



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 65 • Číslo | Number 4 • Září/Ríjen | September/October 2023

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

Cor et Vasa

**Prohlášení o konsenzu expertů EHRA
o stimulaci srdečního převodního
systému v klinické praxi**

**Glifloziny, chronické srdeční selhání
a renální insuficience**

**Syndrom křehkosti aneb co je dobré
vědět před operací srdce**

Arytmie u Turnerova syndromu

**24hodinový profil pohybového chování
u pacientů s CHF: pilotní studie**

**Kvalita života, úzkost a deprese
seniorů s KVO**

**The Usefulness of RDW as a Predictor
of Atrial Fibrillation Recurrence after
Cryoablation**



Magnetická rezonance srdce zobrazující ohraničený ovoidní a intraperikardiálně uložený útvar naléhající na levou síň, komoru a descendentní aortu (A, B), na sekvenci STIR vysoce hypersignální (C). (Zajíc J, Mokráček A, Pešl L, Haniš J, Schaffelhoferová D. Extrémně vzácná intraperikardiální lokalizace paragangliomu. Kazuistika, str. 692–697.)

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.

Príspevky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo 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.

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

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

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

Adresa pro korespondenci s vedoucím redaktorem časopisu *Cor et Vasa*

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (vedoucí redaktor)
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Vydavatel

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

Předseda

Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Odpovědná redaktorka

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

Inzerce

Mgr. 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 Čechoslovaca, ESC Search Engine databases, Emerging Sources Citation Index, the indexing database of Thomson and Reuters, and Web of Science.

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

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

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

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

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

Published 6 times a year (+ 2 supplements)
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2023, ČKS.

WITH SUPPLEMENT

Kardio

Publisher

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

President

Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Managing Editor

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

Advertising information

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

Distribution, subscription

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

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

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

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

Pre-press

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

Print

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

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS

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

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

ASSOCIATE EDITORS

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

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Třinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Motovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Némec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , 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 Gonçalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimír 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 Vachieri , 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	

Obsah | Contents

Svazek | Volume 65

Číslo | Number 4

Původní sdělení | Original research articles

Arytmogenní potenciál pacientek s Turnerovým syndromem

S. Kaprálová, J. Pavlíček, A. Palátová, R. Vrtěl, H. Tomášková, J. Zapletalová, E. Klásková. 582

24hodinový profil pohybového chování u pacientů se srdečním selháním s různou fyzickou zdatností: pilotní studie

J. Vindiš, J. Pelclová, M. Škvařilová, R. Aiglová, D. Nohelová, J. Flašík, P. Kepřt, M. Táborský 590

Hodnocení kvality života, úzkosti a deprese u seniorů s kardiovaskulárním onemocněním

K. Bobčíková, R. Bužgová, R. Kozáková, R. Zeleníková. 598

The Usefulness of RDW as a Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence after Cryoablation

P. Keskin, H. L. Kisacik, S. Inci, M. Gul, O. Ozeke, S. Topaloglu, D. Aras 604

Knowledge Upgrading of General Practitioners in the Community Health Cares in Surabaya after Joining Virtual Training of Early Cardiovascular Detection in Pregnancy: A Quasi-Experimental Study

M. Ardiana, Andrianto, D. N. Asmarani, R. E. Intan, L. H. Andira, F. Triastuti 610

Can systolic pulmonary artery pressure be used as one of the criteria of risk stratification in acute pulmonary embolism?

H. Hezer, A. S. Ates, I. Yakut, H. Kilic, H. C. Hasanoglu. 617

Is there a relationship between aortic valve degeneration and left ventricle function?

A. Akhundova, M. Sunbul, T. Kivrak, F. Samadov, B. Mutlu. 624

Gender Differences in Indications and Findings of Ambulatory Electrocardiographic Monitoring

M. Al-Jorani, M. R. Skuk, H. A. A. Al-Sudani, A. AbdulAmeer Al-Mosawi, K. A. Al-Iqabby, Z. A. Dakhil. 631

Early-term results of coronary artery bypass grafting in renal transplant patients

A. A. Kavala, S. Turkyilmaz, Y. Kuserli, G. Turkyilmaz, M. A. Yeşiltaş, H. Toz, S. Tumkaya 636

Přehledové články | Review articles

Glifloziny, chronické srdeční selhání a renální insuficience – přehled a naše iniciační zkušenosti

J. Flašík, M. Táborský 643

Syndrom křehkosti aneb co je dobré vědět před operací srdce

P. Smolák, J. Gofus, M. Voborník, M. Děrgel, S. Timbilla, M. Mařátko, S. Marcinov, J. Mandák, J. Vojáček 648

Komentář | Commentary

Neurokardiologie obecná a klinická

J. Galuszka 653

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Prohlášení o konsenzu expertů o stimulaci srdečního převodního systému v klinické praxi, vypracované pro Evropskou asociaci srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association, EHRA): znění dokumentu podpořily Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS) a Latin American Heart Rhythm Society (LAHRs). Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

M. Táborský, K. Čurila, M. Fedorco, J. Kautzner, A. Bulava, P. Jarkovský, R. Polášek, M. Novák, V. Gloger, M. Kozák, Š. Havránek, V. Vančura, A. Schee, M. Kubíčková 656

Kazuistiky | Case reports

Spontánní disekce koronární tepny při vyhlídkovém letu
L. Rucki, R. Špaček, M. Hudec, L. Škňouřil 688

Extrémně vzácná intraperikardiální lokalizace paragangliomu
J. Zajíc, A. Mokráček, L. Pešl, J. Haniš, D. Schaffelhoferová 692

Vývoj syndromu spánkové apnoe u pacienta se srdečním selháním před ortotopickou transplantací srdce a po ní
L. Zikmund Galková, J. Hlásenský, L. Špinarová, P. Němec, J. Vítovec, J. Krejčí 698

Löfflerova endokarditida (pankarditida) jako vzácná příčina srdečního selhání
P. Šulc, J. Pudich, M. Pleva, J. Václavík 705

Aterom mitrálního anulu – příčina postupně progredující dušnosti
B. Bortlíčková, I. Procházková, R. Brát 710

A Stroke and a Strange Intrapulmonary Shunt
J. L. Correia, G. R. M. Ferreira, V. Neto, J. Fiuza, A. Costa, M. Correia 715

Kardio Příloha | Supplement

Z historie kardiologie

V tomto roce si připomeneme 90 let od vydání první učebnice elektrokardiografie u nás
P. Bartůněk 718

Zpráva o knize

Jan Mach: Lékařské procesy v Čechách a na Moravě na přelomu tisíciletí
J. Petrášek 720

Seznam inzerentů



Novartis s.r.o.,
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
<https://www.muj.novartis.cz>



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



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

Arytmogenní potenciál pacientek s Turnerovým syndromem

(Arrhythmogenic potential in Turner syndrome patients)

Sabina Kaprálová^a, Jan Pavlíček^{b,c}, Alžběta Palátová^a, Radek Vrtěl^d,
Hana Tomášková^e, Jiřina Zapletalová^a, Eva Klásková^a

^a Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b Klinika dětského lékařství, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

^c Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^d Ústav lékařské genetiky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 4. 2023

Přijat: 16. 4. 2023

Dostupný online: 24. 7. 2023

Klíčová slova:

Abnormality EKG

Dlouhý interval QT

Maligní arytmie

Turnerův syndrom

SOUHRN

Úvod: Turnerův syndrom (TS) je spojen s řadou jasně definovaných kardiovaskulárních rizik v podobě vrozených srdečních vad a získaných kardiovaskulárních onemocnění. Nejednotné jsou údaje o arytmogenním potenciálu u nositelek TS, především ve výskytu maligních komorových arytmii na podkladě dlouhého intervalu QT. Cílem této práce bylo zhodnocení výskytu abnormalit EKG u pacientek s tímto syndromem.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 61 dívek a žen s TS, u kterých bylo provedeno kompletní kardiologické vyšetření včetně EKG a holterovské monitorace EKG. Na 12svodovém EKG byla hodnocena délka intervalu PR a QT, při holterovské monitoraci EKG průměrná tepová frekvence (TF) včetně z-score, přítomnost síňové/komorové extrasystolie a jiných arytmii. Interval QT byl korigován dle Bazetta a Hodgese a tyto hodnoty byly porovnány. Analyzována byla závislost parametrů na jednotlivých karyotypech.

Výsledky: Medián intervalu PR byl 120 ms (průměr 118,4 ms), krátký interval PR byl identifikován u 13 % (8/61), žádná z pacientek neměla delta vlnu jako obraz preexcitace komor. Absolutní hodnota QT byla v mediánu 340 ms (průměr 336 ms). Interval QTc prodloužený nad 440 ms mělo 5 % (3/61) pacientek při užití korekce dle Bazetta a 3 % (2/61) při korekci dle Hodgese. Hodnota QTc dle Bazetta se významně lišila od QTc dle Hodgese (medián 410 ms, průměr 405 ms vs. medián 390 ms, průměr 390 ms; $p < 0,001$). Z holterovské monitorace byla TF za 24 hodin v mediánu 92/min (průměr 93,3/min). TF nad +2 z-score se potvrdila u 6,5 % (4/61) případů. U 48 % (29/61) pacientek byla zachycena síňová a u 25 % (15/61) komorová extrasystolie, četnější výskyt byl u monosomie 45,X na rozdíl od ostatních skupin karyotypů. Závažné arytmie nebyly identifikovány.

Závěr: EKG změny jsou u nositelek TS srovnatelné četné jako v obecné populaci a jsou klinicky nevýznamné. Riziko maligních arytmii nebylo v této studii prokázáno. Pro hodnocení intervalu QTc u pacientek s TS je pravděpodobně vhodnější metoda dle Hodgese než běžně používaná Bazettova formule.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Turner syndrome (TS) is associated with a range of distinct cardiovascular risks such as congenital heart disease and acquired cardiovascular disease. Data on arrhythmogenic potential in TS carriers are inconsistent, especially regarding the occurrence of malignant ventricular arrhythmias due to long QT interval. The aim of this study was to evaluate the prevalence of ECG abnormalities in patients with TS.

Methods: 61 girls and women with TS syndrome were included in the study and underwent a cardiac examination including ECG and 24-hour ECG Holter monitoring. The 12-lead ECG was used to assess the length of PR and QT interval, the mean heart rate (HR) including z-score, presence of atrial/ventricular premature beats and other arrhythmias. QT interval was corrected according to Bazett and Hodges formulas, and both values were statistically compared. The relationship of parameters to individual karyotypes was analyzed.

Results: Median PR interval was 120 ms (mean 118.4 ms), short PR interval was identified in 13% (8/61), none of the patients had delta wave as a manifestation of ventricular pre-excitation. Median of absolute QT values was 340 ms (mean 336 ms). QTc interval prolonged above 440 ms was observed in 5% (3/61) of

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Eva Klásková, Ph.D., Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, e-mail: Eva.Klaskova@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.036

Keywords:

ECG abnormalities
Long QT interval
Malignant arrhythmias
Turner syndrome

patients using Bazett, and 3% (2/61) using Hodges formula. The QTc value according to Bazett significantly differed from the QTc according to Hodges (median 410 ms, mean 405 ms vs. median 390 ms, mean 390 ms; $p < 0.001$). Regarding Holter monitoring, the median 24-hour HR was 92/min (mean 93.3/min). HR above +2 z-score was confirmed in 6.5% (4/61) of cases. Atrial and ventricular premature beats were detected in 48% (29/61) and 25% (15/61) of patients, respectively, with the highest frequency in monosomy 45,X. No clinically relevant arrhythmias were identified.

Conclusions: ECG changes in TS individuals are as frequent as in the general population and are clinically insignificant. The increased risk of malignant arrhythmias was not demonstrated in this study. The Hodges formula seems to be more appropriate than the widely used Bazett formula for the evaluation of the QTc interval in TS patients.

Úvod

Turnerův syndrom (TS) se řadí mezi nejčastější chromosomální abnormality. Jde o numerickou chromosomální aberaci a pravděpodobně jedinou monosomii s dlouhodobým přežíváním postižených jedinců. Postihuje pouze ženy, vyskytuje se až u 3 % plodů ženského pohlaví, postnatálně s četností 25–50 případů na 100 000 živě narozených dívek ročně.^{1,2} Z hlediska cytogenetiky jde nejčastěji o monosomii chromosomu X (karyotyp 45,X). Tato plná monosomie se vyskytuje přibližně u 50 % případů, u ostatních případů jde o chromosomální mozaiky, strukturální aberace typu izochromosomu, kruhového nebo idiocentrického chromosomu, delece krátkých nebo dlouhých ramének chromosomu X. Existují i varianty mozaiky s přítomností chromosomu Y. Diagnostika je možná již prenatálně dle ultrazvukových známek, provedením QF-PCR a karyotypizací. V postnatálním období je zlatým standardem provedení karyotypu, v indikovaných případech s doplněním fluorescent *in situ* hybridizace.^{3,4}

TS je v současnosti dobře prostudován, jeho fenotypové a orgánové projevy jsou známy. Patří mezi ně: lymfedémy dorza rukou a nohou u novorozenců, nízký vzrůst a skeletální abnormality, štítovitý hrudník, kožní duplikatury podél krku, gonadální dysgeneze, abnormality kardiiovaskulárního systému, anomálie ledvin, autoimunitní a neurokognitivní poruchy.⁵

Kardiiovaskulární onemocnění jsou u nositelek TS významnou problematikou a jsou pravděpodobnou příčinou jejich vyšší úmrtnosti ve srovnání se zdravou populací.^{6,7} Lze je rozdělit na vrozené srdeční vady (VSV) (nejčastěji bikuspidální aortální chlopeč [BAV] a koarktace aorty [COA]) a získaná kardiiovaskulární onemocnění (arteriální hypertenze, dilatace a disekce ascendentní aorty). Kromě těchto dvou skupin onemocnění, která významně zvyšují mortalitu a morbiditu pacientek, existují práce dokládající možnou spojitost TS také s abnormalitami EKG, které by měly být u dívek s TS ve srovnání s obecnou populací až dvakrát častější.^{8,9} Spektrum popsanych abnormalit EKG u TS sahá od klinicky nevýznamných změn až po závažné nálezy, jako je prodloužení intervalu QTc, který ohrožuje pacientky rozvojem maligní arytmie typu torsades de pointes a náhlým srdečním úmrtím.³ Zásadní otázky, zda je TS asociován se zvýšeným rizikem život ohrožujících poruch srdečního rytmu, nejsou dosud jasně zodpovězeny.

Cílem této práce je zhodnocení výskytu benigních i závažných abnormalit EKG v souboru pacientek s TS na klidovém EKG a 24hodinovém holterovském monitorování EKG.

Materiál a metodika

Pacienti

Do studie byly zařazeny pacientky s geneticky potvrzenou diagnózou TS, které jsou dispenzarizovány na Dětské klinice LF Univerzity Palackého a FN Olomouc a na Klinice dětského lékařství FN Ostrava a Ostravské univerzity. U každé pacientky bylo provedeno kompletní kardiologické vyšetření včetně klidového 12svodového EKG, holterovského monitorování EKG, echokardiografického vyšetření. Magnetická rezonance srdce a velkých cév (MR) byla provedena u pacientek, které byly schopné podstoupit vyšetření bez nutnosti celkové anestezie. U každé pacientky byl stanoven věk v době kardiologického vyšetření, karyotyp, přítomnost VSV na základě echokardiografického vyšetření a/nebo MR srdce. Karyotyp byl u všech pacientek přešetřen v době studie, všechny karyotypy jsou nedávné. Karyotypizace byla prováděna v jediné laboratoři, na Klinice lékařské genetiky Univerzity Palackého a FN Olomouc standardní metodikou, výsledky karyotypizace byly interpretovány v souladu se standardy International System for Human Cytogenetic Nomenclature 2016.

EKG

12svodové EKG bylo zaznamenáno rychlostí 50 mm/s, s amplitudou 10 mm/mV na přístroji BTL 08-LT. Hodnocena byla manuálně délka intervalu PR, za hraniční hodnoty bylo stanoveno rozmezí od 90 do 170 ms u dívek s TS a u žen nad 16 let věku rozmezí od 120 do 200 ms.⁸

Interval QT byl měřen manuálně v hrudním svodu V₅ a v končetinovém svodu II. Ke korekci byla použita Bazettova formule ($QTc = QT / RR$) a zároveň i korekce dle Hodgese ($QTc = QT + 1,75 [\text{tepová frekvence} - 60]$), která eliminuje vliv vyšší tepové frekvence.

Hodnota $QTc > 450$ ms byla stanovena za prodlouženou u dívek do 16. roku věku, pro ženy byla stanovena jako prodloužená hodnota 460 ms.⁹ Vzhledem k tomu, že některé dřívější studie hodnotily QTc jako prodloužený při hodnotě nad 440 ms, byla rovněž zhodnocena prevalence intervalů QTc nad tuto hranici.⁸ Jako krátké QTc byla definována hodnota < 340 ms u dívek i žen s TS.

Holterovské monitorování EKG

Při 24hodinovém holterovském monitorování EKG (BTL CardioPoint-Holter H60) byla hodnocena průměrná TF za 24 hodin. U každé pacientky byla tato průměrná TF vyjádřena v z-score vztaženém k obecné populaci.¹⁰ Identifikovány byly arytmie.

Statistické metody

Pro popis dat byla použita základní popisná statistika (medián, průměr, směrodatná odchylka, frekvenční tabulky). Normalita výsledků naměřených hodnot QTc byla ověřena pomocí Shapirova–Wilkova testu. Pro srovnání výsledků metody dle Bazzeta a Hodgese byl použit ne-parametrický párový Wilcoxonův test. Závislost mezi výsledky byla vyhodnocena Spearmanovým korelačním koeficientem. Pro hodnocení rozdílu výskytu morfologických a EKG patologií v jednotlivých skupinách karyotypů byl použit chí-kvadrat test, pokud nebyly splněny předpoklady pro jeho použití, byl použit Fisherův exaktní test. Pro analýzu závislosti parametrů EKG na skupinách parametrů byl použit Kruskalův–Wallisův test. Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5 %. Pro zpracování byl použit program Stata verze 17.

Výsledky

Základní hodnocení souboru

Soubor tvořilo 61 žen a dívek s TS s věkovým mediánem 14,2 roku (rozpětí 1–29 let). V tabulce 1 jsou uvedeny identifikované karyotypy, dle pořadí výskytu: čistá monosomie 45,X ve 33 % (20/61), mozaika 45,X/46,XX ve 30 % (18/61), formy izochromosomu ve 13 % (8/61), mozaiky 45,X/46,XY a 45,X/47,XXX shodně ve 3 % (2/61) případů, ostatní formy zahrnovaly 18 % (11/61) pacientek (tabulka 1). Skupina „Ostatní“ zahrnuje delecí formy a jedinečné strukturální

abnormality: dva případy 46,X,del(X)(p22.1) a dále karyotypy 46,X,del(X)(p22.3); 45,X/46,X,del(X)(p11.4);45,X/46,X,del(X)(p11.21); 45,X/46,X,der(X)t(X;X)(p22.3;q13?); 46,X,del(X)(pter→q13:); 45,X/47,XX,+8; 45,X,del(X)(p22.1),der(14;21); 45,X/46,X,+mar; 45,X/46,X,del(X)(p22.1).

Vzhledem ke kompletnímu kardiologickému vyšetření tato studie uvádí i zjištěné morfologické patologie. Celkově 69 % (42/61) pacientek podstoupilo echokardiografické vyšetření i MR srdce, u ostatních nebylo MR bez anestezie možno provést a diagnóza byla stanovena pouze na základě echokardiografie. Nejčastější VSV v 67 % (41/61) byla bikuspidální aortální chlopeč. Koarktace aorty byla identifikována u 13 % (8/61) případů, jiné VSV (defekt síňového septa, anomálie plicních nebo horních dutých žil) u 5 % (3/61) případů. Zastoupení strukturálních anomálií u jednotlivých karyotypů je uvedeno v tabulce 1.

Hodnocení klidového EKG – interval PR a QT

Z celého souboru byl medián intervalu PR 120 ms (průměr 118,4 ms, směrodatná odchylka [SD] 18,7 ms, rozmezí 80–180 ms). Jako krátký byl interval PR hodnocen u 13 % (8/61), žádná z pacientek na EKG neměla delta vlnu jako obraz preexcitace komor a u nikoho nebyl detekován patologicky prodloužený interval PR.

Absolutní hodnota QT byla v mediánu 340 ms (průměr 335,8 ms, SD 42 ms, rozmezí 232–440 ms). Při hodnocení přepočteného QTc se jeho průměrná hodnota dle Bazetta významně lišila (byla delší) od průměrné hodnoty při užití korekce dle Hodgese (tabulka 2, obr. 1). V celém souboru

Tabulka 1 – Strukturální srdeční patologie a poruchy srdečního rytmu dle karyotypů

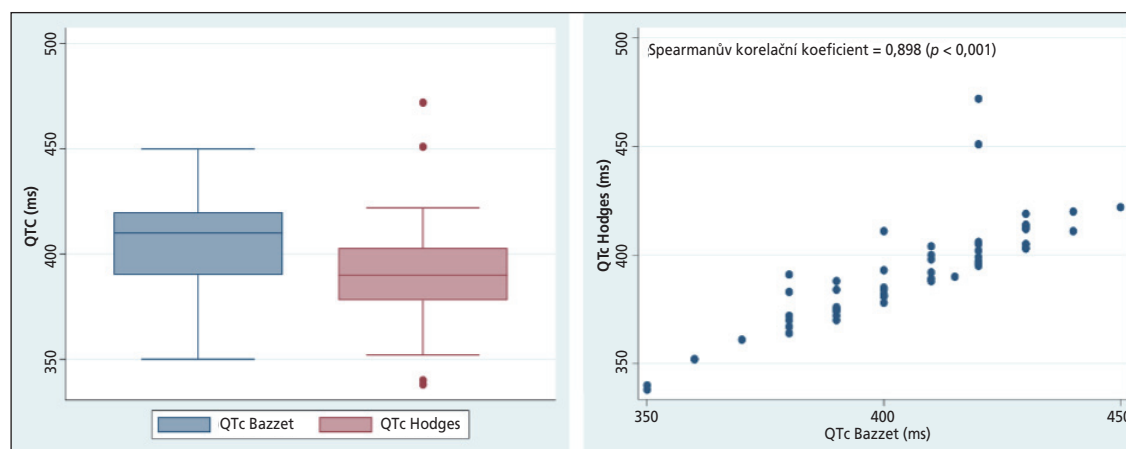
Kardiální patologie	BAV N (%)	COA N (%)	Jiné VSV N (%)	WAP N (%)	SVES N (%)	KES N (%)
45,X n = 20 (33 %)	15 (75)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	14 (70)	9 (45)
45,X/46,XX n = 18 (30 %)	10 (56)	0	0	1 (6)	6 (33)	1 (6)
46,X,i(X)(q10) nebo 45,X/46,X,i(X)(q10) n = 8 (13 %)	5 (63)	0	1 (13)	0	3 (38)	2 (25)
45,X/46,XY n = 2 (3 %)	2 (100)	1 (50)	0	0	1 (50)	0
45,X/47,XXX n = 2 (3 %)	2 (100)	0	0	1 (50)	1 (50)	0
Delece X a ostatní strukturální abnormality n = 11 (18 %)	7 (64)	2 (18)	0	1 (9)	4 (36)	3 (27)
Celkem n = 61 (100 %)	41 (67)	8 (13)	3 (5)	5 (8)	29 (48)	15 (25)

BAV – bikuspidální aortální chlopeč; COA – koarktace aorty; SVES/KES – supraventrikulární/komorová extrasystolie; VSV – vrozená srdeční vada; WAP – wandering atrial pacemaker.

Tabulka 2 – Rozdíl měření QTc dle Bazetta a Hodgese

Měření QTc	QTc v ms					
	Medián	Průměr	SD	Min.	Max.	p-hodnota
QTc/Bazett, n = 61	410	405,0	22,2	350	450	< 0,001
QTc/Hodges, n = 61	390	390,9	22,7	338	472	

Wilcoxonův párový test



Obr. 1 – Rozdíl měření QTc dle Bazetta a Hodgese

Tabulka 3 – Závislost strukturálních a EKG patologií na karyotypech

Kardiální patologie	BAV N (%)	COA N (%)	Jiné VSV N (%)	WAP N (%)	SVES N (%)	KES N (%)
45,X n = 20 (33 %)	15 (75)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	14 (70)	9 (45)
45,X/46,XX 45,X/46,XY 45,X/47,XXX n = 22 (36 %)	14 (64)	1 (5)	0	2 (9)	8 (36)	1 (5)
Izochromosomy, delece, ostatní n = 19 (31 %)	12 (63)	2 (11)	1 (5)	1 (5)	7 (37)	5 (26)
p-hodnota	0,664*	0,167**	0,297**	1,000**	0,049*	0,010*

BAV – bikuspidální aortální chlopeč; COA – koarktace aorty; SVES/KES – supraventrikulární/komorová extrasystolie; VSV – vrožená srdeční vada; WAP – wandering atrial pacemaker; * χ^2 test; ** Fisherův exaktní test.

Tabulka 4 – Závislost sledovaných EKG parametrů na karyotypech

Parametr	Skupina karyotypů	N	Medián	Průměr	SD	Min.	Max.	p-hodnota
PR ms	45,X	20	115	114,0	16,0	80	140	0,398
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	125	123,6	24,2	80	180	
	Izochromosomy, delece, ostatní	19	120	116,8	12,5	100	140	
QT ms	45,X	20	344	343,3	39,2	274	440	0,240
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	326	321,6	46,7	232	395	
	Izochromosomy, delece, ostatní	19	344	344,4	36,4	270	421	
QTc ms Bazett	45,X	20	415	404,0	26,8	350	440	0,895
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	410	407,1	19,4	370	450	
	Izochromosomy, delece, ostatní	19	400	403,7	20,9	350	440	
QTc ms Hodges	45,X	20	394	389,0	26,5	338	451	0,780
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	390,5	394,9	23,1	361	472	
	Izochromosomy, delece, ostatní	19	388	388,4	17,9	340	420	
TF/min	45,X	20	91,5	91,6	8,9	68	107	0,439
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	94,5	96,6	12,1	80	122	
	Izochromosomy, delece, ostatní	19	89	91,5	12,1	73	115	
Z-score TF	45,X	20	1,15	0,94	0,82	-1,04	2,44	0,778
	45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX	22	0,8	0,86	0,80	-0,44	2,91	
	Izochromosomy, delece, ostatní	19	0,67	0,76	0,96	-0,94	2,5	

Kruskalův-Wallisův test; SD – směrodatná odchylka; TF – tepová frekvence.

ru byl u jedné pacientky zjištěn QTc kratší než 340 ms. U žádné pacientky nebyl zjištěn interval QTc delší než 500 ms. Interval QTc prodloužený nad 440 ms mělo 5 % (3/61) patientek při užití korekce dle Bazetta a 3 % (2/61) při korekci dle Hodgese. Při respektování věkové hranice 16 let a norem pro toto rozhraní měla v části do 16 let pouze jedna pacientka QTc nad 450 ms (dle Bazetta i Hodgese), nad 16 let neměla interval QTc prodloužený nad 460 ms žádná pacientka. Žádná pacientka v době natočení EKG neužívala medikaci, která by mohla interval QT ovlivnit.

Holterovské monitorování EKG

Při hodnocení EKG holterovským monitorováním byla průměrná TF za 24 hodin v mediánu 92/min (průměr 93,3/min, SD 11,3/min, rozmezí 68–122/min) a průměrné z-score bylo identifikováno v mediánu +0,8 (průměr +0,9, medián 0,8, rozmezí od -1,04 do +2,91). Nad +2 z-score se průměrná TF vyskytla u 7 % (4/61) patientek. V tabulce 1 jsou popsány zjištěné arytmie, včetně vztahu k jednotlivým typům karyotypů. Síňovou ektopii v podobě izolovaných předčasných supraventrikulárních stahů (SVES) mělo 48 % (29/81) patientek. Komorová ektopie zastoupená izolovanou monomorfní komorovou extrasystolií (KES) se vyskytla u 25 % (15/31) případů. U 8 % (5/61) byl zachycen obraz putujícího pacemakeru (wandering pacemaker). Během holterovského monitorování nebyly závažné arytmie identifikovány u žádné pacientky.

Diferenciace měření a patologií EKG dle jednotlivých karyotypů

Práce se pokusila analyzovat jednotlivá měření a strukturu EKG patologie dle jednotlivých typů karyotypů, ve kterých jsou zastoupeny různé frakce 45,X. Pro některé málo četné skupiny byly karyotypy sloučeny do tří větších skupin: 1) monosomie 45,X; 2) mozaiky 45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX; 3) strukturální abnormality typu izochoromomom, delecí a jedinečných karyotypů uvedených na začátku textu výsledků.

U strukturálních patologií byl nejčastější výskyt BAV, COA a jiných VSV identifikován u čistých monosomií 45,X, signifikantní rozdíl mezi skupinami se ale neprokázal. V případě arytmií popsaných holterovským monitorováním EKG se u putujícího pacemakeru nenašly významné rozdíly, SVES a KES byly nejčastější opět u monosomie 45,X, u obou arytmií se signifikantním rozdílem mezi skupinami karyotypů (tabulka 3).

V tabulce 4 jsou analyzovány jednotlivé parametry z klidového EKG (PR, QT, QTc dle Bazetta, QTc dle Hodgese) a TF odečtená z holterovského monitorování EKG ve vztahu ke stejným skupinám karyotypů. U všech parametrů nebyl identifikován rozdíl mezi jednotlivými skupinami chromosomálního postižení.

Diskuse

Kardiovaskulární problematika u patientek s TS je jednou z nejčastějších příčin jejich morbidita a mortality. Výskyt srdečních vad se u této skupiny chromosomálních aberací uvádí v širokém rozmezí 22–70 % s velmi variabilní manifestací.¹¹ V uvedeném souboru byl tento výskyt ještě častější, morfologickou odchylku na srdci nebo vel-

kých cévách vykazovalo 85 % patientek. Tato práce byla ale zaměřena na výskyt potenciálních arytmií, které jsou u patientek s TS uváděny až dvojnásobně častěji ve srovnání s běžnou populací.⁸

„Minor“ EKG změny

Mezi klinicky méně významné EKG nálezy u patientek s TS jsou v literatuře uváděny tzv. minor EKG změny, kam je řazena deviace srdeční osy doprava (nad 110°), krátký interval PR, inkompletní blokáda pravého Tawarova raménka anebo předčasné síňové či komorové stahy. Recentní studie autorky Noordmanové a spol. z roku 2021 v souboru 101 dívek s TS zhodnotila prevalenci těchto EKG nálezů jako shodnou s výskytem u zdravé, neatletické, populace.⁹ Klinicky využitelnou EKG odchylkou by mohla být deviace srdeční osy doprava jako možný ukazatel, zobrazovacími metodami dosud neodhalené srdeční vady, parciální anomální návrat plicních žil. Nicméně lze předpokládat, že pouze EKG změna v podobě deviace srdeční osy doprava bez korelátu při echokardiografickém vyšetření by znamenala, že vada je hemodynamicky nevýznamná, a proto neindikována k intervenci. V našem souboru se tento typ vady nevyskytl a práce elektrickou osu srdeční nehodnotila.

Signifikantně kratší interval PR u nositelek TS ve srovnání se zdravými kontrolami byl opakovaně prokázán.^{8,9} Možným důvodem je zvýšená aktivita sympatiku, případně snížená aktivita parasympatiku u patientek s TS nebo změny na úrovni akčního potenciálu dané vlivem absence dosud nepoznaných genů na chybějícím chromosomu X. V obecné populaci je krátký interval PR spojován s možnou přítomností přídatné síňokomorové spojky, u žádné pacientky s TS se však v literatuře nenachází údaj o Wolf-fově–Parkinsonově–Whiteově syndromu či obrazu pre-excitace. Pouze dvě práce referují o supraventrikulárních arytmiích u patientek s TS, jedna z nich je kazuistické sdělení z roku 2020 dokládající běh flutteru síní, následované paroxysmem ortodromní atrioventrikulární reentry tachykardie na podkladě skryté spojky u novorozence s TS a druhá práce zachytila u tří patientek běhy atrioventrikulární nodální reentry tachykardie, u dvou fibrilaci síní a u jedné atrioventrikulární reentry tachykardii na podkladě skryté spojky.^{12,13} V naší skupině patientek s TS byla prevalence krátkého PR stanovena na 13 % ve srovnání s 5 % ve studii autorů Bondy a spol., respektive 4,3 % ve studii Noordmanové a spol.^{8,9}

Obdobně je ve výše uvedených studiích popsána i signifikantně vyšší tepová frekvence u dívek i žen s TS, jejíž příčina je shodná s možnými důvody krátkého intervalu PR. V naší kohortě se průměrná TF z 24hodinové EKG holterovské monitorace rovnala 93/min, což je hodnota obdobná studii autorů Bondy a spol. z roku 2006, kde byla průměrná TF 91 ± 15 /min a také se shoduje s údaji ze studie Noordmanové a spol., ve které se průměrná TF rovnala 94/min.^{8,9} Tyto studie ale hodnotily TF pouze z jednorázového EKG záznamu. Jako první jsme využili holterovské monitorování EKG k určení TF u žen a dívek s TS, při srovnání s obecnou populací se nad 2 z-score pohybovalo u 6,5 % patientek s TS.

Holterovskou 24hodinovou monitoraci jsme využili také ke stanovení prevalence supraventrikulární extrasystolie, komorové extrasystolie a záchytu případných aryt-

mií v naší skupině pacientek. SVES byly zachyceny u 48 % pacientek s TS, vždy byly málo četné do 5% výskytu z celodenního záznamu, což je srovnatelné s obecnou populací, kde je výskyt nevýznamných SVES velmi častý.¹⁴ Komorová ektopie v podobě izolovaných KES byla detekována u 25 % dívek a žen naší kohorty s TS, což je podstatně vyšší prevalence než v publikovaných studiích v populaci TS, například ve studii Noordmanové a spol. z roku 2021 je prevalence KES uvedena pouze v 1 %. Tento rozdíl je pravděpodobně dán využitím jednorázového EKG záznamu na rozdíl od námi použité 24hodinové holterovské monitorace EKG. V obecné populaci se pak prevalence KES při 24hodinové holterovské monitoraci pohybuje kolem 40 %, výskyt KES u TS je tak podle našich výsledků ve srovnání s běžnou populací identický.¹⁵

Závažné arytmie nebyly zachyceny ani u jedné naší pacientky s TS, u 8 % bylo zachycen atriální wandering pacemaker, rovněž nález běžný i v obecné pediatrické populaci, bez klinického dopadu na kardiovaskulární riziko u nositelek TS.

Interval QT

Interval QT reprezentuje průběh komorové depolarizace a repolarizace, je měřen od začátku komplexu QRS po konec vlny T a je korigován na danou tepovou frekvenci. Ke korekci lze užít několik metod, každá s řadou výhod i nevýhod, korigujících interval QT na TF 60/min, který je pak označován jako QTc. Běžně se ke korekci intervalu QT využívá Bazettovy formule, jejíž nevýhodou je nadhodnocování ve vyšších tepových frekvencích, což je právě u TS nežádoucí vzhledem k prokázanému vyššímu frekvenčnímu profilu.

Prodloužení intervalu QTc je spojeno s významným rizikem vzniku maligní arytmie, která může vést k náhlé srdeční smrti, a proto je určení prevalence dlouhého intervalu QTc v populaci pacientek s TS klíčové. Literatura se v průběhu času rozchází ve výsledcích, starší studie dokladují vyšší prevalenci dlouhého QTc než v obecné populaci, naopak novější práce tyto výsledky zpochybňují. Rozdílné výsledky vycházejí z odlišně stanovených hraničních hodnot pro dlouhé QTc a také z rozdílných metod korekce.^{8,16} Starší studie autorů Bondy a spol. z roku 2006 využila korekci dle Bazetta a prodloužení QTc definovala jako hodnoty nad 440 ms, u 36 % dívek byl QTc prodloužený ve srovnání s 4 % zdravých kontrol.⁸ V roce 2017 guidelines pro péči o pacientky s TS doporučily pro korekci intervalu QT metodu dle Hodgese.¹⁷ Tuto metodu korekce využila i studie z roku 2020 zahrnující 352 dívek a žen s TS, zároveň stanovila jako prodloužené QTc hodnotu nad 450 ms u dívek a nad 460 ms u žen s TS.¹⁶ Studie potvrdila, že průměrná hodnota intervalu QTc nebyla ve srovnání s hodnotami u zdravých dívek prodloužená. Zároveň tato studie srovnala korekci intervalu QT dle Bazetta versus dle Hodgese a potvrdila, že metoda dle Hodgese snižuje prevalenci dlouhého intervalu QTc, 0 % versus 5 % při užití korekce dle Bazetta.¹⁶ Souhlasně s těmito výsledky v našem vzorku pacientek s TS rovněž snížila signifikantně metoda dle Hodgese průměrnou hodnotu QTc od výpočtu Bazettovou formulí.

Všechny výše provedené studie hodnotily interval QTc z jednorázového 12svodového EKG stejně jako naše práce. Existuje studie autorů Dalla Pozza a spol., která vyu-

žila možností 24hodinového holterovského monitorování EKG a ergometrie.¹⁸ Autoři srovnali nálezy holterovské monitorace u dívek s TS a prodlouženým QTc versus u dívek s TS a QTc menším než 440 ms, ani v jedné skupině nebyly zachyceny nálezy vyskytující se u pacientů se syndromem dlouhého QT typu alternujících vln T nebo komorových tachykardií. Ergometrie provedená u dívek s TS prokázala tendence ke zkracování intervalu QTc ve fázi zotavení na rozdíl od typického prodloužování QTc u syndromu dlouhého QT, kdy hodnota nad 480 ms ve 4. minutě zotavení výrazně zvyšuje pravděpodobnost diagnózy syndromu dlouhého QT.

Délka repolarizace, a tedy i intervalu QT je ovlivňována řadou faktorů, jako je věk, aktivita autonomního nervového systému, pohlaví, srdeční frekvence nebo medikace. Proto se také některé studie zaměřily na korelace délky intervalu QT ve vztahu k těmto proměnným.^{8,16,19}

Rozporuplné výsledky přinesly studie zabývající se délkou intervalu QT ve vztahu ke karyotypu, některé z nich potvrdily vyšší výskyt dlouhého QT u žen s monosomií 45,X než u jiných karyotypů, další studie tento vztah vyvracejí. I v této studii jsme se pokusili diferencovat jednotlivé parametry mezi skupinami karyotypů, u nichž je předpoklad rozdílné frakce 45,X. Rozdíly mezi sledovanými parametry jsme na tomto menším souboru nepotvrdili. Signifikantně vyšší počet extrasystolií měly pacientky s čistou monosomií 45,X, klinickou využitelnost ale zatím potvrdit neumíme. Dalším faktorem ovlivňujícím délku intervalu QT jsou pohlavní hormony, což je v případě TS, který je charakterizován předčasným ovariálním selháním, důležitý faktor. Vysoké hodnoty gonadotropinů a nízká hodnota estradiolu a progesteronu interval QT prodloužují.²⁰ Recentní studie autorů Harahill a spol. a Atici a spol. prokázaly, že QTc je u zdravých kontrol v porovnání s pacientkami s TS signifikantně kratší, což vliv hodnot pohlavních hormonů na průběh repolarizace podporuje.^{13,21} V roce 2013 proběhla studie zabývající se možným podílem mutací genů iontových kanálů na prodloužený interval QTc u pacientek s TS, tak jak je známe z běžné populace u syndromu dlouhého QT. U 40 žen s QTc nad 432 ms bylo provedeno genetické vyšetření a u 7 (17,5 %) byly prokázány mutace v genech *SCN5A*, *KCNH2* a *KCNE2*.¹⁹ Vzhledem k nepřítomnosti zjevných fenotypových známek pro long QT jsme u našich pacientek genetické vyšetření na kanálopatie neprováděli.

Klinickou otázkou zůstává arytmogenní potenciál u nositelek TS, a tedy zda by mělo být EKG součástí pravidelné kardiologické péče o tyto pacientky. Práce z roku 2020 jako jediná sledovala v dlouhodobém horizontu ($7 \pm 5,1$ roku) 112 pacientek s TS. Při použití korekce dle Hodgese a stanovení dlouhého intervalu QTc u dívek jako hodnota nad 450 ms, respektive nad 460 ms u žen, byl dlouhý QTc stanoven u 2,8 % pacientek. Ani u jedné pacientky nebyla po dobu sledování dokumentována komorová tachykardie, a to i přesto, že byla podána medikace, která má potenciál interval QT prodloužit.¹³ Podle doporučených postupů z roku 2017 o dívky a ženy s TS by mělo být EKG provedeno v době diagnózy, rutinní opakování při kardiologických kontrolách z pohledu autorů doporučených postupů nejsou nutná.¹⁷ V klinické praxi je ale EKG vyšetření většinou rutinní součástí každé návštěvy pacientky s TS. U TS pacientek s prodlouženým intervalu

lem QTc, u kterých je nezbytné nasadit medikaci, která interval QT prodlužuje, je doporučeno provést kontrolní EKG po 1–2 dnech od zahájení terapie.¹⁷

Závěr

EKG změny jsou u nositelek TS srovnatelně četné jako v obecné populaci a jsou klinicky nevýznamné a neexistuje důkaz, že by tzv. minor EKG nálezy měly být interpretovány jinak než u zdravé populace. Patologie repolarizace je u TS stále studována, výsledky jsou rozporuplné. V současnosti ale riziko maligních arytmií na základě dlouhého intervalu QT nebylo u nositelek TS jednoznačně identifikováno. Pro hodnocení intervalu QTc u pacientek s TS bude pravděpodobně vhodnější metoda dle Hodgese než běžně používaná Bazettova formule.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný z autorů není a nebyl ve střetu zájmů.

Prohlášení o etických aspektech publikace

Studie byla schválena Multicentrickou etickou komisí FN Olomouc.

Informovaný souhlas

Pacientky vstupovaly do klinické studie po podpisu informovaného souhlasu jimi, případně zákonným zástupcem.

Literatura

1. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adults. *Endocr Rev* 2002;23:120–140.
2. Stochholm K, Juul S, Juel K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3897–3902.
3. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM; Working Group of the ACMG Laboratory Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 2010;12:52–55.
4. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061–3069.
5. Bondy CA. Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10–25.
6. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome – integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012;33:677–714.
7. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4735–4742.
8. Bondy CA, Cenicerio I, Phillip LV, et al. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics* 2006;118:e1220–e1225.
9. Noordman ID, Fejzic Z, Bos M, et al. Cardiac abnormalities in girls with Turner syndrome: ECG abnormalities, myocardial strain imaging, and karyotype-phenotype associations. *Am J Genet* 2021;185A:2399–2408.
10. Salameh A, Gebauer RA, Grollmuss O, et al. Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiol Young* 2008;18:467–472.
11. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome – integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012;33:677–714.
12. Choi Y, Hoffman J, Alarcon L, et al. Neonatal arrhythmias in Turner syndrome: a case report and review of the literature. *Eur Heart J Case Rep* 2021;5:160.
13. Harahill NJ, Yetman AT, Dandorf DA, et al. The QT interval in patients with the Turner syndrome. *Am J Cardiol* 2021;140:118–121.
14. Conen D, Adam M, Roche F, et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation* 2012;126:2302–2308.
15. Panizo JG, Barra S, Mellor G, et al. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018;7:128–134.
16. Noordman ID, Duijnhouwer AL, Coert M, et al. No QTc prolongation in girls and women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:148–156.
17. CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–G70.
18. Dalla Pozza R, Bechtold S, Urschel S, et al. QTc interval prolongation in children with Turner syndrome: the results of exercise testing and 24-h ECG. *Eur J Pediatr* 2009;168:59–64.
19. Trolle C, Mortensen KH, Pedersen LN, et al. Long QT interval in Turner syndrome – a high prevalence of LQTS gene mutations. *PLoS One* 2013;8:e69614.
20. Grouthier V, Moey MY, Gandjbakhch E, et al. Sexual dimorphisms, anti-hormonal therapy and cardiac arrhythmias. *Int J Mol Sci* 2021;2:1464.
21. Atici A, Panc C, Karaayvaz EB, et al. Evaluation of the Tp-Te interval, Tp-Te/QTc ratio, and QT dispersion in patients with Turner syndrome. *Anatol J Cardiol* 2018;20:93–99.

ELIQUIS®

BEZPEČNOST A ÚČINNOST, KTEROU BYCH VOLIL¹

Eliquis® apixaban



PRO SEBE

MOU RODINU

MÉ PŘÁTELE

MÉ PACIENTY

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. **Složení:** Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známými účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAf: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užívat jednorázovou nasycovací dávku 10 mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní, poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulanciem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrobené 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 kromě 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 antiagregancí 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 antymykotika 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, Plazza 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:** 25.5.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.

1. Souhrn informací o přípravku ELIQUIS®

Pfizer, spol. s r. o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-ELI-OZE-0636



24hodinový profil pohybového chování u pacientů se srdečním selháním s různou fyzickou zdatností: pilotní studie

(24-hour physical behavior profile in heart failure patients with different physical fitness: a pilot study)

Jan Vindiš^a, Jana Pelclová^a, Marcela Škvařilová^{b,c}, Renáta Aiglová^c,
Denisa Nohelová^a, Jakub Flašík^c, Patrik Kepř^c, Miloš Táborský^c

^a Institut aktivního životního stylu, Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc

^b Katedra rekreologie, Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 21. 2. 2023

Přepřacován: 12. 4. 2023

Přijat: 21. 4. 2023

Dostupný online: 26. 7. 2023

Klíčová slova:

Akcelerometr

Pohybová aktivita

Postura

Sedavé chování

Spánek

Srdeční selhání

Starší dospělí

SOUHRN

24hodinový profil pohybového chování může hrát významnou roli u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními, mezi které patří také srdeční selhání. Zároveň je vyšší výskyt nežádoucích srdečních příhod spojován s nižší úrovní fyzické zdatnosti. Cílem studie bylo proto popsat 24hodinový pohybový profil pacientů se srdečním selháním s ohledem na jejich fyzickou zdatnost.

Pohybové chování bylo zjišťováno pomocí tří akcelerometrů umístěných na odlišných částech těla (zápěstí, pas, stehno) u 20 pacientů ($67,7 \pm 6,34$ roku) se srdečním selháním třídy NYHA II a II–III po dobu sedmi po sobě jdoucích dní. Fyzická zdatnost byla hodnocena na základě výsledků dosažených v krátké baterii pro testování fyzické zdatnosti seniorů. Pro popis výsledků byla použita deskriptivní statistika a Hottelingův test pro porovnání kompozic (intenzita a postura) pohybového chování mezi skupinami pacientů s odlišnou fyzickou zdatností.

Pacienti se sníženou zdatností měli v průměru vyšší objem sedavého chování a méně zdravě prospěšné pohybové aktivity. Při srovnání pohybových profilů skupin pacientů s odlišnou fyzickou zdatností nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly (intenzita: $p = 0,855$; postura: $p = 0,261$). Interkvartilové rozpětí týdenní pohybové aktivity střední až vysoké intenzity (IQR = 351,81 min) ukazuje na vysokou míru variability mezi sledovanými pacienty.

Výsledky pilotní studie naznačují, že bez ohledu na fyzickou zdatnost a stejné zařazení ve třídě NYHA se 24hodinové profily pohybového chování mohou u pacientů se srdečním selháním velmi lišit a je třeba k nim přistupovat individuálně při úpravě jejich 24hodinového pohybového režimu s cílem splnit mezinárodní doporučení. Využití akcelerometrů se jeví jako vhodné a v klinických podmínkách reálné jak pro popis pohybového chování, tak i pro případnou kontrolu jeho změny.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

24-hour physical behavior profile may take part in an important preventive role in patients with cardiovascular disease, including heart failure. A higher risk of adverse cardiac events is also associated with a lower level of physical fitness. Therefore, the aim of this study was to describe the 24-hour physical behavior profile of patients with heart failure regarding their different levels of physical fitness.

Physical behavior was assessed using three accelerometers placed on different parts of the body (wrist, hip, and thigh). The measurement concerned 20 patients (67.7 ± 6.34 years) with NYHA class II and II–III heart failure for seven consecutive days. Physical fitness was assessed using the results of a short physical performance battery for physical fitness testing in the elderly. Descriptive statistics were used to describe the results, and the Hotteling's test was used to compare the components (intensity and postural) of physical behavior between groups of patients with different levels of physical fitness.

Adresa pro korespondenci: Mgr. Jan Vindiš, Institut aktivního životního stylu, Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci, třída Míru 117, 771 11 Olomouc, e-mail: jan.vindis@upol.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.038

Keywords:

Accelerometer
Heart failure
Older adult
Physical activity
Posture
Sedentary behavior
Sleep

On average, patients with lower physical fitness had more sedentary behavior and less health-promoting physical activity. No statistically significant differences were found when comparing the physical behavior profiles of groups of patients with different levels of physical fitness (intensity: $p = 0.855$; postural: $p = 0.261$). The interquartile range in weekly physical activity of moderate to vigorous intensity ($R = 351.81$ min) suggests a high degree of variability among the patients studied.

The results of the pilot study suggest that regardless of physical fitness and the same NYHA class classification, 24-hour physical behavior profiles of heart failure patients may vary considerably and should be treated individually when modifying their 24-hour movement regimen to meet international recommendations. The use of accelerometers seems to be appropriate and feasible in clinical settings, both for describing physical behavior and for possible control of its change

Úvod

To, jak lidé tráví čas, může mít dopad na jejich zdraví. Je všeobecně známo, že množství spánku, pohybové aktivity (physical activity, PA) a sedavého chování (sedentary behavior, SB) hraje klíčovou roli v prevenci a zvládání kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou ateroskleróza, hypertenze nebo chronické srdeční selhání (chronic heart failure, CHF).^{1–4} CHF postihuje 1–2 % dospělé populace^{5,6} a incidence tohoto onemocnění v populaci stoupá se zvyšujícím se věkem.⁷ Pacienti s CHF mohou mít odlišné symptomy a projevy onemocnění, které mohou ovlivňovat vykonávání PA. Dle výkonnosti a subjektivních potíží (např. dušnost) je možné pacienty klasifikovat do čtyř tříd NYHA (New York Heart Association) (I. třída – bez omezení PA, II. třída – menší omezení PA, III. třída – značné omezení PA, IV. třída – neschopnost PA) a následně jejich zařazení brát v úvahu při začleňování PA do jejich denního režimu.^{6,8} Dále je nutné přistupovat k pacientům individuálně dle úrovně jejich aktuální fyzické zdatnosti a přes některá omezení jim přizpůsobit 24hodinový pohybový režim tak, aby se co nejvíce blížil světově uznávaným doporučením.

Dle doporučení založených na důkazech by měl spánek trvat 7–8 hodin, tedy jednu třetinu dne.^{9,10} Jako doporučené množství PA se nejčastěji uvádí 150–300 min střední intenzity, resp. 75–150 min vysoké intenzity nebo úměrná kombinace obou intenzit.^{11,12} U starší populace s minimálním množstvím PA vysoké intenzity je zejména využívána proměnná, ve které jsou hodnoceny obě intenzity pohybu a která je označována jako pohybová aktivita střední až vysoké intenzity (moderate-to-vigorous physical activity, MVPA). Na druhé straně stojí maximálně doporučená délka sezení během dne, která je osm hodin, přičemž dlouhé periody sezení by měly být přerušovány PA.¹⁰ Zbýlý čas by pak měl být věnován pohybové aktivitě nízké intenzity (light physical activity, LPA). Na 24hodinové pohybové chování (physical behavior, PB) je potřeba nahlížet jako na spojitý nádobý, kdy ve chvíli, kdy se sníží jedna komponenta PB, tak se automaticky zvýší jiná, resp. všechny ostatní. Přesun již 30 min SB do jakékoli další komponenty PB (spánek, LPA, MVPA) je spojen se zlepšením různých kardiovaskulárních biomarkerů.¹³ Zároveň může tato časová realokace napomoci k poklesu indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI).¹⁴

Pro lepší porozumění vztahu mezi zdravotními ukazateli a PB jsou zásadní přesné informace kvantifikující jednotlivé komponenty PB.¹⁵ Díky tomu je stále populárnější nositelná elektronika, díky níž jsou pacienti monitorováni v reálném čase v jejich přirozeném prostředí. Jednou z používaných metod pro popis PB u pacientů s CHF je akcelerometrie.^{16,17} Jedná se o neinvazivní techniku, která využívá

snímače zrychlení umístěné na odlišných segmentech těla. Výstupem akcelerometrů jsou nejčastěji data ze tří ortogonálních os (předozadní, levoprávní a svislá). Díky tomuto je možné ze surových dat odhadnout objemy jednotlivých komponent PB a dále také posoudit trvání, frekvenci, intenzitu, typ PA, polohu a přechod mezi polohami.¹⁸ Mezi často vybírané oblasti těla pro umístění přístroje patří bok, oblast bederní páteře, zápěstí, stehno nebo kotník, a to jak s využitím jednoho, nebo více akcelerometrů.^{18,19}

Výzkumníci i kliničtí lékaři jsou často odkazováni na používání krokoměrů k diagnostice množství PA u pacientů s CHF,²⁰ přestože akcelerometrie je validnější metodou pro popis PA a umožňuje mnohem komplexnější a detailnější záznam PB v rámci celého dne.²¹ V českém prostředí existují pouze studie, které využívají pedometry, resp. akcelerometry ke kvantifikaci PA pomocí počtu kroků.^{22,23} Přínosem této studie by proto mělo být využití další metriky pro popis jednotlivých komponent PB, kterou je objem minut strávených daným chováním. Cílem této pilotní studie bylo proto popsat 24hodinový pohybový profil pacientů s CHF s ohledem na jejich fyzickou zdatnost.

Metodika

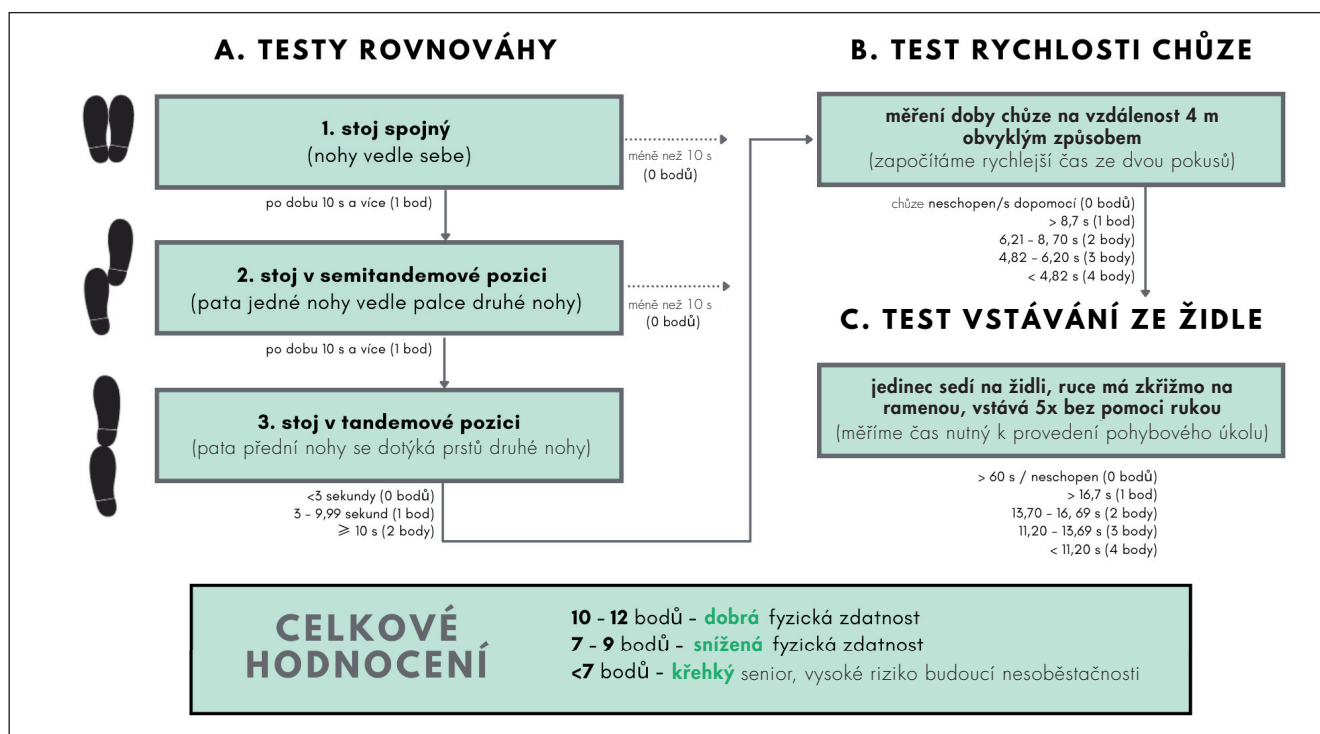
Metodika výzkumu vycházela z praktických doporučení pro akcelerometrii u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.²¹ Výzkum byl schválen etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci pod jednacím číslem 212/21.

