nalepeny nad frontální laloky 23 konsekutivních komatózních pacientů po OHCA ihned po přijetí k hospitalizaci. Systém byl napojen na pacienta až do úplného nabytí vědomí nebo do malfunkce senzorů. Po zprůměrování hodnot z obou hemisfér byla pro každého pacienta zaznamenána vstupní hodnota rSO_2 , aritmetický průměr rSO_2 v prvních pěti minutách a 24 h hospitalizace. Získané hodnoty rSO_2 byly korelovány s nejlepším dosaženým neurologickým výsledkem měřeným na škále Cerebral Performance Category (CPC) v době od 72 h do 180 dní po OHCA. CPC 1–2 byla považována za příznivý a CPC 3–4 za nepříznivý neurologický výsledek.

Výsledky: Příznivý neurologický výsledek mělo 13 (57 %), nepříznivý deset (43 %) pacientů. Dvanáct pacientů zemřelo (52 %), z nich deset na ireverzibilní poškození mozku. Medián snímání rSO_2 ve skupině s CPC 3–4 byl 47 h (42–63 h) oproti 36 h (26–44 h) ve skupině s CPC 1–2. Hodnoty rSO_2 ve skupině s CPC 3–4 oproti CPC 1–2 se nelišily vstupně (72 % vs. 67 %, $p = 0,24$), průměrem v prvních pěti minutách (72 % vs. 67 %, $p = 0,21$), ani v prvních 24 h (68 % vs. 66 %, $p = 0,24$). V zobecněném aditivním modelu srovnávajícím mediány rSO_2 v prvních 48 hodinách hospitalizace v závislosti na neurologickém výsledku je patrný rozdílný časový trend rSO_2 (obr. 1).



Obr. 1 – Časový vývoj regionální saturace mozku kyslíkem v závislosti na neurologickém výsledku

Závěr: Neprokázali jsme asociaci mezi nejlepším CPC během šesti měsíců a vstupní ani průměrnou hodnotou rSO_2 v prvních pěti minutách a 24 h hospitalizace.

■ VZÁCNÁ ARYTMICKÁ KOMPLIKACE TAKO-TSUBO KARDIOMYOPATIE

Mála V, Hozman M

Kardiocentrum, Karlovarská krajská nemocnice a.s., Karlovy Vary

Tako-tsubo syndrom (TTS) představuje reverzibilní poškození myokardu v důsledku zvýšené sympatické stimulace charakterizované přechodnou systolickou dysfunkcí apikální nebo midventrikulární části levé komory. Spouštěcím faktorem bývá expozice psychickému nebo fyzickému stresu. TTS postihuje až 6 % pacientů se suspekci na akutní infarkt myokardu. Během akutní fáze jsou obvykle elektrokardiograficky patrné změny repolarizace a v menší míře též depolarizace myokardu komor. Navzdory reverzibilní povaze onemocnění se frekvence komplikací v akutní fázi (např. kardiogenní šok, obstrukce výtokového traktu levé komory, poruchy rytmu) blíží četnosti akutních komplikací infarktu myokardu. Torsade de pointes (TdP) představuje vzácnou komplikaci akutní fáze TTS s frekvencí asi 2–5 %.

Předkládáme kazuistiku 76leté pacientky s apikální formou TTS přijaté po úspěšné kardiopulmonální resuscitaci pro oběhovou zástavu na podkladě fibrilace komor. Elektrokardiograficky byla již vstupně patrna prolongace intervalu QT, následně s rozvojem arytmiické bouře (opakovaně polymorfní komorové tachykardie typu TdP). Jako terapie zvolena overdrive endovazální kardiostimulace, metoprolol v maximální dávce a posléze těžá blokáda ganglion stellatum. Po stabilizaci stavu a normalizaci systolické funkce levé komory byl vzhledem k přetrvávající pro-

longaci intervalu QT pacientce implantován implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). Jako velmi pravděpodobná příčina TTS byla verifikována akutní infekce covid-19 (varianta omicron). Vznik arytmiické bouře na podkladě TdP přisuzujeme rozvoji TTS u nemocné s redukovanou repolarizační rezervou (dosud klinicky němý syndrom dlouhého QT). Během tříměsíčního sledování je pacientka bez obtíží, v dobré funkční třídě a bez antitachykardických terapií ICD.

Uvedená kazuistika ilustruje vzácnou arytmiickou komplikaci TTS s možnými fatálními důsledky.