Výzkumný soubor

Z celkově 40 oslovených pacientů Ambulance srdečního selhání Fakultní nemocnice Olomouc se do studie zapojilo 20 z nich. Všichni pacienti byli osloveni při jejich běžné preventivní prohlídce v kardiologické ambulanci, která se konala na jaře nebo na podzim roku 2022. Mezi kritéria pro oslovení pacientů s dobrovolnou účastí ve studii patřil věk ≥ 50 let a třída NYHA II–III. Ti, kteří projevíli ochotu spolupracovat a podílet se na výzkumu, podepsali před zahájením studie informovaný souhlas. Ve výsledném souboru bylo 15 mužů a 5 žen ve věku $67,7 \pm 6,34$ roku (tabulka 1). Měření probíhalo v květnu a na přelomu října a listopadu roku 2022. Vždy po ukončení monitoringu PB byla pacientům osobně předána zpětná vazba a byl s nimi veden krátký rozhovor.

Hodnocení fyzické zdatnosti

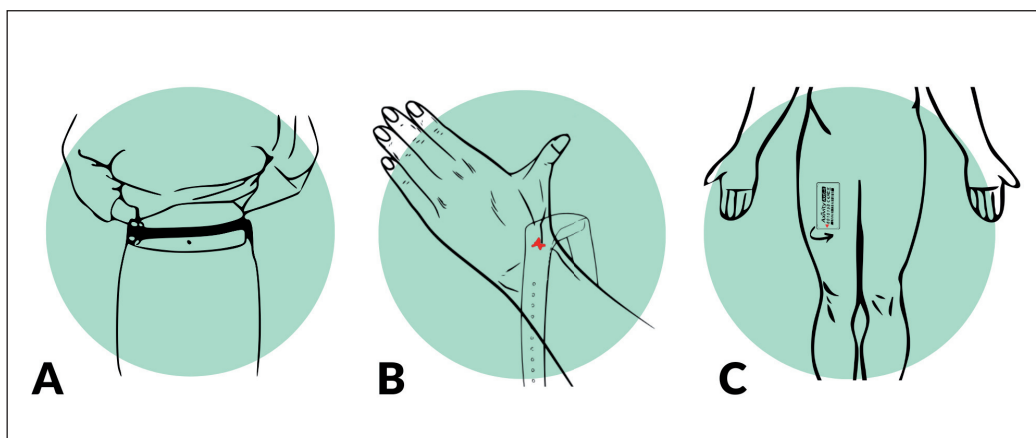
Pro hodnocení fyzické zdatnosti byla použita krátká baterie pro testování fyzické zdatnosti seniorů (Short Physical

Obr. 1 – Krátká baterie pro testování fyzické zdatnosti seniorů, upraveno dle ²⁴

Tabulka 1 – Charakteristika souboru pacientů

Charakteristika pacientů (n = 20)	M	SD	Md	IQR
Věk (roky)	67,70	6,34	67,50	6
Ženy, n (%)	5 (25,0 %)			
Tělesná výška (cm)	174,40	9,38	177,50	10
Tělesná hmotnost (kg)	101,58	16,67	101,00	23,3
BMI (kg/m ²)	33,28	4,00	33,17	6,98
Normální hmotnost, n (%)	0 (0 %)			
Nadváha, n (%)	5 (25 %)			
Obezita, n (%)	15 (75 %)			
Diabetes mellitus	9 (45 %)			
Etiologie srdečního selhání				
Dilatační KMP, n (%)	7 (35 %)			
Ischemická KMP, n (%)	7 (35 %)			
Ischemická + dilatační, n (%)	2 (10 %)			
Jiná, n (%)	4 (20 %)			
Třída NYHA II, n (%)	17 (85 %)			
Třída NYHA II–III, n (%)	3 (15 %)			
EF LK	38,6	9,78	43,5	13,75
HFrEF, n (%)	8 (40 %)			
HRmrEF, n (%)	9 (45 %)			
HFpEF, n (%)	3 (15 %)			
Systolický TK (mm Hg)	119,5	17,24	110	28
Diastolický TK (mm Hg)	74,3	10,04	75	14

BMI – index tělesné hmotnosti; EF LK – ejekční frakce levé komory; KMP – kardiomyopatie; NYHA – klasifikace dušnosti New York Heart Association; HFrEF – srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; IQR – interkvartilové rozpětí; M – průměr; Md – medián; SD – směrodatná odchylka; TK – tlak krve.



Obr. 2 – Umístění akcelerometrů: pravá strana pasu (A), zápěstí nedominantní ruky (B), pravé stehno (C)

Performance Battery, SPPB), která se skládá ze tří částí: test rovnováhy (výdrž ve stoji spojném, semitandemovém a tandemovém), test rychlosti chůze (doba chůze na vzdálenost 4 m) a test vstávání ze židle (5× za sebou). Dobrá fyzická zdatnost byla klasifikována v případě, že pacient získal 10–12 bodů, snížená fyzická zdatnost byla v rozmezí 7–9 bodů a při nižším počtu bodů, než je 7, byl pacient označen jako křehký starší dospělý. Struktura testové baterie a způsob vyhodnocování jsou zobrazeny na obrázku 1. Testovou baterii původně publikovali Guralnikov a spol. v roce 1994, do češtiny byla přeložena na Geriatrické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.²⁴ Pro potřeby statistické analýzy byly skupiny křehcí starší dospělí a starší dospělí se sníženou zdatností spojeny do jedné skupiny s názvem starší dospělí se sníženou zdatností.

Monitoring pohybového chování

PB bylo monitorováno pomocí tří akcelerometrů. Dva z nich byly Axivity AX3 (Axivity Ltd., Newcastle, UK). První byl nošen na nedominantním zápěstí pomocí silikonového náramku ve formě hodinek a sloužil pro 24hodinový záznam dat o intenzitě PB a o spánku, druhý byl umístěn na přední stranu pravého stehna, přibližně uprostřed mezi předním horním trnem kyčelním (spina iliaca anterior superior) a česčkou (patella), pomocí fixační hypoalergenní náplasti a sloužil pro zaznamenávání 24hodinových dat o poloze a pohybu dolní končetiny. Třetí akcelerometr ActiGraph wGT3X-BT (ActiGraph Ltd., Pensacola, Florida, USA) byl umístěn v kapsičce a upevněn na pravém boku (za kalhoty), zhruba v oblasti crista iliaca, kde zaznamenával údaje o poloze a pohybu trupu. Tento akcelerometr se jako jediný na spánek a koupel odkládal a poté znovu nasazoval.

K nastavení a exportu dat z akcelerometrů Axivity byl použit software OmGui 1.0.0.43 (Newcastle University, UK), pro akcelerometr Actigraph byl použit software ActiLife 6.13 (Pensacola, Florida, USA). Všechny přístroje byly inicializovány na kompatibilní záznamovou frekvenci (nejbližší frekvence 30 Hz, na které dokáže přístroj zaznamenávat data): Actigraph = 30 Hz a Axivity = 25 Hz. Akcelerometry začaly zaznamenávat údaje v 18 hodin dne, kdy byly přístroje nasazeny, a přestaly měřit po sedmi dnech a 18 hodinách. Díky tomuto nastavení bylo možné

získat surová data ze sedmi po sobě jdoucích dnů včetně celé doby spánku před sedmi dny a po sedmi dnech. Tento interval záznamu dat byl zvolen s ohledem na odlišné analýzy surových dat (např. analýza časového okna od probuzení do probuzení nebo od půlnoci do půlnoci).

Zpracování surových dat z akcelerometrů

Surová data z akcelerometru umístěného na zápěstí byla zpracována pomocí softwaru R 3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) a datového balíčku GGIR na zpracování dat z akcelerometrů.^{25–27} Ze surových dat tří os byl nejprve vypočten výsledný vektor zrychlení a následně byl upraven za účelem korekce gravitační komponenty posunem o jednu gravitační jednotku od eukleidovské normy (Euclidean Norm Minus One, ENMO).¹⁸ ENMO je označováno za komponentu dynamické akcelerace.²⁸ Ke kategorizaci jednotlivých intenzit PB byly stanoveny hodnoty ENMO pro SB < 42,5 mg, LPA 42,5–98 mg a MVPA ≥ 98 mg.^{29,30} Algoritmus spánku definoval čas usnutí, probuzení a období trvalé nečinnosti (období alespoň 5 min, kdy se úhel senzoru nezmění o více než 5°). Doba spánku pak byla definována jako čas mezi usnutím a probuzením detekovaným algoritmem.²⁶ Postup detekce non-wear time (časový interval, kdy přístroj nebyl nošen) podrobně popsali Van Hees a spol.³¹

Data ze zbylých dvou senzorů byla zpracována softwarem Acti4 (The National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen, Denmark a BAuA, Berlin, Germany), který surová data konvertoval do formátu *acti4* a následně analyzoval na základě sklonu a zrychlení akcelerometru. Leh byl detekován v případě, že sklon stehna byl větší než 45° a zároveň sklon kyčle byl větší než 65°. Pokud byl sklon stehna větší než 45° a zároveň nebylo toto chování detekováno jako leh, jednalo se o sed. Poloha stoj byla detekována, pokud byl sklon stehna menší než 45° a akcelerometr nezaznamenal žádný pohyb. V případě, že nebyl detekován klidný stoj ani chůze, se toto PB označilo proměnnou neklidný stoj. Chůze byla detekována, pokud byla směrodatná odchylka v podélné ose stehna mezi hodnotami 0,1–0,72 G. Pokud byl navíc střední úhel stehna mezi individuálním předozadním úhlem a 40° byla detekována chůze ze/do schodů. Pokud byla hodnota směrodatné odchylky podélné osy stehna větší než 0,72 G, bylo toto chování označeno jako běh.

Jízda na kole byla detekována v případě, že střední odchylka podélné osy stehna byla vyšší než 0,1 G a střední úhel stehna byl více než 40°. Proměnné neklidný stoj, chůze, chůze ze/do schodů, běh a jízda na kole byly pro přehlednost zařazeny do jedné proměnné s názvem pohyb.

Statistická analýza dat

Pro statistické zpracování dat byl využit software IBM SPSS verze 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp, Armonk, USA). Popisná data jsou prezentována pomocí průměru (mean, M), směrodatné odchylky (standard deviation, SD), mediánu (Md), interkvartilového rozpětí (interquartile range, IQR), variačního rozpětí (range, R) nebo frekvencí (n, %). Normalita dat byla hodnocena pomocí Shapirova–Wilkova testu. PB bylo popsáno na základě intenzity jako 24hodinová kompozice skládající se ze spánku, SB, LPA a MVPA a na základě postury a typů chování jako 24hodinová kompozice skládající se z lehu, sedu, stoje a pohybu. Pro porovnání naměřených 24hodinových dat PB (kompozice intenzita a postura) byla analýza MANOVA, konkrétně Hottelingův test pro dva nezávislé výběry: starší dospělí s dobrou zdatností a starší dospělí se sníženou zdatností (skupina obsahovala křehké starší dospělé a starší dospělé se sníženou zdatností dle SPPB).

Výsledky

Validní data byla získána od 20 pacientů s CHF. Z celkového počtu probandů bylo 5 žen a 15 mužů, z nichž většina měla diagnostikovanou II. třídu dle klasifikace NYHA.⁸ Pouze dva pacienti měli diagnostikovanou II.–III. třídu. Průměrný věk výzkumného souboru byl 67,7 ± 6,34 roku. Deset pacientů mělo dobrou fyzickou zdatnost, šest sníženou zdatnost a čtyři pacienti byli na základě výsledků testové baterie SPPB diagnostikováni jako křehcí starší dospělí.

Všichni pacienti měli nadváhu nebo obezitu, sedm z nich dokonce obezitu II. stupně (35–39,9 kg/m²). Součástí výzkumného souboru bylo i devět pacientů s diabetem 2. typu. Průměrná hodnota ejekční frakce levé komory byla 38,6 ± 9,78 %. Na základě kardiologického vyšetření (echokardiografie) bylo zjištěno, že osm pacientů mělo sníženou ejekční frakci, devět pacientů mělo ejekční frakci ve středním pásmu a tři pacienti měli zachovanou ejekční frakci (tabulka 1).

24hodinový profil pohybového chování z hlediska jeho intenzity

Profil PB v rámci jednoho průměrného dne (24 hodin) se u pacientů se HF z hlediska intenzity skládal z 31,9 % spánku (M ± SD = 459,35 ± 81,33 min; Md = 484,15 min; IQR = 133,65 min; R = 263,61 min), 56,3 % SB (M ± SD = 811,26 ± 143,61 min; Md = 802,89 min; IQR = 238,26 min; R = 525,87 min), 8,3 % LPA (M ± SD = 120,13 ± 47,32 min; Md = 126,06 min, IQR = 59,69 min, R = 190,22 min) a 3,5 % MVPA (M ± SD = 50,64 ± 62,89 min; Md = 29,1 min; IQR = 51,25 min; R = 240,26 min). Pro možné srovnání hodnot MVPA s doporučením Světové zdravotnické organizace (WHO) jsou uvedeny také týdenní hodnoty (M ± SD = 353,66 ± 433,43 min; Md = 203,08 min; IQR = 351,81 min; R = 1 648,58 min).

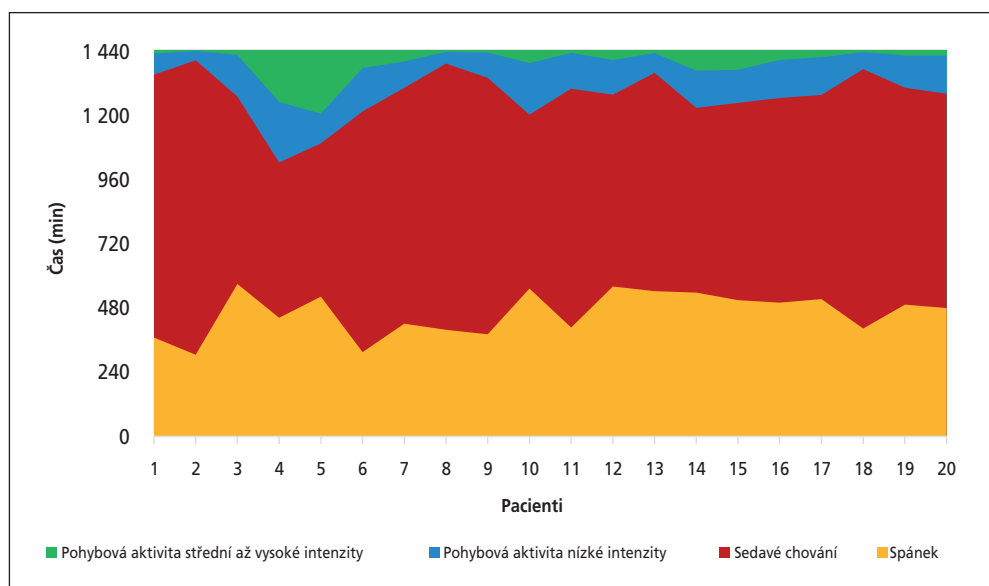
Při porovnání profilů 24hodinového PB mezi skupinami pacientů s dobrou a sníženou fyzickou zdatností nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly ($p = 0,855$), přesto trávili pacienti se sníženou zdatností v průměru o 40 min více času SB a 25 min méně MVPA (tabulka 2).

Celkem osm pacientů (mužů) nesplnilo minimální doporučení k množství PA, konkrétně pět pacientů s dobrou fyzickou zdatností a tři se sníženou fyzickou zdatností. Ideální profil dle doporučení k PB měli pouze dva pacienti, kteří trávili přibližně jednu třetinu dne spánkem, jednu třetinu dne SB a jednu třetinu dne PA. Denní profily PB z hlediska intenzity u všech jednotlivých pacientů jsou znázorněny na obrázku 3.

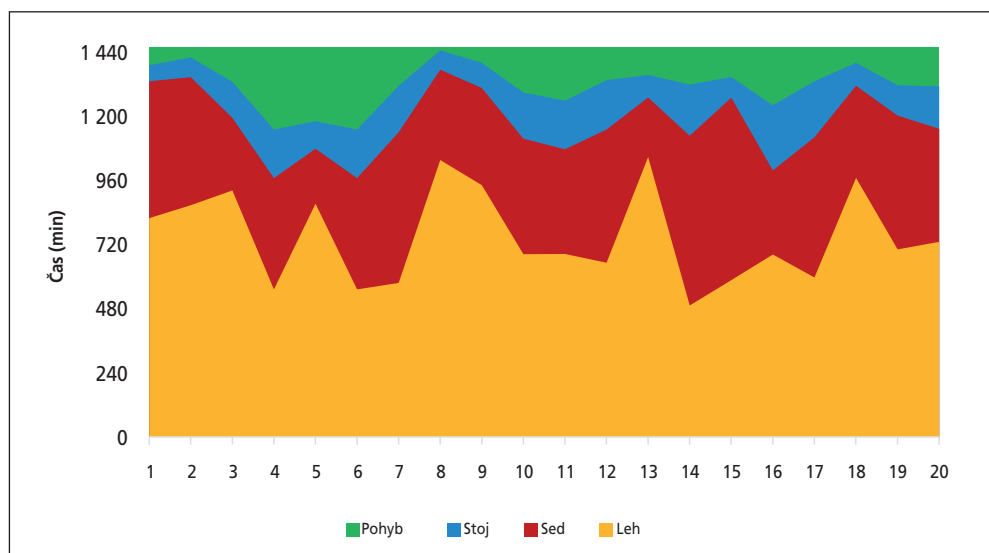
Tabulka 2 – 24hodinové profily pohybového chování pacientů s odlišnou fyzickou zdatností

Pohybové chování	Dobrá fyzická zdatnost (n = 10)			Snížená fyzická zdatnost (n = 10)			p
	M ± SD	Md (IQR)	%	M ± SD	Md (IQR)	%	
24hodinové pohybové chování z hlediska intenzity (minuty/den)							
Spánek	466,24 ± 74,98	459,67 (150,50)	32,32	452,45 ± 90,75	494,25 (137,62)	31,42	0,855
SB	790,95 ± 161,11	805,55 (330,59)	54,82	831,58 ± 129,09	785,01 (184,01)	57,75	
LPA	121,55 ± 56,68	104,45 (87,00)	8,43	118,70 ± 38,86	131,06 (35,19)	8,24	
MVPA	63,95 ± 84,75	24,83 (73,22)	4,43	37,33 ± 27,80	32,82 (58,98)	2,59	
24hodinové pohybové chování z hlediska postury (minuty/den)							
Leh	808,73 ± 175,66	835,85 (305,03)	56,16	670,66 ± 142,54	659,57 (163,09)	46,56	0,261
Sed	370,39 ± 116,83	385,23 (190,90)	25,72	473,16 ± 116,56	483,11 (170,15)	32,85	
Stoj	122,15 ± 45,55	117,78 (90,35)	8,48	152,59 ± 60,49	179,75 (111,06)	10,59	
Pohyb	138,72 ± 91,82	134,03 (129,81)	9,63	144,02 ± 77,57	132,93 (104,38)	10,00	

IQR – interkvartilové rozpětí; LPA – pohybová aktivita nízké intenzity; M – průměr; Md – medián; MVPA – pohybová aktivita střední až vysoké intenzity; p – hodnota signifikance Hottelingova testu; SB – sedavé chování; SD – směrodatná odchylka.



Obr. 3 – 24hodinový profil pohybového chování pacientů s CHF z hlediska intenzity



Obr. 4 – 24hodinový profil pohybového chování pacientů s CHF z hlediska postury

Čtyřiadvacetihodinový profil pohybového chování z hlediska postury

Pohybový profil pacientů z hlediska postury se skládal z 51,4 % času stráveného v poloze leh ($M \pm SD = 739,70 \pm 171,05$ min; $Md = 685,25$ min; $IQR = 316,92$ min, $R = 548,93$ min), 29,3 % času stráveného v poloze sed ($M \pm SD = 421,78 \pm 125,26$ min; $Md = 414,73$ min; $IQR = 167,42$ min; $R = 471,15$ min), 9,5 % stráveného klidným stojem ($M \pm SD = 137,37 \pm 54,41$ min; $Md = 145,30$ min; $IQR = 96,14$ min; $R = 181,92$ min) a 9,8 % pohybu ($M \pm SD = 141,37 \pm 171,05$ min; $Md = 132,93$ min; $IQR = 82,78$ min; $R = 292,89$ min).

Přestože rozdíly mezi kompozicemi 24hodinového PB u pacientů s odlišnou fyzickou zdatností nebyly statisticky významné ($p = 0,261$), trávili pacienti se sníženou zdatností v průměru o 138 min méně v poloze leh a o 103 minut více v poloze sed (tabulka 2). Ze všech pacientů trávili

pouze dva jednu třetinu dne v poloze leh, jednu třetinu dne v poloze sed a jednu třetinu dne v poloze stoj a pohybu. Denní profily PB z hlediska postury u všech pacientů jsou znázorněny na obrázku 4.

Diskuse

V rámci pilotní studie zaměřené na popis 24hodinového profilu PB je poprvé v českém prostředí představena metoda mnohonásobné akcelerometrie u pacientů s CHF.

Z výsledků vyplývá, že pacienti plnili doporučení o délce spánku, která má být přibližně jednu třetinu dne,¹⁰ naopak doporučené maximálního množství SB (8 hodin) překročili téměř dvojnásob. American Heart Association (AHA) doporučuje, stejně jako WHO, 150–300 min MVPA, což splnilo 12 pacientů. Tyto výsledky mohou být zkresle-

ny volbou tzv. cut off pointů (hraničních hodnot), které se u jednotlivých akcelerometrů a způsobu zpracování dat mohou lišit. Přesto se námi zvolené hraniční hodnoty minimálně liší od jiných studií zaměřených na pacienty s HF, které využívají hranice pro LPA 30 mg a pro MVPA 100 mg.^{32,33}

Pacienti se sníženou zdatností strávili o 40 min více SB a o 25 min méně MVPA. Na pokles nejen PA, ale i motivace k pohybu u pacientů s CHF mohla mít vliv pandemická situace v letech 2020–2022, kdy došlo k výraznému omezení pohybu a nepříznivému vlivu na obvyklou úroveň PA.³⁴ Při porovnání pohybových profilů z hlediska intenzity a postury mezi skupinami pacientů s dobrou a sníženou fyzickou zdatností nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.

Výsledné hodnoty jsme porovnali se studií Bretšnajdrové a Vindiše, kteří měřili starší dospělé bez CHF. Při tomto srovnání měli pacienti o jednu hodinu více SB a o 30 min méně MVPA.³⁵ Doporučené množství spánku splnilo 65 % pacientů, což odpovídá i zastoupení u starších dospělých bez CHF, kde optimální délku spánku mělo 63,2 %.³⁵ Přesto, že pacienti měli více SB než starší dospělí bez CHF, tak nadměrné SB bylo zjištěno u 86,8 % starších dospělých bez CHF, zatímco ve výzkumném souboru této studie bylo nadměrné SB u 80 %.³⁵ Doporučení pro PA splnilo 60 % pacientů, zatímco u starších dospělých bez CHF se procento plnění doporučení pohybuje na hranici 97,4 %.³⁵

Hodnoty interkvartilového rozpětí u sledovaných proměnných PB ukazují na velkou heterogenitu výzkumného souboru. Dva pacienti vykazovali vysoký objem MVPA v rámci jednotlivých dní, kdy jejich denní průměr činil 215 min. Tato hodnota se objevuje velmi zřídka u zdravých starších dospělých a seniorské populace. Při osobním rozhovoru nad výsledky monitoringu uvedli oba pacienti, že měli velkou motivaci ke zvýšení PA na základě své dřívější zkušenosti se zhoršeným zdravotním stavem, kdy byli nuceně upoutáni na lůžko. Na druhé straně byli pacienti, jejichž fyzická zdatnost byla hodnocena jako dobrá, ale jejich denní hodnoty MVPA byly nízké a zdaleka nedosahovaly hodnot doporučených AHA. Tito pacienti často uváděli jako důvod pro svoji pohybovou inaktivitu sníženou motivaci k PA, nechuť k PA, případně špatné podmínky pro chůzi v okolí bydliště.

Závěry

Výsledky pilotní studie naznačují, že bez ohledu na fyzickou zdatnost a stejné zařazení v třídě NYHA se 24hodinové profily PB mohou u pacientů s CHF velmi lišit a je třeba k nim přistupovat individuálně při úpravě jejich 24hodinového pohybového režimu s cílem splnit doporučení AHA. Využití akcelerometrů se jeví jako vhodné a v klinických podmínkách reálné jak pro popis PB, tak i pro případnou kontrolu jeho změny. Pro ověření vztahů mezi PB a fyzickou zdatností je potřeba provést měření na větším výzkumném vzorku.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů.

Financování

Výzkum byl podpořen studentským grantem „24-hour monitoring of physical behaviors and gait in patients with heart failure and varying levels of physical fitness“ [číslo projektu: DSGS-2021-0135] a financován v rámci projektu OP VVV „Zkvalitnění schémat Doktorské studentské grantové soutěže a jejich pilotní implementace“, reg. č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016713.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Tato práce vznikla se souhlasem příslušných etických komisí.

Literatura

1. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* 2018;320:2020–2028.
2. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, et al. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1864–1872.
3. Vetrovsky T, Cupka J, Dudek M, et al. A pedometer-based walking intervention with and without email counseling in general practice: a pilot randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2018;18:635.
4. Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, et al. Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Met-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:1–26.
5. Kubíčková M, Bis J. Type 2 diabetes and heart failure – how to optimize cooperation of cardiologist and diabetologist. *Cor Vasa* 2021;63:373–377.
6. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Patofyziologie, příčiny a epidemiologie chronického srdečního selhání. *Vnitř Lék* 2018;64:834–838.
7. Tromp J, Paniagua SMA, Lau ES, et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ* 2021;372:n461.
8. Dolgin M. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart. Little Brown, 1994.
9. St-Onge M-P, Grandner MA, Brown D, et al. Sleep Duration and Quality: Impact on Lifestyle Behaviors and Cardiometabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e367–e386.
10. Ross R, Chaput JP, Giangregorio LM, et al. Canadian 24-Hour Movement Guidelines for Adults aged 18–64 years and Adults aged 65 years or older: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Appl Physiol Nutr Metab* 2020;45:S57–S102.
11. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451–1462.
12. Piercy KL, Troiano RP. Physical Activity Guidelines for Americans From the US Department of Health and Human Services. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e005263.
13. Buman MP, Winkler EAH, Kurka JM, et al. Reallocating Time to Sleep, Sedentary Behaviors, or Active Behaviors: Associations With Cardiovascular Disease Risk Biomarkers, NHANES 2005–2006. *Am J Epidemiol* 2014;179:323–334.
14. German C, Makarem N, Fanning J, et al. Sleep, Sedentary Behavior, Physical Activity, and Cardiovascular Health: MESA. *Med Sci Sport Exerc* 2021;53:724–731.
15. Crowley P, Skotte J, Stamatakis E, et al. Comparison of physical behavior estimates from three different thigh-worn accelerometers brands: a proof-of-concept for the Prospective Physical Activity, Sitting, and Sleep consortium (ProPASS). *Int J Behav Nutr Phys Act* 2019;16:65.
16. 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.

17. 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;64:645–556.
18. Cuberek R. Výzkum orientovaný na pohybovou aktivitu: metodologické ukotvení. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci; 2019.
19. Cleland I, Kikhia B, Nugent C, et al. Optimal Placement of Accelerometers for the Detection of Everyday Activities. *Sensors* 2013;13:9183–9200.
20. Van Remoortel H, Giavedoni S, Raste Y, et al. Validity of activity monitors in health and chronic disease: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012;9:84.
21. Vetrovsky T, Clark CCT, Bisi MC, et al. Advances in accelerometry for cardiovascular patients: a systematic review with practical recommendations. *ESC Hear Fail* 2020;7:2021–2031.
22. Vetrovsky T, Siranec M, Marencakova J, et al. Validity of six consumer-level activity monitors for measuring steps in patients with chronic heart failure. *PLoS One* 2019;14:e0222569.
23. Vetrovsky T, Siranec M, Parenica J, et al. Effect of a 6-month pedometer-based walking intervention on functional capacity in patients with chronic heart failure with reduced (HFrEF) and with preserved (HFpEF) ejection fraction: study protocol for two multicenter randomized controlled trials. *J Transl Med* 2017;15:153.
24. Topinková E, Berková M, Mádlová P, Běláček J. „Krátká baterie pro testování fyzické zdatnosti seniorů“ a její využití pro diagnózu geriatrické křehkosti v klinické praxi. *Geriatr a Gerontol* 2013;1:43–49.
25. Migueles JH, Rowlands AV, Huber F, et al. GGIR: A Research Community-Driven Open Source R Package for Generating Physical Activity and Sleep Outcomes From Multi-Day Raw Accelerometer Data. *J Meas Phys Behav* 2019;2:188–196.
26. van Hees VT, Sabia S, Jones SE, et al. Estimating sleep parameters using an accelerometer without sleep diary. *Sci Rep* 2018;8:12975.
27. van Hees VT, Sabia S, Anderson KN, et al. A Novel, Open Access Method to Assess Sleep Duration Using a Wrist-Worn Accelerometer. *PLoS One* 2015;10:e0142533.
28. Bakrania K, Yates T, Rowlands AV, et al. Intensity Thresholds on Raw Acceleration Data: Euclidean Norm Minus One (ENMO) and Mean Amplitude Deviation (MAD) Approaches. *PLoS One* 2016;11:e0164045.
29. Fraysse F, Post D, Eston R, et al. Physical Activity Intensity Cut-Points for Wrist-Worn GENEActiv in Older Adults. *Front Sport Act Living* 2021;2:579278.
30. Rowlands AV, Mirkes EM, Yates T, et al. Accelerometer-assessed Physical Activity in Epidemiology. *Med Sci Sport Exerc* 2018;50:257–265.
31. van Hees VT, Gorzelniak L, Dean León EC, et al. Separating Movement and Gravity Components in an Acceleration Signal and Implications for the Assessment of Human Daily Physical Activity. *PLoS ONE* 2013;8:e61691.
32. Hildebrand M, VAN Hees VT, Hansen BH, Ekelund U. Age Group Comparability of Raw Accelerometer Output from Wrist- and Hip-Worn Monitors. *Med Sci Sport Exerc* 2014;46:1816–1824.
33. Schwendinger F, Wagner J, Infanger D, et al. Methodological aspects for accelerometer-based assessment of physical activity in heart failure and health. *BMC Med Res Methodol* 2021;21:251.
34. Vetrovsky T, Frybova T, Gant I, et al. The detrimental effect of COVID-19 nationwide quarantine on accelerometer-assessed physical activity of heart failure patients. *ESC Hear Fail* 2020;7:2093–2097.
35. Bretšnajdrová M, Vindiš J. Vybrané faktory prevence u seniorů. *Geriatr a Gerontol* 2022;11:159–164.

Hodnocení kvality života, úzkosti a deprese u seniorů s kardiovaskulárním onemocněním

(An assessment of quality of life, anxiety, and depression of the senior citizens with cardiovascular disease)

Katka Bobčíková, Radka Bužgová, Radka Kozáková, Renáta Zeleníková

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

ARTICLE INFO

Historie článku:

Vložen do systému: 2. 9. 2022

Přijat: 28. 9. 2022

Dostupný online: 24. 7. 2023

Klíčová slova:

Deprese

Kardiovaskulární onemocnění

Komunita

Kvalita života

Senior

Úzkost

SOUHRN

Cíl: Cílem této průřezové studie bylo vyhodnotit kvalitu života, úzkost a depresi u seniorů s kardiovaskulárním onemocněním, kteří žijí v komunitě, a zjistit jejich souvislost se subjektivním hodnocením zdravotního stavu a s tím, zda senior žije v domácnosti sám. Také byla zjišťována souvislost s pohlavím a věkem.

Metodika: Kvalita života byla hodnocena pomocí nástroje Older People's Quality of Life – Brief version (OPQOL-BRIEF), pro hodnocení úzkosti byl použit Inventář geriatrické úzkosti (GAI) a pro hodnocení deprese Geriatrická škála deprese (GDS-15). Kritériem pro zařazení do výzkumného souboru byl věk nad 60 let, jedinec s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze žijící v soukromé domácnosti, bez diagnózy demence, se schopností vyplnit dotazník v českém jazyce.

Výsledky: Výzkumný soubor byl tvořen 639 respondenty, z toho bylo 74,2 % žen. Průměrný věk ve výzkumném souboru byl 72,9 roku (min. 60, max. 94) a 56,7 % respondentů žilo s manželem či partnerem nebo s dětmi. Průměrné skóre kvality života bylo 53,7 (min. 25, max. 65), průměrné skóre úzkosti bylo 4,9 (min. 0, max. 20), a průměrné skóre deprese 3,3 (min. 0, max. 15). Ženy udávaly statisticky významně lepší kvalitu života ($p = 0,0001$). Lepší kvalita života byla spojena s lepším subjektivním hodnocením zdravotního stavu ($r = 0,439$; $p < 0,01$), klesajícím skóre deprese ($r = -0,526$; $p < 0,01$), klesajícím skóre úzkosti ($r = -0,342$; $p < 0,01$) a mladším věkem respondentů ($r = -0,166$; $p < 0,01$). U seniorů, kteří žili v domácnosti samostatně, bylo zjištěno statisticky významně vyšší skóre deprese ($p = 0,028$).

Závěr: Kvalitu života seniorů ovlivňuje celá řada aspektů, jejichž znalost je důležitá pro efektivní cílení programů určených pro seniory v komunitě. Z hlediska zlepšení kvality života seniorů s kardiovaskulárním onemocněním žijících v komunitě se jako efektivní jeví programy zaměřené na zlepšení celkového zdraví a intervence vázané na zmírnění symptomů deprese a úzkosti.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The aim of this cross-sectional study was to evaluate a quality of life, anxiety, and depression of the senior citizens with cardiovascular diseases living in the community. Their links with the subjective assessment of the state of health, with whether the senior lives alone in the household, with gender and age were also investigated.

Methods: Quality of life was assessed by Older People's Quality of Life – Brief version (OPQOL-BRIEF), the Geriatric Anxiety Inventory (GAI) was used to assess anxiety and the Geriatric Depression Scale (GDS-15) was used to assess depression. The criteria for inclusion in the sample were: age over 60 years, an individual living in a private household, with cardiovascular disease, without a diagnosis of dementia, with the ability to fill out a questionnaire.

Results: The sample comprised of 639 respondents, of which 74.2% were women. The average age in the sample was 72.9 years (min. 60, max. 94), and 56.7% of respondents lived with a spouse or partner, or with children. The average quality of life score was 53.7 points (min. 25, max. 65), average anxiety score was 4.9 (min. 0, max. 20) and average depression score was 3.3 (min. 0, max. 15). Women reported a statistically significantly better quality of life ($p = 0.0001$). Better quality of life was associated with better subjective assessment of health status ($r = 0.439$; $p < 0.01$), decreasing depression scores ($r = -0.526$; $p < 0.01$), decreasing

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

DOI: 10.33678/cor.2022.106

Keywords:

Anxiety

Cardiovascular disease

Community

Depression

Quality of life

Senior citizen

anxiety scores ($r = -0.342$; $p < 0.01$) and the younger age of respondents ($r = -0.166$; $p < 0.01$). A statistically significantly higher depression score ($p = 0.028$) was found in senior citizens who lived alone in the household.

Conclusion: The quality of life of senior citizens is affected by a number of aspects, the knowledge of which is important for effective targeting of programs intended for senior citizens in the community. From the point of view of improving the quality of life of senior citizens with cardiovascular disease living in the community, programs aimed at improving overall health and interventions linked to the mitigation of symptoms of depression and anxiety appear to be effective.

Úvod

Vzhledem k trendu stárnutí populace, kdy starší osoby nyní tvoří až 13,5 % světové populace, usiluje i Světová zdravotnická organizace (WHO) o zkvalitňování života starších lidí. Jedná se o strategie dlouhodobé, které jsou cíleny nejen na starší jedince, ale také na jejich rodiny a komunity. Očekává se, že starších jedinců bude neustále přibývat, a je tak pravděpodobné, že kolem roku 2030 bude jedna ze šesti osob starší 60 let. Proto WHO vypracovala nový akční plán pro zdravé stárnutí, který podporuje aktivity, jež pomáhají zlepšovat jak funkční schopnosti starších osob, tak využití jejich talentu a dovedností.¹

Mortalita na kardiovaskulární onemocnění (KVO) v celé řadě evropských zemí v posledních letech klesla, celosvětově však stále zůstávají KVO hlavní příčinou úmrtí i nemocnosti.^{2,3} Riziko vzniku KVO ovlivňuje zásadním způsobem věk, kdy vysoké desetileté riziko mají muži ve věku nad 65 let a ženy nad 75 let. Česká republika také obecně spadá do zemí s vysokým rizikem KVO.³ Proto je jak léčba, tak prevence KVO absolutní prioritou. Je však třeba si uvědomit, že přínos z léčby ve smyslu získání období bez KVO je u starších osob nižší.³ Kardiovaskulární onemocnění může seniora limitovat z hlediska funkčních schopností, což se nepochybně odráží také v rovině psychosociální. Tím může být ohrožen proces zdravého stárnutí, který je spojován s optimální úrovní fungování, aktivní účastí ve společnosti, se smysluplným zapojením a také se smířením se s procesem stárnutí. Stárnutí znamená proces jak fyzických, tak psychických a sociálních změn. U starších osob roste celosvětově výskyt problémů s duševním zdravím – např. deprese s ním přímo úzce souvisí.⁴

Proto by nemělo být hodnocení kvality života a s ní souvisejících aspektů u seniorů znevažováno. Kvalita života je totiž konstruktem multidimenzionálním, ve kterém se promítá jak fyzický, tak psychosociální stav jedince. Informace, které nám může tento konstrukt poskytnout, mohou být cenné pro plánování aktivit určených pro seniory v souladu s akčním plánem pro zdravé stárnutí.

Materiál a metodika

Cílem naší studie s průřezovým uspořádáním bylo vyhodnotit kvalitu života, úzkost a depresi u seniorů s kardiovaskulárním onemocněním, kteří žijí v komunitě. Zjišťována byla jejich souvislost se subjektivním hodnocením zdravotního stavu a charakteristikami, jako je věk, pohlaví a soužití ve společné domácnosti.

Výzkumný soubor a sběr dat

Výzkumný soubor tvořilo celkem 639 respondentů, kteří v dotazníku uvedli, že se léčí s kardiovaskulárním onemocněním (např. hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční, aterosklerózou aj.). Kritériem pro zařazení do výzkumného souboru byl věk nad 60 let, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, se kterým se senior aktuálně léčí, senior bez diagnózy demence, schopnost vyplnit dotazník v českém jazyce a souhlas s výzkumem. Pro účast ve studii byli osloveni pouze senioři žijící v soukromých domácnostech v komunitě. Kritériem pro vyřazení z výzkumného vzorku byl senior žijící v zařízeních poskytujících ošetrovatelskou péči (např. domov pro seniory apod.).

Data byla sbírána od května roku 2021 do dubna roku 2022 v Moravskoslezském kraji. Dotazníky byly distribuovány přes Centrum pro prevenci a podporu zdravého stárnutí Lékařské fakulty Ostravské univerzity (LF OU), přes místní knihovny a organizace, jako jsou kluby pro seniory apod. Data byla získávána prostřednictvím standardizovaných nástrojů, dále byla získávána data o subjektivním hodnocení zdravotního stavu a sociodemografické údaje.

Kvalita života

Pro hodnocení kvality života byl použit nástroj Older People's Quality of Life – Brief version (OPQOL-BRIEF), který byl vyvinut z OPQOL-35. Skóre se pohybuje od 13 do 65 s tím, že čím je skóre vyšší, tím je také kvalita života lepší. Nástroj má potenciál hodnotit efekt zdravotních a sociálních intervencí, které mohou mít vícerozměrný dopad na život člověka.⁵

Úzkost

Úzkost byla hodnocena pomocí Inventáře geriatrické úzkosti (GAI), který čítá 20 položek. Škála byla vyvinuta pro měření dimenzionální úzkosti u seniorů, skóre nabývá hodnot 0–20. Čím je skóre vyšší, tím je také vyšší míra úzkosti. Autoři nástroje uvádějí, že pokud pacient dosáhne nad 8–9 bodů, jeho úzkost má být hodnocena jako závažnější. Pokud je skóre nad 10–11 bodů, jedná se o generalizovanou úzkostnou poruchu.⁶

Deprese

K hodnocení deprese byla použita patnáctipoložková Geriatrická škála deprese (GDS-15), kde se skóre pohybuje v rozmezí 0–15. Pacient je bez deprese, pokud je jeho skóre v rozmezí 0–5 bodů. Mírná deprese odpovídá skóre 6–10 bodů a manifestní deprese skóre nad 10 bodů. Nástroj je používán v komunitní, akutní i dlouhodobé péči.⁷

Analýza dat

Statistické analýze u kvality života, úzkosti a deprese vždy podléhaly pouze úplně vyplněné jednotlivé dotazníky. Pro

analýzu dat byla použita deskriptivní statistika, Mannův-Whitneyův test a t-test. Závislost mezi jednotlivými proměnnými byla hodnocena pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Data byla zpracována pomocí programu SPSS verze 24. Hladina významnosti byla nastavena na 5 %.

Výsledky

Výzkumný soubor byl tvořen 639 seniori s průměrným věkem 72,9 roku (min. 60, max. 94). Ženy představovaly 74,2 %, s manželem, partnerem či dětmi žilo 56,7 % respondentů. Jako dobrý svůj zdravotní stav subjektivně hodnotilo 16,4 % seniorů a přibližně 15,6 % seniorů uvedlo, že svůj zdravotní stav vnímá jako špatný nebo spíše špatný. Další charakteristiky souboru uvádíme v tabulce 1.

Průměrné skóre kvality života bylo 53,7 bodu, průměrné skóre deprese 3,3 bodu a průměrné skóre úzkosti 4,9 bodu (viz tabulku 2). Deprese (skóre ≥ 6 bodů) byla zjištěna celkem přibližně u 19 % seniorů a úzkost (skóre ≥ 8 bodů) u 27 % seniorů.

Tabulka 1 – Charakteristika výzkumného souboru		
Věk	72,9 (min. 60, max. 94)	
Pohlaví	N	%
Muži	165	25,8
Ženy	474	74,2
Rodinný stav		
Svobodný/-á	15	2,3
Ženatý/vdaná	313	49
Rozvedený/-á	93	14,6
Vdovec/vdova	218	34,1
Soužití		
Sám	248	38,8
S manželem/manželkou	315	49,3
S dětmi	47	7,4
Jiná možnost	19	3
Neuvedlo	10	1,6
Zaměstnaní		
Pracuje	93	14,6
Nepracuje	542	84,8
Neuvedlo	4	0,6
Subjektivní hodnocení zdravotního stavu		
Špatný, potřebuje asistenci	11	1,7
Spíše špatný, zdravotní stav zásadním způsobem omezuje každodenní činnosti	89	13,9
Spíše dobrý, zdravotní stav zásadním způsobem neomezuje každodenní činnosti	433	67,8
Dobrý, cítí se plně zdrav/a, nevnímá omezení v každodenních činnostech	105	16,4
Neuvedlo	1	0,2
Celkem	639	100

V naší studii byly zjištěny rozdíly v kvalitě života dle pohlaví, kdy byla kvalita života statisticky významně lepší u žen v porovnání s muži ($p = 0,001$), viz tabulku 3. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly dle pohlaví ve výskytu úzkosti ($p = 0,073$) a deprese ($p = 0,219$). Rozdíly v kvalitě života na základě toho, zda senioři žili v domácnosti samostatně nebo s jinou osobou, také nebyly statisticky významné ($p = 0,291$). Stejně tak tomu bylo i u výskytu úzkosti ($p = 0,877$). Byl však zjištěn statisticky významný rozdíl u výskytu deprese dle soužití ($p = 0,028$), kdy senioři, kteří žili samostatně, vykazovali vyšší skóre deprese

Tabulka 2 – Skóre kvality života, úzkosti a deprese

	N	Min.	Max.	SD	Průměr
Kvalita života (OPQOL-BRIEF)	631	25	65	6,8	53,7
Úzkost (GAI)	606	0	20	5,5	4,9
Deprese (GDS-15)	574	0	15	3,2	3,3

OPQOL-BRIEF – Older People's Quality of Life – Brief; GAI – Inventář geriatrické úzkosti; GDS-15 – Geriatrická škála deprese; SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 3 – Rozdíly dle pohlaví

	Pohlaví	N	Průměr	SD	p-hodnota
Kvalita života	Muži	162	52,2	6,8	0,001*
	Ženy	469	54,2	6,7	
Deprese	Muži	147	3,5	3,2	0,219*
	Ženy	427	3,2	3,2	
Úzkost	Muži	162	4,3	5,4	0,073*
	Ženy	444	5,1	5,6	

SD – směrodatná odchylka; * Mannův-Whitneyův test

Tabulka 4 – Rozdíly dle soužití v domácnosti

	Žije...	N	Průměr	SD	p-hodnota
Kvalita života	Sám	243	53,3	7,1	0,291*
	S někým	388	53,9	6,6	
Deprese	Sám	221	3,6	3,5	0,028*
	S někým	353	3,0	3,0	
Úzkost	Sám	232	4,8	5,5	0,877*
	S někým	374	4,9	5,6	

SD – směrodatná odchylka; * t-test.

Tabulka 5 – Korelační analýza

	Zdravotní stav	Věk	Kvalita života	Úzkost	Deprese
Zdravotní stav	1	-0,153**	0,439**	-0,224**	-0,334**
Věk	-0,153**	1	-0,166**	0,055	0,188**
Kvalita života	0,439**	-0,166**	1	-0,342**	-0,526**
Úzkost	-0,224**	0,055	-0,342**	1	0,609**
Deprese	-0,334**	0,188**	-0,526**	0,609**	1

** $p = 0,01$

(tabulka 4). Častěji se tedy deprese vyskytovala u samotně žijících seniorů.

Na základě korelační analýzy dle Spearmanova korelačního koeficientu (tabulka 5) bylo zjištěno, že lepší kvalita života souvisela s lepším subjektivním hodnocením zdravotního stavu ($r = 0,439$; $p < 0,01$). Klesající skóre úzkosti ($r = -0,342$; $p < 0,01$), dále klesající skóre deprese ($r = -0,526$; $p < 0,01$) a mladší věk respondentů ($r = -0,166$; $p < 0,01$) byl rovněž spojen s lepší kvalitou života.

Diskuse

Podle dat Českého statistického úřadu (ČSÚ) v České republice vzrostl počet seniorů ve věku 65 a více let od roku 2011 do roku 2020 o více než půl milionu, což znamená, že senioři tvoří až pětinu české populace. Do tohoto trendu samozřejmě zasáhla také pandemie onemocnění covid-19, která v roce 2020 způsobila, že meziroční nárůst počtu seniorů byl od roku 2005 nejnižší. Jednalo se o meziroční nárůst pouze o 1,3 %, zatímco v předchozích letech to bylo o 2,2–3,9 %. Ani covid-19 však nezměnil nejčastější příčinu úmrtí u osob v seniorském věku, kde stále první místo zabírají onemocnění oběhové soustavy. V roce 2020 byla kardiovaskulární onemocnění příčinou úmrtí 42,5 % seniorů. KVO jsou však v měřítku procentuálního zastoupení mezi příčinami úmrtí čtenější ve vyšším seniorském věku v porovnání s nižším.⁸

Přítomnost deprese může komplikovat optimální léčbu KVO, jelikož může snižovat dodržování léčebných opatření, zdravého životního stylu a zhoršovat rizikové faktory spojované s KVO. Proto je vhodné u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním provádět screening deprese za účelem její včasné identifikace a léčby, což by mělo obecně zlepšit výsledky pacienta v souvislosti s KVO. V české klinické praxi však screening deprese u těchto pacientů není rozšířen. Samotná prevalence deprese se liší dle typu a závažnosti KVO, např. v případě ischemické choroby srdeční, která představuje nejčastější příčinu úmrtí ve skupině KVO, se uvádí prevalence mezi 15–20 %.⁹ To odpovídá také našim výsledkům. Depresivní symptomatologii jsme zjistili u 19 % seniorů. Podle jiné studie se mohou závažné depresivní symptomy vyskytovat až u 25 % respondentů s kardiovaskulárním onemocněním.¹⁰ Deprese se v našem výzkumu statisticky významně častěji vyskytovala u seniorů, kteří žijí v domácnosti sami. Čím je také deprese závažnější, tím více může docházet ke zhoršování kvality života, a to jak v rámci fyzické, tak mentální dimenze.¹¹

Proto je podle našeho názoru velmi důležité následovat v rámci klinické praxe guidelines odborných společností související se screeningem deprese u pacientů s KVO (ovšem ne pouze u samostatně žijících seniorů s KVO). Podle American Heart Association (AHA) je rutinní screening v různých prostředích doporučován u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, AHA doporučuje také konkrétní screeningový nástroj včetně postupu.¹² V guidelines Evropské kardiologické společnosti pro prevenci KVO v klinické praxi z roku 2021 lze rovněž nalézt krátký screeningový nástroj pro screening psychické zátěže u pacientů s kardiovaskulárním

onemocněním.¹³ Doporučení pro screening zde však nejsou nijak podrobně uvedena.

Se zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční je spojován také výskyt úzkosti, která se může podílet na zhoršení kvality života.¹⁴ Úzkostné poruchy jsou spojeny s nástupem a také s progresí KVO a v mnoha případech také s nepříznivými kardiovaskulárními následky včetně mortality. Proto je včasná a přesná identifikace úzkostných stavů a jejich následná léčba vysoce důležitá.¹⁵ V našem výzkumu byla úzkost identifikována u 27 % seniorů s KVO. Vyšší míra úzkosti byla pravděpodobně spojena s horší kvalitou života, horším hodnocením zdravotního stavu a s vyšším výskytem deprese.

Úzkost a deprese tedy nemusejí komplikovat pouze samotnou diagnózu kardiovaskulárního onemocnění, ale mohou mít rovněž negativní vliv na kvalitu života jedince, která může mít souvislost také s rizikem KVO. Nižší fyzická kvalita života je spojována s vysokým rizikem KVO u relativně zdravých starších lidí, v kombinaci s klinickými údaji lze fyzickou kvalitu života použít také k identifikaci rizika výskytu KVO u starších jedinců.¹⁶

Jak již bylo zmíněno, proces stárnutí je spojován s řadou změn, na které se musí senior adaptovat. Změny fyzického charakteru se odrážejí v psychosociální rovině života, a změny psychosociální zase mohou vyvolat odezvu v rovině fyzické. Proces adaptace však podle našeho názoru v porovnání s mladší generací nemusí být u seniora tak rychlý a úspěšný. To určitým způsobem naznačuje, že i kvalita života by mohla souviset s věkem. V našem výzkumu se s rostoucím věkem kvalita života zhoršovala. Tato zjištění jsou v souladu se studií z Řecka, ve které bylo zjištěno, že jedinci starší 73 let s KVO v anamnéze měli významně nižší kvalitu života jak ve fyzické, tak emocionální dimenzi než jedinci s KVO ve věku mezi 66–72 lety. Statisticky významná závislost kvality života na pohlaví v této studii zjištěna nebyla,¹⁷ zatímco v našem výzkumu měly ženy statisticky významně lepší kvalitu života než muži. K rozdílným výsledkům dospěla také studie z Polska, kde byla zjištěna statisticky významná korelace mezi pohlavím a doménou fyzické zdraví a rovněž mezi pohlavím a celkovým skóre fyzické složky kvality života – muži v těchto doménách udávali lepší kvalitu života.¹⁸ Tato variabilita výsledků může být podle našeho názoru způsobena odlišnými sociodemografickými poměry v jednotlivých zemích a také volbou jiného nástroje pro hodnocení kvality života. Přesto, že některé nástroje použité v polské i řecké studii lze použít také pro starší populaci, nepokrývají tyto dotazníky na rozdíl od námi použitého nástroje žádné oblasti, které jsou pro seniory výlučně důležité.¹⁹

Naš výzkum se zaměřoval také na vyhodnocení subjektivního hodnocení zdravotního stavu seniorů. Subjektivní hodnocení zdravotního stavu může být pozitivní i navzdory onemocnění, kterým jedinec trpí. Důvodem je, že onemocnění může být dobře kompenzováno léčbou, a tím pádem nemusí automaticky jedince omezovat ve vykonávání činností. Podle ČSÚ, který ve spolupráci s Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR v roce 2019 realizoval Evropské výběrové šetření o zdraví (European Health Interview Survey,

EHIS), až 34 % seniorů hodnotilo svůj zdravotní stav jako dobrý nebo velmi dobrý. Asi 50 % seniorů subjektivně zhodnotilo svůj zdravotní stav jako ani dobrý, ani špatný a 16 % seniorů jej zhodnotilo jako špatný nebo velmi špatný. Stejně jako v naší studii, data v rámci EHIS nebyla získávána od osob žijících v různých zařízeních (např. domovy pro seniory), a jsou tak reprezentativní pouze pro osoby žijící v soukromých domácnostech.⁸ V naší studii subjektivně hodnotilo svůj zdravotní stav jako špatný nebo spíše špatný 15,6 % seniorů. To je plně v souladu s daty publikovanými ČSÚ, podle kterého se hodnocení zdravotního stavu také zhoršuje s věkem (25 % osob nad 75 let popisovalo v EHIS svůj zdravotní stav jako špatný nebo velmi špatný).⁸ Stejně tak tomu bylo i v naší studii, ve které se s věkem zhoršovala rovněž kvalita života. To naznačuje, že z programů určených pro podporu zdravého stárnutí u seniorů by mohli profitovat více muži v porovnání se ženami, samostatně žijící jedinci a senioři, kteří jeví symptomy deprese nebo úzkosti.

Senioři se díky celosvětovému stárnutí populace dostávají do středu zájmu zdravotnického výzkumu. Získaná data o kvalitě života, depresi a úzkosti přinášejí cenné informace, které nám mohou pomoci efektivně plánovat aktivity určené pro seniory, a aktivně tak podporovat proces zdravého stárnutí. Vzhledem k významným souvislostem kardiovaskulárních onemocnění s psychickou zátěží to může mít pozitivní efekt rovněž z pohledu snižování dopadu KVO na život seniorů.

Tato studie má řadu limitací, jako je např. sběr dat pouze v jednom kraji a také velikost vzorku, kvůli čemuž nelze výsledky zobecnit na celou českou populaci seniorů s KVO. Jsme ale toho názoru, že výsledky jsou velmi cenné pro plánování a realizaci aktivit pro seniory v Moravskoslezském kraji. Na základě konfrontace výsledků této studie se současným stavem vědeckého poznání byl následně sestaven program intervencí určených pro seniory v rámci podpory zdravého stárnutí. Tyto aktivity, jako je univerzita třetího věku, kognitivní trénink, kognitivně-behaviorální terapie, muzikoterapie a reminiscenční terapie, jsou seniorům nabízeny přes Centrum pro prevenci a podporu zdravého stárnutí LF OU. V současné době probíhá hodnocení jejich vlivu na kvalitu života a další psychosociální aspekty.

Závěry

Deprese a úzkost zhoršují kvalitu života seniorů s kardiovaskulárním onemocněním. Z pohledu zabezpečení procesu zdravého stárnutí a významného podílu psychosociálního stresu jak na riziku, tak na průběhu kardiovaskulárních onemocnění je vhodné realizovat aktivity určené pro seniory zaměřené na zlepšení jak celkového zdraví, tak na zmírnění symptomů deprese a úzkosti. To může následně pozitivně ovlivnit celkovou kvalitu života.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autorky si nejsou vědomy žádného konfliktu zájmů.

Financování

Tento výzkum byl podpořen projektem AZV s názvem Podpora zdravého stárnutí: Využití vzdělávacích a psychosociálních intervencí pro udržení mentálního zdraví, prevenci a včasnou diagnostiku deprese, úzkosti a kognitivních poruch u seniorů v komunitě, reg. č. NU21-09-00067.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace a informovaný souhlas

Výzkum byl schválen Etickou komisí Lékařské fakulty Ostravské univerzity, jednací č. 14/2020. Sběr dat probíhal v souladu s etickými standardy, účast seniorů ve studii byla dobrovolná a anonymní. Vyplněním dotazníku dali senioři najevo svůj souhlas se zapojením do výzkumu.

Literatura

1. World Health Organization. Decade of healthy ageing: baseline report. Summary. In WHO. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240023307>. Navštíveno 24. 7. 2023
2. Cífková R, Vavřková H, Filipovský J, Aschermann M. Summary of the European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2014;56:168–188.
3. Vrablík M, Cífková R, Tuka V, Linhart A. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2022;64:165–211.
4. Salvi D. Prevention of Depression in Elderly: An Introduction to Facilitate Healthy Ageing Process. *Indian J Health Wellbeing* 2017;8:1271–1275.
5. Bowling A, Hankins M, Windle G, et al. A short measure of quality of life in older age: the performance of the brief Older People's Quality of Life questionnaire (OPQOL-brief). *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:181–187.
6. Pachana NA, Byrne GJ, Siddle H, et al. Development and validation of the Geriatric Anxiety Inventory. *Int Psychogeriatr* 2007;19:103–114.
7. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, ed. *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. New York: Haworth Press, 1986;:165–173.
8. Český statistický úřad. Senioři v ČR v letech 2021. Praha: Lidé a společnost, 2022;310034-21.
9. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, et al. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1827–1845.
10. Seecheran, N, Jagdeo, CL, Seecheran, R et al. Screening for depressive symptoms in cardiovascular patients at a tertiary centre in Trinidad and Tobago: investigation of correlates in the SAD CAT study. *BMC Psychiatry* 2020;20:498.
11. Bahall M, Legall G, Khan K. Quality of life among patients with cardiac disease: the impact of comorbid depression. *Health Qual Life Outcomes* 2020;18:189.
12. Lichtman JH, Bigger JT Jr., Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008;118:1768–1775.

13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
14. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2015;28:1295–1302.
15. Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, et al. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:101.
16. Phyo AZZ, Ryan J, Gonzalez-Chica DA, et al. Health-related quality of life and incident cardiovascular disease events in community-dwelling older people: A prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2021;339:170–178.
17. Chatzinikolaou A, Tzikas S, Lavdaniti M. Assessment of Quality of Life in Patients With Cardiovascular Disease Using the SF-36, MacNew, and EQ-5D-5L Questionnaires. *Cureus* 2021;13:e17982.
18. Sygit K, Siedlecka-Pasierbiak K, Sygit M, Cipora E. The Quality of Life of Seniors Hospitalized Due to Cardiovascular Diseases in Poland. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:3721.
19. Bužgová R, Kozáková R, Zeleníková R, Bobčíková K. Psychometric properties of the Czech version of the brief Older People Quality of Life questionnaire (OPQoL-brief). *BMC Geriatr* 2022;22:512.

The Usefulness of RDW as a Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence after Cryoablation

Pinar Keskin^a, Halil Lutfi Kisacik^a, Sinan Inci^b, Murat Gul^b, Ozcan Ozeke^a, Serkan Topaloglu^a, Dursun Aras^a

^a Department of Cardiology, Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 30. 8. 2022

Revised: 30. 9. 2022

Accepted: 14. 10. 2022

Available online: 16. 8. 2023

Klíčová slova:

Fibrilace síní

Kryoablace

RDW

SOUHRN

Cíl: Je známo, že distribuční šíře velikosti erytrocytů (red cell distribution width, RDW) souvisí se zánětem a je spojena s nepříznivým výsledným stavem pacientů s kardiovaskulárními onemocněními. Málo je však známo o úloze RDW jako prediktoru recidivy fibrilace síní (FS) po kryoablacii; naším cílem proto bylo prozkoumat vztah mezi RDW a recidivou FS po kryoablacii.

Metody: Retrospektivně jsme analyzovali zdravotní záznamy 90 pacientů po kryoablacii (průměrný věk $50,06 \pm 12,36$ roku) se symptomatickou paroxysmální FS, přestože měli předepsáno alespoň jedno antiarytmikum. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle recidivy FS při vstupním vyšetření a na konci sledování o průměrné délce 15 měsíců.

Výsledky: Recidiva FS byla zaznamenána u 22 (24 %) pacientů. Vstupní demografické charakteristiky a průměr levé síně ($3,74 \pm 0,33$ vs. $3,76 \pm 0,31$ cm; $p = 0,757$) byly u obou skupin podobné. Hodnoty RDW byly statisticky významně vyšší u pacientů s recidivou FS ($14,17 \pm 1,42$ vs. $13,57 \pm 0,85$; $p = 0,019$). Hodnoty skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ v obou skupinách se sice nelišily, avšak u pacientů se skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ s hodnotou 3 dosáhl výskyt recidivy FS 46 %, zatímco u pacientů se skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ s hodnotou 0 to bylo 15 %. Hodnota RDW jako prediktoru recidivy FS byla ověřována pomocí křivky operační charakteristiky a plocha pod křivkou činila 0,634 ($p = 0,06$) s trendem směrem ke statistické významnosti.

Závěr: Distribuční šíře velikosti erytrocytů může sloužit spolu s dalšími prediktory jako užitečný prediktor recidivy FS, ne však samostatně; tuto možnost ale ještě musejí potvrdit větší multicentrické a prospektivní studie.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Aim: Red cell distribution width (RDW) is known to be related to inflammation and has been associated with poor outcomes in patients with cardiovascular diseases. However, little is known about the role of RDW as a predictor of atrial fibrillation (AF) recurrence after cryoablation, and thus we aimed to investigate the relation between RDW and the recurrence of AF after cryoablation.

Methods: We retrospectively analyzed the case records of 90 patients after cryoablation (mean age, 50.06 ± 12.36) with symptomatic paroxysmal AF despite being prescribed at least one anti-arrhythmic drug. The patients were divided into two groups based on the recurrence of AF and, after a mean follow-up period of 15 months.

Results: AF recurrence was detected in 22 (24%) patients. Baseline demographic characteristics and left atrial diameter (3.74 ± 0.33 vs. 3.76 ± 0.31 ; $p = 0.757$) were similar between the two groups. RDW levels were significantly higher in patients with AF recurrence than in those without AF recurrence (14.17 ± 1.42 vs. 13.57 ± 0.85 ; $p = 0.019$). $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ scores were not different between the two groups but in the patients with a $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score of 3, the rate of AF recurrence was 46% while it was only 15% in patients with $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score 0. The value of RDW as a predictor of a recurrence of AF was tested using the receiver operator characteristic curve and the area under the curve was 0.634 ($p = 0.06$) with a trend toward statistical significance.

Conclusion: RDW may be a useful predictor of AF recurrence along with other predictors but not alone, and larger multicenter and prospective studies are required to confirm this.

Keywords:

Atrial fibrillation

Cryoablation

RDW

Address: Murat Gul, MD, Aksaray University School of Medicine, Department of Cardiology, Aksaray 68100, Turkey, e-mail: drmuratgul68@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.110

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent cardiac arrhythmia and is present in 1–2% of the general population.¹ The incidence of AF is both age- and gender-dependent, the prevalence of AF is <0.5% between the age of 40–50 years, increases with age and is seen in 5–15% of the population at the age of 80 years.^{2,3} AF is associated with death, stroke and other thromboembolic events, heart failure and increased hospitalization, and a reduction in quality of life, exercise capacity, and left ventricular function. Catheter ablation is currently being frequently used to restore sinus rhythm, especially in patients with paroxysmal AF who remain symptomatic despite optimal medical therapy.⁴ Radiofrequency (RF) current is the most commonly used energy source for pulmonary vein ablation, but other energy sources have been investigated because of the possibility of serious but rarely encountered complications with RF sources. Cryothermal energy, used with the cryoballoon technique, is an example of such an alternative to RF current. Although a meta-analysis of the studies investigating rhythm control in paroxysmal AF has demonstrated that ablation is superior to antiarrhythmic drugs in restoring sinus rhythm,^{5–10} the risk of AF recurrence after ablation is an important concern and numerous factors affecting AF recurrence have been investigated. Inflammatory markers have been demonstrated to be definite predictors of recurrence,^{11–13} and more importantly, it was shown that red cell distribution width (RDW) was correlated with CRP level, which was in turn associated with high mortality in various studies. Further, chronic inflammation and neurohumoral activation can also result in unfavorable cardiovascular events by increasing RDW.^{14–16} Although a relationship between RDW and AF incidence has been demonstrated in various studies, few studies have investigated the relationship between RDW and postprocedure AF recurrence in patients who have undergone cryoablation. Thus, this study aimed to investigate whether RDW could predict post-procedure AF recurrence and the role of inflammation in AF recurrence.

Material and methods

Patients

A total of 90 patients who had undergone cryoablation for symptomatic paroxysmal AF despite being prescribed at least one antiarrhythmic drug in Turkey Yüksek İhtisas Education and Research Hospital between July 2010 and April 2013 were retrospectively researched. Clinical and biochemical data of the patients were obtained from patient files. Patients with systolic blood pressure greater than 140 mmHg or diastolic blood pressure over 90 mmHg or with a history of antihypertensive drug use were considered hypertensive. Patients with a fasting LDL level over 130 mg/dL, fasting triglyceride level over 200 mg/dL, or with a history of statin use were considered hyperlipemic. Patients with a fasting blood glucose greater than 126 mg/dL at two different times or receiving treatment for diabetes mellitus were considered diabetic. Smoking history was also evaluated. All patients underwent 24-hour Holter monitoring before the procedure and at the 3rd

and 6th-month follow-up visits. In symptomatic patients, an ECG obtained at the moment of symptom appearance was also examined. The presence of AF/flutter/tachycardia longer than 30 seconds was considered a failure of the procedure.¹⁷ Patients with structural heart disease, history of valve surgery, left atrial thrombosis, marked left atrial dilatation (parasternal long axis view >5 cm), coagulation problems, ejection fraction $\leq 55\%$, uncontrolled hyperthyroidism, deficiency of vitamin B12 and folic acid or being treated for these conditions, chronic kidney disease, systemic disease, and active infection were excluded. The study complied with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

Preprocedural evaluation

All patients underwent transthoracic echocardiography, performed using a Vivid 7 Dimension Cardiovascular Ultrasound System, (GE Medical Systems, USA), before the cryoballoon ablation procedure and echocardiographic measurements were made according to the criteria recommended by the American Echocardiography Society.¹⁸ All patients also underwent transesophageal echocardiography within 48 h before the procedure to exclude a left atrium thrombus that was defined as an echogenic mass in the left atrial appendage that continued into more than one plane and could be clearly distinguished from surrounding tissue; patients with thrombus in the left atrial appendage were excluded. Anticoagulants were discontinued at least 48–72 h before the procedure, and enoxaparin (1 mg/kg) was initiated if INR was <2 in the interim. The ablation was performed when INR was <1.5. The prescribed anti-arrhythmic drugs were discontinued at least five times their half-life before the procedure. Results of all biochemical parameters, thyroid function tests, hemostasis, and complete blood count, measured using standard laboratory methods, were obtained from the patient case files.

Ablation procedure

Ablation was performed under conscious sedation with midazolam and invasive arterial blood pressure, oxygen saturation, and ECG were monitored during the procedure. Bilateral femoral veins and the left femoral artery were used to gain vascular access. A 6Fr steerable decapolar catheter (Biosense Webster, St. Jude, USA) was placed in the coronary sinus as a reference for atrial pacing. During the right pulmonary vein (PV) isolation, the catheter was placed within the superior vena cava to stimulate the phrenic nerve. Intracardiac and superficial electrocardiograms were recorded at a speed of 100 mm/sec (EP-Tracer, Kardiotek). Transseptal punctures were performed under fluoroscopy monitoring using a Brockenbrough (BRK) transseptal needle (St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA). The Sheath/dilator and the needle were drawn back when the patient was in the left anterior oblique position such that the needle would fall into the fossa ovalis from the superior vena cava and the left atrium was accessed through the needle attached to the fossa ovalis. Subsequently, the sheath was placed in the left atrium using the guidewire by the first drawing the needle back. The 8 Fr transseptal sheath was then (Biosense Webster, CA, USA) replaced by a 12 Fr transseptal sheath (FlexCath,

Montreal, Canada). A 28 mm cryoballoon catheter (Arctic Front; Medtronic, Minneapolis, MN) was advanced over the guidewire (0.035 inches, 180 cm, Super Stiff G.W., St Jude Medical, St. Paul, MN, USA) towards pulmonary vein through the transseptal sheath. Anticoagulation therapy after the transseptal puncture was provided by intravenous heparin administration to achieve an activated clotting time between 300 and 350 s. Pulmonary vein potentials were determined before cryoablation using a mapping catheter (Achieve; Medtronic, Minneapolis, MN), which was passed through the internal lumen of the cryoballoon catheter guidewire. The transseptal sheath was continuously washed with heparinized saline at a rate of 3–4 mL/s. A standard 5-minute freezing cycle was initiated if the necessary catheter position, as determined by the contrast injection, had been obtained, and at least two cycles were performed for each vein. A bipolar catheter was placed in the superior vena cava and the phrenic nerve was stimulated at 1 000 ms cycles with a 20-mA pulse output to avoid possible phrenic nerve paralysis encountered during cryoablation of the right superior pulmonary vein (RSPV) and right inferior pulmonary vein (RIPV). The intensity of stimulation was monitored by abdominal palpation during the procedure. Cryoablation was discontinued when a decrease in contractions occurred. After all pulmonary veins had been ablated, the mapping catheter was placed in the pulmonary veins to verify pulmonary vein isolation. The disappearance of pulmonary vein potentials and pulmonary vein dissociation were used as procedure endpoints. The ablation was repeated with a cryoballoon if pulmonary vein isolation could not be initially achieved.

Postablation follow-up

All patients underwent transthoracic echocardiography both immediately after the procedure and before hospital discharge to check for pericardial effusion. The first dose of warfarin was administered 4–6 h after the procedure and was combined with enoxaparin (1 mg/kg, every 12 h) until an effective INR of 2.0–3.0 was achieved. Post-procedure, patients were closely monitored in the intensive care unit for haemodynamic or ECG changes. At discharge, all patients were prescribed a combination of an anticoagulant (warfarin) and an antiarrhythmic for a minimum period of three months, and further therapeutic options were decided by the attending physician depending on the results of the third-month evaluation for antiarrhythmic therapy and the CHA₂DS₂-VASc score for anticoagulation. All patients underwent a 12-lead ECG at the 3rd-, 6th-, and 12th-month evaluation, irrespective of whether they had complaints during follow-up or not. Results of the 24-hour Holter monitoring, both before the procedure and at the 3rd- and 6th-month follow-up visits were also evaluated. Recurrence was defined as episodes of AF, atrial flutter, or tachycardia, occurring after ablation and lasting for more than 30 s as documented by ECG or other recording devices.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS package program (v.20.). Descriptive statistics were used for numerical variables, whereas frequency tables were crea-

ted for categorical variables. Differences between categorical variables were analyzed using the chi-square test. One-way ANOVA was used to test for homogeneity and the one-sample K-S test was used for assessing normality. The independent sample T-test was used if data were normally distributed while the Mann-Whitney U test was used when data were not normally distributed. The ROC curve was generated using AF recurrence rates. *P*-values less than 0.05 were considered significant.

Results

The present study retrospectively analyzed the case data of 90 patients who had undergone cryoablation for symptomatic paroxysmal AF despite being treated with at least one antiarrhythmic. Of the 90 patients, 34 (38%) were female and 56 (62%) were male, and the mean age of the patients was 50.06±12.36 years. The average follow-up time was 15 months (range 6–30 months). During the follow-up period, AF recurred in 22 (24%) patients, while no evidence of recurrence was observed in the remaining 68 (76%) patients; thus, cases were grouped as recurrence or no recurrence. Complications because of the cryoablation procedure were observed in seven patients, three developed phrenic nerve paralysis and four developed a hematoma at the intervention site; two of these patients were from the recurrence group and five from the no-recurrence group. The demographic characteristics of the patients from both groups are listed and compared in Table 1. No statistically significant differ-

Table 1 – Baseline characteristics of the patients

Variables	Recurrence (Group I) n = 22	No-recurrence (Group II) n = 68	<i>p</i> -value
Age (years)	50.86±11.54	49.79±12.7	0.727
Gender			0.802
Male	13 (59%)	43 (63%)	
Female	9 (41%)	25 (37%)	
CAD	7 (32%)	15 (23%)	0.406
HT	11 (50%)	27 (41%)	0.469
DM	4 (18%)	4 (6%)	0.103
HL	7 (32%)	25 (38%)	0.799
Smoking	5 (23%)	20 (30%)	0.592
PCI	3 (14%)	3 (5%)	0.162
CABG	1 (5%)	0 (0%)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc			
CHA ₂ DS ₂ -VASc 0	5 (23%)	27 (40%)	0.051
CHA ₂ DS ₂ -VASc 1	5 (23%)	16 (24%)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc 2	6 (27%)	18 (26%)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3	6 (27%)	7 (10%)	

CABG – coronary artery bypass graft; CAD – coronary artery disease; CHA₂DS₂-VASc – CHA₂DS₂-VASc score; DM – diabetes mellitus; HL – hyperlipidemia; HT – hypertension; PCI – percutaneous coronary intervention.

Table 2 – Laboratory results of the patients

Variables	Recurrence (Group I) n = 22	No-recurrence (Group II) n = 68	p-value
RDW (%)	14.17±1.42	13.57±0.85	0.019
Glucose (mg/dL)	96.32±14.15	96.87±14.99	0.892
Creatinine (mg/dL)	0.90±0.22	0.87±0.17	0.557
Triglyceride (mg/dL)	148.90±58.02	147±66.61	0.907
Total cholesterol (mg/dL)	179.15±43.20	192.12±39.96	0.215
LDL (mg/dL)	110.20±36.52	116.85±36.67	0.469
HDL (mg/dL)	38.90±9.50	45.60±12.35	0.028
WBC (10 ³ /mm ³)	7.97±2.16	7.29±1.98	0.174
Platelet (10 ³ /mm ³)	253 ±67	254 ±60	0.937

RDW – red cell distribution width.

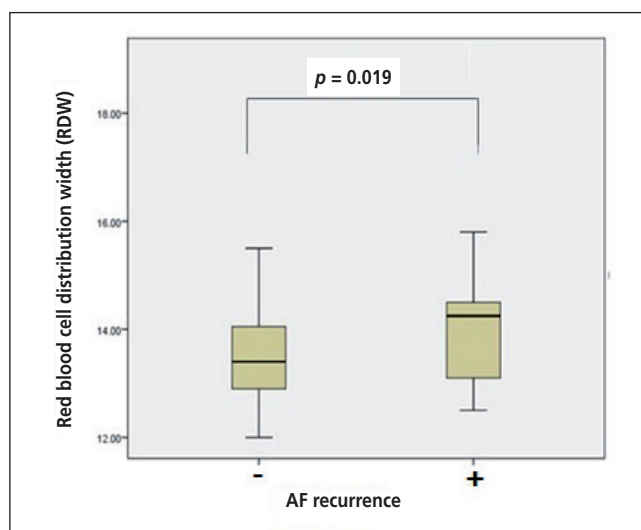


Fig. 1 – Distribution of RDW according to AF recurrence status. The transverse line in the middle of each box indicates the median value (50th percentage), whereas the bottom and top margins of the boxes indicate the 25th and 75th percentages, respectively. The minimum and maximum values are shown with the extending bars on the bottom and top of the boxes, respectively.

ces were detected between these two groups in terms of age, prevalence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking history, coronary artery disease, and CHA₂DS₂-VASc score.

Pre-ablation laboratory analyses revealed no differences between the two groups in terms of biochemical and hematological parameters except for HDL-cholesterol and RDW values (Table 2); HDL-cholesterol levels were significantly lower in the recurrence group compared to the no-recurrence group (38.90±9.50 vs. 45.60±12.35, $p = 0.028$) while the mean RDW value was significantly higher in the recurrence group (14.17±1.42 vs. 13.57±0.85, $p = 0.019$) (Fig. 1). The baseline mean left atrium diameter was similar in both groups at less than 4 cm.

The ROC (receiver operating characteristic) curve analysis for RDW as a predictor of AF recurrence revealed an area under the curve (AUC) of 0.634 with $p = 0.06$ (Fig. 2).

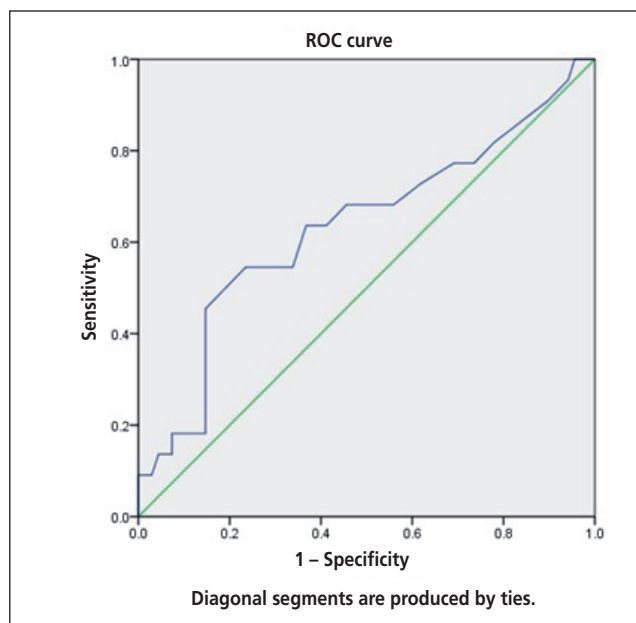


Fig. 2 – ROC curve analysis for RDW and AF recurrence.

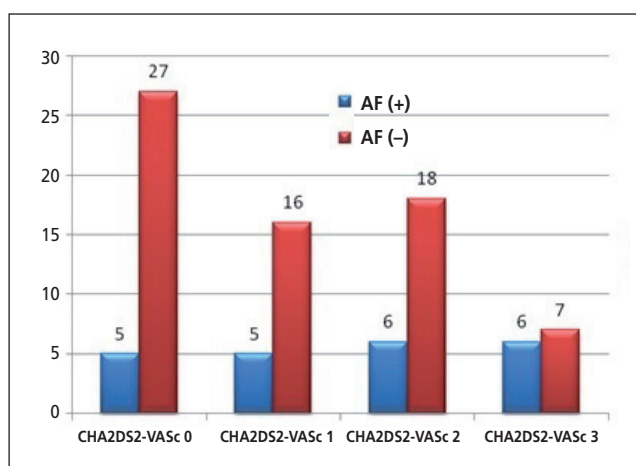


Fig. 3 – The rate of AF recurrence according to the subgroups of CHA₂DS₂-VASc.

The CHA₂DS₂-VASc score was used to stratify the patients and to explore a possible relationship between the CHA₂DS₂-VASc score and AF recurrence. While 32 of the patients had CHA₂DS₂-VASc score of 0, AF recurrence rates according to the CHA₂DS₂-VASc scores 0, 1, 2, and 3 were 15% (5), 23% (5), 25% (6) and 46% (6), respectively (Fig. 3), implying that the likelihood of AF recurrence increases as the CHA₂DS₂-VASc score increases; however, these incidence rates were not significantly different among the four score groups ($p = 0.051$).

Discussion

The use of ablation techniques to successfully treat atrial fibrillation has been enabled by a better understanding of its pathophysiology, and ablation is performed in patients who are symptomatic despite optimal medi-

cal therapy. The RF is currently the most common source of energy for pulmonary vein ablation, and cryothermal energy, which is used with the cryoballoon technique, is a new alternative to RF sources. Although the success rate of cryoablation is increasing along with its expanding clinical use and experience, AF recurrence rates, particularly late recurrence, remain an important problem. Therefore, factors capable of predicting post-procedure AF recurrence have been investigated.

The role of inflammation and oxidative stress in the pathophysiology of AF has been demonstrated in various studies.^{10,19–21} The leukocytes, which are the indicators of inflammation, are present in the atrial myocardium of patients with AF alone and those with AF and structural heart disease.^{22,23} Chronic inflammation is considered as important factor in the initiation and continuation of AF as it can lead to structural remodeling, such as myocyte degeneration and interstitial fibrosis.²⁴ A meta-analysis of 47 studies investigated the role of inflammatory factors in the development and recurrence of AF and found that an elevation in circulating inflammatory markers such as CRP and IL-6 is associated not only with a higher incidence of AF both in the general population and in by-pass patients but also with AF recurrence after electrical cardioversion and ablation.^{11,25,26} Another study, which investigated the incidence of very late AF recurrence after radiofrequency catheter ablation, found that pre-procedure CRP value was an independent predictor of very late recurrence (HR 4.9, 95% CI 2.3–10.7, $p < 0.0001$).¹²

Chronic inflammation and neurohumoral activation are known to increase RDW and result in unfavorable cardiovascular events.^{27–29} A study found that RDW was associated with AF, independent of cardiovascular, nutritional, and hematological parameters.³⁰ Given that inflammation has a known role in the pathogenesis of AF and that RDW is an inflammatory marker, the current study investigated whether RDW can predict AF recurrence after cryoablation by retrospectively analyzing data from 90 case reports. AF recurrence was documented in 22 of the 90 patients after an average 15-month follow-up period and pre-procedure RDW was significantly higher in the recurrence group compared with the no-recurrence group. In our study, we found a small but significant difference between the groups. Actually, it was demonstrated that increased RDW values were associated with adverse cardiac events even in subjects with RDW values within reference levels.³¹ These results are compatible with previous reports of RDW as an inflammatory marker that is associated with unfavorable clinical outcomes in various cardiovascular diseases such as heart failure, myocardial infarction, stable coronary artery disease, and AF. To establish if RDW is indeed a predictor of AF recurrence, a ROC curve analysis was performed and the AUC was found to be 0.634 with a p -value of 0.06. We hypothesize that the absence of significance, in spite of an AUC of 0.634, is due to the small sample size and that a larger sample size would have yielded statistical significance. Thus, future studies with a larger sample size will be required to assess the usefulness of RDW as a predictor of AF recurrence.

Importantly, we found that the AF recurrence rate was highest in the patients with a CHA₂DS₂-VASc score of 3,

probably because greater inflammation is expected to be present in patients with a higher CHA₂DS₂-VASc score, which, in turn, increases AF recurrence rates. Although data from this study were insufficient to establish a relationship between the CHA₂DS₂-VASc score and AF recurrence; nonetheless, the CHADS₂ score has been shown to be associated with left atrium fibrosis and inflammation.³² Furthermore, a study of 126 patients who underwent RF catheter ablation for symptomatic paroxysmal AF also demonstrated a relationship between AF recurrence and CHADS₂ score (HR: 1.91, 95% CI 1.09–3.36, $p = 0.023$) and CHA₂DS₂-VASc score (HR: 1.97, 95% CI 1.16–3.33, $p = 0.012$). They also showed that a CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 has the greatest predictive value for AF recurrence.³³

A major limitation of the present study is its relatively low patient number, apart from the fact that it is a single-center retrospective study. There was also a significant difference between the two groups in terms of patient numbers. AF recurrence was determined based on 24-hour Holter monitoring and ECG obtained when the patients were symptomatic, and thus, it is possible that AF recurrence during asymptomatic periods or when not on Holter monitoring, might have been missed. More intense heart rhythm monitoring has been related to better detection of both symptomatic and asymptomatic AF after catheter ablation.³⁴ Unfortunately, we did not have the opportunity to use long-term heart recordings, as they are not routinely used in our clinical practice.

In conclusion, the results of this study show that because inflammation plays a role in AF pathogenesis and AF recurrence, it is possible that RDW, in conjunction with other recurrence markers, can be used as a predictor of AF recurrence after ablation. RDW may also help screen and select patients who would be more responsive to ablation therapy and identify those who would benefit most from anti-inflammatory therapy to prevent AF recurrence. However, larger prospective studies are required to support these preliminary results.

Acknowledgements

None.

Conflict of interest

None.

Funding

None

References

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516–521.
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539.
4. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up,

- definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528–606.
5. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–340.
 6. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349–361.
 7. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:581–586.
 8. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498–2505.
 9. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634–2640.
 10. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340–2347.
 11. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886–2891.
 12. Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;5273:1661–1666.
 13. Sotomi Y, Inoue K, Ito N, et al. Incidence and risk factors for very late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace* 2013;15:1581–1586.
 14. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163–168.
 15. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009;169:588–594.
 16. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011;412:2094–2099.
 17. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circulation* 2018;111:e006274.
 18. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167–184.
 19. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:174–180.
 20. Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki YK, et al. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation. *Circ J* 2010;74:262–270.
 21. Neuman RB, Bloom HL, Shukrullah I, et al. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation. *Clin Chem* 2007;53:1652–1657.
 22. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–1184.
 23. Chen MC, Chang JP, Liu WH, et al. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;102:861–865.
 24. Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with “primary” atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest* 1991;100:303–306.
 25. Bruins P, Velthuis HT, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96:3542–3548.
 26. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, et al. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2006;108:346–353.
 27. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 2010;141:141–146.
 28. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, et al. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009;102:581–587.
 29. Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:353–357.
 30. Eryd SA, Borné Y, Melander O, et al. Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation. *J Intern Med* 2014;275:84–92.
 31. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009;169:588–594.
 32. Maehama T, Okura H, Imai K, et al. Usefulness of CHADS2 score to predict C-reactive protein, left atrial blood stasis, and prognosis in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:535–538.
 33. Letsas KP, Efremidis M, Giannopoulos G, et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores as predictors of left atrial ablation outcomes for paroxysmal fibrillation. *Europace* 2014;16:202–207.
 34. Dagres N, Kottkamp H, Piorkowski C, et al. Influence of the duration of Holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation: implications for patient follow-up. *Int J Cardiol* 2010;139:305–306.

Knowledge Upgrading of General Practitioners in the Community Health Cares in Surabaya after Joining Virtual Training of Early Cardiovascular Detection in Pregnancy: A Quasi-Experimental Study

Meity Ardiana^a, Andrianto^a, Denisa Nugrahita Asmarani^a, Ryan Enast Intan^a, Lukman Hakim Andira^a, Fita Triastuti^b

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

^b Master Program in Basic Medical Science, Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 7. 9. 2022

Accepted: 8. 1. 2023

Available online: 17. 8. 2023

Klíčová slova:

Prevence srdečních onemocnění

Těhotenství

Znalosti

SOUHRN

Cíl: Posoudit rozšíření znalostí praktických lékařů působících v komunitních zdravotnických zařízeních v indonéském městě Surabaya po intervenci formou virtuálního vzdělávání se zaměřením na screening, rozpoznávání a léčbu kardiovaskulárních onemocnění v těhotenství.

Metoda: Tato studie je kvaziexperimentální s uspořádáním jedna skupina před testem a po testu. Všichni účastníci studie absolvovali intervenci v podobě edukačního programu o diagnostice srdečních onemocnění v těhotenství. Účastníci byli praktičtí lékaři působící v komunitních zdravotnických zařízeních ve městě Surabaya. Test před intervencí a po ní sestával z otázek a odpovědí na probíraná témata. Po intervenci byla porovnávána průměrná skóre testů.

Výsledek: Byl nalezen statisticky významný rozdíl (ANOVA; $p < 0,001$) v hodnotách skóre před intervencí mezi skupinami s pracovními zkušenostmi v délce tří let (22,04), tři až pět let (32,44) a více než pět let (40,44); nebyly však zjištěny žádné rozdíly ve smyslu zvyšování skóre v testu po intervenci. Hodnoty skóre před testem dosažené účastníky v sektoru komunitních zdravotnických zařízení byly statisticky významně vyšší ($36,53 \pm 9,18$) než tyto hodnoty účastníků mimo uvedený sektor ($32,33 \pm 9,65$) ($p < 0,05$); nicméně míra zvýšení skóre po testu se mezi skupinami statisticky významně nelišila ($p = 0,875$).

Bylo zaznamenáno statisticky významné zvýšení hodnot skóre testu ($p < 0,001$) od testu před intervencí a po ní; zvýšení dosáhlo průměrně 42,18 bodu a neovlivnilo je žádné jiné proměnné.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Aim: To assess the knowledge improvement of general practitioners of Surabaya community health centers about screening, recognizing, and managing cardiovascular disease in pregnancy after receiving intervention, formed as virtual training.

Method: This study is a quasi-experimental study with one-group pretest-posttest design. Intervention, formed as educational training about heart disease detection in pregnancy, was given to the participants. Participants consisted of general practitioners practicing at Community Health Centers in Surabaya. Pre-test and post-test consisted of questions about training's curriculum was given to the participants. Mean scores of the tests compared after the intervention.

Results: There was a statistically significant difference (ANOVA p -value < 0.001) in the pretest scores between groups with working experience of 3 years (22.04), 3 to 5 years (32.44), and > 5 years (40.44), but had no significant differences in post-tests score increasing. Pre-test scores of participants who worked in the MCH section were significantly higher (36.53 ± 9.18) than those who worked in the non-MCH division (32.33 ± 9.65) ($p < 0.05$); however, the rise in post-test scores did not differ significantly between the two groups ($p = 0.875$). There was a significant increase ($p < 0.001$) on the test before and after the intervention, with an average increase of 42.18 points and was not influenced by any other variables.

Keywords:

Heart disease prevention

Knowledge

Pregnancy

Address: Andrianto, 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: andrianto@fk.unair.ac.id

Meity Ardiana, 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: meityardiana@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2023.001

Introduction

Maternal and infant health is one of the Millennium Development Goals (MDGs) of the World Health Organization (WHO), which is also a predictor of societal health level. The presence of skilled healthcare professionals is a factor that influences the drop in maternal and newborn mortality.¹ Despite the fact that WHO estimates that 84% of births in 2015–2021 would be managed by qualified health workers, the rate of maternal death in Indonesia remains alarmingly high. According to the 2012 Indonesian Demographic and Health Survey, the number of dead mothers in Indonesia remains high, at 359 per 100,000 live births, whereas the 2015 WHO MDGs global target is 102 per 100,000 live births.² In 2021, there were 7,389 maternal deaths, of which 1,077 were attributable to hypertension in pregnancy. Heart disease was the fifth leading cause of maternal death, accounting for 335 deaths.³

Late intervention, ineffective services, and misdiagnoses are the most significant contributors to the increase in the number of mothers who have died. The Indonesian health ministry recommends frequencies for antenatal check-ups by qualified health workers to protect the mother and fetus during pregnancy, which are once in the first trimester, twice in the second trimester, and three times in the third trimester. Antenatal evaluation consisting of early risk factor detection, prevention, and treatment of early pregnancy problems.³

Providing preventive, curative, and rehabilitative treatments, the Indonesian community health centers anticipated becoming the starting point for screening health and risk factors for pregnancy that should cover a larger portion of society, it is more accessible to the general population.⁴ As a result, high-risk pregnancies, including cardiovascular illness, will be recognized and

managed more rapidly by competent health providers at community health centers including the general practitioner doctors.

Therefore, Cardiology and vascular medicine department of Airlangga University, in collaboration with Indonesian General Practitioners Association (PDUI) and the Association of Indonesian Doctors (IDI) held a training on Early Detection and Treatment of Heart Disease in Pregnancy based on the Algorithm for the Prevention of Cardiovascular Disease by California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC). Socialization of this practical algorithm hopefully helps facilitate early screening and evaluation of cardiovascular disease in pregnant or postpartum mothers.

Methodology

This study is a quasi-experimental study with one-group pretest-posttest design. This study was conducted on one group using total sampling. In this study, our team organized virtual training sessions for general practitioners in all Surabaya Community Health Centers on August 6 and 13, 2022. The training included curriculums on cardiovascular illness in pregnancy, as well as screening and referral pathway to more advanced health facilities. The CMQCC screening algorithm for cardiovascular disease in pregnancy was presented as a tool for cardiovascular disease (CVD) early risk stratification and management in pregnancy (Figs 1 and 2). We adopted the CMQCC cardiovascular disease screening algorithm as a screening tool because it has been validated, covers all cardiovascular emergencies in pregnancy, and is simple to implement even at the most basic level of health care facility.^{5,6} This study aims to assess the significance of knowledge increasing in general practitioners of Surabaya community he-

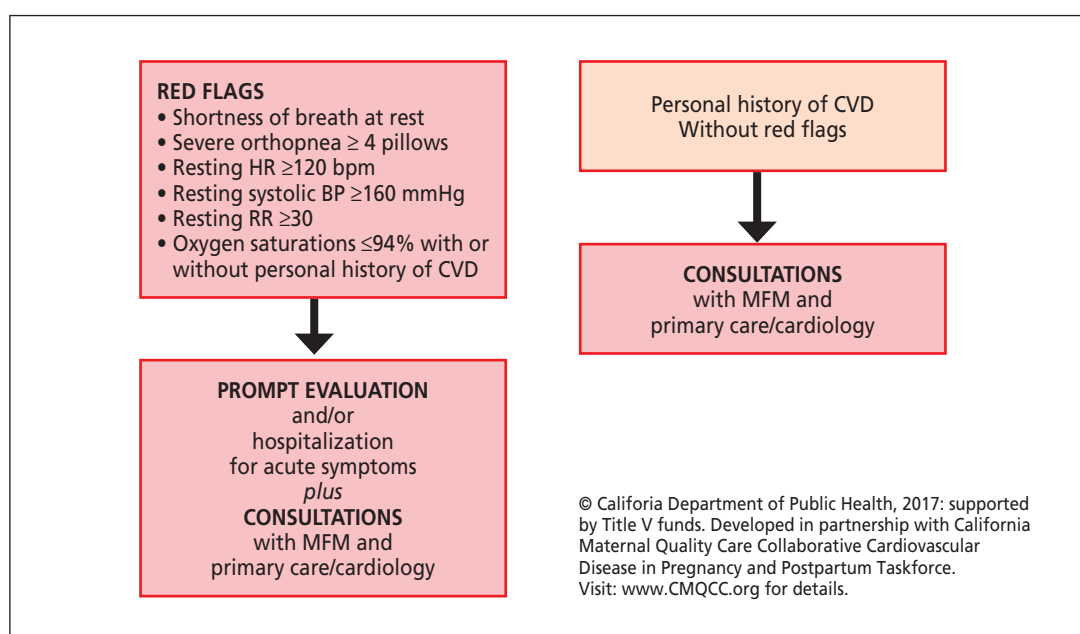


Fig. 1 – Screening algorithm of cardiovascular disease for pregnant and postpartum women – “red flags” from CMQCC.

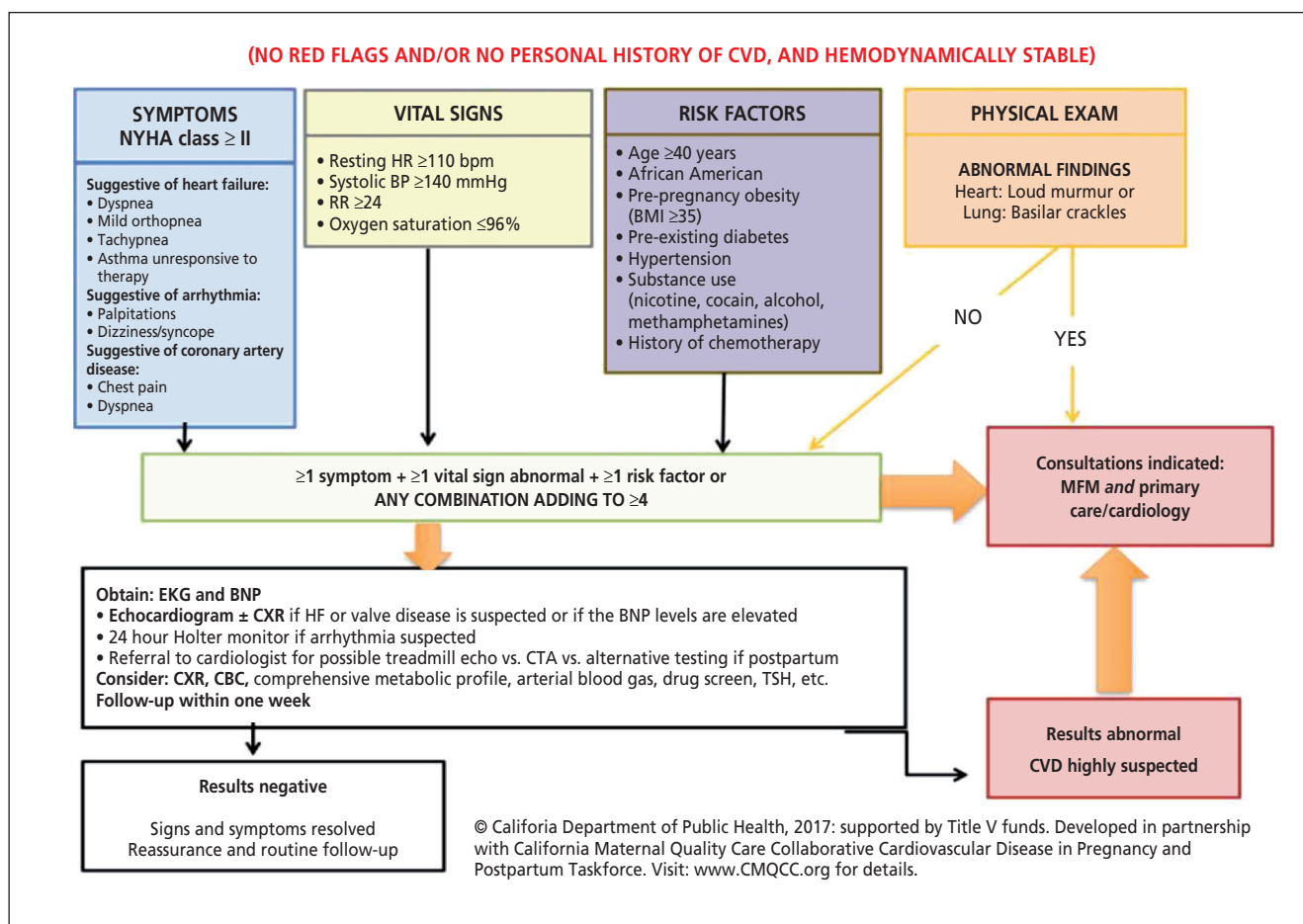


Fig. 2 – Screening algorithm of cardiovascular disease in pregnant and postpartum women from CMQCC.

alth centers about screening, recognizing, and managing cardiovascular disease in pregnancy after receiving the training virtually.

Pre-test and post-test questionnaires were shared via a Google form link at the beginning and end of the training to assess the participants' level of knowledge. All training participants who had satisfactorily completed the pre- and post-test questions from the training event met the inclusion criteria. Participants that didn't complete one of the tests were excluded from the study. The questions that have been given and answered by the participants online are not influenced by the author. Data from participants who have answered the questions are kept confidential to avoid data bias.

Statement of ethics

In order to conduct the study, approval was obtained on August 1st, 2022 with an approval from Head of Cardiology and vascular medicine department of Airlangga University (Ref. number 532/UN3/2022) under the name of Meity Ardiana as principal investigator. All participants provided virtual informed consent prior to participating in the study, without identifiable data. The consent form documented the aims, nature, and procedure of the study. Anonymity and confidentiality were strictly maintained.

Sample collection

Study sample was collected using purposive sampling. Participants are representatives of general practitioners who work in community health centers in Surabaya who joined the training held by the researcher team (N = 184). Participants who answered all pre- and post-test questions satisfactorily and provided complete identities were included in the study. Participants who didn't complete one of the pre- and post-tests were excluded from this research. Both the pre-test and post-test consisted of 15 questions and took 20 minutes to complete. The 15 questions were taken from the six training modules presented.

Statistical analysis

Demographic variables and a data sample were presented with descriptive statistics. We presented category variable as frequency and percentage, and continuous variables as mean value (standard deviation) or median (upper-lower). Pre- and post-test result data was displayed with descriptive statistics as mean value (standard deviation). To analyze the significance of the difference between pre- and post-test results, the independent sample T-test was utilized (all of the data was normal distribution data). Pearson correlation test was used to analyze the factors that influence pre- and post-test results, whereas the ANOVA statistical test was used to compare variables

with more than two analyzed using (IBM Corp.) SPSS version 25.0.

Results

Demographic distribution

Participants were general practitioners from 63 Puskesmas in Surabaya (N = 184). Demographic information of participants is shown in Table 1. Participants were categorized according to their gender, age, duration of service at the Puskesmas, and affiliation with the Maternal and Child Health (MCH) division. There were 62 male participants and 122 female participants based on their gender. The mean age of the participants was 31.9 years, with the oldest participant being 24 years old and the oldest participant being 40 years old (Fig. 3).

On average, members have 3.63 years of experience working at the community health centers. The majority (81) of participants had more than five years of experience working at the community health centers, while 53 people had between three and five years of experience and 50 participants had less than three years of experience. There were 68 participants who worked in the field of maternity and child health (MCH) installations at the

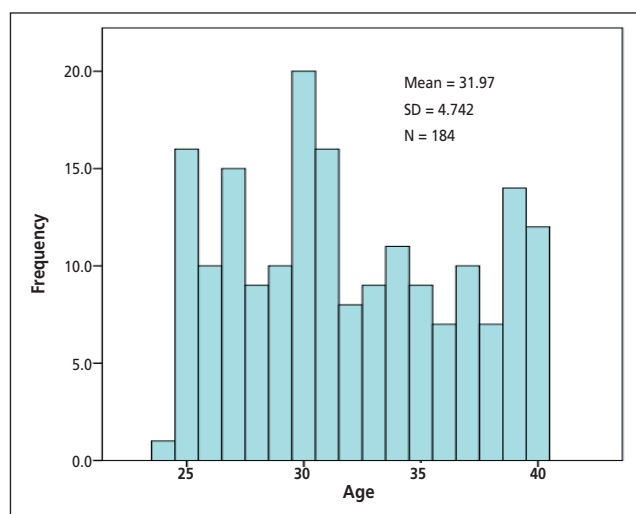


Fig. 3 – Age distribution of study participants. The majority of participants are aged 30 (20 participants).

community health centers, while the remaining 116 participants were not assigned in MCH installations.

Effects of demographic characteristics on pre-test and post-test scores

Prior to the training, all participants were required to complete a pre-test to assess their knowledge of early identification and management of cardiac disease in pregnancy. Based on the findings of the pretest, the participants' average score was 33.20 (from a maximum value of 43). Then we investigated the outcomes of the pre-test and their relationship to the participants' characteristics to determine what factors impact the baseline knowledge of doctors at the Surabaya Community Health Center on early identification of heart disease in pregnancy, as well as the relation to the results of the post-test (Table 2).

According to the Table 2, the long duration of working experience at the Community Health Centers has a significant effect on the pre- and post-test scores of the participants ($p < 0.001$), as well as the experience of placement

Table 1 – Characteristic data of participants

Variable	Number of participants (n = 184)
Age (mean)	31.97 years
Sex (n, %)	
Male	62 (33.63%)
Female	122 (66.37%)
MCH affiliated (n, %)	
Yes	68 (36.95%)
No	116 (63.04%)
Working experience (mean)	3,63 years
>5 years (n, %)	81 (44%)
3–5 years (n, %)	53 (28.4%)
<3 years (n, %)	50 (27.17%)

Table 2 – Effects of demographic characteristics on pre-test and post-test scores

Variable	Pearson Correlation Test			
	Pre-test score Mean 33.20		Post-test score Mean 75.17	
	Value R	Value p	Value R	Value p
Sex	0.047	0.527	0.051	0.494
Age	–0.051	0.494	–0.022	0.769
MCH affiliated	0.176	0.017*	0.123	0.097
Working experience	0.791	<0.001*	0.704	<0.001*

* Significance value $p < 0.05$

Table 3 – Comparison of pre-test and post-test scores between participants who work in the MCH and non-MCH division

	MCH	Non-MCH	Mean difference	p-value
Pre-test (mean)	36.53±9.18	32.33±9.65	4.19	0.017
Post-test (mean)	77.87±9.45	74.47±11.61	3.40	0.097



Fig. 4 – The difference in average pre-test scores based on working experience duration.

in MCH has a significant effect on the pre-test scores with poor correlation values ($p < 0.05$). Table 3 provides a comparison of the average pre- and post-test scores of general practitioners in the MCH and non-MCH sections.

The sub-analysis indicated that there was a statistically significant difference (ANOVA p value < 0.001) in the pretest scores between groups with work experience of 3 years (22.04), 3 to 5 years (32.44), and >5 years (40.44) (Fig. 4). The knowledge baseline from the pre-test score is directly associated to the level of experience or duration of working experience at Community Health Centers.

We also analyzed pre-test results of general practitioners practicing in MCH and non-MCH polyclinics, to assess the basic knowledge of general practitioners who are regularly exposed to pregnant patients. The pre-test scores of participants who worked in the MCH section were significantly higher (36.53 ± 9.18) than those who worked in the non-MCH division (32.33 ± 9.65) ($p < 0.05$)

(Table 3); however, the rise in post-test scores did not differ significantly between the two groups ($p = 0.875$).

Increasing knowledge of participants

Figure 5 illustrates the participants' increased knowledge following the training intervention. The outcomes before and after intervention (pre- and post-test scores) were reported as continuous variables. The pre- and post-test results are then displayed as medians and were compared. The mean score of pre-test was 32.9, whereas the mean score of the post-test was 75. According to the analysis using paired T-test statistic, there was a significant increase ($p < 0.001$) on the test before and after the intervention, with an average increase of 42.18 points (Fig. 5).

Those significant increase of test score results were not affected by age, gender, duration of work experience, or practice experience in MCH (Table 4) ($p > 0.05$). This indicates that the training intervention has improved knowledge of general practitioners of Surabaya Community Health Centers significantly without being interfered

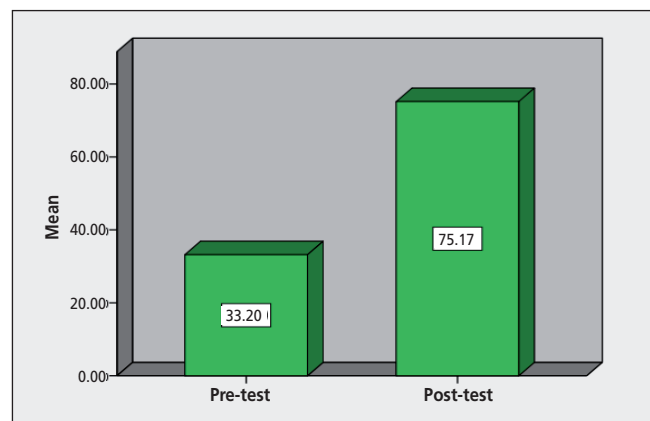


Fig. 5 – The impact of early detection and management of heart disease in pregnancy on increasing the average knowledge of general practitioners at the Community Health Centers.

Table 4 – Influence of demographic factors and confounding variables on increasing of pre- and post-tests score

	Variable	Training intervention		Mean difference pre-post score	p -value*	p -value**
	p -value**	Pre-test scores	Post-test scores			
Total participants		33.20 $\pm$ 9.79	75.17 $\pm$ 9.84	42.69 $\pm$ 9.53	<0.001	
Type sex	Woman	32.53 $\pm$ 9.73	74.76 $\pm$ 11.44	42.31 $\pm$ 8.09	<0.001	0.766
	Man	34.50 $\pm$ 9.52	75.97 $\pm$ 10.95	41.93 $\pm$ 8.03	<0.001	
Age	>30 years	32.83 $\pm$ 9.31	74.78 $\pm$ 11.43	42.31 $\pm$ 10.54	<0.001	0.843
	<30 years old	33.98 $\pm$ 10.43	75.95 $\pm$ 11.32	42.46 $\pm$ 11.16	<0.001	
Working time	>5 years	40.44 $\pm$ 6.42	82.86 $\pm$ 7.54	42.53 $\pm$ 7.59	<0.001	0.607
	<5 years	27.5 $\pm$ 7.8	69.12 $\pm$ 9.94	41.9 $\pm$ 8.45	<0.001	
Placement	MCH	36.53 $\pm$ 9.18	77.87 $\pm$ 9.45	42.36 $\pm$ 8.80	<0.001	0.875
	Non MCH	32.33 $\pm$ 9.65	74.47 $\pm$ 11.61	42.13 $\pm$ 7.90	<0.001	

MCH – mother and child healthcare.

* p -value denotes the improvement between the pre- and post-test values for each variable (paired T-test). ** p -value denotes the difference of increased score mean between the variable group (independent T-test). The pre- and post-test results differences were influenced by the training and were not influenced by any other variables.

by confounding variables. This suggests that this training will have a significant impact on improving management of heart disease in pregnant mothers in Surabaya.

Discussion

The increase in maternal mortality is primarily due to cardiovascular illness, both before and during pregnancy. There were 335 maternal deaths from heart disease in pregnancy and 1,077 incidents of hypertension in pregnancy that resulted in maternal mortality in 2021.³ High rates of congenital heart disease in children who live to adulthood and become pregnant, as well as increased risk factors for cardiovascular disease at a young age and in women of childbearing age, such as atherosclerosis, obesity, hypertension, and diabetes, are risk factors that contribute to high rates of heart disease in pregnancy.⁷

Pregnancy is a complex process involving numerous physiological alterations to the body. These alterations are a result of the body's adaption process in order to meet the requirements of maternal and fetal circulation and preserve pregnancy. Changes in these mechanisms include blood pressure falling due to the decrease in vascular resistance, cardiac rate and output increase, neurohormonal changes, such as hormone progesterone, and relaxing hormone increased activity, also activity enhancement of the renin-angiotensin-aldosterone system.⁸ Both symptomatic and asymptomatic cardiovascular disease might be exacerbated during pregnancy. This occurred as a result of the mother's body failing to adapt.^{7,8} In a study conducted in Turkey, it was found that there were 47 (5.2%) new cases of cardiovascular disease among a sample of 900 first-trimester pregnant women who had their health checked. There were no prior symptoms or risk factors. This highlights the need of being aware of the signs and symptoms of cardiovascular disease in pregnant women, because pregnancy can result in heart disease complaints even it has not been discovered previously.¹⁰ Because symptoms can resemble or overlap with those of a typical pregnancy's physiological changes, diagnosing cardiovascular disease in pregnancy can be challenging.¹¹ Thus, pre-conception, peri-partum, and post-partum counseling with a cardiologist, obstetrician specialist, or other competent healthcare staffs is required to prevent maternal death due to heart disease, particularly for women of childbearing age with a history of preeclampsia and heart disease. Healthcare workers, including those in primary care centers, must be knowledgeable about cardiovascular disease in pregnant women.¹²

This study was designed to assess the effectiveness of the training on early detection and management of heart disease in pregnancy provided by Cardiology and vascular medicine department of Airlangga University in collaboration with the Indonesian General Physicians Association (PDUI) and the Indonesian Doctors Association (IDI). The anticipated outcome of the training is an increase in participant knowledge. Participants in the training are general practitioners from Surabaya's Community Health Centers, which are community-accessible health facilities of the most fundamental level.

This training's primary objective is to teach participants about the physiological changes that occur during

pregnancy, as well as the various types of heart disease in pregnancy and their treatment, so that they are able to appropriately screen, diagnose, and refer patients to higher level health facilities if necessary.

To avoid misdiagnosis and treatment delays, a standardized and systematic screening pathway is required.⁵ In light of this, we employ a screening and diagnostic system based on the algorithm for the detection of cardiovascular disease in pregnancy issued by the California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC).⁶

The California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC), a multi-stakeholder organization dedicated to the prevention of maternal morbidity and mortality in California, has issued an algorithm or pathway that has been validated by a retrospective cohort study of deceased pregnant patients with cardiovascular disease. This algorithm is reportedly capable of assisting health professionals in identifying 88% of cardiovascular disease events during pregnancy.⁵

Prior to the start of the training session, participants were given pre-test questions. The average value from the pre-test was 32.9. The average score on the pre-test was thought to be quite poor because participants were unable to correctly answer half of the questions. This means that the participants' pre-training knowledge of cardiac disease in pregnancy was deemed to be inadequate. Nonetheless, the participants' pre-test results are closely proportionate to their duration of employment in Community Health Centers. Individuals with >5 years of work experience had the highest average pre-test score (40.44), with a significant difference from participants with 3 years and 3–5 years of work experience (ANOVA $p < 0.001$). A significant difference in pre-test scores ($p < 0.05$) was also seen between individuals who worked in the MCH and non-MCH departments, with participants in the MCH division having higher pre-test scores than those in the non-MCH division. This demonstrates that knowledge can increase with work experience and increased patient interaction, particularly with pregnant patients.¹³

In addition to pre-test questions, participants were also given post-test questions with the same substance. Mean post-test score was 75, which meant a significant increase compared with the pre-test score (p -value < 0.001). The increase in post-test scores showed that training curriculum has improved the understanding of general practitioners of Community Health Centers in Surabaya regarding screening for heart disease in pregnant women.¹⁴ Other characteristics, such as gender, age of participants, length of work experience, and experience practicing at MCH division had no effect on boosting post-test scores. This suggests that participants have an equal level of understanding of the training material. This can be affected by the homogenous educational background and profession of the participants, who are general practitioners employed by Community Health Centers.