ÚSTNÍ SDĚLENÍ – SESTRY

■ KARDIOGENNÍ ŠOK U KOJÍCÍ PRVORODIČKY

Kuřová E, Rusnáková A, Špaček R

Koronární jednotka, Nemocnice AGEL Třinec Podlesí, Třinec

Úvod: Kardiogenní šok u mladé kojící a dosud zdravé ženy je velmi vzácný a je vždy velkou psychickou zátěží jak pro pacientku a její rodinu, tak pro personál jednotky intenzivní péče, jež je přirozeně zvyklý ošetřovat primárně starší a polymorbidnější pacienty. Etiologie takového stavu je široká a je nutno odlišit několik vzácných diagnostických jednotek. V této práci prezentujeme kazuistiku 25leté ženy, u které došlo k rozvoji závažné akutní myokarditidy se šokovým stavem.

Popis případu: Pětadvacetiletá žena, přijata na lůžko koronární jednotky, klidově dušná, SpO_2 87 %, při řeči kašel, febrilie, hypotenze. Echokardiograficky dysfunkce LK s EF 30 %, závažná/masivní mitrální regurgitace se známkami

nízkého srdečního výdeje. Po zajištění invazivních vstupů byla zahájena léčba Simdaxem, malou dávkou noradrenalinu, intravenózními diuretiky, antipyretiky a empiricky byla nasazena dvojkombinace antibiotik. Provedená koronarografie byla negativní.

V následujících dnech velmi pozvolné zlepšování stavu, denně titrace terapie na základě aktuálního echokardiografického nálezu. Šestý den dle echokardiografie významné zlepšení nálezu, EF LK 35–40 %, středně závažná mitrální regurgitace, do terapie zařazena malá dávka beta-blokátoru. Sedmý den provedena magnetická rezonance srdce s nálezem akutní myokarditidy s postižením obou komor, EF LK 45 %. Třináctý den hospitalizace dle echokardiografického vyšetření normalizace systolické funkce LK, regrese mitrální insuficience t. č. lehká, pacientka propuštěna domů v bezproblémovém stavu.

Diskuse: Naše práce popisuje průběh hospitalizace mladé kojící ženy s těžkou formou akutní myokarditidy. V prezentaci bude kladen důraz nejen na medicínskou stránku věci, ale také na specifika sesterské a ošetrovatelské péče u takto mladé, aktuálně kojící a dosud zdravé pacientky.

■ AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU ŘEŠENÝ URGENTNÍ PCI S MECHANICKOU PODPOROU IMPELLA ANEB SILVESTROVSKÁ KAZUISTIKA

Musilová B, Ondroušková I, Vičíková I, Kaňovský J,
Štípal R, Kala P

*Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice,
Brno*

Akutní koronární syndrom je dominantní diagnózou řešenou v rámci akutní péče v katetizační laboratoři. U pacientů s komplexním koronárním nálezem vyžadujícím emergentní intervenční řešení s vysokým rizikem komplikací máme možnost využít mechanické srdeční podpory (MSP). Jednou z možností MSP na našem pracovišti je systém Impella CP.

Prezentujeme případ 90leté pacientky přijaté na katetizační sál pro akutní infarkt myokardu (AIM). Při koronarografii byl zjištěn nález postižení tří tepen včetně kmene levé koronární tepny (ACS). Při běžící ischemii, známkách počínajícího srdečního selhání a kontraindikaci chirurgického řešení bylo rozhodnuto o akutní perkutánní koronární intervenci (PCI) s nutností MSP. Byla provedena PCI kmene ACS se dvěma stenty s dobrým výsledkem. Vlastní intervence byla pacientkou dobře tolerována, na konci výkonu byla MSP ukončena a katétr extrahován. Další hospitalizace probíhala bez komplikací a pacientka byla propuštěna do domácí péče.

Využití systému Impella u tohoto typu pacientů patří mezi typické indikace mechanických srdečních podpor, společně s kazuistikou prezentujeme naše roční zkušenosti a data o využití systému u námi řešených pacientů.

■ SPOLUPRÁCE A KOMUNIKACE LÉKAŘŮ MEZI SEBOU Z POHLEDU SESTRY

Navrátilová M, Horálková E, Janota T, Malík J

Koronární jednotka, III. interní klinika, VFN, Praha

Důležitost komunikace a spolupráce mezi lékaři na jedné straně a sestrami na druhé straně je opakovaně diskutována a je jí věnována pozornost. Jak je to ale s dopadem komunikace a spolupráce mezi lékaři na sesterskou práci? Péče sester o pacienty neprobíhá odtrženě od práce lékařů. Neuspokojivá schopnost komunikace a dohody mezi lékaři navzájem a její dopad na sesterskou práci, a tím potenciálně i na zdraví pacienta je nezřídka trochu zanedbávána. Řešení této problematiky je složité, ale nemělo by být opomíjeno.