A substantial gain in knowledge suggests that this type of virtual training is extremely beneficial, particularly in the era of the COVID-19 pandemic to avoid the transmission of the COVID-19 virus. A meta-analysis comparing virtual and face-to-face learning methods, concludes that online learning is more successful than face-to-face learning when assisted by knowledgeable moderators

and presenters. In addition, the utilization of other media other than text or writing, such as graphics, video, or audio, and interactive learning methods all contribute to the efficacy of virtual or online learning.¹⁵

Educational training on preventive and curative care at the community level, particularly for health workers at periphery, can help reduce maternal mortality. The healthy behavior of the population and the knowledge of skilled health professionals have a significant influence in the prevention of numerous diseases.¹⁶ It is expected that health care professionals who have been trained in the early detection and prevention of cardiovascular disease in pregnancy would be able to implement this information in their daily job.

Conclusion

The maternal mortality rate due to heart disease in Indonesia remains high from year to year. Inability to diagnose heart disease during pregnancy and delay in intervention contribute to the mortality of pregnant women with heart disease. It is necessary to standardize an easy-to-understand and simple-to-apply flow of diagnosis and treatment so that pregnant women with heart disease can be diagnosed at an early level health facility.

The training we have provided has educated and expanded the knowledge of general practitioners at Community Health Centers regarding the diagnosis and management of heart disease in pregnant women, so that heart disease in pregnant mothers can be diagnosed and treated early, even before pregnancy. It is anticipated that early diagnosis and treatment of heart disease during pregnancy will reduce maternal and infant mortality.

Conflict of interests

The authors declare there is no conflict of interest.

Authors' contribution

MA and AND designed the study; MA, AND and DNA accumulated the data; MA, AND, DNA and REI drafted the manuscript.

Funding

None to declare.

References

1. SDGs 2019. The sustainable development goals report 2019 United Nations Publ. issued by Dep. Econ. Soc. Aff. 64.
2. Kemenkes RI. 2014 infodatin-ibu.pdf (Jakarta).
3. Kemenkes RI. 2016 Profil Kesehatan Indonesia.
4. Adashi E, Oey-Gardner M, Adriaansz G, et al. 2013 Reducing Maternal and Neonatal Mortality in Indonesia: Saving Lives, Saving the Future Affairs ; National Research Council ; Indonesian Academy of Sciences Joint Committee on Reducing Maternal and Neonatal Mortality in Indonesia Development, Security, (Washington D.C.: Joint Committee on Reducing Maternal and Neonatal Mortality in Indonesia).
5. Blumenthal EA, Crosland BA, Senderoff D, et al. California Cardiovascular Screening Tool: Findings from Initial Implementation. *AJP Rep* 2020;10:E362–E368.
6. Hameed AB, Morton CH, Moore A. 2017 Improving Health Care Response to Cardiovascular Disease in Pregnancy and Postpartum Calif. *Matern. Qual. Care Collab.*
7. Shapero KS, Desai NR, Elder RW, et al. Cardio-obstetrics: Recognizing and managing cardiovascular complications of pregnancy Cleve. *Clin J Med* 2020;87:43–52.
8. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy *Circulation* 2014;130:1003–1008.
9. Bozkaya VÖ, Kaplan ZAO, Ozgu EÖ, Engin-Üstün Y. Screening and evaluation of newly diagnosed cardiovascular diseases in first-trimester asymptomatic pregnant women in a tertiary antenatal care center in Turkey. *J Cardiol* 2020;23:99–104.
10. Hollier Jr JNM, Connolly H, Turrentine M, et al. Clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists pregnancy and heart disease. *Pract Bull. Pregnancy Heart Dis* 2019;133:320–356.
11. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e884–e903.
12. Phuspa SM, Rudyarti E. The Relationship of Belief, Experience, Knowledge, and Attitudes Toward Safety Behavior of Construction Workers at University X Ponorogo Indones. *J Heal Sci* 2017;1:34.
13. Solnes Miltenburg A, van Pelt S, de Bruin W, Shields-Zeeman L. Mobilizing community action to improve maternal health in a rural district in Tanzania: lessons learned from two years of community group activities. *Glob Health Action* 2019;12.
14. Means B, Toyama Y, Murphy R, et al. Evaluation of Evidence-Based Practices in Online Learning Structure 2009;66.
15. Brandt E, Schmidt W, Dziewas R, Groene O. Implementing the Health Promoting Hospitals Strategy through a combined application of the EFQM Excellence Model and the Balanced Scorecard Heal. *Promot Hosp Evid Qual Manag* 2005:80–101.

Can systolic pulmonary artery pressure be used as one of the criteria of risk stratification in acute pulmonary embolism?

Habibe Hezer^a, Ayse Sule Ates^b, Idris Yakut^c, Hatice Kilic^d, H. Canan Hasanoglu^d

^a Department of Pulmonary Diseases, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

^b Department of Pulmonary Diseases, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

^c Department of Cardiology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

^d Department of Pulmonary Diseases, Ankara Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

ARTICLE INFO

Submitted: 2. 10. 2022

Revised: 30. 1. 2023

Accepted: 8. 3. 2023

Available online: 18. 8. 2023

Klíčová slova:

Dysfunkce pravé komory srdeční

Echokardiografie

Plicní embolie

Stratifikace rizika

Systolický tlak v plicnici

SOUHRN

Kontext: Při akutní plicní embolii (PE) hrají významnou roli rychlé stanovení diagnózy a naplánování léčby podle klasifikace rizika úmrtí.

Cíle: Posoudit přínos znalosti hodnot systolického tlaku v plicnici (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) při stratifikaci rizika pacientů s akutní PE.

Metody: Naše studie byla retrospektivní, průřezová. Bylo do ní zařazeno celkem 221 pacientů přijatých do naší nemocnice s diagnózou akutní PE, stanovenou CT angiografií plicnice (computed tomography pulmonary angiography, CTPA). Všichni pacienti byli vyšetřeni echokardiograficky (ECHO) a hodnota sPAP byla vypočítána pomocí Bernoulliho rovnice. Vztahy mezi proměnnými, jako jsou stratifikace rizika podle Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC), dysfunkce pravé komory (right ventricular dysfunction, RVD), hodnota troponinu T a sPAP, byly posuzovány pomocí Spearmanových korelačních koeficientů.

Výsledky: Mezi hodnotami sPAP na jedné straně a hodnotami troponinu T, RVD a skupinami s vysokým a středně vysokým rizikem podle ESC na straně druhé byla nalezena těsná pozitivní lineární korelace (Spearmanův korelační koeficient $r = 0,615$; resp. $0,798$; $0,411$ a $0,408$; $p < 0,001$). Jako optimální mezní hodnota pro sPAP byla stanovena hodnota $41,5$ mm Hg s celkovou přesností $0,961$ (95% CI $0,937$ – $0,984$). Kromě toho se prokázalo, že při mezní hodnotě $41,5$ mm Hg dokáže sPAP účinně vyhledávat přítomnost RVD a rizikové skupiny podle ESC ($p < 0,0001$). Naše studie prokázala 85% senzitivitu a 92% specifitu sPAP při vyhledávání RVD nad mezní hodnotou $41,5$ mm Hg.

Závěry: I když nelze sPAP považovat za spolehlivý parametr při vyšetření pacientů s akutní PE metodou ECHO, potvrdily výsledky naší studie, že sPAP může představovat užitečný parametr při stratifikaci rizika akutní PE, a hodnotu sPAP by tak bylo vhodné zařadit mezi kritéria RVD ve stratifikaci rizika akutní PE.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: In acute pulmonary embolism (PE), rapid diagnosis and treatment planning according to mortality risk classification are important.

Objectives: To explore the effectiveness of systolic pulmonary artery pressure (sPAP) values in the risk stratification of the patients with acute PE.

Methods: This study is a retrospective, cross-sectional clinical trial design. A total of 221 patients who were admitted to our hospital and diagnosed as acute PE by thorax computed tomography pulmonary angiography (CTPA) was included in the study. All patients were evaluated by echocardiography (ECHO) and sPAP was calculated by Bernoulli equation. The relationships between variables such as the European Society of Cardiology (ESC) risk stratification, right ventricular dysfunction (RVD), troponin T, and sPAP levels were examined with Spearman's correlation coefficients.

Results: A strong positive linear correlation was found between sPAP, and troponin T, RVD, ESC high-risk, intermediate-high risk groups (Spearman's $r = 0.615, 0.798, 0.411, 0.408, p < 0.001$, respectively). The optimal cut-off value for sPAP was found as 41.5 mmHg with an overall accuracy of 0.961 (95% CI: 0.937 – 0.984). Besides, at the cut-off value of 41.5 mmHg, sPAP was found effective in determining RVD and ESC risk groups ($p < 0.0001$). Sensitivity and specificity of sPAP was found as 85%, 92%, respectively in detecting RVD above 41.5 mmHg cut-off value.

Conclusions: Although sPAP is not considered as a reliable finding of ECHO in the patients with acute PE, our study results confirmed that it can be valuable in the risk stratification of acute PE. It would be useful to include sPAP to RVD criteria for acute PE risk stratification.

Keywords:

Echocardiography

Pulmonary embolism

Right ventricular dysfunction

Risk stratification

Systolic pulmonary artery pressure

Address: Habibe Hezer, MD, Department of Pulmonary Diseases, Ankara City Hospital, Bilkent Street Number: 3, 06800 Ankara, Turkey, e-mail: hoflaz@yahoo.com
DOI: 10.33678/cor.2023.020

Introduction

Mortality risk stratification of the patients with pulmonary embolism (PE) is the main point in the selection of treatment, especially for the decision of thrombolytic therapy. Both European Society of Cardiology (ESC) 2014 and ESC 2019 guidelines of pulmonary embolism are suggesting risk stratification while managing patients with pulmonary embolism.^{1,2} At early stage, it is critical to identify patients with high-risk PE. Hemodynamics of the patients, Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), echocardiographic (ECHO) findings of right ventricular dysfunction (RVD) and cardiac markers as troponin are the main factors effecting this classification. Simplified PESI (sPESI) includes the data about age, chronic cardio-pulmonary disease, cancer, pulse rate, blood pressure and oxygen saturation, so these clinical findings also take a role while managing the treatment and hospitalization of the patient. Troponin is a marker increasing in myocardial injury. Therefore, if it is high in a patient with PE, it mostly shows the right heart ischemia and coming infarction. The patients who have ECHO findings of RVD, sPESI ≥ 1 and high troponin levels are considered as high risk in intermediate group.² These PE patients may have thrombolytic therapy if necessary.²⁻⁴ Computed tomography pulmonary angiography (CTPA) is also mentioned as a right ventricle evaluating method besides ECHO in the last ESC guideline.²

As it is known after acute pulmonary embolism according to the dimension of obstruction; pulmonary artery pressure increases and then right ventricle dilatation develops. Therefore, we planned our study with the suggestion of that pulmonary artery pressure may also be a risk-determining criterion such as other ECHO findings.

Methods

Patient selections and study design

This study has a retrospective, cross-sectional clinical trial design. A total of 221 patients who were admitted to our hospital and diagnosed as acute PE by thorax CTPA were included in the study. Patients with a hematological disease, patients under the age of 18, pregnant women, and patients whose ECHO and cardiac marker data could not be found were excluded from the study. Heart failure (heart failure with reduced ejection fraction [EF], heart failure with mid-range EF and heart failure with preserved EF), moderate to severe heart valve diseases, and congenital or acquired cardiovascular diseases can cause postcapillary pulmonary hypertension (PH). Therefore, patients with a previous history of severe heart disease that may be associated with PH and a previous history of PH have been excluded as this may affect baseline pulmonary artery pressure and study result. The study was approved by the Institutional Local Ethics Committee and it was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The requirement of informed consent was waived, as this was a retrospective study.

ECHO findings were recorded. ECHO measurements were taken with Philips IE33 (Istanbul, Turkey) device.

Four cavities of the heart were examined at the end of the expiration in the apical window while the patients were in the left decubitus position. Systolic pulmonary artery pressure (sPAP) was calculated by adding the tricuspid regurgitation (TR) peak gradient to estimate right atrium pressure (RAP) (simplified Bernoulli equation; $sPAP = 4 \times (TRvel)^2 + RAP$). Systolic PAP was calculated by Bernoulli equation from the peak velocity obtained by dropping continuous wave Doppler on the tricuspid valve insufficiency jet and the measurements were recorded by averaging three consecutive beats. While measuring sPAP in echocardiography performed on patients diagnosed with pulmonary embolism, the estimated right atrial pressure values were used as recommended by current guidelines. Echocardiographic findings of right ventricular end-diastolic diameter ≥ 30 mm or right ventricular end-diastolic diameter to left ventricle ≥ 1 were considered as RVD findings. Septum deviation and sPAP were recorded. Flattening of the interventricular septum, paradoxical movement and left deviation (D-septum) were also examined in the parasternal short axis and four apical spaces. Echocardiography was performed on all patients in the same clinic and by cardiologists who applied the same evaluation criteria.

Thorax CTPA findings also recorded since all the patients were diagnosed as pulmonary embolism by CTPA. Demographic findings and troponin T were also recorded. Troponin T levels (Roche Cobas 6000, Tokyo, Japan) were measured by using commercial kit. The normal range of troponin T was 0–14 pg/ml.

Patients were divided into two groups according to the existence of RVD findings by the evaluation with ECHO. Demographic and clinic characteristic findings were compared between the groups.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed with the SPSS Statistics software package, version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The distribution of the continuous variables was examined by both Shapiro-Wilk's test and normality plots. Continuous and discrete variables were summarized by median (minimum–maximum). Frequency (%) was given for categorical variables. Differences between groups were assessed with the Mann–Whitney U test for continuous nonparametric variables, and Chi-square test or Fisher exact test for nominal variables. We performed univariate and multivariate logistic regression analyses to identify the risk factors for RVD. In the multivariate logistic regression models, backward logistic regression was used and the criterion for inclusion of the candidate variables in the model was a $p < 0.25$. The relationships between variables such as the ESC risk stratification, troponin T, and sPAP level were examined with Spearman's correlation coefficients. The diagnostic performances of parameters such as sPAP and troponin T were compared by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The results were summarized in terms of the area under the curve (AUC), with 95% confidence intervals and standard errors. The optimal cut-off points were calculated by using the Youden's index. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Two hundred twenty-one patients with pulmonary thromboembolism were included in the study. Of all the patients, 116 (52.5%) were female, 105 (47.5%) were male, and the mean age was 59.8 ± 17.9 years. PE cases were divided into two groups as those with RVD and those without RVD. One hundred twenty-one (54.8%) PE patients had RVD. There was a difference between the groups in terms of age and gender distribution ($p < 0.0001$, $p = 0.004$, respectively). The history of cardiovascular disease and chronic neurological disease was significantly higher in the group with RVD ($p < 0.001$). While the median sPAP was 55 (30–100) mmHg in the group with RVD, it was 30 (20–65) mmHg in the group without RVD. Systolic PAP in RVD group was significantly higher than the group without RVD ($p < 0.0001$) (Table 1).

Univariate and multivariate logistic regression models were used to determine the risk factors affecting the RVD. Age, gender, sPAP, and troponin T were found to be the factors affecting RVD in the univariate logistic regression model ($p < 0.0001$, $p = 0.005$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, respectively). There was a significant relationship between cardiovascular disease, chronic neurologi-

cal disease, and RVD ($p < 0.0001$, $p = 0.006$, respectively). Multivariate logistic regression analysis showed that both sPAP and troponin T values were predictors of RVD. Systolic PAP was found to be more effective than troponin T in predicting RVD ($p < 0.0001$, $p = 0.005$, respectively) (Table 2).

Spearman's correlation analysis was performed to examine simple correlations between sPAP measured in ECHO and RVD, troponin T levels, ESC risk groups. A strong positive linear correlation was found between sPAP, and troponin T (Fig. 1), RVD, ESC high-risk, intermediate-high risk groups (Spearman's $r = 0.615, 0.798, 0.411, 0.408$, $p < 0.001$, respectively). Also negative linear correlation was found between sPAP and ESC intermediate-low, low-risk groups (Spearman's $r = -0.249, -0.0586$, $p < 0.001$, respectively).

The predictive values for the diagnosis of RVD were calculated by ROC analysis for sPAP and troponin T. The optimal cut-off for sPAP was 41.5 mmHg according to Youden's index. The AUC value for sPAP was 0.961 (95% CI: 0.937–0.984, $p < 0.0001$), which was better than the AUC value of troponin T (Table 3, Fig. 2).

We regrouped our cases based on the cut-off value of 41.5 mmHg for sPAP (Table 4).

Table 1 – Comparison of demographic and clinic characteristic findings of PE patients with and without RVD

	PE patients with RVD	PE patients without RVD	p-value
Number of patients, n (%)	121 (54.8%)	100 (45.2%)	
Age at event (years)	65.63±15.98 69 (20–90)	52.75±17.65 52.50 (21–94)	<0.0001
Gender, n (%)			0.005
Female	74 (61.2%)	42 (42%)	
Male	47 (38.8%)	58 (58%)	
Smoking history, n (%)			0.008
Smokers	27 (22.3%)	40 (40%)	
Non-smokers	74 (61.2%)	52 (52%)	
Exsmokers	20 (16.5)	8 (8%)	
Co-morbidities, n (%)			
Chronic pulmonary disease	20 (16.5%)	8 (8%)	0.09
Cardiovascular disease	65 (53.7%)	23 (23%)	<0.0001
Chronic neurological disease	18 (14.9%)	1 (1%)	<0.001
Previous PE history	18 (14.9%)	8 (8%)	0.171
DVT, n (%)	72 (59.5%)	45 (45%)	0.032
D-dimer (ng/mL)			0.024
Median	5268.5 (343–10000)	3957 (323–10500)	
Troponin T (pg/mL)			<0.0001
Median	64 (1–610)	6 (1–310)	
sPAP, mmHg			<0.0001
Median	55 (30–100)	30 (20–65)	
D-septum, n (%)	32 (26.45)	0	<0.0001
Type of embolism, n (%)			<0.0001
ESC high risk	38 (31.4%)	4 (4%)	
ESC intermediate-high risk	58 (47.9%)	15 (15%)	
ESC intermediate-low risk	23 (19%)	33 (33%)	
ESC low risk	2 (1.6%)	48 (48%)	

DVT – deep vein thrombosis; ESC – European Society of Cardiology; PE – pulmonary embolism; RVD – right ventricular dysfunction; sPAP – systolic pulmonary artery pressure.

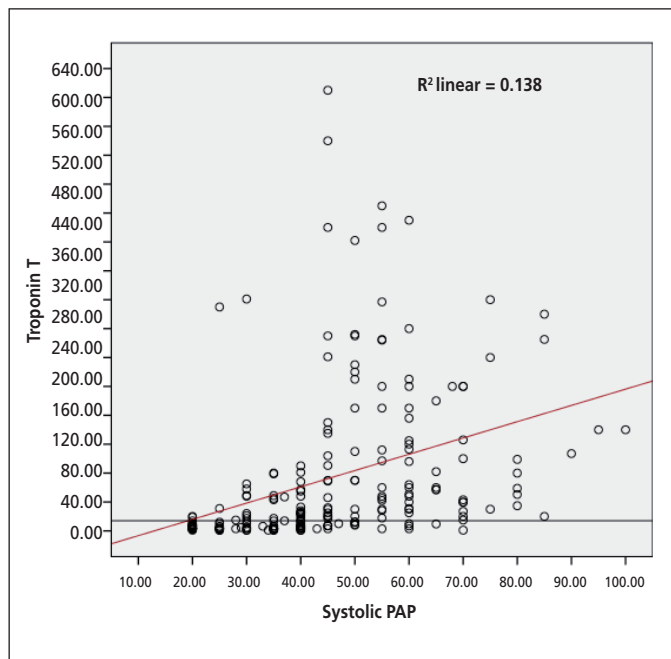


Fig. 1 – Correlation between sPAP and troponin T.

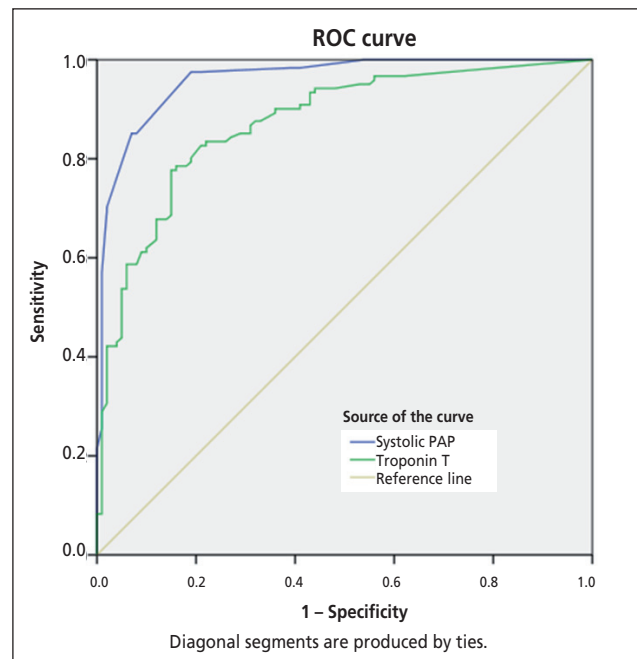


Fig. 2 – ROC curve analysis of sPAP and troponin T for the diagnosis RVD.

Table 2 – Results of the univariate and multivariate logistic regression analyses of the potential predictors of RVD

Variable	β	SE	OR	95% CI	p-value
Univariate analysis					
Age	0.044	0.009	0.957	0.941–0.973	<0.0001
Gender	0.777	0.275	0.460	0.268–0.789	0.005
sPAP (mmHg)	0.263	0.039	0.769	0.712–0.830	<0.0001
Troponin T (pg/mL)	0.031	0.006	0.970	0.959–0.981	<0.0001
Chronic pulmonary disease	0.823	0.442	0.439	0.184–1.045	0.063
Cardiovascular disease	1.357	0.300	0.257	0.143–0.463	<0.0001
Chronic neurological disease	2.851	1.037	0.058	0.008–0.441	0.006
Previous PE history	0.698	0.448	0.498	0.207–1.198	0.128
Multivariate analysis					
Cardiovascular disease	0.976	0.522	0.377	0.136–1.047	0.061
sPAP (mmHg)	0.247	0.042	0.781	0.720–0.848	<0.0001
Troponin T (pg/mL)	0.013	0.005	0.987	0.978–0.996	0.005

PE – pulmonary embolism; sPAP – systolic pulmonary artery pressure.

Table 3 – The predictive values for the diagnosis of RVD of sPAP and troponin T

	AUC (%95)	Cut-off	p-value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
sPAP (mm Hg)	0.961 (0.937–0.984)	41.5	<0.0001	85.1	92
Troponin T (pg/mL)	0.872 (0.826–0.919)	20.1	<0.0001	80.2	81

AUC – area under the curve; sPAP – systolic pulmonary artery pressure.

Table 4 – The comparison of ECHO findings, troponin T, and ESC mortality risk groups according to the cut-off value of sPAP: 41.5 mmHg

	ECHO RVD	ECHO D-septum	Troponin T (pg/mL)	ESC high risk	ESC intermediate– high risk	ESC intermediate– low risk	ESC low risk
	n = 121	n = 32	n = 221	n = 42	n = 73	n = 56	n = 50
	n (%)	n (%)	Median (min–max)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
sPAP ≥41.5 mmHg (n = 111)	103 (85.1%)	28 (87.5%)	70 (1–610)	39 (92.9%)	57 (78.1%)	15 (26.8%)	0
sPAP <41.5 mmHg (n = 110)	18 (14.9%)	4 (12.5%)	6.4 (1–321)	3 (7.1%)	16 (21.9%)	41 (73.2%)	50 (100%)
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

ECHO – echocardiography; ESC – European Society of Cardiology; RVD – right ventricular dysfunction; sPAP – systolic pulmonary artery pressure.

Discussion

The importance of mortality risk assessment in pulmonary embolism has been emphasized especially in the last two ESC guidelines. In the last guideline, it is recommended to make risk assessment with ECHO right ventricular dilatation findings, troponin values and PESI. Patients with massive (high-risk) PE require immediate intervention including thrombolytic and thrombectomy, with or without mechanical hemodynamic support. Normotensive patients are further risk stratified using clinical scores such as the PESI⁵ and its simplified version (sPESI),⁶ biomarkers, and imaging modalities that detect right ventricle (RV) strain. The presence of RV strain by biomarkers indicates a high-risk, submassive PE and portends worse prognosis, which may need more aggressive treatment.⁷

RV dysfunction findings evaluated by ECHO in ESC guideline are described as: A. enlarged right ventricle in parasternal long-axis view, B. dilated RV with basal RV/LV ratio >1.0, and McConnell sign in four-chamber view, C. flattened intraventricular septum in parasternal short-axis view, D. distended inferior vena cava with diminished inspiratory collapsibility in subcostal view, E. 60/60 sign: coexistence of acceleration time of pulmonary ejection <60 ms and midsystolic “notch” with mildly elevated (<60 mmHg) peak systolic gradient at the tricuspid valve, F. decreased tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) measured with M-Mode (<16 mm), G. decreased peak systolic (S') velocity of tricuspid annulus (<9.5 cm/s) and H. Mobile right-heart thrombi.²

PAP measurement values are not included in the PE mortality risk assessment criteria of the ESC. The reason why PAP measurement is not used in determining the mortality risk of acute PE may be the thought that the measurements are not reliable. Lafitte et al. found a strong correlation between Doppler sPAP values and measurements in right heart catheterization.⁸ Some other studies reported limitations in accuracy of echocardiography in hemodynamic assessment of pulmonary hypertension.^{9,10} It should also be kept in mind that sPAP can vary with age and body mass index. Beside all these limitations, higher sPAP was connected with an increased mortality.¹⁰

There is a strong linear relationship between sPAP and mean pulmonary artery pressure (mPAP) which is determined by pulmonary angiography. The 25 mmHg threshold used to define mean pulmonary hypertension (PH) corresponds to a sPAP of 38 mm Hg. Further invasive studies are needed to improve the precision of the sPAP-derived mPAP estimate.¹¹

The RV is a part of a low-pressure system with a low-resistance afterload of the pulmonary artery, and is compliant, thin-walled and able to accommodate a large amount of blood, but without a lot of pressure generated. The left ventricle (LV), on the other hand, is thick-walled and non-compliant, generating a large amount of pressure against a high-resistance afterload of the aorta.¹² Acute right-sided heart failure due to increased pulmonary vascular resistance (PVR) and increased PAP is the prime cause of death in PE. The rapid rise in afterload causes dilatation of the right ventricle, afterwards systemic hypotension develops. Decrease of coronary perfusion, leads to myocardial ischemia and sometimes even infarction. The septal shift resulting from RV dilatation further reduces left ventricular preload and right side heart failure occurs.¹³ The high mortality of major acute PE is generally accepted to be associated with sudden right ventricular dysfunction. RV dilation and hypokinesis in the presence of normal or hypotensive arterial pressure may also lead to myocardial ischemia and then RV infarct.¹⁴ The dimensions and the amount of the pulmonary arterial thrombus is also an important factor affecting the development of pulmonary hypertension. The changes in pulmonary arterial systolic pressure are closely related to the area of embolism after acute PE. As autopsy results demonstrate, mPAP begins to increase when the pulmonary vascular obstruction reaches >25–30%, and reaches to 40 mmHg if the obstruction is 40–50%. The mortality increases if pulmonary vascular obstruction reaches >60%, and sudden death may occur because of RV infarct if the obstruction reaches >80%.¹⁵

Mobile right-heart thrombi are associated with high early mortality, especially in patients with RV dysfunction¹⁶ and are detected by transthoracic or transoesophageal ECHO, or by CTPA, in <4% of patients with PE. Their

prevalence may reach 18% among PE patients in the intensive care setting.¹⁷

Cardiac-specific isoforms of troponin have been reported to be sensitive biochemical markers for minor myocardial damage. Troponin I and troponin T are essential components of striated muscle and released as a result of myocardial necrosis. Many studies have demonstrated that measurements of cardiac troponins are useful for the objective risk assessment in patients presenting with unstable angina pectoris and myocardial infarction.^{18–20} In one study, 39% of the patients clinically diagnosed as having acute PE presented with elevated troponin I serum concentrations. It was demonstrated that positive troponin I tests were significantly associated with the occurrence of RV dysfunction.¹⁴ Becattini et al. performed a meta-analysis of 20 retrospective or prospective researches in patients with acute PE to study the prognostic value of troponin levels for short-term death and adverse outcome events (composite of death, shock, need for thrombolysis, endotracheal intubation, inotrope/vasopressor infusion, cardiopulmonary resuscitation, or recurrent pulmonary embolism). From this meta-analysis it was concluded that elevated troponin levels are associated with short-term death and adverse outcome events in acute PE patients.²¹ Troponin T test was used in our study and strong positive linear correlation was found between sPAP, and troponin T (Spearman's $r = 0.615$, $p < 0.001$). Therefore, sPAP was strongly associated with myocardial necrosis. Sensitivity and specificity of troponin T in detecting RVD above 20.1 cut-off value was found as 80.2% and 81%, respectively. Systolic PAP showed better correlation than troponin with RVD.

Mishra et al. reported in a review that elevated sPAP was significant in predicting mortality in severe COVID-19 patients with chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, myocardial injury, and pulmonary embolism. Presence of pulmonary embolism, and thrombotic microangiopathy can also contribute to the development of PH.²²

Keller et al. investigated sPAP as a single parameter for risk stratification and especially for prediction of myocardial necrosis and RVD in 133 patients having acute PE. In their analysis, older PE patients with higher sPAP, had higher cardiac troponin I values and RVD was found more often in ECHO. Systolic PAP was strongly associated with myocardial necrosis and RVD. An increase of sPAP within 1 mmHg leads to an increase of the risk for myocardial necrosis of 2.1% and of the risk of presence of RVD of 10.1%. The effectiveness of sPAP to predict myocardial necrosis with cut-off value of 41.00 mmHg was moderate (AUC 0.628), while that of sPAP predicting RVD with cut-off value of 31.00 mmHg was excellent (AUC 0.829).²³ In a prospective study, 520 acute PE patients analyzed by Zhu et al. and they showed that 14-day mortality in normotensive patient with RVD was higher. Best cut-off value of sPAP for 14-day mortality was 60 mmHg. Systolic PAP was found to be an independent predictor of 3-month clinical outcomes.²⁴

There are a few restrictive factors in our study. Firstly, this is a retrospective design clinical trial. Secondly, there were four patients who did not have RVD on ECHO, but were considered high-risk due to hemodynamic instabil-

ity and prearrest clinical findings. Again, although there was no evidence of RVD on ECHO, 15 cases were considered to be at intermediate high mortality risk due to class 4 dyspnea definition and progression to cardiogenic shock due to blood pressure arterial and pulse values. In these cases, it was thought that RVD could not be detected since ECHO findings would vary according to the clinical experience of the physician.

In our study, strong positive linear correlation was found between sPAP and troponin T. It was also found that, between sPAP and RVD, ESC high-risk, intermediate-high risk groups (Spearman's $r = 0.615$, 0.798 , 0.411 , 0.408 $p < 0.001$, respectively). The optimal cut-off value for sPAP was 41.5 mmHg and the AUC value for sPAP was 0.961 (95% CI: 0.937–0.984), which is excellent. Systolic PAP had a sensitivity of 85% and a specificity of 92% in detecting RVD above 41.5 mmHg cut-off value. Besides, at the cut-off value of 41.5 mmHg, sPAP was found effective in determining RVD and ESC risk groups ($p < 0.0001$).

Conclusion

The effectiveness of sPAP to predict myocardial necrosis in acute PE and the strong association between sPAP and RVD suggests that it would be useful to include sPAP in RVD criteria for acute PE risk stratification. ECHO is a reliable tool that is used in every step of diagnosis, risk stratification and, management of acute PE. Systolic PAP is a practical easy applicable measure of ECHO and should be used frequently in the decision of the treatment, prescience of prognosis in acute PE.

References

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–3069.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
3. Hasanoğlu HC, Hezer H, Karalezli A, et al. Half-dose recombinant tissue plasminogen activator treatment in venous thromboembolism. *J Investig Med* 2014;62:71–77.
4. Hezer H, Kilic H, Abuzaina O, et al. Long-term results of low-dose tissue plasminogen activator therapy in acute pulmonary embolism. *J Investig Med* 2019;67:1142–1147.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–764.
6. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162–170.
7. Agarwal S, Clark D 3rd, Sud K, et al. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 2015;116:1270–1276.
8. Lafitte S, Pillois X, Reant P, et al. Estimation of pulmonary pressures and diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography: a retrospective comparison of routine echocardiography and invasive hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:457–463.

9. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615–621.
10. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1–14.
11. Chemla D, Humbert M, Sitbon O, et al. Systolic and mean pulmonary artery pressures: are they interchangeable in patients with pulmonary hypertension? *Chest* 2015;147:943–950.
12. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, et al. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging* 2019;10:18.
13. Smulders YV. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23–33.
14. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac Troponin I Elevation in Acute Pulmonary Embolism Is Associated With Right Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632–1636.
15. Liu YY, Li XC, Duan Z, et al. Correlation between the embolism area and pulmonary arterial systolic pressure as an indicator of pulmonary arterial hypertension in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2551–2555.
16. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245–2251.
17. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, et al. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79:1433–1435.
18. Adams JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101–106.
19. Meyer T, Binder L, Graeber T, et al. Superiority of combined CK-MB and troponin I measurements for the early risk stratification of unselected patients presenting with acute chest pain. *Cardiology* 1998;90:286–294.
20. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:8–14.
21. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–433.
22. Mishra AK, Lal A, Sahu KK, et al. An Update on Pulmonary Hypertension in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Acta Biomed* 2020;91:e2020155.
23. Keller K, Geyer M, Coldewey M, et al. Elevated systolic pulmonary artery pressure for prediction of myocardial necrosis and right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Cor Vasa* 2016;58:e403–e410.
24. Zhu L, Yang Y, Wu Y, et al. Value of right ventricular dysfunction for prognosis in pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2008;127:40–45.

Is there a relationship between aortic valve degeneration and left ventricle function?

Aysel Akhundova, Murat Sunbul, Tarik Kivrak, Fuad Samadov, Bulent Mutlu

Department of Cardiology, Marmara University Hospital, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 25. 11. 2022

Accepted: 28. 12. 2022

Available online: 18. 8. 2023

Klíčové slovo:

Degenerace aortální chlopně

SOUHRN

Cíl: Cílem naší studie bylo zkoumat případnou souvislost mezi degenerací aortální chlopně (aortic valve, AV) a funkcí levé komory srdeční (left ventricle, LV) a zda se taková souvislost následně projevuje na hodnotách biomarkerů.

Metody: Do studie bylo zařazeno 42 po sobě následujících pacientů s degenerativním postižením AV a 25 kontrolních jedinců. Aortální chlopně byly podle typu degenerace rozděleny na chlopně se stenotickými a sklerotickými změnami. U všech pacientů bylo před bicyklovou ergometrií v pozici pololeže a následně po ní provedeno vyšetření metodami dvoudimenzionální (2D) jícnové echokardiografie a 2D speckle tracking echokardiografie (STE). Sledovali jsme rovněž souvislost mezi sklerotickým postižením aorty a hodnoty biomarkerů, jako jsou galektin-3, troponin T stanovený metodou s vysokou citlivostí (high-sensitive [hs] troponin-T), C-reaktivní protein (CRP) a pro-BNP.

Výsledky: Celkový longitudinální strain (global longitudinal strain, GLS) LK byl při maximální zátěži a v době zotavování statisticky významně horší u pacientů s degenerovanou AV než u kontrol. Při bazální zátěži a maximální zátěži i v období zotavování byly u pacientů s degenerovanou AV – ve srovnání s kontrolami – statisticky významně více postižené i rezervoárová a konduktní funkce levé síně. Hodnoty CRP, hs-troponinu T a pro-BNP byly ve skupinách s degenerovanou AV statisticky významně vyšší než u kontrol. Hodnota LV GLS korelovala negativně s hodnotami CRP a E/e' při maximální zátěži i s průměrnými transvalvulárními tlakovými gradienty u AV v klidu a při maximální zátěži. Multivariační lineární regresní analýza prokázala, že hodnoty CRP a průměrné transvalvulární tlakové gradienty u AV při maximální zátěži jsou nezávislými prediktory LV GLS.

Závěry: Přes normální funkci LV nejenže dochází u pacientů s aortální sklerózou k významnému zhoršení LV GLS, tato změna je výraznější při maximální zátěži. Z výsledků naší studie lze usuzovat, že STE představuje spolehlivý nástroj pro časnou detekci poruchy funkce LV pacientů s aortální sklerózou.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Purpose: The aim of the study was to explore the association between aortic valve (AV) degeneration and left ventricular (LV) functions and its relation with biomarkers.

Methods: Forty-two consecutive patients with degenerative AV disease and 25 controls were included. Degenerative AV were divided into stenotic and sclerotic valves. All patients underwent a two-dimensional (2D) transthoracic echocardiography and 2D speckle tracking echocardiography (STE) before and after semi-supine bicycle exercise test. We also evaluated the association between aortic sclerosis and biomarkers such as galactin-3, high-sensitive (hs) troponin-T, C-reactive protein (CRP) and pro-BNP.

Results: LV global longitudinal strain (GLS) was significantly impaired in degenerative AV patients than control at peak exercise and recovery period. Left atrial reservoir and conduit functions were also significantly impaired in degenerative AV patients than control at basal, peak exercise, and recovery period. CRP, hs-troponin T, and pro-BNP were significantly higher in degenerative valve groups than controls. LV-GLS was inversely correlated with CRP levels, E/e' at peak exercise, mean transvalvular aortic pressure gradients at rest and peak exercise. Multivariate linear regression analysis revealed that CRP levels and mean transvalvular aortic pressure gradients at peak exercise were independent predictors of LV-GLS at peak exercise.

Conclusions: Despite normal LV function, LV-GLS is not only significantly impaired in patients with aortic sclerosis but also the impairment is more pronounced during peak exercise. Results of the present study suggest that STE is a reliable tool in early detection on LV impairment in patients with aortic sclerosis.

Keywords:

Aortic valve degeneration

Introduction

Aortic valve (AV) degeneration is the most common cause of AV stenosis in the modern world. AV degeneration is characterized by an irregular increase in the thickness of the valve leaflets, commissures, or both in parasternal short axis view on transthoracic echocardiography (TTE) without great adjustment control. AV degeneration includes a wide range from valve sclerosis to severe valve stenosis. AV sclerosis is characterized by thickening, echogenicity, and calcification of the valve without a significant restriction of valve movements¹ and maximal transvalvular velocity of 1.5 to 2.5 m/s.^{2,3} There is no specific finding for aortic sclerosis other than sound of systolic ejection murmur in aortic valve region. Aortic sclerosis is prevalent in 26% of the population under 65 years old and 48% of the population over 85 years old. Aortic degeneration is not only associated with age but also considered as a part of the atherosclerotic process.⁴ It is still controversial whether the coronary artery risk factors such as age, hyperlipidemia, smoking, hypertension, and diabetes can also increase the risk of valve degeneration.⁵ AV degeneration is essential for the cause of aortic stenosis (AS) and is also a risk factor for cardiovascular events (CV) as a part of the atherosclerotic process. Although early treatment of AV degeneration may suggest a reduction in AS and CV events, there is no comprehensive studies that demonstrate the relation between AV degeneration and CV events.

Transthoracic echocardiographic examination has an important role in the diagnosis of cardiac functions. However, it remains normal in the early stages of the aortic valve disease. Therefore, conventional echocardiographic techniques are inadequate when it comes to demonstrating subclinical forms of the disease. Two-dimensional (2D) speckle tracking echocardiography (STE) is an advanced method that provides an objective evaluation of left ventricular (LV) function.⁶ Stress echocardiography might be superior to resting echocardiography in showing LV functions in patients with atherosclerotic CV disease. The aim of the study is to investigate the relation between AV degeneration and LV function by using 2D STE at rest and after stress test.

Methods

Study population

The study population consisted of 42 consecutive patients who were diagnosed with degenerative AV. The diagnosis of degenerative AV was performed based on an irregular thickening of the AV leaflets, commissures, or both at parasternal short axis image (characterized by bright echogenicity). Patients with degenerative AV were divided into two groups according to velocity of AV. While patients with AV velocity >2.5 m/s were accepted as stenotic AV group, patients with AV velocity ≤2.5 m/s and without valvular stenosis were accepted as sclerotic AV group. Twenty-five subjects without any valvular and/or flow velocity abnormality were enrolled in the study as control group. Patients who were diagnosed with a degenerative AV at the TTE, and voluntarily agreed to participate in the study were included.

Patients with rheumatic valve disease, bicuspid aortic valves, severe aortic stenosis: mean pressure gradient on aortic valve ≥40 mmHg, aortic valve area ≤1 cm², coronary artery disease (CAD), heart failure, previous history of syncope or angina, patients with LV wall motion abnormalities, abnormal heart rhythms (atrial fibrillation, atrial flutter, left branch block), moderate or severe valvular heart disease, patients who cannot do bicycle stress tests for psychological or orthopedic reasons, suboptimal image quality at the TTE, and patients who do not want to be involved in the study were excluded. Patients with symptoms at effort test (angina, dyspnea, syncope) and/or ECG and/or echocardiographic abnormalities of ischemia were excluded from the study. The investigation complied with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local ethics committee, and all participants gave written informed consent.

Standard echocardiographic examination

All study population underwent a complete 2D transthoracic echocardiography with a commercially available echocardiography device (Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Echocardiographic evaluation was performed by a single experienced cardiologist. Patients were positioned in the left lateral decubitus position. Data acquisition was performed with a 3.5-MHz transducer at a depth of 16 cm in the parasternal and apical views (standard parasternal short-axis from mid-ventricular level, apical long-axis, two-chamber and four-chamber images). The frame rate for grayscale images is set to 44–82 frames/s. Echocardiographic images were obtained during breath hold, stored in cine loop format from three consecutive beats, and transferred to a workstation for further offline analysis. Conventional echocardiographic parameters were measured according to the guidelines of the American Society of Echocardiography.⁷ E' velocity was measured from the apical 4-chamber view with a 2- to 5-mm sample volume placed at the septal and lateral corner of the mitral annulus and mean E' value was calculated. Mitral annulus velocity was measured by Doppler tissue imaging using the pulsed wave Doppler mode.

Speckle tracking echocardiography

The atrial and ventricular functions were also assessed by STE with EchoPAC 6.1; GE Vingmed Ultrasound AS, Horton Norway program. All of the images were recorded with a rate of 55–90 frames/s to allow for reliable operation of the software. The speckles were tracked on the standard grayscale 2D images. Myocardial strain was calculated by measuring the change of the position of the speckles within a full myocardial segment during the cardiac cycle. The assessment of LV global longitudinal strain (GLS) was performed by applying 2D-STE to the apical two-, three-, and four-chamber views of the LV. LV was divided into six segments in each apical view. The value of LV-GLS was derived from the average of the six-segmental peak systolic longitudinal strain values from each apical view.

Left atrial (LA) endocardial border was manually traced in apical four-chamber view by composing the

six segments. After segmental tracking quality analysis and eventual manual adjustment, the strain curves were generated by the software for each atrial segment. The longitudinal LA wall deformation was assessed by measuring the peak values for strain during the contractile, reservoir, and conduit phases. The software used the QRS complex (R-R gating) as the initiation of the strain calculation. There are two peaks that correspond to the reservoir function (first peak between R wave and T wave) and atrial contractile function (starting on the P wave). The difference between reservoir strain and atrial contractile strain values reflects conduit function.

Exercise stress test

Exercise stress test was performed with GE E-Bike semi-supine ergometry using the standard stress protocol based on the guidelines in the American Society of Echocardiography guideline.⁸ Test protocol was as: increasing workload by 25 watts in every 2 min and the maximal cycling test was performed until the symptom occurred.⁹ 2D, TDI, and Doppler echocardiographic images were reported (apical four chambers, three chambers, two chambers, parasternal long- and short-axis views) at rest, peak exercise (immediately after the end of the effort or within the first 60–90 s) and 3 minutes of the recovery period. Patients were monitored during the test, and 12-lead ECG was recorded with Quinton 30146-001. ECG changes during the test were noted. Patient complaints (such as chest pain, shortness of breath, syncope) were registered during the stress. New onset stress-induced wall motion abnormalities were recorded. The blood pressure response to the effort test was noted. The exercise test was terminated early in patients with moderate to severe angina (3rd and 4th grade), syncope, pre-syncope, dizziness, or ST segment change in ECG (elevation or baseline ECG ≥ 2 mm horizontal or downslope depression), systolic blood pressure >250 mmHg, diastolic blood pressure >115 mmHg or with >10 mmHg decrease in systolic blood pressure.

Laboratory parameters

Blood samples (10 mL) were taken in one 10–12 hours fasting state and were placed in EDTA tubes. Quantitative assay of Galectin-3 was performed using the ELISA sandwich method. The serum CRP measurement was performed on an Imax 800 (Beckman Coulter, USA) instrument using a nephelometric method. Serum pro-BNP and sensitive troponin T levels were studied by an electrochemiluminescence method in Elecsys 2010 (Roche diagnostic, Germany).

Reproducibility

The analyses were repeated twice 1 day later by the same observer in order to assess intraobserver variability, which was calculated as the average difference between the 10 measurements taken. A second independent observer repeated the analyses for the assessment of interobserver variability, which was calculated as the absolute difference divided by the average of the two observations for 2D-STE parameters. The intraobserver and interobserver variability were 6% and 8%, respectively, in our study.

Statistical analysis

All statistical tests were performed with a commercially available software program (Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11.0 for Windows, USA). Categorical variables were expressed as a percentage and compared with chi-square tests. Kolmogorov–Smirnow test was used to detect normality of numerical variables. Numerical variables were expressed as a mean $\pm$ standard deviation. ANOVA (for parameters with parametric distribution) and Kruskal–Wallis (for parameters with nonparametric distribution) tests were used to compare numerical variables between the three groups. Pearson and Spearman correlation tests were used to perform correlation analysis. Linear regression analysis was performed to determine the independent predictors of LV-GLS at peak exercise. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Baseline demographic characteristics, clinical and laboratory parameters of groups were compared in Table 1. There was no difference in baseline clinical parameters and demographic characteristics between groups. While 2 patients had dyspnea and 4 patients had fatigue in patients with stenotic group, there were no symptoms in patients in sclerotic group and controls during exercise stress test. There were no ischemic ECG changes and new-onset LV wall motion abnormalities during exercise stress test. Among biochemical parameters, CRP, pro-BNP, and high sensitive troponin T levels were significantly higher in sclerotic and stenotic groups than control group. CRP level was higher in the sclerotic group than stenotic valve group (8.4 ± 8 vs 5.6 ± 4.1 , $p = 0.009$) and high sensitive troponin T levels were significantly higher in the stenotic group than sclerotic and control groups (14.2 ± 21 vs 7.7 ± 7.2 and 3.8 ± 1.3 ; $p = 0.002$). The galectin-3 level was higher in the stenotic group than in the control group and sclerotic group, but the difference was not significant between groups.

Transthoracic echocardiographic parameters of patients were compared before and after bicycle stress test in Table 2. LV ejection fraction (EF) was similar between groups. LA volume index was significantly higher in patients with stenotic group. While aortic root diameter was similar between groups, ascendant aortic diameter was significantly higher in stenotic group. Basal and peak exercise transvalvular aortic velocities were significantly higher in stenotic group. Basal and peak exercise E/e' ratio was also significantly higher in patients with stenotic group. 2D-STE parameters were compared in Table 3. While basal LV-GLS was similar between groups, peak exercise and recovery phase of LV-GLS were significantly impaired in patients with sclerotic and stenotic groups than controls. LA reservoir and conduit parameters were also significantly impaired in stenotic and sclerotic groups than controls.

Correlation analysis was performed between LV-GLS at peak exercise and some echocardiographic and laboratory parameters. CRP, E/e' ratio at peak exercise, mean transvalvular aortic pressure gradient at rest and at

Table 1 – Comparison of baseline demographic characteristics, clinical and laboratory parameters of groups

	Control (n = 25)	Sclerotic (n = 29)	Stenotic (n = 13)	p-value
Age (years)	51.8±9.2	54±6.7	57±6	0.2
Gender (male)	12 (48%)	10 (34%)	9 (69%)	0.11
Hypertension (n, %)	16 (64%)	21 (72%)	9 (69%)	0.8
Diabetes mellitus (n, %)	5 (20%)	6 (21%)	2 (15%)	0.92
Smoking (n, %)	6 (24%)	7 (24%)	2 (15%)	0.8
Glomerular filtration rate (ml/min)	126±63	101±27	112±36	0.33
Body mass index (kg/m ²)	29±4.8	30±3.5	29±4.5	0.75
Low density lipoprotein (mg/dl)	119±23	122±33	109±27	0.33
High density lipoprotein (mg/dl)	42±9.8	45±12	44±10	0.38
Triglycerides (mg/dl)	143±51	159±54	137±62	0.24
C-reactive protein (mg/L)	3.6±2.5	8.4±8	5.6±4.1	0.009
pro-BNP (pg/mL)	62±43	148±121	178±158	<0.001
High sensitive troponin T (ng/L)	3.8±1.3	7.7±7.2	14.2±21	0.002
Galectine-3 (ng/ml)	0.64±0.28	0.65±0.37	0.78±0.4	0.51

Table 2 – Comparison of transthoracic echocardiographic parameters between groups

		Control (n = 25)	Sclerotic (n = 29)	Stenotic (n = 13)	p-value
Left atrial volume index (ml/m ²)		31.5±10	36±9.4	46±16	0.002
Ejection fraction (%)		71.8±8	71.5±7.5	67±6.4	0.11
Aortic root diameter (mm)		28±3	27±4	29±5	0.48
Ascending aortic diameter (mm)		32±2.7	32±4.6	35±4.8	0.04
Interventricular septum thickness (mm)		10.3±1.0	10.4±1.1	11.8±2.0	0.043
Posterior wall thickness (mm)		9.7±0.9	9.6±0.8	10.6±1.3	0.023
Aortic velocity (m/s)	Basal	1.3±0.2	1.6±0.2	2.6±0.8	<0.001
	Peak	1.6±0.25	2±0.44	3.2±0.8	<0.001
	Recovery	1.24±0.23	1.5±0.23	2.6±0.8	<0.001
Mean transvalvular aortic pressure gradient (mmHg)	Basal	3.4±1.3	5±1.6	15±9.8	<0.001
	Peak	5.3±1.7	8.6±3.7	21.5±13.9	<0.001
	Recovery	3.5±1.2	4.9±1.8	15.8±10.7	<0.001
Mean mitral E velocity (m/s)	Basal	0.78±0.2	0.78±0.2	0.73±0.18	0.73
	Peak	1.2±0.23	1.4±1.9	1.0±0.21	0.02
Mean mitral A velocity (m/s)	Basal	0.79±0.2	0.77±0.2	0.81±0.2	0.75
	Peak	1.1±0.2	1.3±1.7	1.0±0.24	0.49
Mean e' velocity (cm/sn)	Basal	10.4±3.1	10.3±3.8	6.7±2	0.001
	Peak	14.5±3.1	12.2±3.6	9.1±2.5	<0.001
Mean a' velocity (cm/s)	Basal	9.9±3.6	8.8±3.3	9.2±1.7	0.60
	Peak	10±3.6	9.3±3	9.6±2.5	0.87
E/e' ratio	Basal	7.9±2.4	8.6±3	11±3.8	0.037
	Peak	8.1±1.3	8.7±2.9	17±20	<0.001

peak exercise were significantly correlated with LV-GLS at peak exercise (Table 4). Linear regression analysis was performed to determinate the independent predictors of

LV-GLS at peak exercise. CRP and mean transvalvular aortic pressure gradient at peak exercise were independent predictors of LV-GLS (Table 5).

Table 3 – Comparison of speckle tracking echocardiographic parameters between groups

		Control (n = 25)	Sclerotic (n = 29)	Stenotic (n = 13)	p-value
Left ventricular global longitudinal strain (%)	Basal	-19.8±2.9	-18±3.9	-18±2.8	0.11
	Peak	-22.9±2.3	-18.7±3.2	-19.3±3.2	<0.001
	Recovery	-21.3±2.7	-18.4±3.1	-19.4±2.8	0.005
Left atrial reservoir function	Basal	28.8±10.4	21.3±7.1	21.3±8.3	0.007
	Peak	38±17	24.6±11	25.8±7.6	0.003
	Recovery	31.8±17	21±7.7	22.5±9.6	0.03
Left atrial conduit function	Basal	14.4±4.7	11.2±3.9	10.5±4.1	0.02
	Peak	19.2±6.6	13.8±5.3	13.7±5	0.005
	Recovery	15.2±7	10.9±3.1	10.9±4.7	0.05

Table 4 – Correlation analysis of LV-GLS at peak exercise with echocardiographic and laboratory parameters

	r	p
C-reactive protein (mg/L)	-0.38	0.002
High sensitive troponin T (ng/L)	-0.24	0.06
E/e' at peak exercise	-0.3	0.03
Mean transvalvular aortic pressure gradient at rest	-0.32	0.009
Mean transvalvular aortic pressure gradient at peak exercise	-0.3	0.01

LV-GLS – left ventricular global longitudinal strain.

Table 5 – Linear regression analysis for determination of the independent predictors of LV GLS at peak exercise

	Beta	p
C-reactive protein	-437	<0.001
E/e' at peak exercise	-0.15	0.21
Mean transvalvular aortic pressure gradient at peak exercise	-0.286	0.023
Age	-0.016	0.89

LV-GLS – left ventricular global longitudinal strain.

Discussion

Atherosclerosis is an active process that affects the whole body. As a sign of atherosclerosis, degeneration can affect not only the aortic valves, but affects also the left ventricle. Increased afterload causes LA dilatation and dysfunction, and it is a poor predictor of prognosis in patients with AS.¹⁰ In our study, although LAVI was significantly higher in patients with aortic stenosis, it was found to be high in all degenerative valves compared to the control group. LV hypertrophy causes a decrease in the LV compliance and diastolic dysfunction in severe AS.¹¹ In severe AS, the increase in LV pressure causes wall tension, and LV hypertrophy develops as a compensator to reduce this wall tension.^{11–13} In our study, E/e' was significantly higher in stenotic valves than the sclerotic and control groups. Factors such as age, hypertension, and diabetes mellitus may also affect the outcome of patients

with degenerative AV. Due to the fact that there is a close relationship between AV degeneration and systemic atherosclerosis, the likelihood of AV degeneration without those risk factors is rare.

Left ventricular functions may impair before AS develops in patients with degenerative AV disease. Left ventricle contractile reserve can be measured with 2D-STE. 2D-STE reveals early LV dysfunction better than LVEF.¹⁴ The autopsy studies revealed that although LVEF was normal, LV strain values decreased in AS patients with AS with myocardial fibrosis.¹⁵ Evaluation of LV functions by 2D-STE can be useful in the selection of an appropriate time for AV replacement and follow-up of patients with asymptomatic severe AS.¹⁶ Systemic endothelial dysfunction develops in aortic valve sclerosis,¹⁷ and studies show impaired coronary flow reserve to be a result of endothelial dysfunction.¹⁸ Considering that degenerative changes affect the myocardium beyond the valve, we performed 2D speckle tracking and LV strain measurements in all patients with degenerative AV patients. 2D-STE was performed only in patients with AS in the previous studies. In our study, we also included patients with sclerotic valves.

Stress echocardiography is a screening method that allows dynamic assessment of heart functions. In our study, all degenerative AV patients underwent bicyclic stress test. We wanted to demonstrate the LV dysfunction which may be masked at resting echocardiography. In our study, LV-GLS was similar between groups at resting period. However, at the peak exercise and recovery period, the LV-GLS was significantly lower in degenerative valves than the control group. In a previous study, Lech et al. demonstrated that patients with asymptomatic severe AS had lower change in GLS during exercise when compared to controls without statistical significance¹⁹ Our study is the first study to evaluate LV function by stress test in patients with sclerotic AV. We showed that LV dysfunction in the early stage of the degenerative valve is not detectable at rest. However, it was apparent at exercise. In our study, we demonstrated that LV-GLS at peak exercise was significantly correlated with mean transvalvular aortic pressure gradient at rest and peak exercise. Our results suggest that measurement of LV-GLS is a load dependent parameter to evaluation of LV function. Left atrial reservoir and conduit functions were also significantly impaired in degenerative AV patients than control at basal, peak exercise, and recovery period.

Inflammation is more active in the early stages of degenerative AV disease. In a study by Skowasch et al., it has

been found that CRP is also secreted from degenerative AV tissue and CRP levels are further increased in severe valve stenosis.²⁰ In other studies, CRP levels were associated with the severity of AS and were found to decrease within six months after valve replacement.²¹ In studies conducted by Novaro et al., they showed that CRP level was not involved in the development and progression of AV degeneration and the critical factors of AV degeneration were age, male sex, hypertension, coronary artery disease and renal failure.²² Galante et al. first determined that the increase in CRP levels in degenerative AV patients was not related to AV velocity or AV area. In our study, CRP level was significantly higher in patients with sclerotic AV group than controls and stenotic group. Insufficient number of patients in stenotic group may be a reason of lower CRP level in stenotic group than sclerotic group. The high level of CRP in degenerative valves compared with the control group could suggest that degeneration is the result of active inflammation such as atherosclerosis, and control of CRP levels may be used in the future for degenerative valve treatment. Previous studies demonstrated that statin treatment reduced CRP levels and decreased degenerative valve progression as a pleiotropic effect. However, it should not be forgotten that patients were also under treatment with several drugs such as ACE inhibitors, acetylsalicylic acid, and beta-blockers in these studies.^{23–28}

In our study, the level of pro-BNP was high in the degenerative AV group compared with the control group. As we know, in patients with severe AS, the level of pro-BNP increased as a result of LV hypertrophy and diastolic dysfunction.^{29,30} pro-BNP levels increased more significantly in severe AS than sclerotic valves as in other studies.^{31,32} In our research, pro-BNP levels were high in the sclerotic group. In these patients, the LV diastolic function parameter (E/e') is within its reasonable limits. High levels of pro-BNP in degenerative valves without stenosis also suggest that degeneration is a systemic disease that affects LV function at the early stage of AV degeneration without significant stenosis. High sensitive troponin T helps to detect low levels of troponin elevation as a consequence of myocardial injury due to high sensitivity. High sensitive troponin T increases not only in acute coronary syndrome but also in conditions such as sepsis, heart failure, aortic stenosis. In our study, the level of high sensitive troponin T increased significantly in degenerative valves compared to the control group. Troponin level was in the normal ranges in sclerotic valves group. In previous studies, increased troponin level was associated with LV hypertrophy and impairment of LV systolic function in patients with moderate and severe AS.^{33,34} Troponin T was not studied in sclerotic valves in previous studies. In our study, it was higher in the stenotic valve than in the control group, even in the normal ranges of sclerotic valves. We think that the cause of this elevation was the development of LV necrosis at the sub-clinical level as a result of degeneration.

Galectin-3 is a new prognostic marker of fibrosis, fibroblast proliferation, and scar tissue development.^{35,36} In a previous study, de Boer et al. demonstrated that galectin-3 levels also increase in AS.³⁷ There has been no study about the association between degenerative AV

and galectin-3 levels so far. We evaluated the level of galectin-3 in sclerotic AVs as an early sign of fibrosis. Although there was no significant difference between the control group and degenerative valve group, galectin-3 level gradually increased in sclerotic valve and stenotic valves groups compared to the control group. The lack of significant differences between the groups in our study may be due to the small number of patients.

Study limitations

The most important limitation of our study is the small number of patients. Large sample studies are crucial for verification of data. Reassessment of stress echocardiography and prospective follow-up of patients in the study is essential for evaluation of prognosis and progression of LV dysfunction. The indexes of LV systolic performance (as LVEF and LV-GLS) are load dependent, particularly on afterload. One possible component of the worse LV-GLS at stress in sclerotic and stenotic groups could be attributable to increased afterload. Therefore, it would be better if we include the blood pressure response in the evaluation, and also the response to stress of aortic transvalvular pressure gradient. Many factors affect LV function, apart from AV degeneration. Therefore, a more homogeneous patient population is needed.

Conclusion

Our study shows that LV and LA function may be affected at the early stage of degenerative AV disease. Stress echocardiography and 2D-STE can successfully demonstrate the impairment of LV function in early stage of the disease. Clinicians should give more attention to improve the evaluation and treatment of these patients in order to try to decrease their disease progression.

Conflict of interest

The authors declare no potential conflict of interest.

References

1. cosmi JE, Kort S, Tunick SA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162:23–45.
2. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;10:1–25.
3. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142–147.
4. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation* 2011;124:1783–1791.
5. Palmiero P, Maiello M, Passantino A, et al. Aortic valve sclerosis: is it a cardiovascular risk factor or a cardiac disease marker? *Echocardiography* 2007;24:217–221.
6. Lopez-Candales A, Hernandez-Suarez DF. Strain Imaging Echocardiography: What Imaging Cardiologists Should Know. *Curr Cardiol Rev* 2017;13:118–129.
7. 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.
8. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/AHA/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: endorsed by the Heart Rhythm Society and the Society of Critical Care Medicine *Circulation* 2008;117:1478–1497.
 9. Clavel MA, Ennezat PV, Maréchaux S, et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:175–183.
 10. O'Connor K, Magne J, Rosca M, et al. Impact of aortic valve stenosis on left atrial phasic function. *Am J Cardiol* 2010;106:1157–1162.
 11. Rassi AN, Aljaroudi W, Naderi S, et al. Exercise stress echocardiography in patients with aortic stenosis: impact of baseline diastolic dysfunction and functional capacity on mortality and aortic valve replacement. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013;3:205–215.
 12. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;18:255–264.
 13. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2141–2151.
 14. Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1270–1278; discussion 1278–1279.
 15. Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, et al. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992;13(Suppl D):17–23.
 16. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30:3037–3047.
 17. Bozbas H, Pirat B, Yildirim A, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with aortic valve calcification. *Atherosclerosis* 2008;197:846–852.
 18. Erdoğan T, Cetin M, Kocaman SA, et al. Aortic valve sclerosis is a high predictive marker of systemic endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Herz* 2013;38:915–921.
 19. Lech AK, Dobrowolski PP, Klisiewicz A, et al. Exercise-induced changes in left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic severe aortic stenosis. *Kardiologia Pol* 2017;75:143–149.
 20. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1078–1082.
 21. Kim H, Shin HW, Son J, et al. Two-dimensional strain or strain rate findings in mild to moderate diastolic dysfunction with preserved ejection fraction. *Heart Vessels* 2011;26:39–45.
 22. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1992–1998.
 23. Skowasch D, Schrempf S, Preusse CJ, et al. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins. *Heart* 2006;92:495–498.
 24. Gerber IL, Stewart RA, Hammett CJ, et al. Effect of aortic valve replacement on c-reactive protein in nonrheumatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;92:1129–1132.
 25. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205–2209.
 26. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002;359:1125–1126.
 27. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1723–1730.
 28. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389–2397.
 29. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1291–1295.
 30. Sadoshima J, Jahn L, Takahashi T, et al. Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of cultured cardiac cells. An in vitro model of load-induced cardiac hypertrophy. *J Biol Chem* 1992;267:10551–10560.
 31. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992;92:29–34.
 32. Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005;26:1023–1030.
 33. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001;142:725–732.
 34. Kupari M, Eriksson S, Turto H, et al. Leakage of cardiac troponin I in aortic valve stenosis. *J Intern Med* 2005;258:231–237.
 35. Vincent WR, Buckberg GD, Hoffman JL. Left ventricular subendocardial ischemia in severe valvar and supralvalvar aortic stenosis. A common mechanism. *Circulation* 1974;49:326–333.
 36. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009;11:811–817.
 37. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43:60–68.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

Gender Differences in Indications and Findings of Ambulatory Electrocardiographic Monitoring

May Al-Jorani^a, Moatamn Reda Skuk^b, Haitham Ali Abdullah Al-Sudani^c,
Ali AbdulAmeer Al-Mosawi^c, Kasim Abbas Al-Iqabby^c, Zainab Atiyah Dakhil^{b,c}

^a Al-Mustansiriya College of Medicine, Baghdad, Iraq

^b Al-Kindy College of Medicine/University of Baghdad, Baghdad, Iraq

^c Ibn Al-Bitar Cardiac Centre, Baghdad, Iraq

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18. 12. 2022

Accepted: 18. 1. 2023

Available online: 21. 8. 2023

Klíčová slova:

Arytmie

Holterovské monitorování

Pohlaví

SOUHRN

Kontext: Mezi muži a ženami existují významné rozdíly v elektrokardiografických parametrech. Chybějí však údaje ohledně genderových rozdílů v indikacích a záznamech ambulantního monitorování EKG (AEM), zvláště u populací Středního východu.

Cíl: Naším cílem bylo zkoumat genderové rozdíly ve vstupních EKG záznamech, indikacích a záznamech z AEM u irácké kohorty pacientů s indikací k AEM.

Metody: U každého pacienta byly analyzovány vstupní EKG záznamy; jeho indikace a záznamy z AEM každého pacienta byly zdokumentovány.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 100 jedinců (53 % skupiny tvořili muži, 47 % ženy). U pacientů bylo indikováno buď 24hodinové, nebo 48hodinové AEM. U žen bylo indikováno 48hodinové AEM častěji než u jejich mužských protějšků (19,1 % vs. 18,9 %). Hlavními indikacemi k AEM byly u mužů palpitace (26,41 %), bradykardie (16,98 %) a presynkopa (13,2 %), zatímco u žen to byly palpitace (34,04 %), presynkopa (23,4 %) a synkopa (14,89 %). Vstupní EKG záznam byl normální spíše u žen než u mužů (36,17 % vs. 20,75 %). Předčasné síňové tahy, fibrilace síní (FS), supraventrikulární tachykardie (SVT), komorové tachykardie (ventricular tachycardia, VT) a významné pauzy se vyskytovaly častěji u žen, přičemž předčasné komorové tahy a atrioventrikulární (AV) blokáda I. stupně byly zaznamenávány častěji u mužů.

Závěr: Naše studie zjistila významné genderové rozdíly ve vstupních EKG záznamech, indikacích i záznamech z AEM. Důsledky těchto změn pro péči o pacienty a jejich výsledný zdravotní stav je nutno dále zkoumat.

ABSTRACT

Background: There are significant differences in electrocardiographic parameters between males and females. However, there is a lack of data regarding the gender-related differences in indications and findings of ambulatory electrocardiographic monitoring (AEM) especially in Middle Eastern population.

Purpose: We sought to investigate the gender-related differences in the baseline ECG findings, indications, and findings of AEM in an Iraqi cohort of patients referred for AEM.

Methods: Baseline ECG was analyzed for each patient, indications, and findings of AEM for each patient was documented.

Results: n = 100 (53% were males and 47% were females). Patients were either referred for 24-hour or 48-hour AEM. Women were referred more for 48 hours AEM than male counterparts (19.1% vs 18.9%). Main indications for AEM referral in males were palpitation (26.41%), bradycardia (16.98%) and presyncope (13.2%) while main indications for AEM referral in females were palpitation (34.04%), presyncope (23.4%), and syncope (14.89%). Baseline ECG was normal in females more than in males (36.17% vs 20.75%). Premature atrial contractions (PAC), atrial fibrillation (AF), supraventricular tachycardia (SVT), ventricular tachycardia (VT) and significant pauses were detected more frequently in females while PVC and first degree heart block were detected more frequently in males.

Conclusion: There are some gender-related differences in baseline ECG, indications, and findings of AEM. Further work is warranted to detect the impact of these changes on management and outcomes.

Keywords:

Arrhythmia

Holter

Sex

Address: Zainab Atiyah Dakhil, FIBMS Cardiol, FIBMS Med, FABHS Med, DM Med, DM Chest diseases, MBChB, Al-Kindy College of Medicine/ University of Baghdad, Baghdad, Iraq, e-mail: stethoscope.med@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.007

Introduction

Limited data has focused on gender-related differences based on ECG changes of different cardiac events.¹ For example, long duration of QT and QTc intervals have been observed in females more than in males, while the amplitude and duration of QRS are larger in males.² These data results from the human hormones and their effects on men's and women's activities and heart conditions.² In the first 10 years of life, there is a similarity between male and female ECG parameters. Some alterations can be seen in the adolescent period such as faster resting heart rate (HR) in women³ and the deviation probability of ST-segment in non-specific patterns in females. In general, racial differences remain sustained in adulthood if there are no cardiovascular diseases.² Genetically, the LQT2 genotype in females suggested to progress the elongation of the QT interval associated with cardiac disease risk, in which women with long QT syndrome are characterized by the presence of the LQT2 genotype.⁴ Women with this type of syndrome have a higher risk of heart events related to arrhythmia as well as long resting QTc intervals compared to men.^{4,5} Some difficulties have been observed in the diagnosis of ischemia correlated with the ECG changes, this is because of the ST-segment dynamic pattern deviation and its lability among women.⁶ There is lack of data regarding the gender-related differences in indications and findings of ambulatory electrocardiographic monitoring (AEM) especially in Middle Eastern population. So, we sought to investigate the gender-related differences in the baseline ECG findings, indications, and findings of AEM in an Iraqi cohort of patients referred for AEM.

Method

This prospective cross-sectional study was performed at Ibn Al-Bitar Cardiac Center and collected directly from patients' investigation reports presented at the Holter unit and who were referred for 24 or 48 AEM studies.

This study has been approved by the National Ethical Committee. Statistical analysis has been evaluated using the software SPSS version 28.

Our study evaluated the baseline ECG changes assessed at presentation visit to Holter unit. Indications, and findings of AEM on gender-related basis were assessed and documented.

Results

We recruited 100 patients (53% were males and 47% were females). Mean age of patients was 46.93 ± 18.65 years (47.88 ± 20.65 in males vs 45.85 ± 16.25 in females, $p = 0.029$). Patients were either referred for 24-hour or 48-hour AEM. Women were referred more for 48 hours of AEM than their male counterparts (19.1% vs 18.9%, $p = 0.488$). Main indications for AEM referral in males were palpitation (26.41%), bradycardia (16.98%), and presyncope (13.2%) while the main indications for AEM referral in females were palpitation (34.04%), presyncope (23.4%), and syncope (14.89%), see Fig. 1. Baseline ECG was nor-

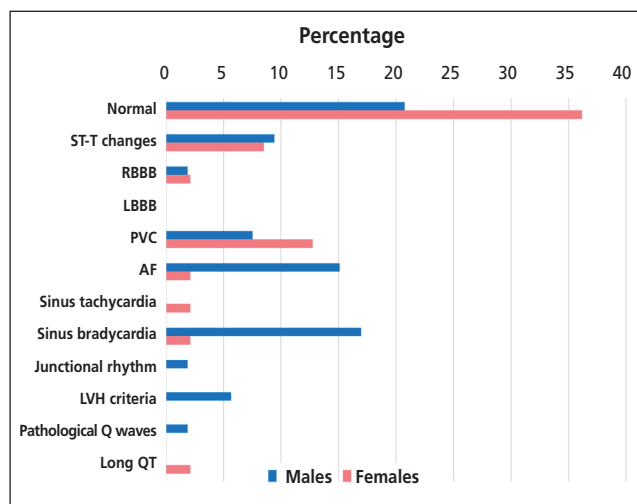


Fig. 1 – Baseline ECG findings according to gender.

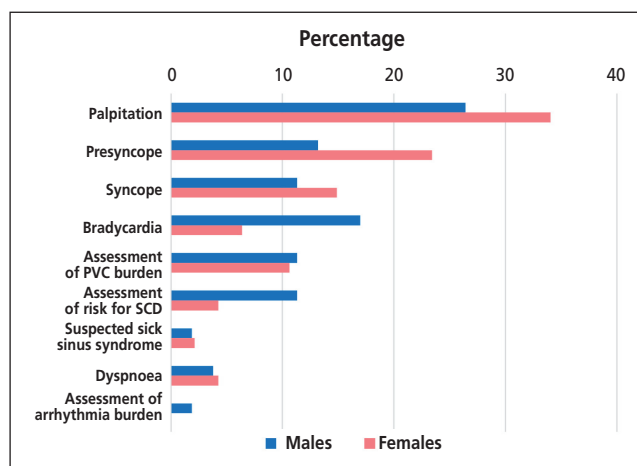


Fig. 2 – Indication of ambulatory ECG monitoring according to gender.

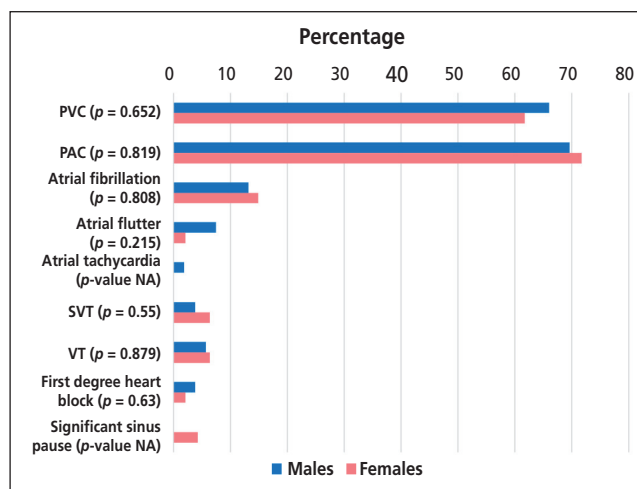


Fig. 3 – Findings of ambulatory ECG monitoring according to gender

mal in females more than in males (36.17% vs 20.75%), see Fig. 2. Minimum heart rate was 51.1 ± 15.62 BPM (48.94 ± 15.96 in males vs 53.47 ± 15.03 , $p = 0.64$), while maximum heart rate was 129.78 ± 26.14 BPM (129.81 ± 26.63

in males vs 129.74 ± 25.86 , $p = 0.914$). Mean PR interval for patients was 155.01 ± 26.86 ms (156.15 ± 29.85 in males vs 153.93 ± 23.99 , $p = 0.381$). Mean duration of QRS was 93.1 ± 17.34 ms (97.4 ± 21.3 in males vs 89.1 ± 11.9 , $p = 0.05$) while mean QT interval was 398.01 ± 38.03 ms (390.23 ± 37.32 in males vs 406.17 ± 37.48 , $p = 0.417$). Mean of the longest sinus pause was 2.14 ± 0.58 s (1.99 ± 0.34 in males vs 2.35 ± 0.79 , $p = 0.034$). Premature atrial contractions (PAC), atrial fibrillation (AF), supraventricular tachycardia (SVT), ventricular tachycardia (VT), and significant pauses were detected more frequently in females while premature ventricular contractions (PVC) and first-degree heart block were detected more frequently in males, see Fig. 3.

Discussion

Our study has evaluated the differences in cardiac events between males and females, comparing our results to other studies, we have found associations in some cardiac conditions based on gender disparities. In India,⁷ the study has estimated about 19 (7.30%) of males' proportion had sinus bradycardia, which is far from our results (16.98%). Some changes may be different based on time duration and progression. For instance, in a previous study in Sweden that was performed for 20 years, ECG abnormalities were noted in 21% and 43% of females and males, respectively. They found that the follow-up results were different from their prior data. These differences are related to age, hormonal adaptations, population race, and lifestyle modifications.

Another study performed in Craiova on athletes⁸ found that sinus arrhythmias are more frequent in females than in males (21.8% vs. 12.6%) which resembles our study. The athlete people had left ventricular hypertrophy, in which QRS voltage is significantly higher in male and females athletes (2.6 ± 0.8 vs 2.05 ± 0.5) as well as the duration of QRS (96.1 ± 13.1 vs 86.9 ± 9.4 ms).⁸ Our study found a significant difference in gender-based ECG changes, and the results of the previous studies indicated that athlete's people should be included in the screening process in future studies to involve a wide variety of population-related different origins and lifestyles.

A previous study found differences between sex and ECG changes related to circadian rhythm variation. Specifically, the QT dispersion was less in women with lower diurnal variation when compared to men. Another change was the greatest QT dispersion magnitude in men in the hours of early morning, these hours have the more arrhythmic risk for cardiac death. Also, the T-wave peak (Tp) to T-wave end interval (Te) was longer in men but had no circadian difference between genders. In general, there are some correlations and interaction between gender and repolarization that needs further study.⁹

Regarding p-wave amplitude, there are no sex differences between males and females the upper limit is 0.25 mV in the limb leads.¹⁰ Although no significant difference exists between adults and children related to P-wave amplitude, it does between adults and children,¹⁰ with 120 ms and 140 ms in adults and 100 ms and 50 ms in pediatric and children younger than 1 year.¹¹ Age and sex varia-

tion are important to estimate accurate ECG changes in serious cardiac conditions. This means that ECG changes may be related to cardiac weight and body mass, where males' mean left ventricular mass is approximately 116 g while females' is approximately 85 g estimated by CT angiography.¹² This may suggest why QRS voltage is higher in males when compared to females.¹⁰ This data comes from studies to provide different ECG parameters based on sex, age, heart, and body weight.

Although T-wave is not related to age and sex variation, ST-segment amplitude depends on these variations in which young men have high normal ST limits vs females and old men have low ST-amplitude vs young males.¹³ These changes are not considered when performing PCI or when noting the ECG changes, but are to be undertaken for automated techniques to evaluate the sensitivity improvements.^{14,15}

In our study, we estimated the ECG differences between males and females and observed that palpitation is a common indication between both sexes for 48 h of AEM referral. Although both genders have different proportions (M = 26.41% vs F = 34.04%), palpitations have a higher percentage over other cardiac conditions, and this could direct us to give more attention to healthy and unhealthy people with palpitations.

Presyncope is another common indication for AEM in both genders with significantly different proportions in which it is the third highest indication in males (13.2%) and the second highest indication in females (23.4%). Presyncope is an important event and may be related to hidden serious cardiac or non-cardiac conditions and could be managed correctly if diagnosed earlier. This has directed attention towards the different benefits of the AEM to reduce the differential diagnosis of different systems.

Bradycardia and syncope are among the highest conditions to indicate AEM referral for males and females. Although bradycardia is normal for athletes and syncope may relate to different causes other than cardiac events, both conditions should be evaluated correctly based on sex, age, and the general situation of each subject to investigate the right diagnosis for each condition.

Other conditions have higher proportions in females than in males such as PAC, AF, SVT, VT and significant pauses while normal baseline ECG was more frequent in females than in males (36.17% vs 20.75%), these variations are correlated to hormones, sex, age, body weight, and the heart weight and the health situation in the general population regarding genetic and environmental factors.

A previous study found a prevalence of F : M = 2 : 1 of nodal reentrant SVT using the ECG study¹⁶ the same study has the opposite percentage when the SVT was due to AV nodal reentrant mechanism with accessory pathway circuit (M : F = 2 : 1). Another study estimated the SVT related to exercise in healthy subjects and the proportions were not remarked statistically (men vs women = 6.0% and 6.3%) but the percentage was increasing with age in males more than in females.¹⁷ Our study using the 24–48 h AEM has found that SVT was observed in 3.8% of males and 6.4% of females. This can be due to the hormonal and sex differences which may cause a

significant distance percentage between both genders in our country.

Relying on hormonal effect, a previous study evaluated the effects of estradiol hormone in premenopausal women, they found no correlation between premature atrial contraction (PAC) and estradiol hormone level, that may explain the non-statistical difference in PAC according to gender in our study.

High frequency < 500 in premature ventricular contraction (PVC) was associated with a higher level of estradiol hormone.¹⁸ We conclude that some hormones can affect specific types of cardiac events and not others. We directed the attention towards the hormonal effects of the previous studies as we focus on women's differences from men in our study. Our study estimated that PVC is 66.0% and 61.7% in males and females, respectively, paying the attention to hormonal effects in the age of premenopausal period especially considering the young patient mean age in our study.

Regarding atrial fibrillation in a previous study,¹⁹ they observed that the prevalence of AF in males is 1.5 times more than in females. While another study²⁰ found an equivalent number of cases of AF in males and females and they contribute the reason to the long-lasting lifetime of AF in women and hence equalize the situation. Although there is a higher fold (5.4) of AF correlated with cardiac ischemia and high AF incidence postoperative heart surgery in men, there are valvular heart diseases, heart failure, and short survival periods associated with the type of arrhythmias in women.²¹ In conclusion of the study (19), the odds ratio (OR) of AF related to death in males is 1.5 and 1.9 in females, hence AF has a higher risk in women than in men. Our results have found that 13.2% of males are presented with AF in the AEM, while 14.9% of females had AF. No large difference is present between both genders but still risky for women based on different health conditions and relying on previous studies, hormonal, and genetic factors.

Cardiovascular diseases tend to appear 10 or 20 years later in females. Therefore, sudden death related to ventricular arrhythmias was reported with a proportion of 3 : 1 in men to women in a previous study.²² The age above 45 years had the double incidence of sudden death in both genders with 20 years delay in women. Another study found that ischemia is the leading cause of heart arrest in 80% of men survivors and 45% of women survivors referred for an ECG study.²³ Also, MI had raised the proportion of sudden death risk after 10 years from the first infarction episode by 5.3% and 11.9% in females and males, respectively. These differences are that men with a high proportion of sudden death due to ventricular arrhythmias or ischemia contribute to the ischemic heart incidence rate.

AV block tends to occur in a higher percentage in men than that in women, with more recovery time, and more variety in AV block conduction. The longer cycle and the higher incidence of AV block with a high proportion of conduction deficiency of retrograde AV conduction were observed in 23% of males and 11% of females in a previous study.²⁴ In the same line, the survival rate in women was higher than in men in another study that estimated the mortality rate, especially in complete heart block.²⁵

Conclusion

There are some gender-related differences in baseline ECG, indications, and findings of AEM. Further work is warranted to detect the impact of these changes on management and outcomes.

Conflict of interests

None.

Funding

None.

Acknowledgements

We would like to thank all the workers at Holter and Programming units at Ibn Al-Bitar Cardiac Centre for their help in data collection.

References

1. Mieszczańska H, Pietrasik G, Piotrowicz K, et al. Gender-related differences in electrocardiographic parameters and their association with cardiac events in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:20–24.
2. Moss AJ. Gender differences in ECG parameters and their clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15:1–2.
3. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992;8:690–695.
4. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:329–337.
5. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management [published correction appears in *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Dec;5(6):e119–20]. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:868–877.
6. Greenland P, Xie X, Liu K, et al. Impact of minor electrocardiographic ST-segment and/or T-wave abnormalities on cardiovascular mortality during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2003;91:1068–1074.
7. Sachin Khane R, Surdi AD. Gender differences in the prevalence of electrocardiogram abnormalities in the elderly: a population survey in India. *Iran J Med Sci* 2012;37:92–99.
8. Corici OM, Mirea-Munteanu O, Donoiu I, et al. Gender-Related Electrocardiographic Changes in Athletes. *Curr Health Sci J* 2018;44:29–33.
9. Mayuga KA, Thattassery E, Taneja T, et al. Circadian and gender effects on repolarization in healthy adults: a study using harmonic regression analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15:3–10.
10. Macfarlane PW. The Influence of Age and Sex on the Electrocardiogram. *Adv Exp Med Biol* 2018;1065:93–106.
11. O'Connor M, McDaniel N, Brady WJ. The pediatric electrocardiogram. Part I: Age-related interpretation. *Am J Emerg Med* 2008;26:221–228.
12. Fuchs A, Mejdahl MR, Kühl JT, et al. Normal values of left ventricular mass and cardiac chamber volumes assessed by 320-detector computed tomography angiography in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1009–1017.
13. Macfarlane PW. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. *J Electrocardiol* 2001;34(Suppl):235–241.
14. Macfarlane PW, Hampton D, Clark EN, et al. Evaluation of age and sex dependent criteria for ST elevation myocardial infarction. *Computers in Cardiology*;2007:293–296.
15. Clark EN, Sejersten M, Clemmensen P, Macfarlane PW. Automated electrocardiogram interpretation programs versus cardiologists' triage decision making based on teletransmitted data in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106:1696–1702.

16. Rodriguez LM, de Chillou C, Schläpfer J, et al. Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 1992;70:1213–1215.
17. Maurer MS, Shefrin EA, Fleg JL. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced supraventricular tachycardia in apparently healthy volunteers. *Am J Cardiol* 1995;75:788–792. doi:10.1016/s0002-9149(99)80412-3
18. Bernal O, Moro C. Arritmias cardiacas en la mujer [Cardiac arrhythmias in women]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:609–618.
19. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
20. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469–473.
21. Tsougos E, Korakas E, Kolovos V, et al. The Effects of Different Hormones on Supraventricular and Ventricular Premature Contractions in Healthy Premenopausal Women. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:1154.
22. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205–212.
23. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation* 1996;93:1170–1176.
24. Liu S, Yuan S, Kongstad O, Olsson SB. Gender differences in the electrophysiological characteristics of atrioventricular conduction system and their clinical implications. *Scand Cardiovasc J* 2001;35:313–317.
25. Brunner M, Olschewski M, Geibel A, et al. Long-term survival after pacemaker implantation. Prognostic importance of gender and baseline patient characteristics. *Eur Heart J* 2004;25:88–95.

Early-term results of coronary artery bypass grafting in renal transplant patients

Ali Aycan Kavala, Saygin Turkyilmaz, Yusuf Kuserli, Gülsüm Turkyilmaz, Mehmet Ali Yeşiltaş, Hasan Toz, Selim Tumkaya

Department of Cardiovascular Surgery, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 12. 2022

Revised: 11. 1. 2023

Accepted: 18. 1. 2023

Available online: 21. 8. 2023

Klíčová slova:

Ischemická choroba srdeční

Kardiochirurgie

Koronární bypass

Pacienti po transplantaci ledvin

Transplantace ledvin

Keywords:

Cardiac surgery

Coronary artery bypass surgery

Coronary disease

Kidney transplantation

Renal transplant patients

SOUHRN

Kontext: Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou mortality a morbiditu u pacientů po transplantaci ledvin. Byla publikována řada kazuistik i popisy malých skupin pacientů a kontrol s koronárním bypasselem po transplantaci ledvin. Cílem naší studie bylo zhodnotit stav pacientů, u nichž byl po transplantaci ledvin proveden koronární bypass.

Metody: Mezi 4 330 pacienty, u nichž byl v období od ledna 2012 do prosince 2021 proveden koronární bypass, bylo 11 příjemců renálního štěpu. Sedm z těchto pacientů (64,6 %) byli muži a čtyři (35,4 %) ženy. Medián věku zařazených pacientů byl 52 (42–66) let.

Výsledky: Z uvedeného počtu byl koronární bypass v deseti případech (90,9 %) plánovaný, u jednoho pacienta (9,1 %) se jednalo o urgentní výkon. U pacienta s urgentním výkonem se předoperačně prováděla intraaortální balonková kontrapulsace. Koronární bypass byl proveden s použitím systému pro mimotělní oběh u šesti pacientů, bez tohoto systému u čtyř a koronární bypass bez mimotělního oběhu na bijícím srdci byl proveden při urgentním výkonu. V pooperační době došlo u tří pacientů (27,3 %) k rozvoji fibrilace síní. Délka pobytu na jednotce intenzivní péče byla $3 \pm 1,6$ dne při hospitalizaci v délce 8 ± 3 dny.

Závěr: Ukázalo se, že transplantace ledviny nijak nezvyšuje riziko z hlediska mortality a morbiditu v souvislosti s koronárním bypasselem. U pacientů po transplantaci ledviny je nutno provádět imunosupresivní léčbu a jejich ledvinné funkce důsledně monitorovat. U této skupiny pacientů nabývá multidisciplinární přístup ještě více na významu.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: Cardiovascular disease is the most common cause of mortality and morbidity in kidney transplant patients. Many case reports and case series about coronary artery bypass grafting operation after renal transplantation have been presented. In this article, we aim to evaluate the patients undergoing coronary artery bypass surgery after renal transplantation.

Methods: Among the 4330 patients who underwent CABG between January 2012 and December 2021, there were 11 patients who had a previous renal transplant. Seven patients (64.6%) were male and four (35.4%) were female. The median age of the included patients was 52 (42–66).

Results: While ten patients (90.9%) received CABG electively, one patient (9.1%) underwent emergency surgery. Intra-aortic balloon pump was used preoperatively to the urgent patient. On-pump CABG was applied in six patients, off-pump CABG was applied in four patients and beating CABG procedure was applied in one patient who was urgent. Atrial fibrillation developed in three patients (27.3%) in the postoperative period. The length of stay in the intensive care unit was 3 ± 1.6 days, and the length of hospitalization was 8 ± 3 days.

Conclusion: It showed that having a renal transplant does not carry an extra risk in terms of mortality and morbidity when performing CABG. Renal transplant patients should receive immunosuppressive therapy and should be monitored closely in terms of renal function. In these patients, the multidisciplinary approach becomes even more important.

Address for correspondence: Mehmet Ali Yeşiltaş, Department of Cardiovascular Surgery, S.B.Ü.Bakırköy Dr.Sadi Konuk E.A.H., Zuhuratbaba Mah. Dr.Tevfik Sağlam Cad. No 11, Istanbul, Turkey, e-mail: dr.maliyes@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.008

Background

Cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of mortality and morbidity in kidney transplant patients.^{1,2} Therefore, cardiac examination is performed prior to all patients who are planned for kidney transplantation. Although these evaluations were done, cardiac pathologies are still more common in renal transplant patients due to the long surveys of renal transplant patients and the chronic use of immunosuppressants.³ However, most patients after a renal transplant live with multiple comorbidities and chronic immunosuppression that contribute to the development of coronary artery disease. Long-term steroid use is known to accelerate coronary atherosclerosis.⁴ Fifty years ago, the first cases of coronary artery bypass grafting (CABG) operation after renal transplantation started to be reported. Subsequently, many case reports and case series have been presented.^{4–7} There are publications reporting the results of coronary revascularization studies with a higher number of cases and longer duration in the following years.^{8–10} In this article, we aim to evaluate the cardiac risk factors after renal transplantation and the management of CABG cases after 10 years of renal transplantation in our clinic, as well as postoperative mortality and renal function related morbidities.

Methods

Population of study

This study is a single-center retrospective study. Of all the patients who applied to our clinic between January 2012 and December 2021 and underwent coronary artery bypass surgery (CABG), those who had previous renal transplantation were included in the study. The peroperative (type of surgery, total cardiopulmonary bypass time, operative complications and mortality) and postoperative (intensive care and total hospital stay, renal function and creatinine values) parameters of the patients were evaluated.

Among the 4330 patients who underwent CABG between January 2012 and December 2021, there were 11 patients who had a previous renal transplant. Seven patients (64.6%) were male and four (35.4%) were female. The median age of the included patients was 52 (42–66). The characteristics baseline information of these patients is in Table 1.

Renal transplant was performed for diabetes in four patients (36.4%), polycystic kidney disease in three (27.3%), chronic glomerulonephritis in three (27.3%) patients, and systemic lupus erythematosus in one patient (9.1%). The mean time from renal transplantation to CABG was 7.4 ± 4 years. When we look at the causes of renal transplantation, it was diabetes in 4 patients (36.4%), polycystic kidney disease and chronic glomerulonephritis in three patients (27.3%), and systemic lupus erythematosus in one patient (9.1%). The mean time from renal transplantation to CABG was 7.4 ± 4 years.

Procedure of surgery

Most patients underwent standard CABG procedure with aorta-two stage cannulation technique. Off-

-pump CABG was applied in patients with appropriate indications. When cardiopulmonary bypass (CPB) was performed, cold blood cardioplegia was preferred and active clotting time was maintained between 400–600 s. Mean pressure was aimed to be 60 mm and above during CPB. Urine volume was closely monitored throughout the surgical procedure. Inotropic support was administered if needed (dopamine, adrenaline, and noradrenaline, respectively). Furosemide or mannitol was administered intravenously when diuresis was not at the desired level.

Postoperative management

During the intensive care unit stay, drainage, blood gas were monitored and muscle strength was examined. Inotropic support was applied when it was needed to provide hemodynamic stability. Prophylactic antibiotics were administered three hours before the operation and 24 hours after. The treatment of patients who received antibiotic therapy for another reason (pneumonia, gastroenteritis, urinary tract infection, etc.) was continued. Postoperative renal function assessment was done by preoperative and postoperative daily serum creatinine levels.

All patients continued to receive oral immunosuppressive therapy until the day of operation. The next first dose was given through an oral or nasogastric tube, depending on the post-operative period. Hydrocortisone (500 mg), prednisolone (5–10 mg) or methylprednisolone (1000 mg) was used when steroid treatment was required during the operations. Continuous intravenous immunosuppressant infusion was also provided using cyclosporine or tacrolimus. During the operation, the intravenous dose of cyclosporine was adjusted to 30–40 mg per day (1/3 of the preoperative oral dose). Again, during the operation, the intravenous dose of tacrolimus was adjusted as 0.5 or 1.0 mg (1/5–1/2 of the oral dose) per day. If cyclosporine is preferred, it was used as 100 mg/daily. If acute renal failure was suspected with decreased urine output or increased serum creatinine level, the dose of immunosuppressive drug was adjusted in consultation with nephrology.

Statistical analysis

Data were expressed as number and percentages, as mean plus standard deviation, or as median with range (minimum, maximum). Continuous variables were compared using the Student t test for independent samples and *p* values of 0.05 or less were considered significant.

Results

Four patients (36.4%) had a history of PCI due to a previous myocardial infarction, one patient (9.1%) had history of cerebrovascular accident and six patients (54.5%) had chronic peripheral vascular disease. Considering the preoperative comorbidities, five patients (45.5%) had diabetes mellitus, and four of them (36.4%) had insulin-dependent. No patient had hematuria, but three patients (27.3%) had proteinuria. Preoperative laboratory parameters were normal except creatinine values. The creatinine value was 1.1 ± 0.4 (Table 2).

Table 1 – Characteristics of 11 patients undergoing coronary artery bypass surgery after renal transplantation

Patients No	Age (years)	Sex	Reason for transplantation	Duration of transplantation	Serum creatinin (mg/dL)	Steroid	Immunosuppression	Procedure	Vessels of CABG
1	42	M	Polycystic kidney disease	13 years	0.6	Hydrocortisone 500 mg	Cyclosporine 50 mg daily	CABG	4
2	54	M	Chronic glomerulonephritis	5 years	0.7	Methylprednisolone 1000 mg	Tacrolimus 1 mg daily	CABG	4
3	52	F	Systemic lupus erythematosus	14 years	0.9	Prednisolone 10 mg	Cyclosporine 50 mg daily	Off-pump CABG	3
4	63	M	Diabetes	4 years	1	Methylprednisolone 1000 mg	Tacrolimus 1 mg daily	Off-pump CABG	3
5	47	F	Polycystic kidney disease	11 years	0.9	Hydrocortisone 500 mg	Tacrolimus 0.5 mg daily	CABG	2
6	51	F	Chronic glomerulonephritis	2 years	0.9	Prednisolone 5 mg	Cyclosporine 50 mg daily	Off-pump CABG	2
7	64	M	Diabetes	6 years	1.1	Methylprednisolone 1000 mg	Tacrolimus 0.5 mg daily	On-pump beating CABG	2
8	49	M	Chronic glomerulonephritis	7 years	1.6	Prednisolone 5 mg	Cyclosporine 50 mg daily	CABG	5
9	55	F	Diabetes	10 years	1.8	Prednisolone 10 mg	Cyclosporine 100 mg daily	Off-pump CABG	3
10	52	M	Polycystic kidney disease	7 years	1.4	Methylprednisolone 500 mg	Tacrolimus 2 mg daily	Off-pump CABG	3
11	66	M	Diabetes	4 years	0.8	Hydrocortisone 500 mg	Cyclosporine 100 mg daily	Off-pump CABG	3

Table 2 – Preoperative patients' variables

Patients	Mean±SD	n (%)
Age (years)		54±7.5
Male		7 (63.6)
Hypertension		4 (36.4)
Diabetes mellitus		5 (45.5)
Insulin-treated diabetes		4 (36.4)
Smoking		3 (27.3)
Hyperlipidemia		2 (11.2)
Renal insufficiency		1 (9.1)
Prior MI		4 (36.4)
Prior CVE		1 (9.1)
Prior PCI		4 (36.4)
PVD		6 (54.5)
COPD		2 (11.2)
LVEF	52±10	
Hematuria		0
Proteinuria		3 (27.3)
Laboratory value		
Hematocrit	38.5±4.0	
Platelets	228.39±67.4	
ALT	28.71±29.9	
AST	26.46±19.8	
BUN	21.1±5.4	
Kreatinin	1.1±0.4	

While ten patients (90.9%) received CABG electively, one patient (9.1%) underwent emergency surgery. Intra-aortic balloon pump was used preoperatively to the urgent patient. On-pump CABG was applied in six patients, off-pump CABG was applied in four patients and beating CABG procedure was applied in one patient who was urgent. An average of 3 ± 0.9 bypasses were applied. The aortic cross clamp duration was 66 ± 40.5 min. Six patients (54.5%) needed inotropic support. As an inotropic support, dopamine was preferred in the first step, if hemodynamics could not be achieved, noradrenaline was applied afterwards. No patient required revision due to bleeding (Table 3).

Mechanical respiratory support lasted longer than 24 hours in two patients, and these two patients were known to have chronic obstructive pulmonary disease. Atrial fibrillation developed in three patients (27.3%) in the postoperative period. Cardioversion was applied at the 4th postoperative hour because of unstable hemodynamics. In the other 2 patients, electrolyte imbalance was detected and electrolyte replacement was applied. In one of these patients, there was no change despite appropriate electrolyte replacement, so amiodarone (2 gr) perfusion was administered for 2 days. Wound revision was performed due to discharge from the incisions on a patient's sternum and on other patients. It was determined that the skin flora grew in the wound samples taken from

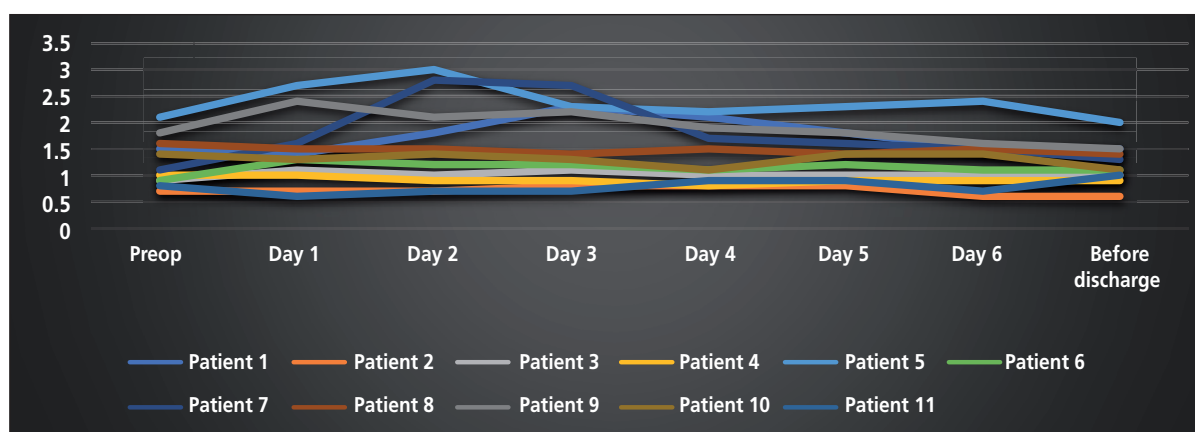


Fig. 1 – Changes in serum creatinine after coronary artery bypass surgery.

Table 3 – Per- or postoperative patients' variables

Patients	Mean±SD	n (%)
Elective operation		10
Urgent/emergency surgery		1
Procedure		
Conventional CABG		4 (36.4)
Off-pump CABG		6 (54.5)
On-pump beating CABG		1 (9.1)
Vessels of CABG	3±0.9	
Aortic clamping time	66±40.5	
Cardiopulmonary bypass time	105±32.4	
Need for inotropes		6 (54.5)
Need for IABP		1 (9.1)
Reexploration for bleeding		0
Mechanical ventilation support for >24 h		2 (11.2)
Perioperative MI		0
Postoperative atrial fibrillation		3 (27.3)
Postoperative cerebrovascular event		1 (9.1)
Need for hemofiltration		1 (9.1)
Need for hemodialysis		0
Local infection		2 (11.2)
Stay in ICU (days)	3±1.6	
Stay in hospital (days)	8±3	
Mortality		0

these two patients. No treatment changes were needed as they were sensitive to routine antibiotic therapy. The length of stay in the intensive care unit was 3 ± 1.6 , and the length of hospitalization was 8 ± 3 days (Table 3). Hospitalization, early period, and creatinine results before discharge of the patients were shown in Fig. 1.

Discussion

In patients with end-stage renal disease, we encounter an increase in the number of patients treated with renal

transplantation, so an increase is observed in the number of patients who have undergone CABG operation after renal transplantation.^{4,8–10} We know the negative effect of CABG process on renal functions.^{11–13} Therefore, the treatment approach, CABG method selection, and follow-up during the intensive care unit become more important, especially in renal transplant patients, who are a risky group in terms of renal function. In this study, we examined the results of patients with CABG after renal transplant in our clinic.

Early deaths after CABG are generally higher in dialysis patients than in patients not receiving dialysis treatment.^{14–16} Considering the poor prognosis and higher renal damage in renal transplant patients with ischemic heart disease, we think that CABG can be performed with an increased but acceptable early mortality. It is important that patients receive the correct immunosuppression therapy in the preoperative period. Variables such as whether the operation is on-pump or off-pump in the perioperative process, and if it is on-pump, the cross-clamp time should be carefully evaluated. In addition, hemodynamic parameters and medication should be closely monitored in the intensive care unit.

To date, there are many case reports and patient outcomes of cardiac surgery after kidney transplant.^{4,8–10} When these studies are examined, we see that mortality and morbidity have decreased over the years. We think that these results can be explained by technological developments and current changes in the treatment approaches. In a study with 57 patients, which can be considered as a large study, mortality was reported as 5.3%.⁴ In our study, however, no intraoperative and postoperative mortality was observed. This difference in mortality rates can be explained by the fact that one of the patients in the mentioned study had emergency type 1 aortic dissection and the other two patients had an EF of 20%. In our study, only patients with isolated CABG were included and there were patients with an EF of 30% and above.

While deciding on the CABG method to be applied to the patients, the hemodynamic status and the experience of the surgeon should be carefully considered. Conventional CABG, on-pump beating heart CABG and off-pump CABG (OPCAB), and especially in recent years, minimally invasive CABG and robotic CABG are frequently applied

surgical techniques.^{17–20} Although there are studies showing that the OPCAB technique is safer in terms of renal functions and has rarer adverse effects because CPB is not used,^{21,22} when the results of long-term studies are examined, it is seen that the effect on renal functions or end-organ damage is not very different.^{23–25} In our study, six (54.5%) off-pump CABG, four (36.4%) conventional CABG, one (9.1%) on-pump beating heart CABG operations were performed. Since only one of these patients had postoperative anuria, hemofiltration was needed for two days, and this patient was the only patient who underwent on-pump beating CABG. It is very important to achieve complete revascularization in the off-pump CABG operation performed after renal transplant. If there is any doubt that complete revascularization cannot be achieved, the on-pump CABG technique will not cause any different results in terms of mortality and morbidity, contrary to what is aimed at the first place. In addition, it has been proven that failure to perform complete revascularization due to insistence on the off-pump CABG technique will result in negative results in long-term mortality.^{20,26} Considering these in our study, we prioritized the hemodynamic status and provided full revascularization in terms of which technique to perform. If we can meet the aforementioned conditions, just then we preferred the off-pump CABG technique. Our results showed that this approach did not cause any mortality.

In addition, the duration of CPB was found to be associated with morbidity after CABG. The normal pulsatile flow that cannot be achieved as the time lengthens and the higher cytokine release due to CPB during this period adversely affect the possibility of morbidity.^{27,28} In our study, conventional CABG was applied to four patients. On-pump beating heart CABG was performed in one patient. CVE (cerebrovascular event) was seen in one of these patients. It was observed that this patient had a low EF and underwent on-pump beating. It was thought that the reason for this situation was not directly related to the CABG technique. Due to the small number of patients in our study, a clear conclusion could not be reached on this issue.

In many studies comparing on-pump and off-pump CABG, off-pump CABG was found to be superior in terms of renal protection.^{22,29} On the contrary, there are studies reporting that there is no difference between the two techniques in terms of renal functions.^{30,31} In our study, renal failure developed in 1 patient (9.1%), despite being a high-risk group. This patient was operated with the on-pump beating heart technique under emergency conditions. Hemofiltration was performed on the 1st postoperative day, since this patient had elevated creatinine and anuria. It is thought that the reason for this may be a renal failure due to low cardiac output resulting from low EF and hemodynamic instability rather than the CABG technique.

Most renal transplant patients receive immunosuppressive therapy. The aim of this treatment is to prevent early graft rejection and to ensure longer graft survival.³² On the other hand, it is known that immunosuppressive treatment predisposes to infection.^{33,34} In the study of Zhang et al., loss of kidney graft was found in 8 patients (14%) and postoperative infection was found in 10 (18%)

patients.⁴ Dosage adjustment of immunosuppressive therapy is important in terms of complications that may develop after cardiac surgery and also renal graft health. Since its oral bioavailability is lower than intravenous, we used intravenously during the operation avoids the feared complications.^{35,36} All patients in our study receive immunosuppressive therapy (tacrolimus or cyclosporine etc.). None of the patients experienced renal graft rejection. Mediastinitis, one of the most feared complications of cardiac surgery, did not develop in any of the patients postoperatively. Local infection developed in 2 patients (11.2%). Wound revision was performed due to discharge from the incisions on a patient's sternum and on other patients. It was determined that the skin flora grew in the wound samples taken from these two patients. No treatment changes were needed as they were sensitive to routine antibiotic therapy. The reason for these local infections is that both patients suffer from DM and high BMI rather than immunosuppressive therapy.

POAF is common after cardiac surgery and is significantly associated with increased hospital stays, as well as both short- and long-term stroke and mortality rates.³⁷ While the risk of mortality and morbidity in renal transplant patients is already high, the development of POAF will increase this risk many times over. That is why it is important to avoid POAF. It is known that POAF is often caused by hypoxia and electrolyte imbalance. It is of great importance to meticulously perform the electrolyte balance in the renal transplant patients since one of the major causes of electrolyte imbalance is the renal dysfunction itself. It is important to closely monitor the patients' measurable values such as potassium and sodium, as well as to regularly replace the electrolytes that cannot be measured as daily routine. During postoperative period, blood gas should be evaluated more frequently than usual to keep electrolytes at the desired value. There were three (27.3%) patients with POAF in our study. Electrolyte imbalance was detected in two patients and appropriate replacement was applied. The other patient had AF despite the correction of the electrolyte imbalance therefore amiodarone (2 gr) was administered as perfusion for two days.

Even in the absence of severe renal dysfunction, the renal graft becomes susceptible to ischemia-reperfusion injury and systemic inflammatory reaction caused by surgical cardiopulmonary bypass. There are studies showing that cardiac surgery have a significant effects on serum creatinine levels and renal function within 5 days postoperatively.⁴ While this effect was transient in most patients, 1 of the renal transplant patients suffered permanent damage. In the light of this information, we applied hemofiltration from the first day to prevent kidney damage that affects other organs and mortality rates. In the ongoing process, after the hemofiltration was applied for 48 hours, the patient started to urinate spontaneously, and the hemofiltration was gradually terminated. It is important to ensure that there is an adequate renal perfusion and urine output and also to adjust immunosuppression perioperatively to prevent allograft injury in this patient group. Therefore, teamwork should be done with the nephrology clinic definitely in the whole process. Much more care should be taken if a sustained

increase in serum creatinine is detected after the third postoperative day.⁴ However, the results of our study are not sufficient to make this interpretation. In addition, if renal dysfunction is observed and this situation affects hemodynamics, hemofiltration or hemodialysis should be applied with a quick decision. In this process, in order to be able to make the right decision, patients' pH and electrolytes and the amount of urine should be carefully evaluated.

Considering the 25-year single center study, CABG was applied to 31 patients after renal transplant. The 5-year survival time was seen as 85%. Three of these patients were followed up again as hemodialysis patients.³⁸ In our study, short-term follow-up was also performed and no mortality was observed. None of them had permanent hemodialysis patients. When we look at these results, it has a mortality rate that can be considered normal.

Cardiac screening prior to transplant is important. Patients who are found to be at cardiac risk at the time of cardiac screening after kidney transplant have a higher cardiac risk afterwards. The excess of risk factors during preoperative evaluation is a condition that increases the risk of coronary artery disease after transplantation. Therefore, pre-transplant screening is predictive for CAD. When we look at the current studies, 770 kidney transplant patients were found to be suspicious in the pre-transplant evaluation. Coronary artery disease was detected in 11 patients after coronary angiography. CABG was applied in one of them. When evaluated preoperatively, the presence of known CAD, PAH, and more than three risk factors is a serious predictive condition.³⁹ When we looked at our results, we saw that there were risk factors for CAD before transplantation.

One of the limitations of our study is the small number of patients. All of these patients should be followed up prospectively. In addition, only patients who underwent CABG were included in the study. Other cardiac surgeries may also be included in the study. The patients in the study were followed up only during their hospital stays. It is obvious that there is a need for information to be obtained by following a larger number of patients for a longer period of time.

Conclusion

In conclusion, our study showed that having a renal transplant does not carry an extra risk in terms of mortality and morbidity when performing CABG. Making a quick decision on the treatment in order to prevent mortality and morbidity in this patient group will help prevent major and minor complications. Renal transplant patients should receive immunosuppressive therapy and should be monitored closely in terms of renal function. In these patients, the multidisciplinary approach becomes even more important.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Funding

The authors have not declared financial support.

Ethical statement

Ethics committee approval was received.

Informed consent

Informed consent was obtained from the participants.

Authors' contribution

All authors read and approved the final version of the manuscript.

References

1. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, et al. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant* 2008;8:2410–2419.
2. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008;85:209–216.
3. Kahn MR, Fallahi A, Kim MC, et al. Coronary artery disease in a large renal transplant population: implications for management. *Am J Transplant* 2011;11:2665–2674.
4. Zhang L, Garcia JM, Hill PC, et al. Cardiac surgery in renal transplant recipients: experience from Washington Hospital Center. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1379–1384.
5. Lamberti Jr JJ, Cohn LH, Collins Jr JJ. Cardiac surgery in patients undergoing renal dialysis or transplantation. *Ann Thorac Surg* 1975;19:135–141.
6. Nakhjavan FK, Kahn D, Rosenbaum J, et al. Aortocoronary vein graft surgery in a cadaver kidney transplant recipient. *Arch Intern Med* 1975;135:1511–1513.
7. Noda H, Fujimura Y, Gohra H, et al. Coronary bypass surgery after renal transplantation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:135–140.
8. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation* 2004;109:2866–2871.
9. Ferguson ER, Hudson SL, Diethelm AG, et al. Outcome after myocardial revascularization and renal transplantation: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg* 1999;230:232–241.
10. Shayan H, Rocha R, Wei L, et al. Midterm Outcomes of Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Revascularization in Renal Transplant Recipients. *J Card Surg* 2011;26:591–595.
11. Ho AM, Chan SK. Renal dysfunction and CABG. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:181–188.
12. Hayatsu Y, Ruel M, Bader Eddeen A, Sun L. Single versus multiple arterial revascularization in patients with reduced renal function: long-term outcome comparisons in 23,406 CABG patients from Ontario, Canada. *Ann Surg* 2022;275:602–608.
13. Giustino G, Mehran R, Serruys PW, et al. Left main revascularization with PCI or CABG in patients with chronic kidney disease: EXCEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:754–765.
14. Franga DL, Kratz JM, Crumbley AJ, et al. Early and long-term results of coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:813–818.
15. Pilarczyk K, Edayadiyil-Dudasova M, Wendt D, et al. Urinary [TIMP-2]*[IGFBP7] for early prediction of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Intensive care* 2015;5:50.
16. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care* 2016;20:1–9.
17. Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med* 2016;374:1954–1964.
18. Rabindranauth P, Burns JG, Vessey TT, et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting is associated with improved clinical outcomes. *Innovations* 2014;9:421–426.
19. Hori D, Yamaguchi A, Adachi H. Coronary artery bypass surgery in end-stage renal disease patients. *Ann Vasc Dis* 2017;10:79–87.
20. Neumann A, Serna-Higuera L, Detzel H, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting for patients with severely

- reduced ventricular function—A justified strategy? *J Card Surg* 2022;37:7–17.
21. Kim HJ, Kim JB, Jung SH, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with severe chronic kidney disease: a propensity score-weighted analysis on the impact of on-pump versus off-pump strategies. *Eur J CardioThorac Surg* 2017;52:937–944.
 22. Gerritsen WB, Van Boven WJ, Driessen AH, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J CardioThorac Surg* 2001;20:923–929.
 23. Wang Y, Zhu S, Gao P, et al. Off-pump versus on-pump coronary surgery in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:99–109.
 24. Lim JY, Deo SV, Jung SH, et al. Does off-pump coronary artery bypass confer any advantage in patients with end-stage renal failure? A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2015;24:55–61.
 25. Massoudy P, Wagner S, Thielmann M, et al. Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury – impact of the off-pump technique. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2853–2860.
 26. Chikwe J, Lee T, Itagaki S, et al. Long-term outcomes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting by experienced surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1478–1486.
 27. Ruggieri VG, Bounader K, Verhoye JP, et al. Prognostic impact of prolonged cross-clamp time in coronary artery bypass grafting. *Heart Lung Circ* 2018;27:1476–1482.
 28. Moss E, Puskas JD, Thourani VH, et al. Avoiding aortic clamping during coronary artery bypass grafting reduces postoperative stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:175–180.
 29. Guan Z, Guan X, Gu K, et al. Short-term outcomes of on-vs off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2020;15:1–2.
 30. Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M, et al. Renal dysfunction in high-risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2148–2153.
 31. Gamoso MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative renal dysfunction. *Anesth Analg* 2000;91:1080–1084.
 32. Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29:1376–1385.
 33. Long C, Yang H, Li X, et al. Clinical analysis of infection in recipients after renal transplantation. *Organ Transplantation* 2019;10:434–438.
 34. Yamamura M, Miyamoto Y, Mitsuno M, et al. Open heart surgery after renal transplantation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22:775–780.
 35. Kobayashi Y, Fukushima N, Matsuda H, et al. Cardiac surgery in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30:3050–3052.
 36. Eide TR, Belenker S. Effect of cardiopulmonary bypass on plasma cyclosporin A levels in a renal transplant patient. *Anesth Analg* 1992;74:288–290.
 37. Woldendorp K, Farag J, Khadra S, et al. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2021;112:2084–2093.
 38. Dresler C, Uthoff K, Wahlers T, et al. Open heart operations after renal transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;63:143–146.
 39. den Dekker WK, Slot MC, Kho MML, et al. Predictors of postoperative cardiovascular complications up to 3 months after kidney transplantation. *Neth Heart J* 2020;28:202–209.