Například při vyšetřování a léčení nemocných často není jednoznačně správný či správnější jediný postup. Někdy jsou ve hře dvě varianty, někdy dokonce více. V některých situacích alternativní postupy nemají zásadně rozdílný výsledek. Zvolení jedné či druhé alternativy nevede k rozdílnému dopadu jednoho z postupů. K profesionalitě lékaře by mělo patřit potlačení osobního ega v zájmu pacienta a v zájmu pacienta je soulad a jednotný přístup týmu.

Sestra vnímá a oceňuje, když je zvolený postup diagnostiky a léčby respektován celým týmem lékařů a sester. Nejistota, zda to, co se dělá s pacientem, je dobře, sestru jistě nepovzbudí v pracovním nadšení.

Lékaři dohadující se mimo oči a uši pacientů by měli myslet také na oči a uši zdravotních sester a bratrů. Myslí tím i na zájem pacientů.

■ DRENÁŽ PNEUMOTORAXU „STATE-OF-THE-ART“

Rusnáková A, Kufová E, Špaček R

*Koronární jednotka, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí,
Třinec*

Úvod: Množství intervenčních výkonů v kardiologii v posledních desetiletích exponenciálně roste. S tím samozřejmě ruku v ruce narůstá množství nejrůznějších komplikací, na které musí být personál jednotek kardio-intenzivní péče připraven. Jednou z těchto komplikací je pneumotorax. Pneumotorax je relativně vzácnou komplikací výkonů ve vyspělých kardiocentrech, a možná právě proto se mu často nevěnuje adekvátní pozornost.

Cíl prezentace: Popsat zapojení sestry v celém procesu péče o pacienta s pneumotoraxem – od drenáže přes ošetřování až po indikaci k extrakci drénu. Prezentovat aktuální doporučení terapie PNO s důrazem kladeným na používání tenkých (8–10F) drénů, šetrného zavádění a ultrazvukové navigace.

Závěr: Řešení pneumotoraxu není častým tématem sdělení na fórech kardio-intenzivní péče, patří však jednoznačně k zásadním schopnostem a znalostem celého týmu, jenž pečuje o pacienty po intervenčních výkonech



či o nemocné přijímané pro nejasnou dušnost a bolesti na hrudi. Tato prezentace shrnuje aktuální doporučené postupy v této problematice, a to především s důrazem na sesterskou část procesu.

■ VENOARTERIÁLNÍ EXTRAKORPORÁLNÍ MEMBRÁNOVÁ OXYGENACE Z POHLEDU SESTRY

Vrábelová P, Šturmová D, Ošťádal P

Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Úvod: Venoarteriální (VA) extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) patří mezi nepulsatilní mechanické podpory oběhu a používá se v léčbě těžkého kardiogenního šoku nebo u refrakterní srdeční zástavy. Tato metoda je ovšem spojena s celou řadou specifických ošetrovateľských problémů.

Metody a výsledky: Zaměřili jsme se na výčet a hodnocení zvláštností ošetrovateľské péče u nemocných, léčebných VA ECMO. Péče o tyto nemocné vyžaduje specifické přístupy v monitoraci vitálních funkcí, monitoraci správné funkce a nastavení systému, možnostech polohování a prevence dekubitů, speciální laboratorní vyšetření, postupy k monitoraci a kontrole krvácivých a ischemických komplikací. Také transport nemocných na VA ECMO vyžaduje zvláštní přístup. Zcela nezbytná je znalost principů metody a nejčastějších chybových hlášení a alarmů systému, které často znamenají nutnost urgentního řešení. Ve srovnání s běžným pacientem v intenzivní péči je u těchto nemocných také častěji potřebná multioborová spolupráce k řešení problémů.

Závěr: VA ECMO představuje často jedinou cestu k záchraně pacienta s těžkým selháním srdeční pumpy, ale je spojena s velmi náročnou ošetrovateľskou péčí a klade vysoké nároky na střední zdravotnický personál.

SEZNAM INZERENTŮ



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



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



Novartis s.r.o.,
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
<https://www.muji.novartis.cz>



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



ROCHE s.r.o.,
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
<https://www.roche-diagnostics.cz/>



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



Swixx Biopharma s.r.o.,
Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1
<https://www.swixxbiopharma.com/czech.htm>

6. SJEZD ČESKÉ ASOCIACE AMBULANTNÍCH KARDIOLOGŮ



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

20.–21. ledna 2023 | Clarion Hotel Olomouc

Registrujte se on-line na
www.cksonline.cz

Těšíme se na Vás.