Glifloziny, chronické srdeční selhání a renální insuficience – přehled a naše iniciační zkušenosti

(Gliflozins, chronic heart failure, and chronic kidney disease – a review and our initial experience)

Jakub Flašík, Miloš Tábořský

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 10. 2022

Přijat: 20. 10. 2022

Dostupný online: 2. 8. 2023

Klíčová slova:

Glifloziny

Chronická renální insuficience

Srdeční selhání

SOUHRN

Glifloziny byly jako léková skupina původně vyvinuty jako perorální antidiabetika. V posledních letech však tyto molekuly prokázaly signifikantní benefity i v indikacích, jako jsou chronické srdeční selhání a chronická renální insuficience. Empagliflozin i dapagliflozin tato pozitiva demonstrovaly napříč jednotlivými studiemi, a to i nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus 2. typu. Zejména jejich nefroprotektivní účinky byly konstantní a projevy se shodně bez ohledu na primární zaměření jednotlivých studií. Aktuálně jsou již tyto molekuly zahrnuty v nejnovějších doporučených postupech a jsou pevnou součástí terapie chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory srdeční.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

While, as a class of drugs, gliflozins were originally developed as oral antidiabetic agents, these molecules have been shown in recent years to exert clinically significant effects also in indications such as chronic heart failure and chronic kidney disease. These beneficial actions of both empagliflozin and dapagliflozin have been documented in several studies irrespective of the presence or absence of type-2 diabetes. It was particularly their nephroprotective effects which were consistently observed regardless of the individual studies' primary goals. At present, the two gliflozins play an important role in the management of chronic heart failure with reduced ejection fraction and have been included in the latest guidelines accordingly.

Keywords:

Chronic kidney disease

Gliflozins

Heart failure

Úvod

Chronické srdeční selhání je klinický syndrom charakterizovaný přítomností typických příznaků, případně známek u pacientů se strukturálním a/nebo funkčním poškozením srdce. Takto postižený myokard následně není schopen vyvinout dostatečný srdeční výdej k pokrytí potřeb organismu nebo se tak děje za cenu zvýšených plicních tlaků komor.¹ Prevalence chronického srdečního selhání se v rozvinutých zemích odhaduje na 1–2 % s častějším výskytem u mužů. U osob nad 70 let prevalence přesahuje 10 % této populace.² Zásadní ekonomický dopad srdečního selhání podtrhuje i skutečnost, že hospitalizace pro tuto diagnózu je v rozvinutém světě nejčastější příčinou hospitalizace u pacientů starších 65 let.³

Prevalence chronické renální insuficience, definované jako pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m², je u dospělé populace rozvinutých zemí odhadována na zhruba 12 %, přičemž městnavé srdeční selhání je přítomno asi u čtvrtiny těchto pacientů.⁴ Jeho výskyt pak narůstá se zhoršováním se renálních funkcí a v případě terminálního selhání ledvin se může vyskytovat až u 65–70 % pacientů.⁵ Chronické onemocnění ledvin je jedním ze závažných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění a naopak městnavé srdeční selhání je asociované s progresí renální insuficience. Adekvátní terapie obou onemocnění může zlepšit funkci myokardu, stabilizovat renální funkci, snížit počet hospitalizací pro srdeční selhání a zlepšit kvalitu života pacientů.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jakub Flašík, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, e-mail: jakub.flasik@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.113

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SLGT-2) byly původně vyvinuty jako perorální antidiabetika, prokázaly v nedávných studiích snížení mortality z kardiovaskulárních příčin, redukcí počtu hospitalizací pro srdeční selhání a současně měli signifikantní nefroprotektivní efekt.^{6,7} Aktuálně máme k dispozici dvě molekuly této lékové skupiny s indikací nasazení u srdečního selhání – dapagliflozin a empagliflozin.¹

Mechanismus účinku

Základním mechanismem účinku, jak již napovídá název, je inhibice sodíko-glukózového kontransportéru 2 v proximálním tubulu ledvin. Tato inhibice vede ke glykosurii, zvýšené natriurii a následné osmotické diuréze. Návazně na to pak k redukcí preloadu a afterloadu. Ztráta glukózy jako energetického substrátu při exkreci do moči může dále vést k redukcí hmotnosti. Glifloziny navozená konstriktce vas afferens snižuje glomerulární filtrační tlak a je považována za příčinu typického úvodního poklesu v hodnotě eGFR po nasazení gliflozinů.⁸ Z dlouhodobého hlediska však glifloziny pokles eGFR zpomalují a působí protektivně.

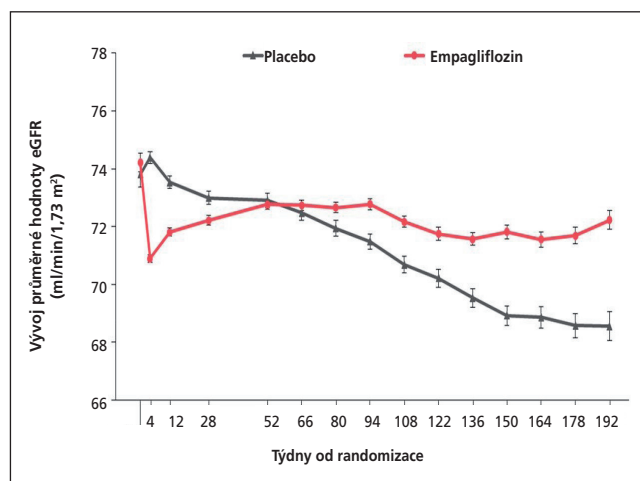
Mezi další účinky gliflozinů, kterou jsou nezávislé na SGLT-2, patří mimo jiné i inhibice tkáňové růstové faktoru β_1 (TGF_{β_1}) se supresí myokardiální fibrózy. Inhibicí kanálu NHE-1 a NHE-3 (Na^+/H^+ exchanger) glifloziny dále přispívají ke zvýšení myokardiální kontraktility, resp. redukcí reabsorpce sodíku v ledvinách. Uplatňuje se i na snížení koncentrace leptinu a snížení produkce prozánětlivých cytokinů jako např. IL-6.⁸

Glifloziny a kardiovaskulární onemocnění

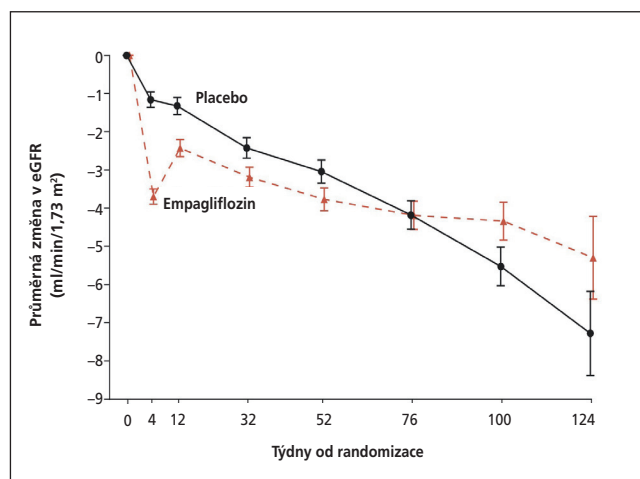
První dvojité zaslepenou randomizovanou prací upozorňující na terapeutický benefit gliflozinů u srdečního selhání a chronické renální insuficience byla studie EMPA-REG OUTCOME⁶ s empagliflozinem. V této studii zahrnující výhradně diabetiky 2. typu s manifestním kardiovaskulárním onemocněním došlo ve skupině léčené empagliflozinem k signifikantně nižšímu výskytu primárního výsledného ukazatele – 3P-MACE (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda) a současně byla redukována i celková mortalita (RRR 32 %).

V případě obdobné studie DECLARE-TIMI 58⁷ s dapagliflozinem nedošlo k statisticky významnému poklesu ve 3P-MACE, nicméně incidence dalšího primárního kompozitního výsledného ukazatele (kardiovaskulární mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání) již signifikantně nižší v porovnání s placebem byla. V této studii však na rozdíl od předchozí zmíněné studie byl nižší podíl pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (40,6 %) či ve vysokém kardiovaskulárním riziku (59,4 %).

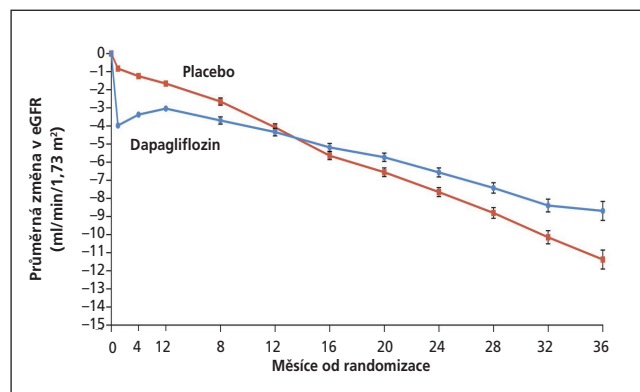
V obou studiích dále došlo k významnému poklesu počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Současně se projevil i nefroprotektivní efekt gliflozinů (obr. 1), kdy obě molekuly dosáhly významné redukce svých sekundárních renálních výsledných ukazatelů. V případě empagliflozinu to bylo mimo jiné snížení rizika progresu renální insuficience o 39 %, definované jako zdvojnásobení hodnoty kreatininu při $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebo snížení rizika zahájení dialýzy o 55 %.⁶ Dapagliflozin svůj kombinovaný renální výsledný ukazatel snížil o 47 %.⁷



Obr. 1 – Vývoj renálních funkcí ve studii EMPA-REG OUTCOME. Převzato z⁶. eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace.



Obr. 2 – Vývoj renálních funkcí ve studii EMPEROR-REDUCED. Převzato z¹⁰.



Obr. 3 – Vývoj renálních funkcí ve studii DAPA-CKD. Převzato z¹⁵.

Glifloziny a srdeční selhání

První dvojitě zaslepené randomizované studie, které se specificky zabývaly efektem gliflozinů u pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí LK nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus 2. typu byly DAPA-HF⁹ a EMPEROR-Reduced.¹⁰

V případě první z nich prokázal dapagliflozin signifikantní snížení složeného výsledného ukazatele úmrtí z kardiovaskulárních příčin a počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Tento efekt byl pozorován nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus 2. typu a byl konzistentní i napříč dalšími subpopulacemi této studie.⁹

Ve studii EMPEROR-Reduced¹⁰ dokázal empagliflozin taktéž signifikantně snížit primární složený výsledný ukazatel (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, počet hospitalizací pro srdeční selhání). I zde nebyl tento benefit vázaný na přítomnost diabetes mellitus 2. typu a identicky jako u dapagliflozinu byl konzistentní i v dalších subpopulacích. A to i např. nezávisle na přítomnosti či absenci inhibitorů receptoru AT₁ a neprilysinu (ARNI) nebo antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) v medikaci. V případě současného užívání empagliflozinu a MRA byl dokonce trend snižování výskytu závažné hyperkalemie, která je jednou z nejčastějších důvodů vysazení MRA u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF).

Stran vývoje renálních funkcí byly u obou studií výsledky konzistentní s předchozími pracemi (obr. 2). Po úvodním poklesu v eGFR došlo v dalším sledování ke zpomalení poklesu, který byl z dlouhodobějšího hlediska signifikantně nižší než u placeba. V případě empagliflozinu došlo po ukončení studie a studijní medikace k průměrnému vzestupu eGFR o 3,3 ml/min/m² v následujících 23–45 dnech od vysazení.¹⁰ Co se týče nežádoucích účinků, v léčené skupině nebyl opět pozorován signifikantně významný pokles krevního tlaku, výskyt hypoglykemie či ketoacidózy. Konzistentně s předchozími pracemi však byla vyšší incidence urogenitálních infekcí.

V případech srdečního selhání se zachovanou a mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK) byly empagliflozin a dapagliflozin ve svých dvojitě zaslepených randomizovaných studiích EMPEROR-Preserved,¹¹

resp. DELIVER¹² prvními molekulami, kterým se podařilo dosáhnout statistické významnosti v redukci svého primárního výsledného ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace pro srdeční selhání). Dominantní podíl na tomto výsledku mělo nicméně snížení počtu hospitalizací.

Naše zkušenosti

Naše iniciační zkušenosti s glifloziny v terapii HFrEF zahrnují soubor 56 pacientů, z toho 20 % žen a 21 % diabetiků. Etiologie systolické dysfunkce LK byla ze 42 % ischemická, z 58 % neischemická. Ve farmakoterapii byl 100% podíl betablokátorů, 95% MRA a 93% sacubitril/valsartanu, přičemž zbylých 7% tvoří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Stran zastoupení gliflozinů byl poměr 30 : 26 ve prospěch empagliflozinu. V rámci přístrojové terapie byl 86% podíl implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD) a 36% podíl srdeční resynchronizační léčby (CRT). Průměrná EF LK dosahovala 31 %. Zastoupení pacientů v jednotlivých kategoriích dle renálních funkcí uvádí tabulka 1.

Terapie gliflozinem byla zahajována u pacientů s optimalizovanou terapií srdečního selhání v čase absence známek objemového přetížení. Medián kontroly po nasazení gliflozinu byl 7,5 týdne, kdy dle dostupných dat z velkých randomizovaných studií lze přibližně očekávat největší pokles v hodnotě eGFR. V našem souboru je toto možné sledovat pouze v kategorii pacientů G2 dle Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Vysvětlením může být příliš malý soubor pacientů, případně mírná redukce dávky kličkového diuretika v čase nasazení gliflozinu. Dle dostupných dat totiž může po přidání gliflozinů ke kličkovým diuretikům narůst diuréza až o 500 ml/den.¹³ Jelikož byla tato terapie našim pacientům nasazována v čase absence klinických známek objemového přetížení, byla zároveň mírně redukována i dávka kličkového diuretika. V průměru se jednalo o redukci o 20 mg furosemidu/den. Do první kontroly došlo pouze u jednoho pacienta k návratu k původní dávce furosemidu z důvodu recidivy otoků dolních končetin. Racionální redukce dávky kličkového diuretika v čase nasazování gliflozinů u euvolemických pacientů by tedy mohla vést k omezení rozsahu iniciačního poklesu eGFR.

Tabulka 1 – Vybrané průměrné vstupní hodnoty u jednotlivých skupin pacientů dělených dle renálních funkcí a jejich průměrné změny při další kontrole

eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Před zahájením podávání gliflozinu			Kontrola po zahájení podávání gliflozinu			Průměrné změny při další kontrole (medián 7,5 týdne)		
	K (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	K (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	K (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)	eGFR (ml/min/1,73 m ²)
> 90 (n = 15)	4,60	72,1	90,0	4,47	77,4	89,6	0,01	5,3	-0,40
60–90 (n = 21)	4,37	88,4	72,6	4,65	103,2	66,6	0,28	14,8	-6,00
30–60 (n = 19)	4,56	122,7	48,0	4,67	123,2	50,4	0,11	0,5	2,40
< 30 (n = 1)	4,70	238,0	22,8	4,66	210,0	25,2	-0,04	-28,0	2,40

eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace.

Glifloziny a chronická renální insuficience

Nefroprotektivní efekt dapagliflozinu a empagliflozinu byl zkoumán i ve studiích přímo dedikovaných chronické renální insuficienci, a to opět nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus 2. typu ve studijní populaci (obr. 3). Jejich bezpečnost byla potvrzena i u pokročilé renální insuficience stadia G3b–4 dle KDIGO,¹⁴ kdy hranice eGFR pro jejich nasazení v případě srdečního selhání je u empagliflozinu 20 ml/min/1,73 m² a dapagliflozinu 25 ml/min/1,73 m².

Studie DAPA-CKD¹⁵ randomizovala pacienty s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m², z nichž > 97 % bylo léčeno ACEI či ARB (průměrně 31 % ACEI a 66 % ARB). Ve skupině pacientů léčených dapagliflozinem došlo k signifikantnímu snížení výskytu kombinovaného primárního cílového ukazatele (pokles eGFR o 50 %, zahájení dialýzy, transplantace ledviny, pokles eGFR < 15 ml/min/1,73 m² či úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) a tento benefit byl pozorován i napříč jednotlivými subpopulacemi. S ohledem na jednoznačný klinický benefit podávání dapagliflozinu byla tato studie předčasně ukončena. Stran nežádoucích účinků zůstal bezpečnostní profil dapagliflozinu prakticky beze změny oproti již známým výsledkům předchozích studií.

Nedávno probíhající studie s empagliflozinem (EMPA-KIDNEY) byla v březnu 2022 taktéž předčasně ukončena pro jednoznačný klinický benefit. Tato data prozatím publikována nebyla.

Závěr

Dapagliflozin a empagliflozin patří k nejnovějším přírůstkům v terapii srdečního selhání jako součást základní léčby, která přináší redukcí rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a redukcí rizika hospitalizace pro srdeční selhání. Obdobně jako ostatním základním lékovým skupinám v terapii HFrEF náleží i gliflozinům dle posledních doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2021 třída doporučení I.¹ Nepopíratelný zůstává i jejich nefroprotektivní efekt, kdy i navzdory známému iniciačnímu poklesu v hodnotě eGFR při zahájení této terapie z dlouhodobého hlediska v porovnání s placebem pokles eGFR signifikantně zpomalují.

Empagliflozin je po schválení Evropské lékové agentury prvním gliflozinem s indikací léčby u srdečního selhání bez ohledu na hodnotu EF LK. Výsledek studie EMPEROR-PRESERVED¹¹ zohlednily už i doporučené postupy American College of Cardiology (ACC) z roku 2022, kdy třída doporučení pro nasazení gliflozinu v případě srdečního selhání se zachovanou a mírně sníženou EF LK je 2a.¹⁴

Dapagliflozin je zase prvním z gliflozinů se samostatnou indikací léčby u pacientů s chronickou renální insu-

ficiencí s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m² při současné léčbě ACEI nebo ARB nebo v případě, že je tato léčba kontraindikována. S ohledem na výsledek studie DELIVER¹² lze v brzké době očekávat rozšíření indikačního spektra v rámci srdečního selhání i u dapagliflozinu.

Literatura

1. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
2. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Patofyziologie, příčiny a epidemiologie chronického srdečního selhání. *Vnitr Lek* 2018;64:834–838.
3. Bui AL, Horwich TB, Fonarow G. Epidemiology and Risk Profile of Heart Failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30–41.
4. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
5. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:163–170.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
8. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:777861.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
10. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
12. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1217–1225.
13. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The REDECE-CHF Trial. *Circulation* 2020;142:1713–1724.
14. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263–e421.
15. Cherney DZI, Verma S. DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection. *JACC Basic Transl Sci* 2021;6:74–77.



Entresto™
sacubitril/valsartan

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF¹

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

-42 % snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ($p = 0,007$)⁷

↓25 % významné snížení rizika úmrtnosti ze všech příčin^{8-11*}

↑38 % zlepšení úrovně fyzické aktivity^{10 #}



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

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sakubitrilu a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. * K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory u dětí a dospívajících ve věku jednoho roku nebo starších. * **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto u dospělých je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2–4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. * Přípravek Entresto potahované tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností méně než 40 kg. Pro tyto pacienty je k dispozici přípravek Entresto granule. U pediatrických pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků, u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje polovina zahajovací dávky (0,8 mg/kg pro pacienty s hmotností méně než 40 kg, 0,8 mg/kg u pacientů s hmotností minimálně 40 kg a méně než 50 kg a 24 mg/26 mg u pacientů s hmotností minimálně 50 kg). Po zahájení léčby má být dávka zvýšena na standardní zahajovací dávku a upravena každé 3–4 týdny. Léčba nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $> 5,3$ mmol/l nebo s STK < 5 , percentil vzhledem k věku pacienta. Pokud se u pacientů vyskytnou problémy se snášenlivostí (STK < 5 , percentil vzhledem k věku pacienta, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava souběžně podávaných léčivých přípravků, dočasná titrace směrem dolů nebo vysazení přípravku Entresto. * **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitory. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dvojí blokáda RAAS:** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitory nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jinými přípravky obsahujícími ARB. **Hypotenze:** Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg u dospělých pacientů nebo ≥ 5 , percentil STK vzhledem k věku pediatrického pacienta. * U dospělých pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, příjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin:** Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie:** Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l u dospělých pacientů a $> 5,3$ mmol/l u pediatrických pacientů. * Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černé rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie:** Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithium, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo soli s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitory OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. Časté: Konstipace, anémie, hypokalemie, hypoglykémie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7 × 28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíše, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 26.05.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merriam Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1–128. 2. SPC přípravku Entresto. 3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 4. Packer M, McMurray JJV et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation. 2015;131:54–61. 5. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. 6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 7. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288. 8. Albert NM, Swindle JP, Buysman EK, et al. Lower Hospitalization and Healthcare Costs With Sacubitril/Valsartan Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin-Receptor Blocker in a Retrospective Analysis of Patients With Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2019;8(9):e011089. 9. Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, et al. Comparative Effectiveness of Sacubitril–Valsartan Versus ACE/ARB Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2020;8(1):43–54. 10. Lau PW, Martens P, Lambaeres S, et al. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. Acta Cardiologica. 2019;74(5):405–412. 11. Khariton Y, Fonarow G, Arnold S, et al. Association between Sacubitril/Valsartan Initiation and Health Status Outcomes in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2019;7(11):933–941.

* Meta-analýza 3 RWE studií: metoda fixního efektu (HR: 0,78 [95% CI: 0,68–0,88]); metoda náhodného efektu ($p = 0,0053$; HR: 0,75 [95% CI: 0,61–0,92]). * n = 110.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

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

CZ2306239265/06/2023



NOVARTIS

Reimagining Medicine

Syndrom křehkosti aneb co je dobré vědět před operací srdce

(Frailty syndrome, what should we know before cardiac surgery)

Petr Smolák^{a,b}, Ján Gofus^{a,b}, Martin Voborník^{a,b}, Martin Děrgel^{a,b}, Salifu Timbilla^a, Martin Maťátko^b, Samuel Marcinov^b, Jiří Mandák^{a,b}, Jan Vojáček^{a,b}

^a Kardiologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^b Katedra chirurgie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 3. 2023

Přijat: 26. 3. 2023

Dostupný online: 28. 7. 2023

Klíčová slova:

Kardiologie

Prehabilitace

Rehabilitace

Sarkopenie

Syndrom křehkosti

SOUHRN

Syndrom křehkosti je klinický syndrom, ve kterém jsou přítomny tři nebo více z následujících kritérií: neúmyslný úbytek hmotnosti 4,5 kg (10 liber) za poslední rok, pacientem udávaná vyčerpanost, slabá svalová síla úchopu, pomalá rychlost chůze a snížená fyzická aktivita. Prevalence křehkosti u kardiologických pacientů je podle dostupných studií od 4,1 % do 46 %. Je spojený s výskytem sarkopenie a osteoporózy.

Pro diagnostiku v kardiologii je vhodný nástroj Edmonton Frail Scale, který je vyvinut pro negeriatrické specialisty a poskytuje informace ohledně závislosti pacienta na okolí, znalost zvládání běžných denních aktivit a úroveň fyzické zdatnosti. Existuje široká škála dalších nástrojů k hodnocení.

Syndrom křehkosti je nezávislý rizikový faktor zvýšené morbidity, mortality a prodloužené doby hospitalizace po kardiologické operaci. Tito pacienti mají vysoké riziko neúspěchu zvoleného terapeutického postupu. Základem péče o rizikové pacienty je screening a prevence vzniku syndromu křehkosti. Dá se mu předejít dostatečnou fyzickou aktivitou, zdravým životním stylem a pravidelným kognitivním tréninkem.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Frailty syndrome is a clinical syndrome in which three or more of the following criteria are present: an unintentional weight loss of 4.5 kg (10 lb) in the past year, patient-reported exhaustion, poor muscle grip strength, slow walking speed, and reduced physical activity. The prevalence of frailty in cardiac surgery patients ranges from 4.1% to 46% according to available studies. It is associated with the occurrence of sarcopenia and osteoporosis.

The Edmonton Frail Scale tool, developed for non-geriatric specialists, is useful for diagnosis in cardiac surgery and provides information regarding the patient's dependence on the environment, knowledge of coping with normal daily activities and level of physical fitness. A wide range of other assessment tools are available.

Frailty syndrome is an independent risk factor for increased morbidity, mortality, and prolonged hospital stay after cardiac surgery. These patients have a high risk of failure of the chosen therapeutic approach. Screening and prevention of frailty syndrome is the cornerstone of care for patients at risk. It can be prevented by sufficient physical activity, a healthy lifestyle, and regular cognitive training.

Keywords:

Cardiac surgery

Frailty syndrome

Prehabilitation

Rehabilitation

Sarcopenia

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Smolák, Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové,

e-mail: petr.smolak@fnhk.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.026

Úvod

Střední délka života obyvatelstva se neustále zvyšuje. Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) se během uplynulých 50 let počet lidí v důchodovém věku, tedy starších 65 let, ve světě ztrojnásobil.¹ Nárůst starších a polymorbidních pacientů lze pozorovat i v kardiologii,² přičemž vysoký věk je významným prediktorem úmrtnosti.³ Dle Scotta a spol. mají pacienti starší 80 let významně vyšší riziko komplikací a téměř dvojnásobně vyšší riziko pooperační mortality než mladší pacienti podstupující kardiologické výkon.⁴

Nekomplikovaný průběh výkonu některých pacientů ve vysokém věku však poukazuje na skutečnost, že biologický věk má mnohem větší význam než chronologický. Přes veškerou vyspělost dnešní vědy nemáme nástroj, který by nám tuto veličinu objektivizoval. V klinické praxi se používají skórovací systémy, jako je EuroSCORE II nebo STS score, které dokáží předpovědět riziko mortality. Jejich schopnost predikovat riziko pooperačních komplikací a schopnost rehabilitovat je však nedostatečná.⁵

Vysoký biologický věk neboli křehkost definují Fried a spol. jako klinický syndrom, ve kterém jsou přítomny tři nebo více z následujících kritérií: neúmyslný úbytek hmotnosti 4,5 kg (10 liber) za poslední rok, pacientem udávaná vyčerpanost, slabá svalová síla úchopu, pomalá rychlost chůze a snížená fyzická aktivita.⁶ Tito pacienti mají sníženou schopnost vyrovnat se s každodenními nebo akutními stresory, mezi které bezpochyby patří i kardiologické výkon. Další autoři popisují křehkost jako klinicky rozpoznatelný stav zvýšené zranitelnosti, jenž vyplývá ze stárnutí. Dochází k poklesu rezerv a omezení funkcí napříč mnoha fyziologickými systémy.⁷

Existuje řada modelů křehlosti. Mezi dva nejzásadnější modely patří fenotyp křehlosti⁶ a index křehlosti,⁸ které byly odvozeny z dat z populačních studií Cardiovascular Health Study a Canadian Study of Health and Aging.⁹

Fenotyp křehlosti

Fenotyp křehlosti vznikl na základě analýzy dat 5 317 pacientů z Cardiovascular Health Study.⁶ Je založený na definici syndromu podle autorů Fried a spol. a předpovídá rozvoj příznaků během tří let, jako jsou pády, zhoršení pohyblivosti nebo snížení schopnosti vykonávat běžné denní činnosti („activities of daily living“), také vyšší pravděpodobnost hospitalizace a úmrtí (poměr rizik [HR] 1,82–4,46).

Index křehlosti neboli model akumulace deficitu

Dalším způsobem, jak definovat křehkost, je metoda počítání klinických deficitů pacienta podle autorů Rockwood a spol. založená na analýze populační studie 2 305 pacientů.¹⁰ Mezi celkem 70 deficitů se řadí současná onemocnění, schopnost zvládat aktivity každodenního života a fyzické příznaky onemocnění. Tento model umožňuje výpočet indexu křehlosti, který vyjadřuje poměr nashromážděných deficitů vůči celku. Tento přístup ke křehlosti pacienta je reprodukovatelný a velmi dobře předpovídá mortalitu, ale v klinickém prostředí je tento model nepraktický. Proto byla vyvinuta škála klinického hodnocení, tzv. Clinical Frailty Scale, viz níže.⁸

Syndromy a nemoci asociované s křehkostí

Sarkopenie

Jedná se o jev, při kterém ve vyšším věku dochází ke snižování svalové hmoty. Zároveň je snížena i funkčnost svalů. Tento syndrom může vést k významné invaliditě.^{11,12} Ztráta svalové hmoty začíná pomalu kolem 30. roku a zrychluje typicky kolem 65. roku. Do 80 let věku dochází ke ztrátě 30 % svalové hmoty.¹² Nejjednodušší stanovení sarkopenie je pomocí měření svalové síly, vyžaduje použití kalibrovaného dynamometru. Pro měření svalové kvantity existuje řada metod. Jednou z metod je analýza bioelektrické impedance. Měření probíhá na základě celotělové elektrické vodivosti. Další možností je měření svalové kvantity pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie (DXA) nebo pomocí magnetické rezonance.¹³ V japonské studii zkoumali vliv sarkopenie na délku hospitalizace. U 192 pacientů, kteří podstoupili kardiologický výkon, Shibasaki a spol. dokazují výskyt sarkopenie u 37,5 %. Sarkopenie byla signifikantním faktorem pro prodlouženou dobu hospitalizace v porovnání s pacienty bez sarkopenie (31,6; SD: 33,7 vs. 22,7; SD: 20,5 dne, $p < 0,001$).¹⁴

Osteoporóza

Osteoporóza je onemocnění skeletu charakterizované sníženou pevností kostí, tzv. kostní densitou. Klinickým projevem osteoporózy je vznik patologické zlomeniny, která má za následek snížení kvality a délky života. Ve světle demografických změn se osteoporóza stává celosvětově velkou zátěží pro zdravotní péči. K zhodnocení kostní hustoty se také používá DXA.¹⁵ Nízkou kostní densitou nejčastěji ovlivňuje věk a tělesná hmotnost. Postihuje častěji ženy vlivem postmenopauzálního deficitu estrogenů, může se ale objevit u pacientů s hormonálními poruchami nebo při užívání léků, zejména glukokortikoidů. U mužů vzniká zpravidla později jako senilní osteoporóza.^{15,16}

Měření křehlosti v klinické praxi

Vyhodnocení křehlosti je zásadní pro identifikaci starších pacientů se zvýšeným rizikem nepříznivých následků operace.¹⁷ Pro správné hodnocení křehlosti existuje celá škála schémat a nástrojů. Zlatým standardem pro péči a hodnocení křehkých, geriatrických pacientů je komplexní geriatrické zhodnocení (CGA). Jedná se o multidisciplinární diagnostiku geriatrickým týmem.¹⁸ Pro využití v kardiologii jde však o časově náročný proces. Proto byly vytvořeny jiné, méně náročné skórovací systémy. Většina z nich se opírá o dva základní předpoklady hodnocení syndromu křehlosti, a to je index křehlosti a fenotyp křehlosti. V následujícím výčtu uvedeme nejpoužívanější z nich.

Klinická škála křehlosti / Clinical Frailty Scale (CFS)

Jedná se o nástroj, který v roce 2005 popsali Rockwood a spol. Hodnotí křehkost na základě výsledků studie Canadian Study of Health and Aging.^{8,10} Původně sedmiúrovňová škála byla v roce 2020 rozšířena na hodnocení o devíti úrovních křehlosti. Úroveň 1 představuje pacienta, který je velmi fit, doslova robustní, aktivní, dobře

motivovaný. Na druhém konci jsou pak pacienti úrovně 8 a 9. Kategorie 8 značí pacienty, kteří jsou plně odkázáni na pomoc jiné osoby. Tito pacienti se nedokáží plně zotavit ani z méně závažných onemocnění. Kategorie 9 zahrnuje nevyléčitelně nemocné. Jsou to pacienti blížící se ke konci svého života.¹⁹ V přehledové práci od autorů Church a spol. byla popsána správná predikce mortality na základě výsledku CFS až v 87 % případů.²⁰

Friedův model křehkosti

Fried a spol. vytvořili prediktivní nástroj pro nepříznivé klinické výsledky. Identifikuje křehkost na základě pěti nejdůležitějších parametrů. Mezi klíčové složky patří ztráta hmotnosti větší než 4,5 kg, pocit vyčerpání, nízký energetický výdej u mužů menší než 383 kcal za týden, u žen menší než 270 kcal za týden, pomalá rychlost chůze a svalová slabost zjištěná dynamometrickým měřením svalové síly. Pacienti, kteří mají jeden nebo dva tyto rizikové faktory, jsou hodnoceni středním rizikem křehkosti. Pacienti se třemi a více indikátory jsou klasifikováni jako křehcí. Vzhledem k nutnosti měření svalové síly je tento nástroj vhodný spíše pro vědecké účely než pro rutinní klinickou praxi.²¹

Edmonton Frail Scale

Jedná se o velmi komplexní škálu hodnocení křehkosti, která byla vyvinuta jako praktický nástroj, zejména pro lékaře bez geriatrické specializace. Vyhodnocení trvá zhruba pět minut. Zkoumá devět domén ovlivňujících křehkost: kognice, funkční status pacienta, závislost na blízké osobě a potřebě pomoci, lékovou anamnézu, stav nutrice, náladu, kontinenci a fyzickou zdatnost.²² Tento nástroj je vhodný pro použití v kardiochirurgii.²³

Pětifaktorový modifikovaný index křehkosti

Modifikovaný index křehkosti je původně 11faktorový model, který byl později změněn na pětifaktorový nástroj pro stratifikaci rizika morbiditu a mortality na základě přítomnosti komorbidit a křehkosti pacientů.²⁴ Index obsahuje těchto pět klinických stavů: Funkční status a závislost pacienta na blízké osobě, anamnézu diabetu, farmakologicky léčenou arteriální hypertenzi, prodělanou pneumonii nebo léčbu CHOPN, městnavé srdeční selhání v posledních 30 dnech. Každé podmínce je přiřazen jeden bod. Tento nástroj nezahrnuje žádné fyzické hodnocení.²⁵ Je vhodný spíše pro všeobecné chirurgické pacienty.

Dotazník aktivity běžného života

Dotazník aktivity běžného života ("activities of daily living") monitoruje základní denní činnosti pacienta a funkční status. Nejznámějším nástrojem pro vyhodnocení aktivit každodenního života je Katz index. Index hodnotí přiměřenost výkonu v těchto 6 oblastech, oblékání, koupání, schopnost zajít si na toaletu, přesouvat se v domácnosti, kontinence a krmení. Pacienti se skóre 6 jsou plně nezávislí, 4–3 mají střední funkční status, 2 a méně značí těžkou funkční poruchu a závislost na jiné osobě.²⁶

Křehkost a kardiochirurgie

Prevalence křehkosti u kardiochirurgických pacientů je podle dostupných studií od 4,1 % do 46 %.^{27, 28} V retro-

spektivní studii autorů Sun a spol. bylo zahrnuto celkem 88 456 pacientů, 14 935 (16,9 %) bylo hodnoceno jako křehcí. Rizikové faktory pro křehkost byly věk, ženské pohlaví, nízký ekonomický status a nižší ejekční frakce než 50 %.²⁹ Řada studií u kardiochirurgických pacientů došla k závěru, že křehkost je nezávislý rizikový faktor pro zvýšenou morbiditu, mortalitu a prodlouženou dobu hospitalizace.^{27,28}

Křehké pacienty, kteří zemřeli do roka po operaci, charakterizují Afilalo a spol. ve studii FRAILTY-AVR sníženou rychlostí chůze (0,54 m/s vs. 0,76 m/s; $p < 0,001$), nižší svalovou silou (20 kg vs. 26 kg; $p < 0,001$), vyšší prevalencí pádů (31 % vs. 19%; $p < 0,001$) a kognitivním deficitem (37 % vs. 14 %; $p < 0,001$).³⁰

Ram a spol. popisují v observační studii na 1 469 pacientech, kteří podstoupili náhradu aortální chlopně, až trojnásobné riziko hospitalizační mortality u křehkých pacientů. Riziko desetileté mortality bylo 25,9 % v porovnání s pacienty bez syndromu křehkosti 13,3 %, $p < 0,001$.³¹ Téměř dvojnásobné riziko mortality potvrzují Lee a spol. ve studii na 3 826 pacientech (OR 1,8, 95% CI 1,1–3,0). Tito pacienti měli také 6krát vyšší riziko prodlouženého pobytu v nemocnici po kardiochirurgickém výkonu (OR 6,3, 95% CI 4,2–9,4).²⁷

Pacienti s pomalou rychlostí chůze při 5metrovém chodícím testu mají zvýšené riziko třicetidenní mortality, ale také zvýšené riziko pooperačního vzniku cévní mozkové příhody, renálního selhání, prolongované umělé plicní ventilace, dehiscence sternotomie a nutnosti reoperace.²⁸ U křehkých pacientů podstupujících náhradu aortálního oblouku bylo zaznamenáno vyšší procento nechodících nebo chodících s asistovanou podporou (11,5 % a 47,1 %, $p = 0,001$) a dysfagií (13,5 % a 41,2 %, $p = 0,012$).³² Další menší studie od autorů Brown a spol. popisuje riziko rozvoje pooperačního deliria či nutnost rehospitalizace u křehkých pacientů.^{23,33}

Existuje řešení frailty syndromu?

Pacienti se syndromem křehkosti mají vysoké riziko neúspěchu zvoleného terapeutického postupu. Progrese syndromu křehkosti je velmi častá a má negativní dopad na mortalitu.³⁴ V rámci prevence vzniku nebo zabránění dalšímu rozvoji syndromu křehkosti je zásadní správná a časná diagnostika vycházející ze screeningu, individuálního posouzení a následně správného managementu léčby pacientů. Tento proces je nesmírně obtížný vzhledem k nejednotnému použití nástrojů k stanovení syndromu křehkosti a nastavení léčebné strategie.³⁵

Léčba křehkosti by měla směřovat k zachování nezávislosti člověka na pomoci blízké osoby, ke zlepšení jeho fyzické funkčnosti, nutrice a kognice.³⁵ Tříměsíční cvičební program v kombinaci se speciální nutriční terapií dokáže zvrátit ztrátu hmotnosti, vyčerpání, nízkou fyzickou aktivitu a pomalou rychlost chůze.³⁶ Existuje řada menších studií, které poskytují důkazy, že fyzické cvičení má pozitivní vliv na zlepšení kondice pacienta, síly a snížení rizika pádů. Mezi studiemi však jsou velké rozdíly z hlediska velikosti účinku.³⁷ Studie zkoumající vztah předoperačního cvičení před operací srdce a následný průběh hospitalizace dokázala prodlouženou dobu na JIP u kontrolní, necvi-

čící skupiny. Cvičící skupina měla lepší fyzickou kondici po operaci, ovšem stav kognice byl stejný v obou skupinách. Předoperační cvičení zahrnovalo cvičení dýchacích svalů, aerobik, odporové cviky a strečink.³⁸ Chybějí velké studie, které by prokázaly dobré pooperační výsledky u pacientů se speciálním cvičebním režimem před srdeční operací. Také není jasná doba, kterou by měli pacienti cvičit ke zlepšení jejich předoperační kondice. Důležitou roli v pooperační adaptaci a zvýšení kondice hraje rehabilitace po výkonu. Denní odporový a balanční trénink u pacientů po chirurgické revaskularizaci vedl ke zlepšení fyzické křehkosti v porovnání s konvenční rehabilitací po operaci srdce.³⁹

Snaha o farmakologickou léčbu cílí hlavně na přidružené syndromy, jako je sarkopenie a osteoporóza. Byl zkoumán efekt suplementace vitamínu D₃ na úroveň křehkosti u pacientů se srdečním selháním. Podávání vysokých dávek vitamínu D₃ bylo bez statisticky významného efektu.⁴⁰ Podávání testosteronu u starých mužů mělo pozitivní efekt na množství svalů v horní části těla, nemělo však žádný vliv na výkonnost pacienta.⁴¹ Co se týče dietních opatření, suplementace proteinů neměla statisticky významný vliv na zlepšení fyzické zdatnosti s výjimkou sedacího testu.⁴² Systematický přehled a metaanalýza čtyř velkých prospektivních studií ukázala, že středomořská dieta byla spojena s výrazně nižším výskytem křehkosti dle Friedových kritérií.⁴³

Závěr

Se stále narůstajícím věkem a polymorbiditou pacientů je syndrom křehkosti aktuální téma ve vyspělých zemích. Má významné zdravotní a socioekonomické dopady na celou populaci. Dle výše uvedených výsledků má nemalé následky na průběh hospitalizace a další osud našich pacientů. Základem kvalitní a efektivní péče o stárnoucí pacienty je včasný screening a prevence vzniku syndromu křehkosti. Pro zhodnocení křehkosti u kardiochirurgických pacientů se jako nejvhodnější metoda jeví Edmonton Frail Scale, který je vyvinut pro negeriatrické specialisty a poskytuje informace ohledně závislosti pacienta na okolí, znalost zvládání běžných denních aktivit a úrovně fyzické zdatnosti. Syndromu křehkosti se dá předejít dostatečnou fyzickou aktivitou, zdravým životním stylem a pravidelným kognitivním tréninkem.

Literatura

- Bettelli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:637–646.
- Malvindi PG, Luthra S, Giritharan S, et al. Long-term survival after surgical aortic valve replacement in patients aged 80 years and over. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:671–678.
- Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734–745.
- Barnett SD, Halpin LS, Speir AM, Lefrak EA. Retrospective comparison of postoperative complications after cardiovascular surgery in patients aged 80 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1908–1910.
- Abdullahi YS, Salmasi MY, Moscarelli M, et al. The Use of Frailty Scoring to Predict Early Physical Activity Levels After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2021;111:36–43.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–M156.
- Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011;27:1–15.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489–495.
- Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991;1:263–276.
- Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 1994;150:899–913.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr* 1997;127:990S–991S.
- Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract* 2017;32:30–39.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31.
- Shibasaki I, Ouchi M, Fukuda T, et al. Effect of sarcopenia on hospital stay from post cardiac surgery to discharge. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;39:101003.
- Carey JJ, Chih-Hsing Wu P, Bergin D. Risk assessment tools for osteoporosis and fractures in 2022. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022;36:101775.
- Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine* 2021;88:105135.
- Rabelo LG, Bjornsdottir A, Jonsdottir AB, et al. Frailty assessment tools and associated postoperative outcomes in older patients undergoing elective surgery: A prospective pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2023;67:150–158.
- Parker SG, McCue P, Phelps K, et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing* 2017;47:149–155.
- Pulok MH, Theou O, van der Valk AM, Rockwood K. The role of illness acuity on the association between frailty and mortality in emergency department patients referred to internal medicine. *Age Ageing* 2020;49:1071–1079.
- Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr* 2020;20:393.
- Clegg A, Young J. The frailty syndrome. *Clin Med (Lond)* 2011;11:72–75.
- Amabili P, Wozolek A, Noirot I, et al. The Edmonton Frail Scale Improves the Prediction of 30-Day Mortality in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:945–952.
- Lal S, Gray A, Kim E, et al. Frailty in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery Increases Hospital Stay and 12-Month Readmission Rate. *Heart Lung Circ* 2020;29:1187–1194.
- Subramaniam S, Aalberg JJ, Soriano RP, Divino CM. New 5-Factor Modified Frailty Index Using American College of Surgeons NSQIP Data. *J Am Coll Surg* 2018;226:173–81.e8.
- Khalafallah AM, Huq S, Jimenez AE, et al. The 5-factor modified frailty index: an effective predictor of mortality in brain tumor patients. *J Neurosurg* 2020;135:78–86.
- Blackwood J, Karczewski H, Huang MH, Pfalzer L. Katz activities of daily living disability in older cancer survivors by age, stage, and cancer type. *J Cancer Surviv* 2020;14:769–778.
- Lee DH, Buth KJ, Martin B-J, et al. Frail Patients Are at Increased Risk for Mortality and Prolonged Institutional Care After Cardiac Surgery. *Circulation* 2010;121:973–978.
- Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668–1676.
- Sun LY, Jabagi H, Fang J, Lee DS. Comparison of Multidimensional Frailty Instruments for Estimation of Long-term Patient-Centered Outcomes After Cardiac Surgery. *JAMA Network Open* 2022;5:e2230959.
- Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:689–700.

31. Ram E, Peled Y, Miller TB, et al. Frailty and clinical outcomes following aortic valve replacement. *J Cardiac Surg* 2022;37:3036–3043.
32. Hiraoka A, Saito K, Chikazawa G, et al. Modified predictive score based on frailty for mid-term outcomes in open total aortic arch surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:42–47.
33. Brown CHt, Max L, LaFlam A, et al. The Association Between Preoperative Frailty and Postoperative Delirium After Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 2016;123:430–435.
34. Partridge JSL, Harari D, Dhesei JK. Frailty in the older surgical patient: a review. *Age Ageing* 2012;41:142–147.
35. Dent E, Martin FC, Bergman H, et al. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* 2019;394:1376–1386.
36. Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, et al. Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial. *PLoS One* 2015;10:e0116256.
37. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, et al. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatrics* 2015;15:154.
38. Zheng YT, Zhang JX. Preoperative exercise and recovery after cardiac surgery: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:2.
39. Busch JC, Lillou D, Wittig G, et al. Resistance and Balance Training Improves Functional Capacity in Very Old Participants Attending Cardiac Rehabilitation After Coronary Bypass Surgery. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2270–2276.
40. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, et al. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:84–90.
41. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, et al. Effects of Testosterone and Progressive Resistance Exercise in Healthy, Highly Functioning Older Men With Low-Normal Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1891–1900.
42. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:740–747.
43. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Walters K. Adherence to Mediterranean Diet Reduces Incident Frailty Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:783–788.

Neurokardiologie obecná a klinická

(General and clinical neurocardiology)

Jan Galuszka

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 2. 2023

Přijat: 3. 3. 2023

Dostupný online: 26. 7. 2023

Klíčová slova:

Autonomní nervový systém

Neurokardiologie obecná a klinická

Neuromodulace

Neuronální hierarchie

Keywords:

Autonomic nervous system

Basic and clinical neurocardiology

Neuromodulation

Neuronal hierarchy

SOUHRN

Článek stručně shrnuje klíčové publikace neurokardiologie v zahraničním i domácím písemnictví v posledních čtyřiceti letech, zabývá se definicí pojmu, vymezením neurokardiologie obecné a klinické. Zdůrazňuje práci průkopníků neurokardiologie Johna Andrewa Armoura a Jeffreyho Laurence Ardella, význam autonomního nervového systému v hierarchickém řízení srdeční činnosti, koncept funkčního srdečního mozku. Závěrem připomíná významné dokumenty translační a klinické neurokardiologie, projekt SPARC a potenciál neuromodulační terapie v praxi.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

The article briefly summarizes the key publications of neurocardiology in foreign and domestic literature in the last forty years, deals with the definition of the term, the definition of general and clinical neurocardiology. It highlights the work of the pioneers of neurocardiology, John Andrew Armour and Jeffrey Laurence Ardell, the importance of the autonomic nervous system in the hierarchical control of cardiac activity. Finally, it recalls important documents of translational and clinical neurocardiology, the SPARC project and the potential of neuromodulation therapy in practice.

Zadáme-li do internetového vyhledávače českou formu termínu neurocardiology, zobrazí se nám odkazy spojené s aktivitami pana profesora Petra Widimského a paní profesorky Ivany Štětkařové zaměřenými na propagaci koncepce mezioborové spolupráce kardiologů a neurologů, především v péči o nemocné s akutními cévními mozkovými příhodami, jež byly v posledních letech zaměřeny na internisty, kardiology, neurology. Prvním odkazem je článek z roku 2015 ve *Vnitřním lékařství* s názvem Neurokardiologie nebo kardioneurologie – nová specializace budoucnosti?¹ Dalším je zápis ze schůze Výboru ČKS z 24. 9. 2019² s návrhem pana profesora Widimského vytvořit pracovní skupinu ČKS s názvem Neurokardiologie, třetím odkazem je Sborník abstrakt z 33. českého a slovenského neurologického sjezdu v roce 2019³ s abstraktem vyzvané přednášky pana profesora Widimského s názvem Kardioneurologie či neurokardiologie – budou se naše obory sblížovat? V roce 2021 pak byla vydána monografie Neurokardiologie,⁴ třisetstránková publikace z pera pana profesora Widimského a paní profesorky Štětkařové společně s širokým autorským kolektivem z Prahy, Hradce Králové, Brna, Jihlavy, ale i Berlína a Martina. Jedinečnost

této publikace shrnují v předmluvě knihy profesori Salim Yusuf a Leo Nelson Hopkins, detailně pak v recenzi na stránkách *České a slovenské neurologie a neurochirurgie* pan profesor Pavel Kalvach.⁵ Z toho důvodu není cílem tohoto příspěvku dále popisovat již napsané, ale připojit pár retrospektivních poznámek, jež navazují na historický přehled vybraných historických pramenů, shrnutý v tabulce počáteční kapitoly monografie.⁴ Přestože se v případě neurokardiologie nejedná o nový termín, možná nejednoho čtenáře napadne, co vlastně tento výraz znamená. Po stránce jazykové vyjadřuje předpona neuro- nervové řízení cílového orgánu či ústrojí, kdy pomocí služby Google snadno nalezneme obdobná spojení, jako například neurogastroenterology, neurourology, neuropsychiatry, neuro-ophthalmology, neuro-otology či neurotology, neuroimmunology. Analogicky pak neurokardiologie představuje „neurologii myokardu a oběhového systému“. Situaci v zásadě vystihuje třicet let starý článek The Neurocardiology of Arrhythmia and Sudden Cardiac Death, kde autoři kazuisticky demonstrují limity řešení klinického problému, pokud chybí mezioborový náhled, a uvádějí, že neurokardiologie zkoumá interakce

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Galuszka, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, e-mail: jan.galuszka@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.016

mezi mozkem a srdcem, které se obvykle nevyučují v rámci specializační přípravy obou oborů, kdy neurologie tradičně hodnotí mozek a nervový systém a kardiologie pak cílový orgán myokard.⁶ Na straně výzkumné se jedná o kombinaci oborů neurovědy a kardiovaskulární fyziologie, na straně klinické o kombinaci neurologie a kardiologie.⁷ S ohledem na skutečnost, že se množství poznatků a literárních odkazů v této oblasti v posledních desetiletích významně rozšířilo, je namístě malé ohlédnutí.

Zatímco se u nás neurokardiologie v průběhu let od roku 2015 postupně představila na půdě výše uvedených zainteresovaných odborných společností, při pohledu za hranice zjistíme například, že v Bělehradu probíhala každoročně od roku 2009 sympozia Neurocard, přerušena až nástupem covidové pandemie, avšak počátky neurokardiologie nalezneme již na přelomu semdesátých a osmdesátých let minulého století, jak uvádí i řada odkazů ve zmíněné české monografii.⁴ Počet časopiseckých sdělení po takřka půl století s přesahem do období před nástupem internetu lze obtížně kompletovat, když se prioritní použití termínu připisuje Stuartu Wolfovi již v roce 1967.⁷ Pokud se však zaměříme na monografie, je situace přehlednější, a navíc lze v monografiích nalézt souhrny odborných článků, které byly v předcházejícím období publikovány na stránkách široké škály odborných periodik. V roce 1984 vydalo nakladatelství W. B. Saunders v rámci řady Major Problems in Neurology Series čtyřsetstránkový titul britských a novozélandských autorů Johnsona, Lambieho a Spaldinga s názvem *Neurocardiology: The Relationships Between Dysfunction in the Nervous and Cardiovascular Systems*.⁸ Úvodní část knihy se věnuje nervové kontrole kardiovaskulárního systému za fyziologických okolností i patologických stavů, pojednává o úloze chemoreceptorů, baroreceptorů, působení cirkulujících neurotransmiterů a vazomotorických systémů, hodnocení poruch sympatického a parasympatického systému, rozebírá problematiku ortostatické hypotenze a autonomního selhání. Druhá část knihy je věnována působení nervového systému na kardiovaskulární a závěrečná třetí část vlivu kardiovaskulárního na nervový systém, jež zahrnuje například fyziologii mozkové cirkulace, problematiku cévní mozkové příhody a cévního postižení míchy, migrény, systémových onemocnění pojiva.⁹ O čtyři roky později vyšla publikace belgických autorů *Neurocardiology* z roku 1988, kardiologa H. E. Kulbertuse a neurologa G. Francka.¹⁰ Úvodní část knihy je věnována neuroanatomii, následující část se zabývá neurofyziologickým pohledem na neurokardiální interakce s důrazem na úlohu nervového systému v řízení oběhové homeostázy, jakož i při onemocněních srdce a krevního oběhu, včetně náhlé smrti. Samostatné části knihy jsou věnovány látkám chemické povahy podílejícím se na řízení krevního oběhu, působení stresu a vztahu mezi spánkem a kardiovaskulárním systémem, problematice spánkové apnoe. V roce 1999 vyšla kniha *Clinical Neurocardiology* amerických autorů Caplana, Hursta a Chimowitza.¹¹ Jednalo se o výsledek spolupráce kardiologa (J. W. Hurst) s neurology (L. R. Caplan, M. I. Chimowitz) se zaměřením jednotlivých kapitol na srdeční zástavu a hypoxicko-ischemické inzulty CNS, mozkové embolizace, encefalopatie a neurologické účinky léků užívaných v léčbě kardiologických pacientů, neurologické komplikace kardiologických výkonů, neurologické komplikace kardiologických intervencí nechirurgické povahy. Samostatná kapitola byla věnována incidenci, prognóze a léčbě asymptomatické koronární nemoci u pacientů se

stenózou karotických tepen, závěrečná kapitola je věnována kardiálním a kardiovaskulárním projevům u nemocných s onemocněním nervové soustavy.

Z plejády autorů publikujících v oblasti neurokardiologie v posledních desetiletích je vhodné zdůraznit profesory Johna Andrewa Armoura, působícího v minulosti na Univerzitě v Montrealu a na Dalhousie University v Halifaxu, a Jeffreyho Laurence Ardella, v současné době ředitele Neurokardiologického výzkumného centra excelence na Kalifornské univerzitě v Los Angeles (UCLA), kteří v roce 1994 společně redigovali knihu *Neurocardiology*,¹² s následnou reedicí v roce 2004 pod názvem *Basic and Clinical Neurocardiology*.¹³ Zmíněná autorská dvojice společně s kolektivem pětadvaceti spolupracovníků, mezi nimiž je i Magda Horackova z Dalhousie University, rozdělila uvedenou problematiku systematicky na část základní – obecnou a část speciální – klinickou. Nalezneme zde kapitoly věnované elektrofyziologickým vlastnostem vnitřních srdečních neuronů, navazujícím interakcím mezi srdečními neurony a myocyty, poznatkům o srdečních senzoryckých neuronech. Významná část knihy je zaměřena na regulaci srdeční činnosti na úrovni nitrohrudních ganglií, integrace s kontrolou na úrovni míchy a centrálního nervového systému, úlohu srdečních reflexů a autonomního nervového systému; systematicky je prezentováno hierarchické řízení srdeční činnosti, propojení aferentních, centrálních a eferentních autonomních neuronů a systém zpětných vazeb. Zvláštní pozornost je věnována procesu remodelace kardiomyocytů. Autoři prezentují srdeční onemocnění jako mnohostranný systém interakcí neurohumorálních vlivů s kardiomyocyty a strukturálními elementy. V klinické části publikace je kapitola věnovaná stárnutí myokardu, bolesti, srdeční ischemii a infarktu myokardu, nervové modulaci elektrických vlastností myokardu, sympatickému nervovému systému a srdečnímu selhání, hypertenzi, psychologickým aspektem nemoci. Závěr knihy pak shrnuje význam srdeční neuronální hierarchie u nemocí myokardu.

V rámci třístupňové hierarchie anatomické a funkční organizace srdeční neuronální sítě profesor Armour rozvíjel již od devadesátých let dvacátého století koncepci tzv. funkčního srdečního mozku, kterou prezentoval v řadě publikačních výstupů, například v roce 2007 v *Cleveland Clinic Journal of Medicine*.¹⁴ Na základě evidence, že srdce má vlastní neuronové sítě, jež fungují nejen ve spolupráci s centrálním nervovým systémem, ale i nezávisle na něm a s vlastními paměťovými schopnostmi, které dokáží zpracovávat vstupní informace a nezávisle reagovat, označuje tento srdeční mozek jako klíčovou orgánovou složku, která na základě zpracování mnohočetných vstupů dokáže úpravou srdečních parametrů stah od stahu zajistit stabilní krevní oběh na základě koordinace mezi centrálním nervovým systémem a regionálními elektrickými a mechanickými proměnnými.

Výjimečnost uvedené autorské dvojice, publikující v oblasti neurokardiologie již přes čtyřicet let, spočívá v tom, že jsou zárukou kontinuity. Oba začali publikovat na téma interakcí nervového systému a myokardu v rámci spolupráce s laboratoří doktora Waltera C. Randalla na Univerzitě v Loyole a jejich spolupráce pokračovala i po jeho smrti v roce 1993. Lze říci, že Ardell s Armoura zasadili neurokardiologickou problematiku do rámce majícího oporu v konzistentním teoretickém základu a jednoznačně zdůraznili význam autonomního nervového systému v rámci hierarchického řízení krevního oběhu.

Jestliže reedice Ardellovy a Armouroy knihy v 2004 shrnula vývoj poznání za deset let od prvního vydání, stojí za pozornost nepochybně i dva články v *Journal of Physiology*^{15,16} z roku 2016. V prvním článku Ardell s Armourem a spolupracovníky představují translační neurokardiologii se zaměřením na strukturální a funkční organizaci autonomní kontroly srdeční činnosti za normálních podmínek, adaptaci systému v průběhu nemoci a principy využití těchto poznatků k terapeutickým postupům ovlivňujícím autonomní regulaci krevního oběhu. Druhý dokument je zaměřený na klinickou neurokardiologii a představuje konsenzuální text 18 specializovaných pracovišť v USA, Evropě a Austrálii shrnující možnosti léčebných intervencí v oblasti neurokardiologie, založených na poznatcích neurověd. Třiačtyřicetistránkový text začíná teoretickým úvodem se základními poznatky z neuroanatomie, vyšetřování autonomního nervového systému, patofyziologie srdeční a neuronální remodelace při různých chorobných stavech, vyšetřování autonomního nervového systému a jeho využití k rizikové stratifikaci nemocných. Závěrem dokumentu jsou přehledně uvedeny specifické intervence u srdečního selhání, poruch srdečního rytmu a dalších kardiopulmonálních patologických stavů. Výčet těchto postupů zahrnuje techniku sympatické denervace srdce, blokády ganglion stellatum a hrudní epidurální anestezie, stimulaci bloudivého nervu, stimulaci míchy, ablaci gangliových plexů a Marshallovy žíly, probírá problematiku renální denervace, ovlivnění obstrukční spánkové apnoe, ale také například i aerobní cvičení, holistické intervence a meditace. Autorský kolektiv tvoří vedle vedoucích osobností Centra pro srdeční arytmiu a Výzkumného neurokardiologického centra excelence UCLA v čele s Kalyanem Shivkumarem mimo jiné i řada dalších renomovaných kardiologů, jako například Michael J. Joyner, Peter J. Schwartz, Douglas P. Zipes nebo loňský laureát Libenského medaile ČKS a doctor honoris causa Masarykovy univerzity profesor Virend Kristen Somers. Tento text zdůrazňuje terapeutické možnosti jednotlivých srdečních onemocnění vycházející z propojení srdečního substrátu s neurohumorálními regulačními mechanismy – tzv. neuromodulační terapií. Realizace těchto aktivit je názorným příkladem využití translační medicíny, jež ve Spojených státech vychází do značné míry z výzkumu v rámci programu SPARC (Stimulating Peripheral Activity for Relieving Conditions). Jedná se o projekt vycházející ze základního výzkumu na úrovni animálních modelů zaměřený na vývoj technologií, počítačového modelování a využití přístrojů určených k modulaci elektrické aktivity nervu vagu a dalších nervů ovlivňujících funkci různých cílových orgánů za účelem zlepšení jejich funkce. Tyto postupy představují tzv. bioelektronickou medicínu. Jedná se nepochybně o perspektivní a dynamický způsob terapie, který se vyvíjí s cílem nalézt odpověď na otázky, jaký je optimální způsob vagové stimulace, nalézt stimulační parametry, jež umožní preferenční stimulaci eferentních vláken, optimální uspořádání klinických studií, sledování dlouhodobého efektu a potenciálních nežádoucích účinků intervenčních postupů, efekt léčby obstrukční spánkové apnoe na komorbiditu, jak objektivizovat účinnost holistických intervencí a životního stylu.¹⁷

Výše zmíněná česká monografie Neurokardiologie⁴ je důkazem toho, že aniž bychom v minulosti tento termín

používali, v praxi je řada zmíněných postupů neuromodulace dostupná i v naší republice. Přejme si, aby se panu profesorovi Widimskému podařilo prosadit zamýšlený projekt endovaskulárních neurointervencí akutních ischemických iktů stejně úspěšně, jako tomu bylo v případě implementace jeho zkušeností ze Zwolle v oblasti koronárních intervencí, ku prospěchu našich pacientů.

Zatímco se dá říci, že v oblasti klinické neurokardiologie držíme krok se světem, oblast obecné neurokardiologie si zaslouží propagaci. Třebaže neurokardiologické monografie v anglickém jazyce vycházejí již více než třicet let, v našich pregraduálních i postgraduálních učebnicích zůstávalo toto téma dlouho nedocenené. Zatímco v oblasti klinické neurokardiologie se lékaři stále ve větší míře mohou opřít o doporučené postupy odborných společností dnes již snadno dostupné i v chytrém telefonu, v oblasti základní – teoretické neurokardiologie je lékař odkázán na své integrativní znalosti v oblasti autonomního nervového systému, jeho hierarchického řízení a interakcí nervového a oběhového systému.

Literatura

1. Widimský P, Štětkařová I. Neurokardiologie nebo kardioneurologie – nová specializace budoucnosti? Vnitř Lék 2015;61:484–486.
2. Návrh na vznik nové PS ČKS Neurokardiologie“. Zápis ze schůze výboru ČKS konané dne 24. 9. 2019 v Brně. <https://www.kardio-cz.cz/zapis-ze-schuze-vyboru-cks-konane-dne-24-9-2019-v-brne-974/>
3. Widimský P. Kardioneurologie či neurokardiologie – budou se naše obory sblížovat? 33. český a slovenský sjezd neurologický Praha, 27.–30. 11. 2019 Sborník abstrakt. Česk Slov Neurol N 2019;82/115(Suppl 2):257.
4. Widimský P, Štětkařová I, a kol. Neurokardiologie. Praha: Maxdorf, 2021:312.
5. Kalvach P. Recenze monografie P. Widimský, I. Štětkařová a kol. Neurokardiologie. Praha: Maxdorf, 2021, Česk Slov Neurol N 2021;84/117(2):218.
6. Davis AM, Natelson BH. Brain-heart interactions. The neurocardiology of arrhythmia and sudden cardiac death. Tex Heart Inst J 1993;20:158–69.
7. Aubert AE, Ramaekers D. Neurocardiology: the benefits of irregularity. The basics of methodology, physiology and current clinical applications. Acta Cardiol 1999;54:107–120.
8. Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK. Neurocardiology: The Interrelationships Between Dysfunction in the Nervous and Cardiovascular Systems (Major Problems in Neurology Series Volume 13). Philadelphia: W.B.Saunders, 1984:408.
9. Bannister R. Neurocardiology. The interrelationship between Dysfunction Nervous Cardiovascular System (MPN Vol.13.). Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1985;48:394–495.
10. Kulbertus HE, Franck G. Neurocardiology. Futura Publishing Company, Inc. Mount Kisco, N.Y., 1988:364.
11. Caplan LR, Hurst JW, Chimowitz MI. Clinical Neurocardiology: Fundamentals and Clinical Cardiology. Taylor & Francis Informa Healthcare 1999: 520.
12. Armour JA, Ardell JL. Neurocardiology. Oxford University Press, New York, 1994:443.
13. Armour JA, Ardell JL Basic and Clinical Neurocardiology. Oxford University Press 2004:463.
14. Armour JA. The little brain on the heart. Cleve Clin J Med 2007;74(Suppl 1):S48–S51.
15. Ardell JL, Andersen MC, Armour JA, et al. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. J Physiol 2016;594:3877–3909.
16. Shivkumar K, Ajjola OA, Anand I, et al. Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics. J Physiol 2016;594:3911–3954.
17. <https://commonfund.nih.gov/sparc/resources>

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Prohlášení o konsenzu expertů o stimulaci srdečního převodního systému v klinické praxi, vypracované pro Evropskou asociaci srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association, EHRA): znění dokumentu podpořily Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS) a Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS).

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Haran Burri¹, Marek Jastrzebski², Oscar Cano^{3,4}, Karol Čurila⁵, Jan de Pooter⁶, Weijian Huang⁷, Carsten Israel⁸, Jacqueline Joza⁹, Jorge Romero¹⁰, Kevin Vernooy¹¹, Pugazhendhi Vijayaraman¹², Zachary Whinnett¹³, a Francesco Zanon¹⁴

¹ Cardiac Pacing Unit, Cardiology Department, University Hospital of Geneva, Rue Gabrielle Perret Gentil 4, 1211 Geneva 14, Švýcarsko; ² First Department of Cardiology and Electrophysiology and Arterial Hypertension, Jagiellonian University, Kopernika 17, 31-501 Krakow, Polsko; ³ Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Avinguda de Fernando Abril Martorell 106, 46026 Valencia, Španělsko; ⁴ Centro de Investigaciones Biomédicas en RED en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Av. Monforte de Lemos, 3-5 Pabellón 11, Planta 0 28029 Madrid, Španělsko; ⁵ Cardiocenter, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital, Královské Vinohrady, Ruská 87, 100 00 Praha 10, Česká republika; ⁶ Heart Centre, University Hospital Ghent, Corneel Heymanslaan 10, 9000 Gent, Belgie; ⁷ The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Nanbaixiang, Wenzhou 325000, Čína; ⁸ Bethel-Clinic, Burgsteig 13, 33617 Bielefeld, Německo; ⁹ Department of Medicine, McGill University Health Center, 1001 Decarie Boulevard, H4A 3J1 Montreal (Quebec), Kanada; ¹⁰ Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, Boston, MA 02115, USA; ¹¹ Department of Cardiology, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht University Medical Center, Universiteitssingel 50, 6229 Maastricht, Nizozemsko; ¹² Geisinger Wyoming Valley Medical Center, 1000 East Mountain Blvd., Wilkes-Barre, PA 18711, USA; ¹³ National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Guy Scadding Building, Dovehouse St, London SW3 6LY, Velká Británie; a ¹⁴ Arrhythmia and Electrophysiology Unit, Santa Maria della Misericordia General Hospital, Viale Tre Martiri 140, 45100 Rovigo, Itálie

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.061

Doc. MUDr. Karol Čurila, PhD., FESC, je spoluautorem originálního textu.

Tento článek prosím citujte takto: Táborský M, Čurila K, Fedorco M, et al. Prohlášení o konsenzu expertů o stimulaci srdečního převodního systému v klinické praxi, vypracované pro Evropskou asociaci srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association, EHRA): znění dokumentu podpořily Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS) a Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2023;65:656–687.

Miloš Táborský^a, Karol Čurila^b, Marián Fedorco^a, Josef Kautzner^c, Alan Bulava^d, Patrik Jarkovský^e, Rostislav Polášek^f, Miroslav Novák^g, Vít Gloger^h, Milan Kozák^{ch}, Štěpán Havránekⁱ, Vlastimil Vančura^j, Alexandr Schee^k, Milena Kubíčková^l

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

^b Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

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

^d Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a. s., a Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích, České Budějovice

^e Oddělení kardiologie, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice, Praha

^f Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, Liberec

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

^h Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín

^{ch} Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno

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

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

^k Kardiocentrum, Nemocnice v Karlových Varech, Karlovy Vary

^l 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

Tento přeložený reprint je publikován Českou kardiologickou společností a tvořen textem přeloženým Českou kardiologickou společností z textu EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) původně publikovaného v angličtině v *Europace* (2023) 25, 1208–1236. <https://doi.org/10.1093/europace/euad043> („časopise“) vydavatelstvím Oxford University Press v zastoupení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

European Heart Journal © The European Society of Cardiology 2023

Všechna práva vyhrazena; žádná část publikace nesmí být reprodukována, uchovávána v systému pro uchování a vyhledávání dat či přenášena v jakékoliv formě, elektronicky, mechanicky, kopírováním, nahráváním či jiným způsobem bez předchozího písemného svolení vydavatele.

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

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

Zmínka o obchodních názvech, komerčních výrobcích nebo organizacích a zahrnutí inzerátů do reprintu neznámá 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: 9. 7. 2023

Přijat: 25. 7. 2023

Dostupný online: 8. 8. 2023

Klíčová slova:

Implantace elektrod

Stimulace Hisova svazku

Stimulace oblasti levého Tawarova raménka

Stimulace srdečního převodního systému

Keywords:

Conduction system pacing

Device implantation

His bundle pacing

Left bundle branch area pacing

SOUHRN

Stimulace srdečního převodního systému (conduction system pacing, CSP) se „vynořila“ jako fyziologičtější alternativa stimulace pravé komory a ve vybraných případech se používá i pro srdeční resynchronizační terapii. Stimulace Hisova svazku byla zavedena před více než dvěma desítkami let a v posledních pěti letech se začala používat ve větší míře poté, co se na trhu objevilo instrumentarium usnadňující implantaci elektrod. Stimulace oblasti levého Tawarova raménka je novější strategií, která získává vzhledem k větší cílové oblasti a vynikajícím elektrickým parametrům rychle oblibu. Nicméně stejně jako v případě jakékoli intervence je předpokladem bezpečné a účinné léčby její správné provádění. Cílem tohoto dokumentu je standardizovat způsob provádění daného výkonu a nabídnout jistý rámcový přehled lékařům, kteří by rádi implantovali elektrody pro CSP, případně kteří si přejí zdokonalit svoji techniku implantace.

ABSTRACT

Conduction system pacing (CSP) has emerged as a more physiological alternative to right ventricular pacing and is also being used in selected cases for cardiac resynchronization therapy. His bundle pacing was first introduced over two decades ago and its use has risen over the last five years with the advent of tools which have facilitated implantation. Left bundle branch area pacing is more recent but its adoption is growing fast due to a wider target area and excellent electrical parameters. Nevertheless, as with any intervention, proper technique is a prerequisite for safe and effective delivery of therapy. This document aims to standardize the procedure and to provide a framework for physicians who wish to start CSP implantation, or who wish to improve their technique.

Úvod

Počty implantací elektrod pro stimulaci srdečního převodního systému (conduction system pacing, CSP) se v poslední době dramaticky zvýšily a na pracovištích terciární péče po celé Evropě se samotný výkon stává běžnou záležitostí. Údajů o účinnosti a bezpečnosti CSP rychle přibývá a stimulace Hisova svazku (His bundle pacing, HBP) se stala nedílnou součástí doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC) pro léčbu supraventrikulárních arytmí z roku 2019¹ i doporučených postupů ESC pro stimulaci z roku 2021.² Lékaři, kteří začali jako první provádět HBP a stimulaci oblasti levého Tawarova raménka (left bundle branch area pacing, LBBAP), již publikovali řadu článků na téma implantace elektrod pro CSP, v současnosti však neexistuje shoda ohledně techniky implantace a potvrzení uchvácení tkáně převodního systému.

Podobně jako v případě konsenzuálního dokumentu a praktického průvodce Evropské asociace srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association, EHRA) po implantaci standardního kardiostimulátoru a implantabilního kardioverteru-defibrilátoru³ je cílem i tohoto dokumentu nabídnout poznatky pro optimální techniku implantace vybavení pro CSP na základě publikovaných důkazů a konsenzu expertů ve snaze standardizovat tento výkon, zvýšit jeho úspěšnost, předcházet komplikacím a koneckonců i zlepšit výsledný stav pacientů. Programování přístrojů a dalšího vybavení pro CSP se věnuje jiný text.⁴⁻⁶

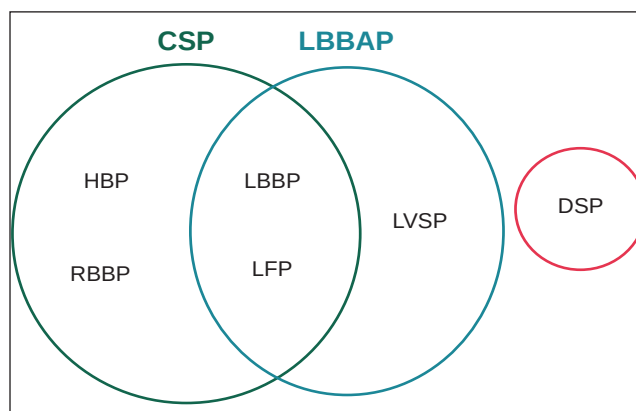
Jednotlivá doporučení se zakládají na síle důkazů a konsenzus byl dosažen hlasováním se souhlasem minimálně 80 % přispívajících autorů – z nichž všichni mají za sebou roky praktických zkušeností s implantací vybavení pro CSP.

Definice

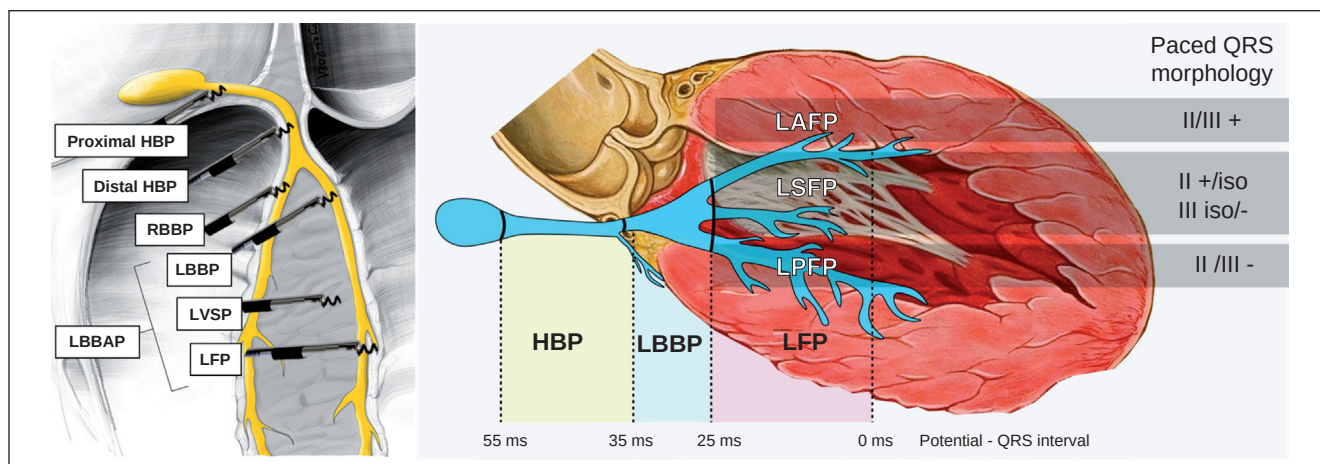
Při CSP dochází k přímé aktivaci srdečního převodního systému stimulačním impulsem. Ke stimulaci dochází na

úrovni Hisova svazku, kmene levého Tawarova raménka či jeho dalšího větvení, včetně distálních Purkyňových vláken.

Úroveň, na které dochází ke stimulaci převodního systému, lze určit podle anatomické pozice stimulační elektrody, morfologie stimulovaného komplexu QRS a časového intervalu mezi signálem ze stimulovaného místa a komplexem QRS (obr. 1). Je třeba mít na paměti, že tyto parametry mají své limity. Skiaskopické stanovení anatomické pozice může být nepřesné, morfologie stimulovaného komplexu QRS může být ovlivněna myokardiálním substrátem, potenciály srdečního převodního systému mohou být obtížně zobrazitelné nebo interval mezi elektrofyziologickým signálem z elektrody a komplexem QRS může být prodlouže-



Obr. 2 – Přehled různých oblastí CSP a přidružených forem stimulace. CSP (conduction system pacing) = stimulace srdečního převodního systému; DSP (deep septal pacing) = stimulace hluboko v tkáni septa; HBP (His bundle pacing) = stimulace Hisova svazku; LBBAP (left bundle branch area pacing) = stimulace oblasti levého Tawarova raménka; LBPP (left bundle branch pacing) = stimulace levého Tawarova raménka; LFP (left fascicular pacing) = stimulace fasciкул levého Tawarova raménka; LVSP (left ventricular septal pacing) = stimulace levokomorového septa; RBBP (right bundle branch pacing) = stimulace pravého Tawarova raménka.



Obr. 1 – Typy stimulace srdečního převodního systému. K určení úrovně CSP se používají anatomická pozice stimulační elektrody, časový interval mezi potenciálem a komplexem QRS (pokud je vizualizovatelný) a morfologie stimulovaného komplexu QRS ve svodech II a III. RBBP a LVSP nejsou na obrázku vpravo označeny. HBP (His bundle pacing) = stimulace Hisova svazku; iso = isoelektrický; LAFP (left anterior fascicle pacing) = stimulace levého předního fasciklu; LBBAP (left bundle branch area pacing) = stimulace oblasti levého Tawarova raménka; LBPP (left bundle branch pacing) = stimulace levého Tawarova raménka; LFP (left fascicular pacing) = stimulace fasciкул levého Tawarova raménka; LPFP (left posterior fascicle pacing) = stimulace levého zadního fasciklu; LSFP (left septal fascicle pacing) = stimulace levého septálního fasciklu; LVSP (left ventricular septal pacing) = stimulace levokomorového septa; RBBP (right bundle branch pacing) = stimulace pravého Tawarova raménka. Upraveno se svolením Filipa Plesingera a přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY 4.0, z publikace Jastrzebski et al.⁷

ný v důsledku snížené rychlosti převodu vzruchu v postiženém systému Hisův svazek–Purkyňova vlákna.

Různé typy stimulace jsou definovány níže a jejich přehled nabízí obrázek 2.

Stimulace Hisova svazku

Stimulace Hisova svazku je definována jako uchvácení atrioventrikulárního svazku s přímou aktivací všech jeho vláken. Tato část srdečního převodního systému je proximálně vymezena distálním atrioventrikulárním uzlem a distálně rozdělením Hisova svazku na pravé Tawarovo raménko (right bundle branch, RBB) a levé Tawarovo raménko (left bundle branch, LBB).

Stimulace Hisova svazku je charakterizována jednak polohou elektrody blízko vrcholu trikuspidální chlopně, a to jak na síňové, tak na komorové straně trikuspidálního anulu, jednak časovým intervalem mezi potenciálem Hisova svazku a komplexem QRS ≥ 35 ms a přítomností kritérií uchvácení převodního systému.⁸ U některých pacientů lze stimulaci distálního Hisova svazku provádět z hloubky septa.⁹

Stimulace pravého Tawarova raménka

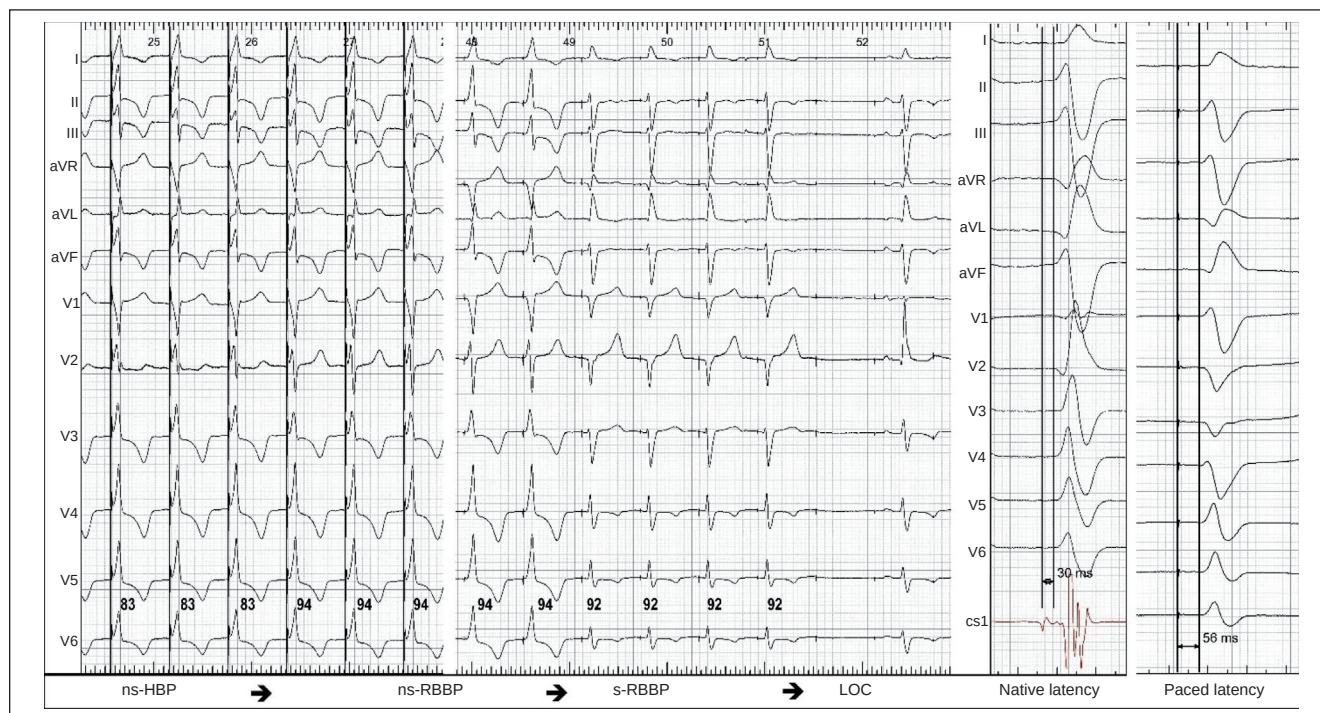
Ke stimulaci pravého Tawarova raménka (right bundle branch pacing, RBBP) často dochází, pokud se implantující lékař snaží stimulovat distální část Hisova svazku.¹⁰ Krité-

ria charakterizující RBBP jsou přehledně uvedena v tabulce 1.

Při běžném výdeji je stimulovaný komplex QRS při RBBP vždy neselektivní, širší s výraznou pseudo-delta vlnou a má delší interval od signálu Hisova svazku do vr-

Tabulka 1 – Kritéria pro RBBP

- (1) Stimulační elektroda v oblasti distálního Hisova svazku
- (2) Důkaz uchvácení srdečního převodního systému (změna morfologie komplexu QRS při testování stim. prahu nebo selektivní uchvácení převodního systému)
- (3) Stimulovaný V6RWPT > interval potenciál do V6RWPT ($\Delta > 10$ ms)
- (4) Mohou být přítomny další nálezy:
 - (a) Interval od potenciálu do počátku komplexu QRS < 35 ms
 - (b) Dvojitá změna v morfologii komplexu QRS během testování stimulačního prahu (vyžaduje různé prahové hodnoty tkání):
 - ns-HBP → ns-RBBP → RVSP → ztráta uchvácení
 - ns-HBP → ns-RBBP → s-RBBP → ztráta uchvácení
 - ns-HBP → s-HBP → s-RBBP → ztráta uchvácení
 - (c) Morfologie komplexu QRS při selektivní stimulaci $\neq$ morfologie vlastního komplexu QRS (pokud není spontánní LBBB či RBBB)
 - (d) Izoelektrický interval po stimulu > vzdálenost od potenciálu do začátku komplexu QRS (vyžaduje selektivní stimulaci)
 - (e) Δ V6RWPT ≤ 20 ms se ztrátou uchvácení srdečního převodního systému



Obr. 3 – Proximální RBBP s dvojitou tranzicí komplexu QRS během prahového testu. Doby do dosažení vrcholu kmitu R ve svodu V₆ (R-wave peak times, V6RWPT) v milisekundách jsou uvedeny čísla a přechody jsou označeny šipkami na spodní straně obrázku. Tranzice z neselektivní stimulace Hisova svazku (non-selective His bundle pacing, ns-HBP) na neselektivní stimulaci pravého Tawarova raménka (non-selective right bundle branch pacing, ns-RBBP). Prodloužení V6RWPT o 11 ms (došlo i k drobné změně v celkové morfologii komplexu QRS – viz svod V₂ – dokládající význam 12svodového EKG záznamu během stanovení stimulačního prahu CSP). Změna morfologie komplexu QRS proběhla z ns-RBBP na selektivní (s)-RBBP. Pověšimněte si změny osy komplexu QRS při ztrátě uchvácení myokardu. Pseudozkrácení V6RWPT o 2 ms souvisí se změnou morfologie R na morfologii rS ve svodu V₆. Interval od potenciálu RBB do komplexu QRS v délce 30 ms zaznamenaný v místě implantace stimulační elektrody je mnohem kratší než interval latence během s-RBBP s intervalem stimulus–komplex QRS v délce 66 ms (nezobrazeno). Podobně i interval potenciál–V6RWPT v délce 68 ms (nezobrazeno) je významně kratší než V6RWPT v délce 92 ms během s-RBBP. Morfologie komplexu QRS při s-RBBP se navíc liší od nativního komplexu QRS (nejnápadnější ve svodech V₁–V₃). LOC – ztráta uchvácení (loss of capture).

cholu vlny R ve svodu V_6 (V6R-wave peak time, V6RWPT) než při HBP, z níž může někdy vzniknout při testování stimulační prahu (viz obr. 3). Uchvácení distálního RBB pravokomorovou septální elektrodou je vzácné.¹¹

Stimulace levého Tawarova raménka

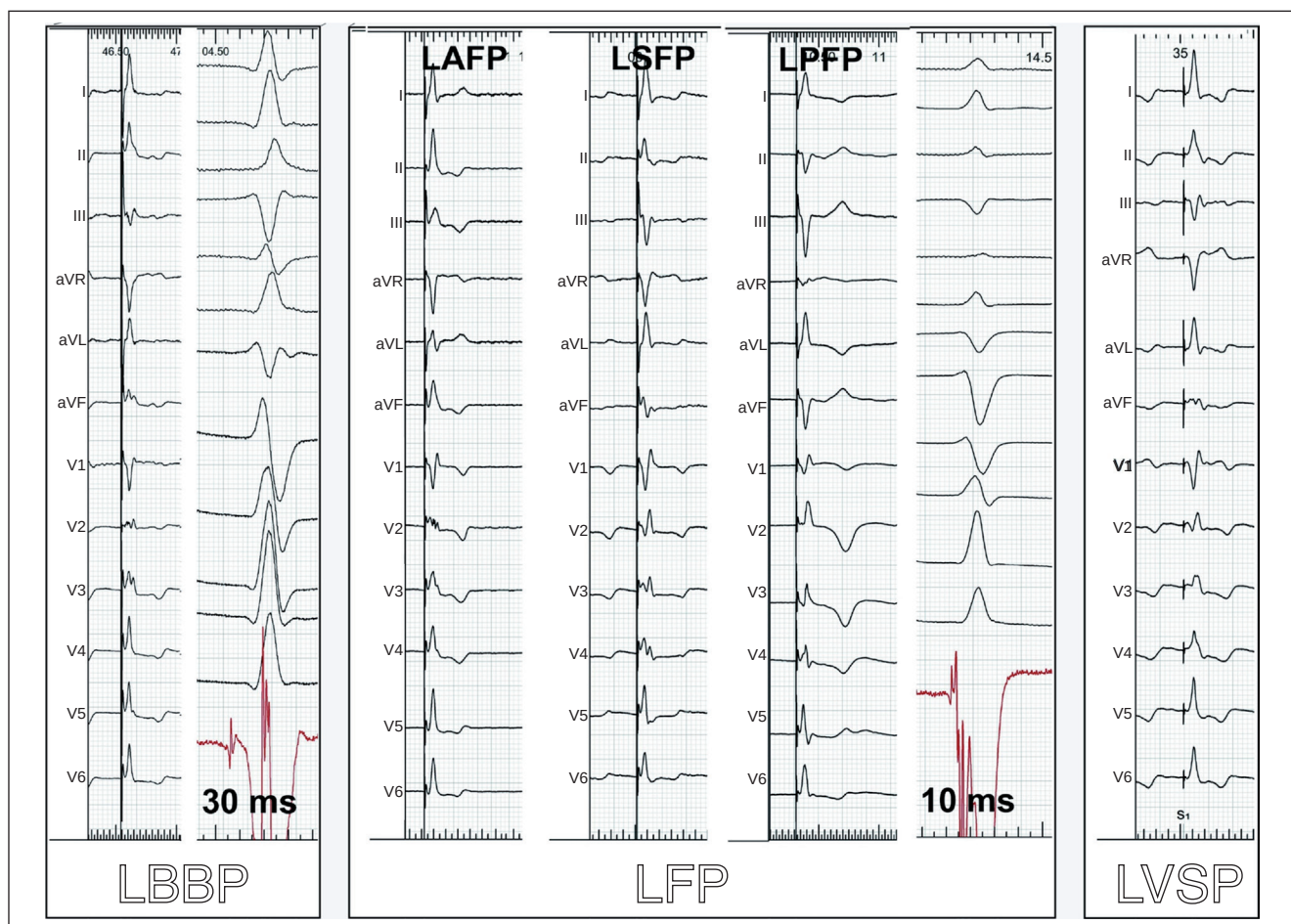
Stimulace levého Tawarova raménka (left bundle branch pacing, LBBP) je definována jako uchvácení LBB ještě před jeho větvením se současnou aktivací všech jeho fascikulů. Tato část srdečního převodního systému je vymezena proximálně větvením Hisova svazku a distálně prvním větvením kmene LBB.

Pro LBBP je charakteristické hluboké zanoření elektrody do interventrikulárního septa ~1–2 cm od potenciálu distálního Hisova svazku (neboli vrcholu trojčipé chlopně), interval mezi potenciálem LBB a komplexem QRS v rozmezí 34–25 ms, normální osa komplexu QRS a splnění kritérií pro uchvácení srdečního převodního systému (diskutováno později). V registru MELOS s údaji 2 533 pacientů s LBBAP ze 14 evropských pracovišť LBBP byla zaznamenána pouze u 9 % pacientů.⁷

Stimulace fascikulů levého Tawarova raménka

Stimulace fascikulů levého Tawarova raménka (left fascicular pacing, LFP) je definována jako uchvácení jednoho z fascikulů LBB nebo jeho terminálního větvení; tato část převodního systému je vymezena proximálně ramifikací LBB a distálně spojením Purkyňových vláken s kardiomyocyty.

Pro LFP je charakteristický krátký interval potenciál–komplex QRS (< 25 ms), často s abnormální osou stimulovaného komplexu QRS (obvykle superiorně a odlišnou od nativní osy komplexu QRS) v přítomnosti kritérií uchvácení převodního systému.⁷ Ke stimulaci fascikulů levého Tawarova raménka obvykle dochází, pokud je stimulační místo mírně distálnější od Hisova svazku (2–4 cm) než při LBBP. Nicméně i místo stimulace poměrně v blízkosti oblasti Hisova svazku může vzhledem ke značně variabilní anatomii LBB (časné větvení, vějířovitý svazek a snad i občasné příčné propojení) představovat LFP.¹² Pro LFP je charakteristické poměrně široké cílové místo implantace do mid-septa a minimální pseudo-delta vlna během neselektivní stimulace, kdy je často výsledkem velmi úzký komplex QRS. Dále lze LFP dělit na (i) stimulaci levého předního



Obr. 4 – EKG záznamy ilustrující LBBP, LFP a LVSP. Osa komplexu QRS je výsledkem uchvácení převodního systému a uchvácení okolního myokardu. Pověšněte si podobné morfologie LBBP a LFP, jež lze odlišit podle intervalu potenciál–komplex QRS (je-li přítomen) a (anatomickou) pozicí elektrody. Interval potenciál–komplex QRS zaznamenané v intrinsickém rytmu stimulační elektrodou jsou zobrazeny i pro LBBP a LFP. Rychlost posunu EKG je 25 mm/s pro stimulovaný komplex QRS a 100 mm/s pro záznam intrinsického rytmu. Zkratky jako u obrázku 1. Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY 4.0, z publikace Jastrzebski et al.⁷

fasciklu (left anterior fascicular pacing, LAFP) s pozitivním komplexem QRS ve svodech II a III, (ii) stimulaci levého midseptálního fasciklu (left mid-septal fascicular pacing, LSFP) s pozitivní/izoelektrickou polaritou komplexu QRS ve svodu II a izoelektrickou negativní polaritou komplexu QRS ve svodu III a (iii) stimulaci levého zadního fasciklu (left posterior fascicular pacing, LPFP) s negativním komplexem QRS ve svodech II a III. Převládající formou LBBAP v registru MELOS byla LFP, která byla přítomna u 69,5 % pacientů (17,2 % LAFP, 27,5 % LSFP a 24,8 % LPFP).⁷ Příklady lze nalézt na obrázku 4.

Stimulace levokomorového septa

Stimulace levokomorového septa (left ventricular septal pacing, LVSP) je definována jako uchvácení subendokardiální oblasti mezikomorového septa na jeho levé straně bez přímé stimulace srdečního převodního systému. Pro LVSP je charakteristický terminální kmit R ve svodu V_1 , pozice stimulační elektrody hluboko v septu, v bazální až midseptální oblasti, a nepřítomnost kritérií pro uchvácení převodního systému. Během LVSP může dojít k retrogradní aktivaci levostranného převodního systému i přes absenci přímého uchvácení. V registru MELOS LVSP byla zaznamenána u 21,5 % pacientů.⁷

Stimulace oblasti levého Tawarova raménka

Stimulaci oblasti levého Tawarova raménka lze definovat jako uchvácení oblasti subendokardu na levé straně mezikomorové přepážky¹³ současně s uchvácením převodního systému nebo bez něj a zahrnuje LBBP, LFP a LVSP. Tento termín vychází z pozice elektrody (v anatomickém slova smyslu) a charakteristik QRS (terminální kmit R ve svodu V_1 , i když – v některých případech – nemusí být kmit přítomen). Označení LBBAP je praktické, protože má odrážet běžný scénář, kdy od sebe nelze odlišit LBBP, LFP a LVSP, případně odlišení není jisté nebo proveditelné. Tyto situace mohou být výsledkem stejných hodnot stimulačních prahů uchvácení nebo podobné refrakterity běžné převodní tkáně a myokardu a/nebo téměř shodné s morfologií stimulo- vaného komplexu QRS při LVSP a LBBP/LFP.

Stimulace hlubokého septa

Termín stimulace hluboko v tkáni septa (deep septal pacing, DSP) se používá pro situaci, kdy je stimulační elektroda umístěna hluboko v septu, ale nezasahuje do oblasti levokomorového subendokardu. Charakteristickým znakem DSP je štihlejší stimulovaný komplex QRS než při stimulaci pravokomorového septa a bez zářezů v levostranných laterálních svodech. Stimulace hluboko v tkáni septa se odlišuje od LBBAP absencí terminálního kmitu R ve svodu V_1 a absencí známek uchvácení levostranného převodního systému.

Tento typ stimulace je často důsledkem nemožnosti zavést stimulační elektrodu hlouběji do levé strany septa; přesto to ale umožňuje rychlejší aktivaci levostranného převodního systému než RVSP. Stimulaci hluboko v tkáni septa je nutno odlišit od občasných případů LBBAP bez

terminálního kmitu R ve svodu V_1 v důsledku poměrně časně aktivace pravé komory.

Selektivní vs. neselektivní uchvácení

Termíny selektivní vs. neselektivní CSP se označuje nepřítomnost, resp. přítomnost současné aktivace komorového myokardu přiléhajícího k převodnímu systému.¹⁴

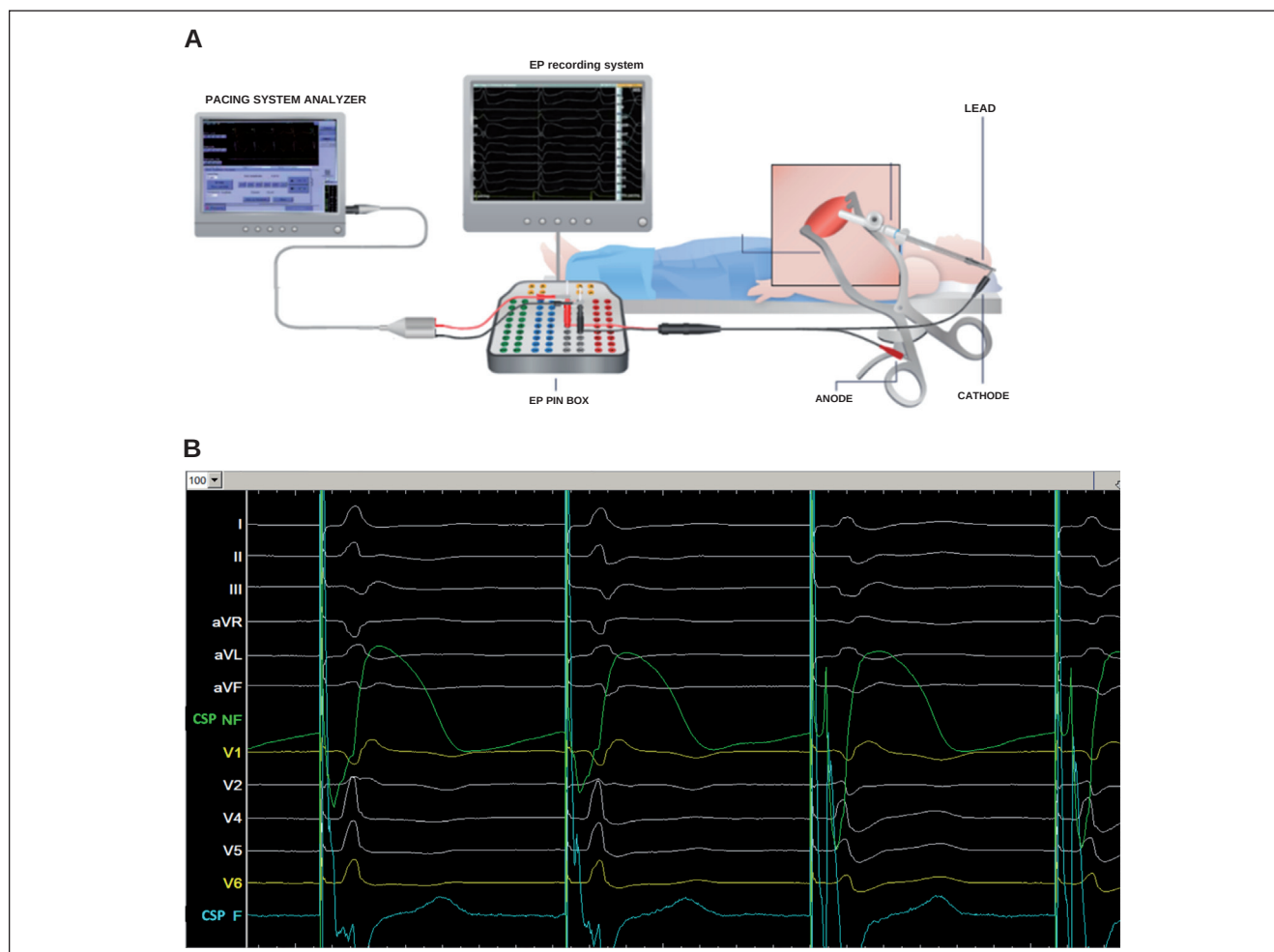
Charakteristickým rysem neselektivní (ns-) HBP je depolarizace kardiomyocytů, k níž dochází bezprostředně po stimulačním impulsu a lze ji rozpoznat podle přítomnosti pseudo-delta vlny na povrchovém EKG a/nebo lokálního potenciálu splývajícího se stimulačním impulsem na endokardiálním elektrogramu. Pro selektivní (s-) HBP je typická depolarizace myokardu, k níž dochází s jistým časovým odstupem a lze ji identifikovat podle izoelektrického intervalu na povrchovém EKG ve všech 12 svodech a/nebo podle samostatného diskrétního potenciálu po stimulačním impulsu na endokardiálním elektrogramu.^{5,8,15} Interval latence při s-HBP odpovídá intervalu HV na endokardiálním elektrogramu při fyziologické aktivaci a šířku komplexu QRS je nutno měřit od jeho začátku, a nikoliv od stimulačního impulsu. Zdá se, že levokomorová synchronie a funkce jsou při s-HBP a ns-HBP srovnatelné,^{16–18} stejně jako výsledný klinický stav.¹⁹ Stimulace typu ns-HBP je však díky současné stimulaci kardiomyocytů považována za bezpečnější, přičemž jsou hodnoty sensingu komorového signálu obvykle vyšší.¹⁷ Podrobnější analýzu EKG záznamu při HBP lze nalézt v jiném dokumentu.⁸

V případě LBBP lze při rychlosti posunu EKG záznamu 100 mm/s často pozorovat izoelektrický interval na všech 12 svodech, dokonce i při ns-LBBP. Šířka komplexu QRS se má měřit od stimulačního pulsu.²⁰ Při běžném stimulačním výdeji (2,5 V/0,4 ms) dochází téměř vždy k ns-LBBP. Změnu z ns-LBBP na s-LBBP lze pozorovat hlavně krátce po fixaci elektrody, kdy je stimulační práh myokardu zpočátku zvýšený v důsledku proudu z poškození (current of injury, COI). Následně dochází k vyrovnání stimulačních prahů myokardiální stimulace a stimulace srdečního převodního systému (a lze jej proto pouze vzácně zaznamenat s odstupem po implantaci). Změna z ns-LBBP na s-LBBP je charakterizována rozšířením komplexu QRS, přítomností zaobleného terminálního kmitu R ve svodu V_1 během s-LBBP, prodloužením V1RWPT a přítomností hlubšího kmitu S ve svodech I/ V_6 (viz obr. 22B). Lze pozorovat i rozštěpení (endokardiálního) elektrogramu při stimulaci (viz obr. 5 a 22A).

Obecné poznámky

Výcvik

I pro zkušené lékaře provádějící implantaci elektrod pro CSP platí učební křivka. Doba fluoroskopie se začíná zkracovat po 30–50 výkonech v případě HBP a po 110 výkonech v případě LBBP.⁷ Doporučujeme proto, aby se noví zájemci o provádění implantací elektrod pro CSP školili pod odborným vedením zkušenějších nebo navštěvováním speciálních kursů. Je rovněž třeba zařadit řádné školení i lékařů z jiných oborů, kteří by následně mohli pomáhat při implantačních výkonech, a podíleli se tak na jejich úspěšném provádění.



Obr. 5 – (A) Propojení systému pro CSP (upraveno, se svolením společnosti Medtronic). (B) Obrazovka s 12svodovým EKG záznamem a intrakardiálním elektrogramem zaznamenaným při rychlosti posunu EKG a EGM záznamu 100 mm/s během implantace elektrody pro LBBAP s filtrovaným kanálem 30–500 Hz (azurová) a nefiltrovaným kanálem 0,5–500 Hz (zelená). Svody V₁ a V₆ jsou pro odlišení od ostatních svodů označeny žlutě, aby se usnadnila analýza v reálném čase. Povšimněte si COI v nefiltrovaném kanálu a tranzice z neselektivní na selektivní LBBP (poslední cykly) se změnami v morfologii EKG a EGM. CSP F (conduction system pacing, filtered) = stimulace převodního systému, filtrovaný záznam; CSP NF (conduction system pacing, non-filtered) = stimulace převodního systému, nefiltrovaný záznam.

Vybavení katetrizačního sálku

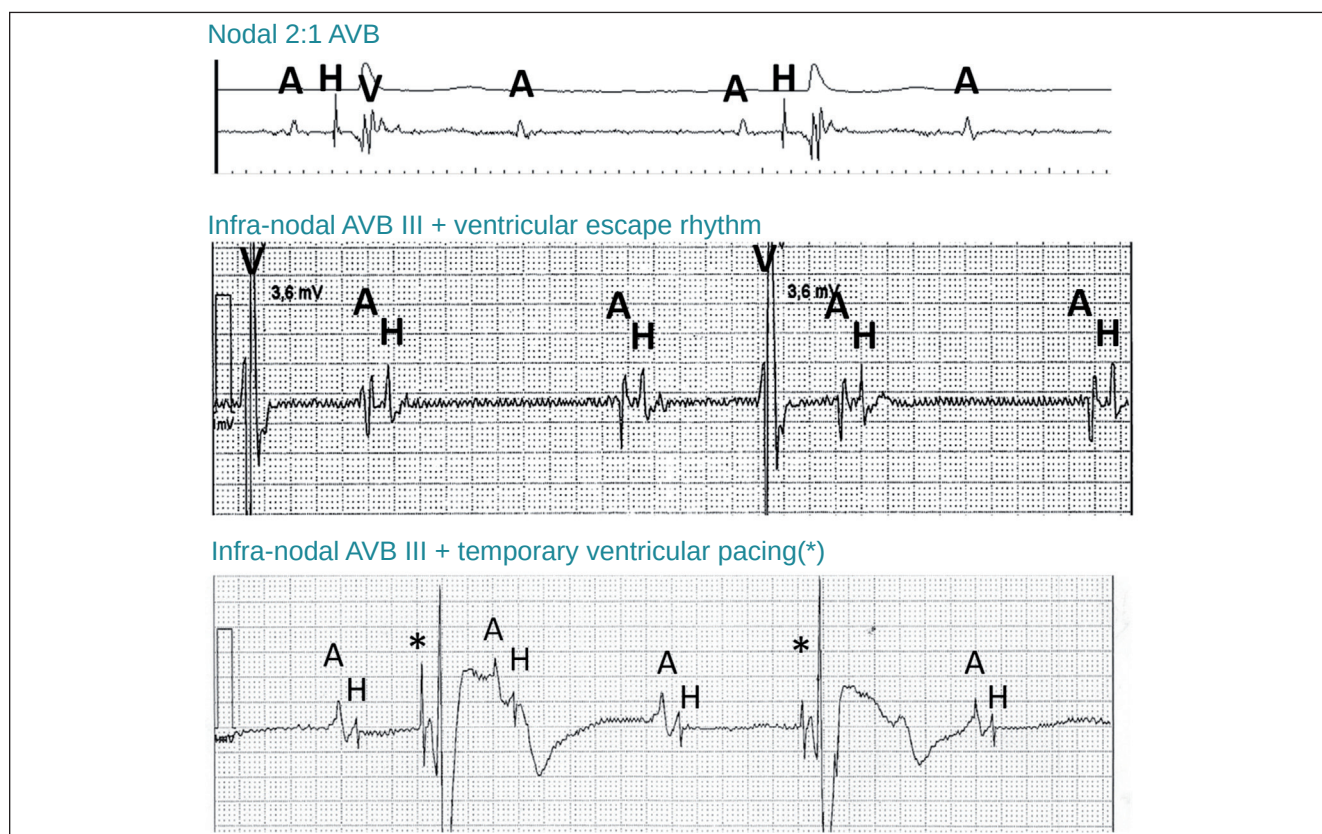
Pro určení morfologie stimulovaného komplexu QRS je zapotřebí natočit 12svodový EKG záznam, podle něhož lze lokalizovat místo stimulace a potvrdit uchvácení tkáně převodního systému. Pro vizualizaci endokardiálního signálu je rovněž nezbytné zobrazit signály elektrogramu, zaznamenávané v reálném čase stimulační elektrodou.

Elektrokardiografický záznam a elektrogramy vnímané elektrodami se ideálně zobrazují pomocí elektrofyziologického modulu, přičemž signál z elektrod je odeslán jak do analyzátoru stimulačního systému (pacing system analyser, PSA), tak do EP systému přes rozbočovací Y konektor nebo propojovací kabely (viz obr. 5).

Důrazně se doporučuje zobrazovat signály jak filtrované (30–500 Hz), tak nefiltrované (0,5–500 Hz). Nefiltrované signály umožňují zobrazit COI. Hodnota COI při CSP ovlivňuje akutní a dlouhodobé kardiostimulační prahy,^{22,23} přičemž pro stanovení kontaktu s tkání a sledování hloubky zavedení elektrody, aby bylo možno zjistit případnou perforaci septa, je třeba měřit COI myokardu.^{13,24}

U filtrovaných signálů lze při nastaveném zesílení používaném pro zobrazení potenciálů převodní tkáně provádět „ořezání“ amplitudy EGM signálů. Proud z poškození (COI) myokardu se proto snáze zobrazuje na samostatném nefiltrovaném kanálu s vlastním nastavením amplitudy, které zobrazuje celý komorový elektrogram, nebo na PSA. Pro snazší odlišení potenciálů převodního systému od komorového potenciálu je nutno nastavit rychlost posunu EKG a EGM na 50–100 mm/s. Impedance při stimulaci se měří buď stimulační jednotkou z elektrofyziologického modulu, nebo prostřednictvím PSA, a prahové hodnoty uchvácení se měří pomocí PSA.

Pokud není EP záznamník k dispozici, lze endokardiální signály zaznamenané stimulační elektrodou zobrazit na PSA při zesílení 0,05 mV/mm. V takovém případě je nutné také provést i 12svodový EKG záznam k potvrzení uchvácení převodního systému. Ten je ale v porovnání s kontinuální monitorací EKG pomocí elektrofyziologického zařízení vždy méně vhodný, protože v něm nelze přesně měřit časové intervaly jako např. RWPT. Dvanáctisvodový EKG přístroj a obrazovku PSA lze připojit na ex-



Obr. 6 – Příklady sinusového rytmu s nodální (horní panel) a infranodální blokádou (prostřední a dolní panel). Potenciály Hisova svazku jsou viditelné pouze při infranodální blokádě během blokovaných cyklů. Stimuly (*) z dočasné elektrody mohou napodobovat potenciály Hisova svazku. Dva spodní záznamy byly pořízeny s pomocí programátoru Merlin (Abbott, Sylmar, CA, USA) s filtrovanými (prostřední panel) a nefiltrovanými (dolní panel) signály při nastaveném zesílení 0,05 mV/mm. A = atriální; AVB = atrioventrikulární blokáda; H = His; V (ventricular) = komorový.

terní monitory, a usnadnit tak obsluhu měření v reálném čase během výkonu.

Lékař provádějící implantaci elektrod pro CSP musí být obeznámen se základními elektrofyziologickými principy srdečního převodního systému, zvláště s interpretací endokardiálních signálů pro diagnostiku nodální nebo infranodální blokády (obr. 6). U pacientů s náhradním junkčním rytmem s širokým komplexem QRS nebo s blokádou levého Tawarova raménka (left bundle branch block, LBBB) je třeba zvážit umístění dočasné záložní stimulační elektrody. Pokud se u těchto pacientů počítá s implantací elektrod(y) pro implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD), je nutno ji implantovat jako první; pokud se bude implantovat síňová elektroda, lze ji dočasně umístit do pravé komory (PK).²⁵ Pro dobu implantace elektrody pro CSP je u těchto pacientů nutné záložní stimulační elektrodu připojit k dalšímu PSA nebo k externímu kardiostimulátoru.

Personál

Implantaci elektrod pro CSP velice usnadňuje přítomnost školené osoby, která umí provádět měření a manévry potřebné pro potvrzení uchyvacího převodního systému. Tato osoba může také sledovat některé hodnocené elektrické parametry, jako je pokles impedance či přítomnost ektopických komorových stahů (fixation beats) (protože

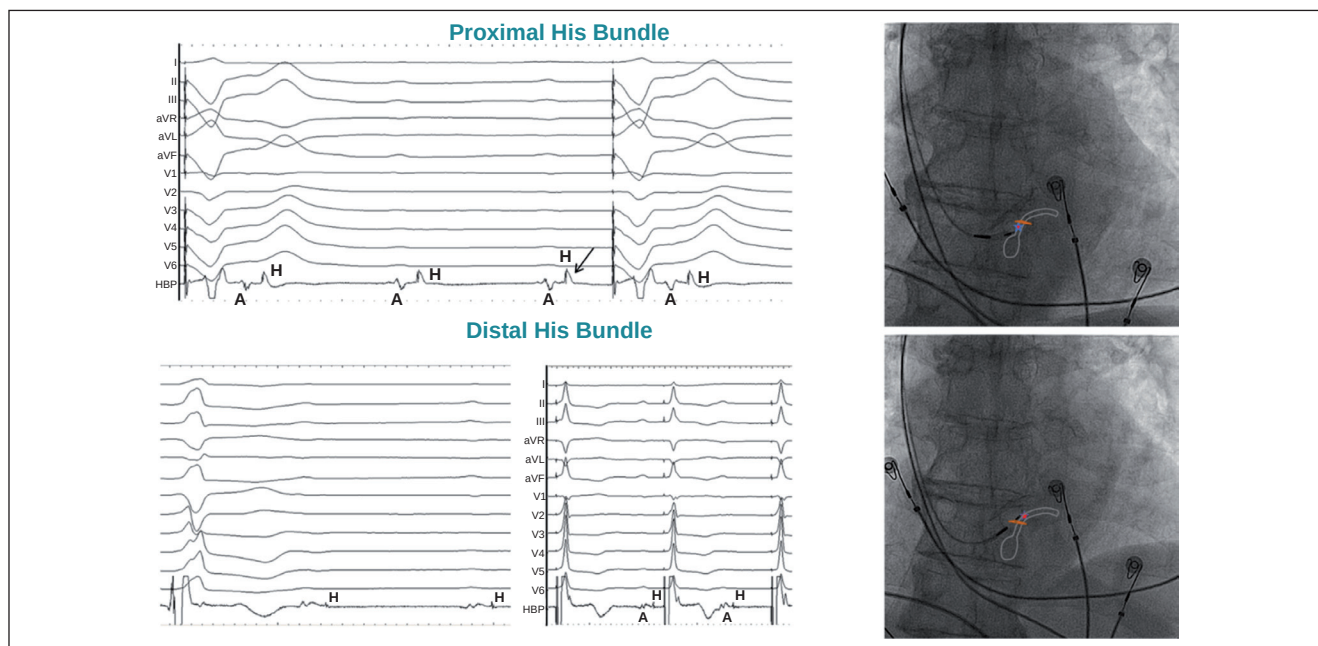
operátor se musí soustředit na provádění skiaskopického vyšetření a manipulaci s elektrodou).

Implantace stimulační elektrody do Hisova svazku

Video S1 je k dispozici jako doplněk originálního textu.

Lokalizace Hisova svazku

Hisův svazek je tvořen četnými vlákny, která jsou již na této úrovni predefinována, zda budou tvořit RBB nebo přední, septální a zadní fascikulus LBB.²⁶ Hisův svazek měří přibližně 20 mm a je obklopen vazivovou tkání, která jej izoluje od myokardu síní a komor; proto samotná přítomnost potenciálu Hisova svazku, dokonce ani jako near-field, nemůže garantovat jeho uchvácení. Hisův svazek vychází z tkáně atrioventrikulárního (AV) uzlu a vede podél membránového septa pravé síně; následně prostupuje na levou stranu hřebenu svalové části mezikomorového septa. Pokud se elektroda umístí do proximální části Hisova svazku na síňové straně prstence trojcípé chlopně, je dosaženo často s-HBP, ale za cenu problémů se sensingem (malá amplituda kmitu R, oversensing signálů ze síní/Hisova svazku); při distálnějším umístění na komorové straně prstence je častěji dosaženo ns-HBP, ale elektrické parametry mají lepší



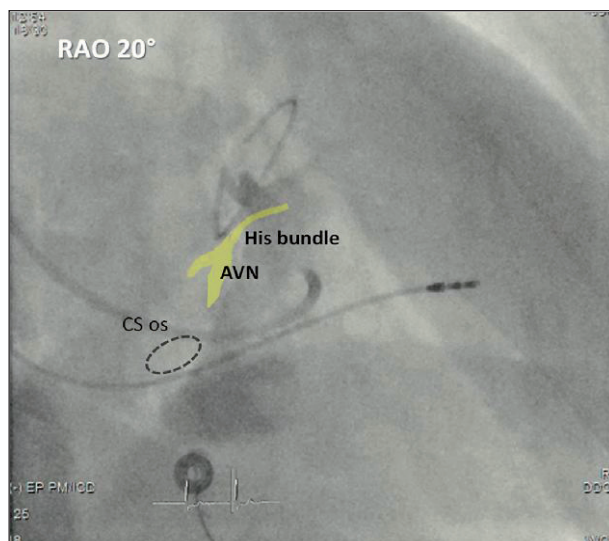
Obr. 7 – Mapování distálního Hisova svazku u pacienta s infranodální blokádou. Horní panel: intrakardiální elektrogramy z elektrody pro HBP zobrazují větší síňový elektrogram (A) a výrazný potenciál Hisova svazku (H), kdy uchvácení distální části Hisova svazku lze dosáhnout pouze při vysokém výdeji v důsledku HV blokády (přes COI potenciálu Hisova svazku označený šipkou). Komorová stimulace je dočasně zajištěna přídatnou záložní elektrodou. Dolní panel: v mírně distální lokaci si lze všimnout mnohem menšího síňového elektrogramu s potenciálem Hisova svazku (pravděpodobně far-field), kdy se uchvácení distální části Hisova svazku dosáhne při nízkém výdeji (1 V). Skioskopické snímky proximální a distální pozice Hisovy elektrody pro HBP doprovází schéma místa blokády převodního systému. Přetištěno z Journal of Electrophysiology, 49, Vijayaraman P, Dandamudi G, Anatomical approach to permanent His bundle pacing: optimizing His bundle capture, 649–657. © 2016 Elsevier Inc., se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím Elsevier.³⁰
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022073616300814?via%3Dihub>

hodnoty než při proximálním HBP.^{27–29} Je třeba si uvědomit, že významná část proximálního Hisova svazku leží na pravosíňové-levokomorové části membránového septa, které je nad rovinou trojčípé chlopně, což znamená, že neselektivní uchvácení Hisova svazku (tzn. včetně uchvácení komorové části myokardu) lze pozorovat i na síňové straně prstence trojčípé chlopně.²⁸ Naopak selektivní uchvácení Hisova svazku lze pozorovat i na komorové straně trojčípé chlopně v případě, kdy Hisův svazek probíhá povrchově a není obklopen tkání myokardu.²⁸

Hisův svazek lze snadno mapovat pomocí stimulační elektrody v unipolárním zapojení; obvykle není třeba použít speciální EP katétry. Stimulační elektroda se typicky implantuje přes vodící sheath (s fixním zakřivením nebo řiditelný) s posteriorním zakřivením, které směřuje stimulační elektrodu směrem k septu. Po umístění pouzdra a elektrody do oblasti prstence trojčípé chlopně se provede mapování v 20–30° pravé přední šikmé (right anterior oblique, RAO) projekci pro nalezení místa s near-field (ostrým) signálem Hisova svazku s absencí (či úplně malým) far-fieldovým síňovým potenciálem a výrazným komorovým elektrogramem (obr. 7).

Pokud nelze identifikovat elektrogramy Hisova svazku, je možné jako alternativní řešení pro lokalizaci Hisova svazku použít techniku kontinuální stimulace při vysokém výdeji (5 V/1 ms); výsledkem jsou štíhlé stimulační komplexy QRS. Tento postup je obzvláště užitečný u pacientů s AV blokádou bez náhradního rytmu.³¹

U pacientů s perzistentní fibrilací síní by mohly vysokofrekvenční síňové signály napodobovat elektrogram Hisova svazku. U těchto pacientů proto může být vhodné



Obr. 8 – Aplikace kontrastní látky před zaváděcí sheath v RAO projekci pro zobrazení prstence trojčípé chlopně. Atrioventrikulární uzel (atrioventricular node, AVN) a Hisův svazek jsou vyznačeny žlutě a ostium koronárního sinu (coronary sinus ostium, CS os) je vyznačeno kroužkem z čárkované čáry. Pacient prodělal mitrální anuloplastiku a implantaci VVI kardiostimulátoru, následně u něj byl proveden upgrade pro stimulaci indukovanou kardiomyopatii.

zahájit mapování Hisova svazku z komorové strany. Navíc u pacientů s fibrilací síní je naprosto nezbytné vyvarovat se vysokých signálů ($> 0,5$ mV) Hisova svazku v blízkosti potenciálního místa ablace AV junkce, aby se při případné ablaci zabránilo zvýšení hodnot pro uchvácení Hisova svazku.^{32,33} Zatímco u pacientů s AV bloádou na úrovni uzlu je Hisův elektrogram lokalizovaný před signálem náhradního rytmu, u pacientů s infrahisální blokádou je Hisův elektrogram krátce po síňovém s krátkým intervalem A-H.

Pro snazší lokalizaci Hisova svazku popsalo několik autorů možnost zobrazení prstence trojčipé chlopně a/nebo Kochova trojúhelníku pomocí aplikace kontrastní látky do oblasti trojčipé chlopně ze síňové nebo komorové strany přes zaváděč (obr. 8 a video S2).^{34,35}

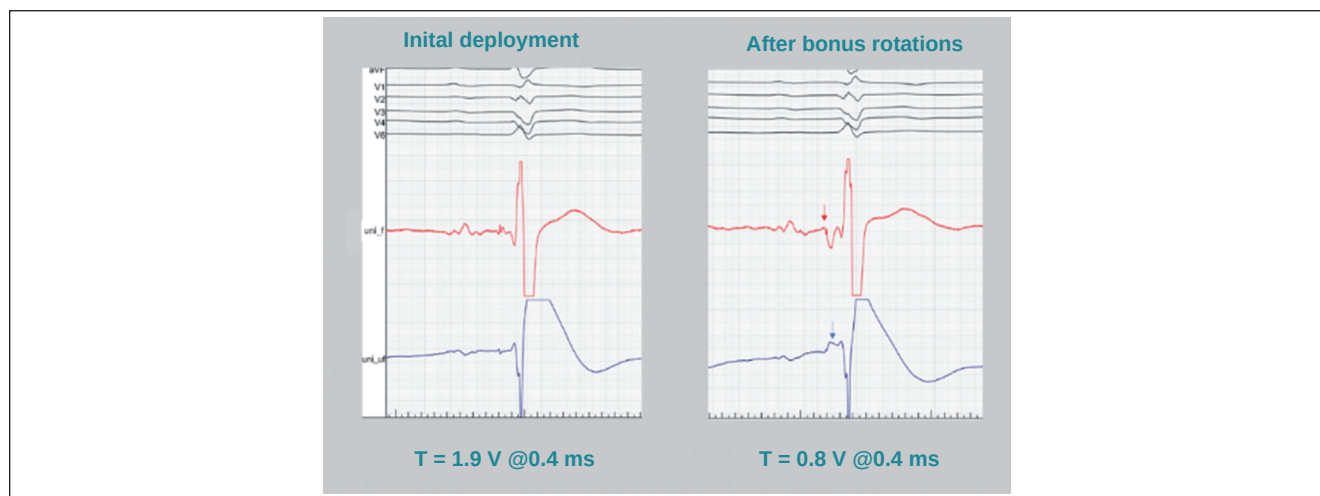
Pokud nelze do oblasti Hisova svazku snadno proniknout, lze zaváděcí sheath příslušným způsobem ručně natvarovat po vložení dilatátoru (čímž se zabrání zalomení sheathu). U pacientů se složitými anatomickými podmínkami, s komplexní vrozenou srdeční vadou, nebo u těhotných pacientek, může být užitečné 3D elektroanatomické mapování, které usnadní mapování a lokalizaci Hisova svazku a/nebo dosažení HBP při minimální potřebě skioskopie.^{36–40} Náročnější může být lokalizace Hisova svazku při pravostranném přístupu (kvůli zakřivení současných vodicích katétrů, které jsou uzpůsobeny spíše pro přístup z levé strany).

U elektrod řízených styletem může mapování Hisova svazku se zataženou spirálou usnadnit manipulaci s elektrodou a snižuje riziko uvíznutí helixu ve šlašinkách nebo ve fibrózní tkáni obklopující AV uzel, po dosažení vhodné pozice je potřeba helix zafixovat, přičemž je nutné se vyvarovat změny pozice hrotu stimulační elektrody (výsledkem může být nutnost následné změny pozice elektrody).

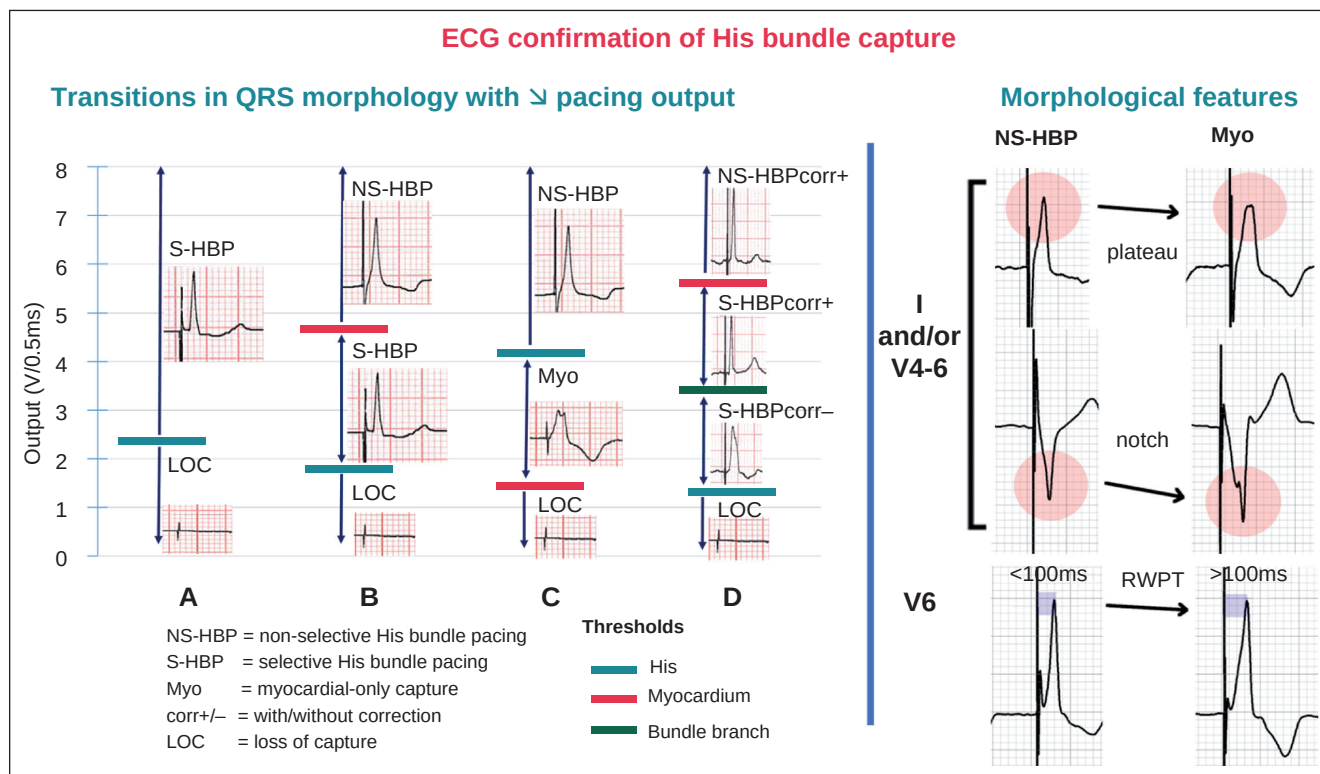
Fixace elektrody

Naprosto zásadní částí implantace elektrody pro HBP, která ovlivňuje akutní i dlouhodobé hodnoty elektrických

parametrů a stabilitu elektrody, je její fixace. Dostupnost fixního zaváděcího sheathu se sekundárním posteriorním (septálním) zakřivením zlepšila elektrické parametry a stabilitu elektrod v porovnání s dřívějším říditelným katétre bez tohoto zakřivení.⁴¹ Po vyhledání cílové oblasti musí být zaváděcí sheath za nepřetržité kontroly operátorem opatrně rotován proti směru hodinových ručiček, aby byla zajištěna jeho stabilní pozice při současném šroubování elektrody. Při otáčení elektrodou lze vyvíjet mírný tlak na její tělo (bez uvolnění stisku elektrody mezi jednotlivými otáčkami), aby se usnadnil průnik helixu do fibrózní tkáně obklopující Hisův svazek. Počet rotací nezbytných pro fixaci elektrody je různý. Řádnou fixaci elektrody lze zjistit sledováním odporu proti dalšímu otáčení a postupným nárůstem kroutivého odporu spíše než podle počtu rotací. Zvyšování kroutivého odporu však může být rovněž výsledkem odporu proti dalšímu otáčení elektrodou v důsledku zkroucení zaváděcího katétru, a vždy tak nutně nesignalizuje průnik elektrody do tkáně. Po konečném uvolnění elektrody se elektroda musí vždycky zřetelně otočit o kousek zpět. V opačném případě je nutno rotace opakovat nebo zaváděcí sheath přemístit. V tomto stadiu výkonu je třeba zjistit případný COI Hisova svazku a/nebo změnu polaritu potenciálu Hisova svazku z kladného na záporný (často s jistým rozšířením potenciálu Hisova svazku).^{22,42} Pokud nelze COI změřit, je nutno elektrodou dále otáčet s cílem dosáhnout jejího ještě většího rotačního momentu než při předchozím pokusu o její umístění. Poté lze již často zaznamenat COI a záporný potenciál Hisova svazku. To pak prokazuje, že počáteční umístění stimulační elektrody bylo nevhodné, v důsledku nedostatečného kontaktu mezi stimulační elektrodou a tkání Hisova svazku. To by z dlouhodobého hlediska mohlo negativně ovlivnit stabilitu stimulačního prahu (obr. 9). Okamžitě po fixaci elektrody lze její stabilitu ověřit povytažením vodicího katétru přibližně o 5–8 cm a jemným povytažením nebo zatlačením na stimulační elektrodu tak, aby se prohnula do tvaru písmene U;



Obr. 9 – COI Hisova svazku jako marker vedoucí k úspěšnému umístění elektrody. Přes zdánlivě správnou fixaci elektrody jejím ≥ 5 otočením a přijatelný akutní práh (panel vlevo) nebyla elektroda řádně usazena. Po dalších otáčkách ucítil operátor nahromaděný točivý moment a objevil se COI (modrá šipka) a záporný potenciál Hisova svazku (červená šipka) s významným zlepšením prahové hodnoty uchvácení Hisova svazku (panel vpravo). V první lokaci nebyla elektroda v dobrém kontaktu s Hisovým svazkem a byla potenciálně nestabilní, což se zvyšovalo riziko pozdního nárůstu prahu. Unipolární elektrogram ze stimulační elektrody: uni_f—filtry: 30–500 Hz; uni_uf—filtry: 0,5–500 Hz.



Obr. 10 – EKG kritéria v diagnostice uchvácení Hisova svazku. Panel vlevo: při klesajícím stimulačním výdeji lze pozorovat řadu různých změn v morfologii komplexu QRS, odrážejících ztrátu uchvácení Hisova svazku, uchvácení myokardu nebo korekci blokády Tawarova raménka. Pořadí změn závisí na hodnotách stimulačních prahů jednotlivých tkání. (A) S-HBP. (B) Přechod z NS-HBP do S-HBP. (C) Přechod z NS-HBP do uchvácení pouze myokardu. (D) Přechod z NS-HBP do S-HBP s korekcí/bez korekce blokády Tawarova raménka. Panel vpravo: morfologická kritéria kombinující absenci plateau, zářezů a/nebo slurringu ve svodech I, V₁ a V₄ až V₆ a interval od stimulu do vrcholu kmitu R (R-wave peak time (RWPT) ve svodu V₆ < 100 ms ukazují na NS-HBP a umožňují odlišení tohoto typu stimulace od prostého uchvácení myokardu. Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY 4.0, z publikace Burri et al.⁸

následně je po aplikaci dalších dvou rotací nutné ověřit, jestli nedošlo ke změně stimulačního prahu či vymizení/zmenšení potenciálu Hisova svazku.⁴³

Potvrzení uchvácení Hisova svazku a testování elektrických parametrů

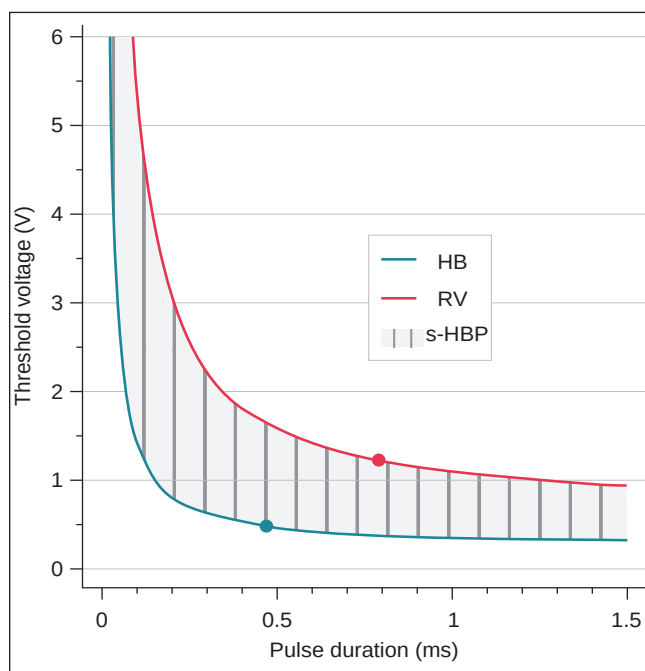
Nedílnou součástí testování elektrických parametrů je natočení 12svodového EKG při stimulaci a potvrzení uchvácení Hisova svazku, což je podrobně popsáno jinde.^{8,44,45} Stručně řečeno, jako hlavní způsob potvrzení uchvácení Hisova svazku poslouží náhlé změny v morfologii komplexu QRS během testování stimulačního prahu v závislosti na výdeji. K odlišení uchvácení Hisova svazku od uchvácení myokardu se mohou hodit i morfologická kritéria – viz obr. 10.⁴⁶

Další metodou je srovnání zpoždění od Hisova potenciálu k vrcholu kmitu R ve svodu V₆ při vlastním rytmu a během HBP. Uchvácení Hisova svazku je potvrzeno rozdílem < 12 ms s přesností 96,7 %.⁴⁷

Stimulovaný komplex QRS s uchvácením Hisova svazku (His bundle, HB) a s EKG charakteristikami podobnými LBBB (zářez/postupný přechod/plateau) ve svodech I, V₄–V₆, a s intervalem stimul–V₆RWPT > 110 ms ukazují na nefyziologickou aktivaci levé komory (LK) a nejsou kompatibilní se stimulací Hisova svazku. Pokud nejsou změny morfologie komplexu QRS při testování stimulačního

prahu pozorovatelné, může testování s menšími šířkami stimulačních impulsů (0,2–0,3 ms) sloužit ke zvýraznění rozdílů v hodnotách stimulačních prahů uchvácení Hisova svazku a myokardu v důsledku rozvírajících se křivek sílytrvání (viz obr. 11).⁴⁸ Při pochybnostech může být vhodné použít programovanou stimulaci a využít refrakternosti převodní tkáně a myokardu.⁴⁹ Při přechodech z ns-HBP na s-HBP je na endokardiálním elektrogramu typicky po izoelektrickém intervalu změna z počáteční negativní na pozitivní kmit podobně jako na obrázku 5B s LBBP.

Stimulační práh HBP je nutno měřit při šířce impulsu 0,5 ms, a pokud je zvýšený, i při 1 ms. V případě blokády Tawarova raménka je třeba navíc uvést prahovou hodnotu pro korekci blokády. Pro HBP jsou hodnoty stimulačního prahu ≤ 1,5 V/0,5 ms sice optimální, ale v některých situacích (např. srdeční selhání, jediná možnost elektrické resynchronizace) jsou přijatelné hodnoty až 2,0–2,5 V/0,5 ms. V případě ns-HBP je nutno hodnoty stimulace myokardu a Hisova svazku uvádět odděleně. Přítomnost COI Hisova svazku vede k přechodnému zvýšení hodnot jeho stimulačního prahu, jejich pokles je nutné opakovaně ověřovat v pětiminutových intervalech. U pacientů s dlouhými intervaly HV nebo s blokádou HV je nutno prokázat vedení 1 : 1 při délkách cyklu ≤ 400 ms⁵⁰ při běžném výdeji. Blokáda převodu při zvyšující se frekvenci stimulace se projevuje ztrátou komorové aktivace nebo prodloužením komplexu QRS se ztrátou kritérií uchvácení Hisova svazku (např.



Obr. 11 – Stimulační chronaxie (tečky) pro Hisův svazek (His bundle, HB) je kratší než pro myokard pravé komory (right ventricular, RV). Zóna selektivní stimulace (s-HBP) se proto se zkracováním impulsu rozšiřuje. Stejně tak usnadňuje delší impuls současně uchvácení Hisova svazku a myokardu PK. Přetištěno z Heart Rhythm, 16, Jastrzebski M, Moskal P, Bednarek A, Kielbasa G, Vijayaraman P, Czarnecka D, His bundle has a shorter chronaxie than does the adjacent ventricular myocardium: implications for pacemaker programming, © 2019 Heart Rhythm Society, se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím Elsevier.⁴⁸
<https://www.heartrhythmjournal.com/action/showPdf?pii=S1547-5271%2819%2930545-4>

vznikem zářezů nebo postupných změn morfologie komplexu QRS). Tento nálezn znamená, že místo stimulace Hisova svazku je v oblasti léze převodního systému (případně proximálně od ní) a je nutno zkusit distálnější místo. Výsledkem HBP může být síňová aktivace, což může v případě zachování AV převodu vyvolat komorovou odpověď 1 : 1 a nesmí se rovněž zaměnit za selektivní uchvácení.

Kardiostimulační prahy a impedanci je nutné měřit v unipolárním i bipolárním zapojení a po povytažení vodícího katétru o několik centimetrů, aby se zabránilo umělému snížení jejich hodnot zlepšením kontaktu elektrody. Pokud je z klinického hlediska žádoucí neselektivní uchvácení (pacient závislý na kardiostimulátoru, vysoká hodnota uchvácení HBP), lze použít delší trvání impulsu (1,0–1,5 ms); v případě potřeby (kvůli širokému komplexu QRS při ns-HBP) lze zvolit i kratší trvání impulsu (0,2–0,3 ms) – viz obr. 11.

Sensing při HBP vyžaduje mnohem větší pozornost než při tradiční stimulaci PK. Při bipolárním sensingu by amplituda signálu měla být ideálně > 2,0 mV (nebo > 4 mV při unipolárním zapojení). Je rovněž třeba pozorně hlídat případný oversensing, zachycení falešného signálu ze síní nebo Hisova svazku, které by mohlo být u pacientů s kompletní AV blokádou fatální. Při neadekvátním sensingu je třeba zkusit distálnější místo na Hisově svazku nebo implantovat záložní elektrodu do PK. U pacientů s hraničními hodnotami je nezbytné opakovaně zkoušet

sensing s elektrodou připojenou na přístroj, protože filtry se mohou od PSA lišit a vykazovat odlišné hodnoty.

Indikace implantace záložní komorové elektrody jsou podle doporučených postupů ESC z roku 2021 (třída IIa, úroveň důkazů C) kromě nedostatečného sensingu také další specifické situace jako např. závislost na kardiostimulátoru, atrioventrikulární blokáda (AVB) vysokého stupně, infranodální blokáda, vysoký kardiostimulační práh, plánovaná neselektivní ablace AV uzlu.²

Proříznutí katétru

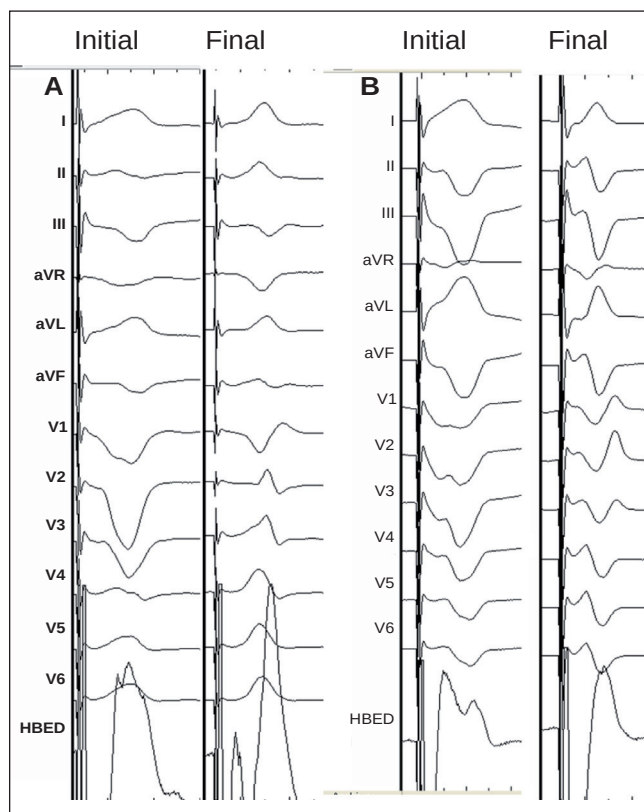
Před proříznutím katétru pro zavedení elektrody do Hisova svazku je nutno implantovat síňovou, případně jakoukoli další elektrodu, aby se zabránilo jejich dislokaci, a vyčkat jistou dobu před jejich opětovným testováním. Aby se zabránilo nechtěné dislokaci v Hisově svazku, je nutno před vytahováním pouzdra a během vytahování pouzdra zachovat v srdečních oddílech dostatečný manévrovací prostor. Pro rozříznutí katétru operátor zafixuje elektrodu k prořezávacímu nástroji, který drží pevně na místě, přičemž druhou rukou vytahuje katétr. Pokud je elektroda po proříznutí katétru zkroucená (do tvaru písmene α , obvykle pozorovaného při použití elektrody 3830), je nutno ji opatrně uvolnit otáčením proti pohybu hodinových ručiček. Je třeba dodržet dostatečné prověšení, což lze ověřit hlubokými nádechy;⁵¹ hrot elektrody se nesmí hýbat a rozkymácet. Po proříznutí katétru a úpravě prověšení je třeba ihned zkontrolovat prahové hodnoty.

Stimulace v oblasti levého Tawarova raménka

Postup při implantaci elektrod pro LBBAP s použitím elektrody bez vnitřního lumen a styletem řízené elektrody (stylet-driven lead, SDL) ukazují videa S3, resp. S4, která jsou dostupná jako doplněk originálního textu.

Vyhledání místa pro zavedení elektrody

Na rozdíl od HBP (kdy lze Hisův svazek přímo vyhledat pomocí aktivačního mapování nebo pacemappingu) lze v prvních krocích implantace elektrody pro LBBAP použít pouze nepřímé markery místa LBB. Původně popsána technika umístění elektrody pro LBBAP byla založena na vyhledání potenciálu distálního Hisova svazku jako anatomického markeru a na morfologii stimulovaného komplexu QRS.^{52–58} Nejříve se lokalizoval záznam Hisova svazku stimulační elektrodou a skiaskopická lokalizace Hisova svazku se vyznačila jako referenční bod v 20–30° RAO projekci. Výhodou zjištění lokalizace Hisova svazku je standardizace a přesnější vymezení referenčního bodu, posouzení infranodálního převodu a zhodnocení, zda HBP nepředstavuje proveditelnou alternativu LBBAP. Mezi nevýhody patří delší doba výkonu a nutnost použít skiaskopii k lokalizaci potenciálu Hisova svazku i riziko poškození RBB při mapování Hisova svazku. Proto se dnes jako častá modifikace této metody přeskočí mapování Hisova svazku a jako anatomická značka se použije nejvyšší bod prstence trojcípé chlopně (který je při-



Obr. 12 – Lokalizace počátečního místa zavedení elektrody na septu po prvním pacemappingu pravého septa a konečná pozice po zašroubování elektrody do levého subendokardu. Na panelu (A) je vyznačena doporučená polarita QRS ve svodech II (mírně pozitivní) a III (negativní), zatímco na panelu (B) je vidět alternativní, inferiorněji situované místo implantace s negativním QRS ve svodech II i III. V obou případech lze pozorovat spodní zářez ve svodu V_1 (morfologie „W“). Za pozornost stojí, že počáteční morfologie stimulovaného komplexu QRS při pravoseptální stimulaci předpověděla, jaká část levostranného převodního systému bude stimulována: v případě (A), proximální LBB nebo LSF; v případě (B), LPF.

blíže v místě Hisova svazku). Vrchol prstence trojčipé chlopně lze lokalizovat injikováním kontrastní látky vodícím sheathem, i když to není často nutné, protože horní část prstence trojčipé chlopně lze určit pozorováním „A“ a „V“ potenciálů endokardu a pohybů sheathu/elektrody a následně ji označit jako marker stejně jako potenciál Hisova svazku.

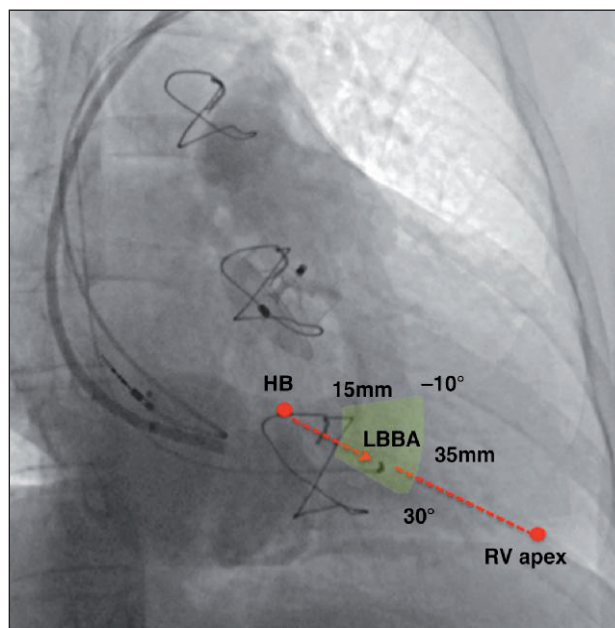
Následně se pouzdro posune o ~15–20 mm směrem k hrotu PK, přičemž se elektroda zatáhne do vodícího sheathu. U styletem řízených elektrod (SDL) se pracuje se staženým helixem, aby se šroub nezachytil při procházení prstencem trojčipé chlopně. Rtg silueta elektrody poskytuje představu o vzdálenostech (u většiny elektrod je vzdálenost mezi hrotem a ringem elektrody ~15 mm). Následně katétr rotuje proti směru hodinových ručiček, aby dosáhl báze až midsepta PK, kde se předpokládá, že na opačné straně septa je uloženo LBB. V tu chvíli se elektroda dostane do kontaktu s pravou stranou mezikomorového septa a připojí se v unipolární konfiguraci na PSA. Dalším krokem je zhodnotit morfolologii stimulovaného komplexu QRS v této počáteční pozici. Vhodné místo pro zavedení elektrody má často tvar písmene „W“ se zářezem v dolní části komplexu QRS ve svodu V_1 (i když

to není povinné) a diskordantní komplex QRS ve svodech II (převážně pozitivní nebo ekvifazický) a III (ekvifazický nebo převážně/úplně negativní). Příklady lze vidět na obrázku 12. Místa se shodnou pozitivní nebo negativní polaritou komplexu QRS ve svodech II a III mohou rovněž zajistit úspěšnou CSP a odpovídat LAFP, resp. LPFP.⁷

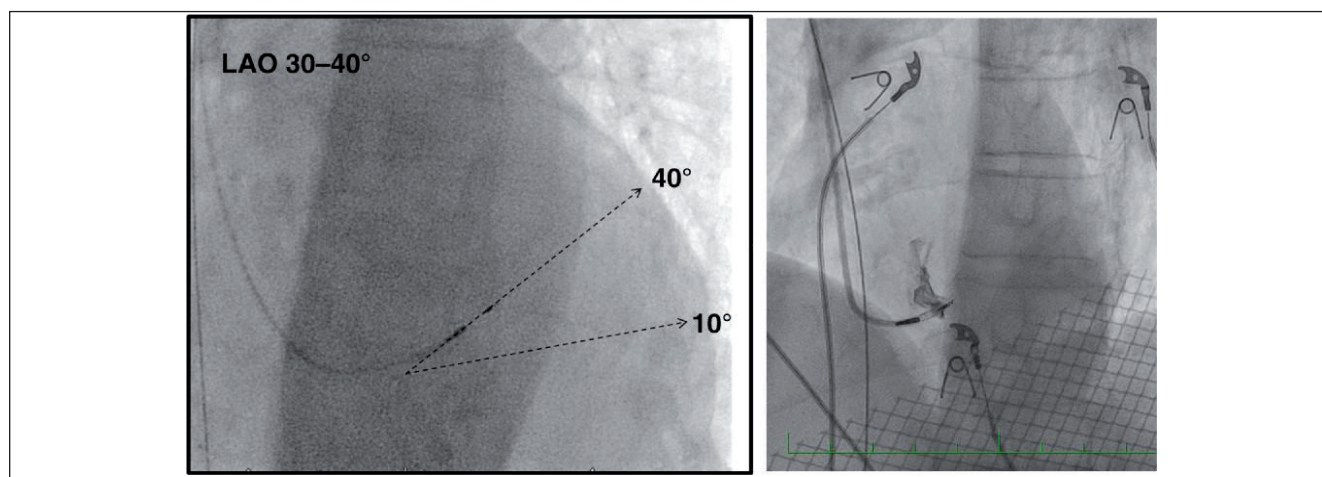
Jako zdokonalení této metody bylo navrženo rozdělení septa na sektory. Liu a spol.⁵⁹ popsali techniku s použitím injekční aplikace kontrastní látky v 30° RAO projekci pro vyhledání vrcholu prstence trojčipé chlopně a zaměření sektoru lokalizovaného 15–35 mm a mezi -10° a 30° od tohoto bodu, kde lze při LBBAP často zaznamenat LBB/fascikulární potenciály (viz obr. 13).

Uvedená metoda umožnila významné zkrácení výkonu i délky skiaskopického času a ve srovnání se standardním výkonem zvýšila podíl pacientů s vizualizací fascikulárních potenciálů. Byla rovněž popsána „devitidílková“ metoda („nine-partition method“), při níž je PK ve skiaskopické 30° RAO projekci rozdělena na 3 × 3 sektorů.^{54,60} Všechny tyto metody se soustřeďují na místa vzdálenější od oblasti Hisova svazku než původně popsaná cílová oblast 1,5–2 cm od potenciálu Hisova svazku, z čehož vyplývá, že se jedná spíše o LFP než o LBBP. Umístění elektrody pro LBBAP > 16 mm⁶¹ nebo > 19 mm⁶² od prstence trojčipé chlopně bylo spojeno s méně významnou trikuspidální regurgitací, než když byla elektroda umístěna proximálněji.

Pokud je u nemocného indikována implantace DDD KS do síně, lze použít modifikaci výše popsané metody



Obr. 13 – Místo zavedení elektrody pro stimulaci oblasti levého Tawarova raménka. V 30° RAO projekci se stimulační elektrodou pro stimulaci v oblasti levého Tawarova raménka (left bundle branch area, LBBA) se sheathem aplikuje kontrastní látka vymezující prostor pravé síně a komory. Kontrastní látka zvýrazňuje cípy trikuspidální chlopně. Vrchol prstence trojčipé chlopně označuje přibližnou pozici Hisova svazku (His bundle, HB). Červená šipka ukazuje imaginární čáru spojující vrchol prstence trojčipé chlopně/Hisův svazek s hrotem PK, jež může sloužit jako vodítko pro umístění elektrody v oblasti levého Tawarova raménka. Místa úspěšné stimulace lze nalézt v sektoru (vyznačeném žlutě) ležícím 15–35 mm od vrcholu prstence trojčipé chlopně a v úhlu -10° až 30°, jak popsali Liu et al.⁵⁹



Obr. 14 – Panel vlevo: LAO projekce pro orientace elektrody o 10–40° (nejčastěji 20–30°) vůči vodorovné rovině pro kolmý průnik do septa. Panel vpravo: příklad orientace elektrody pomocí septografie v LAO projekci.

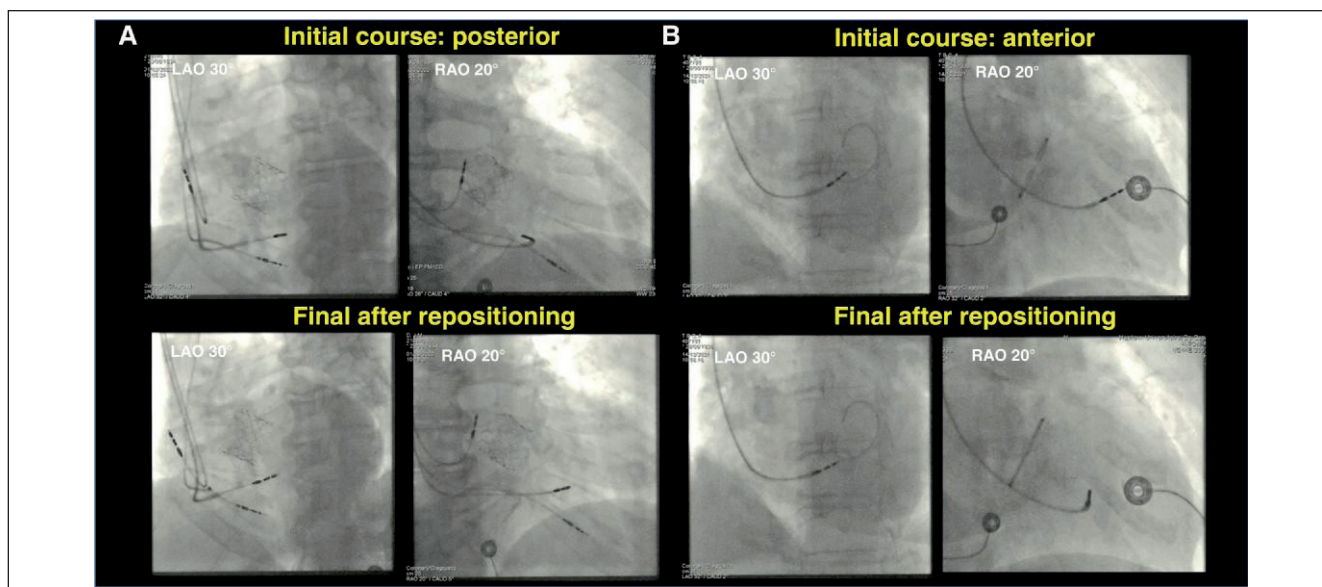
(metoda dvojí elektrody, „dual lead technique“), při níž se nejdříve jedna elektroda fixuje v pozici v Hisově svazku, kde slouží jako referenční bod během implantace druhé elektrody v oblasti LBB. U pacientů s LBBB umožňuje tato metoda vyhledat presystolický fascikulární potenciál na elektrodě pro LBBAP, pokud HBP koriguje poruchy převodu vzruchů.⁶³ První elektroda se později z oblasti Hisova svazku vytáhne a implantuje do síně.

U pacientů s dilatovanými pravosrdečními oddíly je možné upravit zaváděcí sheath *in situ*, aby se zabránilo jeho zalomení, nebo lze pro lepší stabilitu a delší dosah použít zkrácený katétr pro koronární sinus.⁶⁴ Již byla provedena implantace elektrody pro LBBAP pomocí elektroanatomického mapování,^{64,65} které se může osvědčit v náročných anatomických podmínkách.

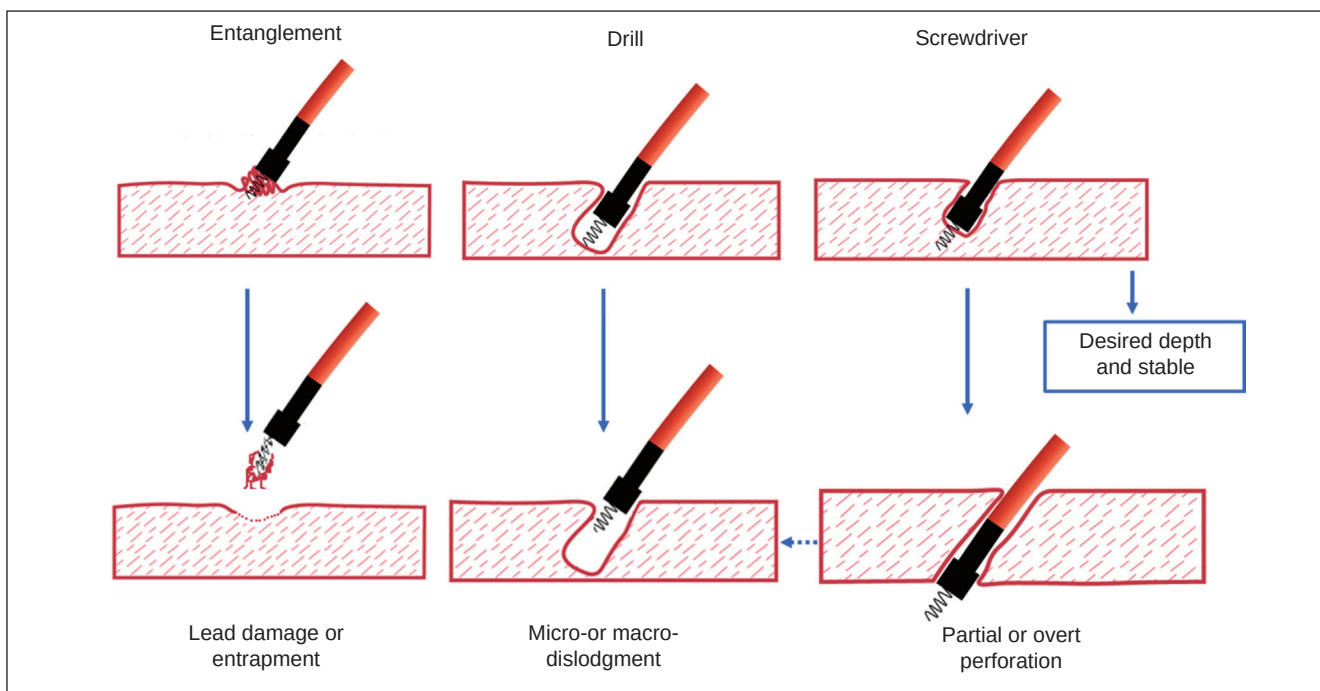
Průnik do mezikomorového septa

Jedná se o klíčovou část výkonu umístění elektrody pro LBBAP. Hned po vyhledání cílového místa pro průnik do mezikomorového septa je nutno přiložit zaváděcí sheath, mírně natočený proti směru hodinových ručiček, kolmo k mezikomorovému septu. Orientaci elektrody lze potvrdit v 30–40° levé přední šikmé (left anterior oblique, LAO) projekci. V této projekci by měla být elektroda orientována v úhlu 10–40° (obvykle 20–30°) k horizontální rovině (viz obr. 14). Vzhledem k zakřivení septa může být místo horního vstupu natočeno vodorovněji a dolní místo svisleji.

Při problémech se zaváděním elektrody (kvůli posteriornímu průběhu – viz obr. 15A), případně pokud se ve svodu V₁ neobjeví žádný terminální kmit r nebo kmit R, ani se nezmění V6RWPT, i přes zdánlivé posouvání elekt-



Obr. 15 – Význam RAO projekce pro posouzení problémů s orientací elektrody, která může vypadat přiměřená v LAO projekci (horní panely) a po přemístění (dolní panely) u dvou pacientů. (A) Pacient bez zjevného průniku elektrody v LAO projekci, s bazální orientací elektrody prokázanou pomocí RAO projekce. (B) Jiný pacient se zdánlivým průnikem elektrody v LAO projekci, avšak bez terminálního kmitu R ve svodu V₁ a beze změny V6RWPT; antero-apikální orientaci elektrody prokázala RAO projekce.



Obr. 16 – Chování elektrody při průniku septem pro LBBAP. Jak efekt vrtačky, tak efekt šroubováku může mít za následek perforaci.

rody (kvůli anteriornímu průběhu – viz obr. 15B), může být vhodné zkontrolovat orientaci elektrody v RAO projekci.

Elektrodou je nutno rychle otáčet a současně ji opatrně posouvat vpřed. Elektrody bez vnitřního lumen se zavádějí do septa samy s pohyby těla, zatímco větší elektrody SDL mohou vyžadovat o něco větší tlak.

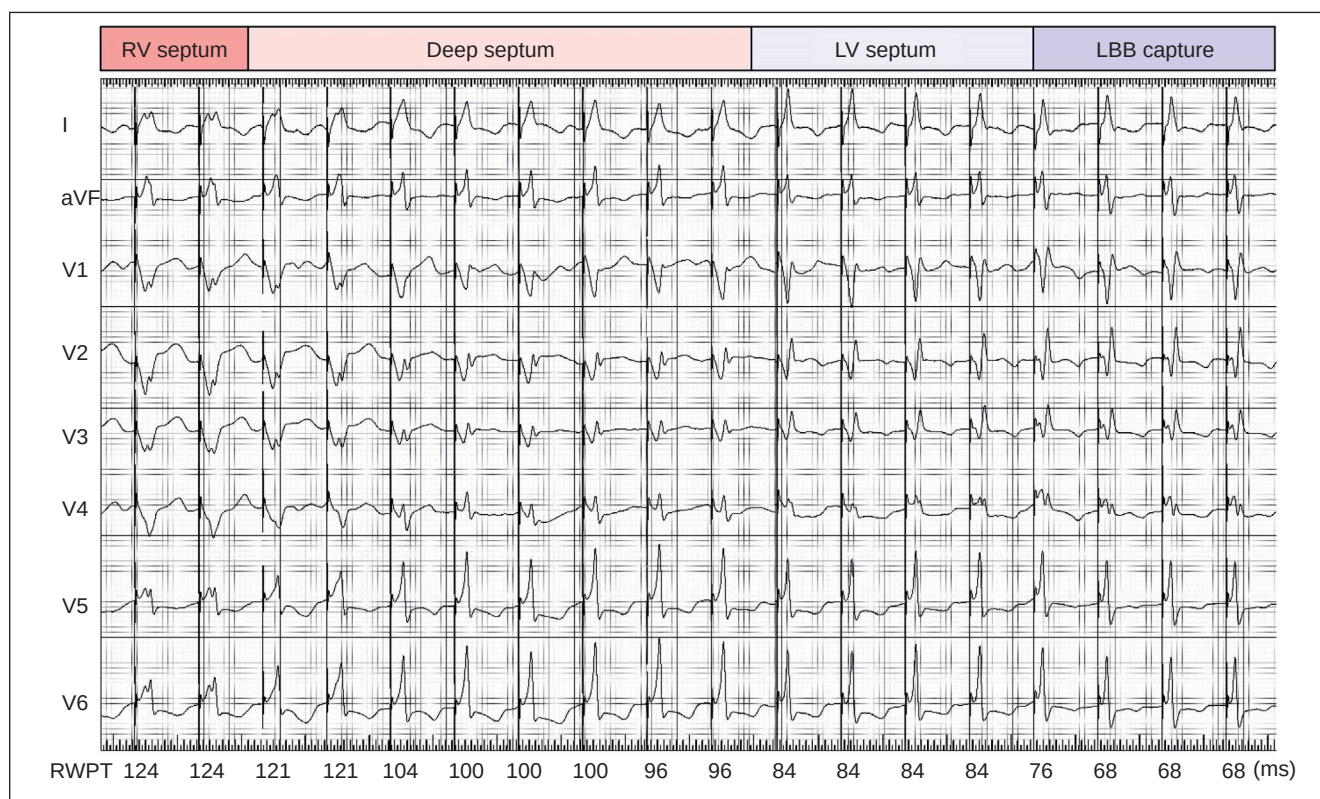
Správné umístění elektrody usnadňuje sledování jejího chování během rotací (viz obr. 16). Žádoucí hladký průnik elektrody do septa se označuje termínem „šroubovákový efekt“ („screwdriver effect“) (viz video S5).⁶⁶ Pokud lze pozorovat po prvních rotacích významný nárůst točivého momentu, je obvykle příčinou „zamotání“ (entanglement) endokardu s malou nadějí, že elektroda do septa skutečně pronikne. Pokud se i tak operátor dál snaží proniknout endokardem, může se stát, že bude obtížné elektrodu vyprostit, aby ji bylo možno přemístit bez poškození šroubu (viz video S6). Pokud elektroda postupuje – i přes intenzivní otáčení jejím tělem – vpřed jen pozvolna, dochází k nežádoucímu „efektu vrtačky“ (viz video S7). Výsledkem je jakýsi tunel neumožňující řádnou fixaci elektrody šroubem ve tkáni; následně tak může dojít k její dislokaci. Při zjištění „efektu vrtačky“ je nutno buď změnit místo na septu, nebo zvýšit před dalším otáčením elektrodou tlak na elektrodu.

Při obtížném průniku do septa je nutno zkontrolovat správnou orientaci (natočení) zaváděcího sheathu a elektrody; elektrodu lze přemístit o 1–2 cm superiorně, inferiorně nebo apikálně. Tlakem na sheath může dojít k nadměrnému prohnutí proximálního zakřivení; zároveň se snižuje přenos točivého momentu na hrot elektrody. Po ukotvení elektrody několika otočkami při současném zachování zkrutu proti směru hodinových ručiček pro udržení potřebného kontaktu a stability se mírným potažením za sheath proximální část zakřivení narovná (ideálně na < 90°); usnadní se tak otáčení elektrodou a její průnik

do septa. Aplikace kontrastní látky zaváděcím katétreem pro vizualizaci zakřivení septa může pomoci optimalizovat kolmou orientaci elektrody (viz obr. 14). Jak ukázaly údaje z registru MELOS,⁷ průnik do septa s instrumentáři dostupným v současnosti může stále ještě představovat náročný úkol, zvláště u pacientů se srdečním selháním, nejspíše v důsledku zvětšení srdečních oddílů, nepříznivé orientace septa a fibrózy.

Hloubku zavedení elektrody lze určit různými způsoby (často je pro přesné stanovení hloubky umístění elektrody zapotřebí použít více než jednu metodu):

- (1) *Kontinuální skiaskopie v 30–40° LAO projekci* je sice užitečná, ale průnik elektrody je často velmi obtížně rozpoznatelný. Samotnou touto metodou nelze spolehlivě určit hloubku umístění elektrody.
- (2) *Morfologie stimulovaného komplexu QRS při unipolární konfiguraci*. Zatímco elektroda prostupuje septem zprava doleva, komplex QRS se zužuje, na záznamu se ztrácejí zářezy, ve svodu V₁ se objevuje Qr/qR/rsR'/R a V6RWPT se postupně zkracuje (obr. 17). Když se ve svodu V₁ objeví terminální kmit R svědčící o zpožděné aktivaci PK, je nutno šroubování elektrody přerušit a posoudit EKG kritéria pro LBBP popsaná podrobně níže. Za ideálních podmínek je vhodné ponechat kontinuální stimulaci během šroubování, což lze snadno provést při použití SDL připojením katody krokodýlovou svorkou na stýlet.⁶⁷ Ve vývoji jsou otočné adaptéry pro použití s elektrodou bez vnitřního lumen 3830.^{68,69}
- (3) *Fixační komorové stahy*. Jedná se o předčasnou komorovou depolarizaci, vyvolanou mechanickým poškozením během průchodu elektrody mezikomorovým septem; lze je pozorovat v 59–96 % při-



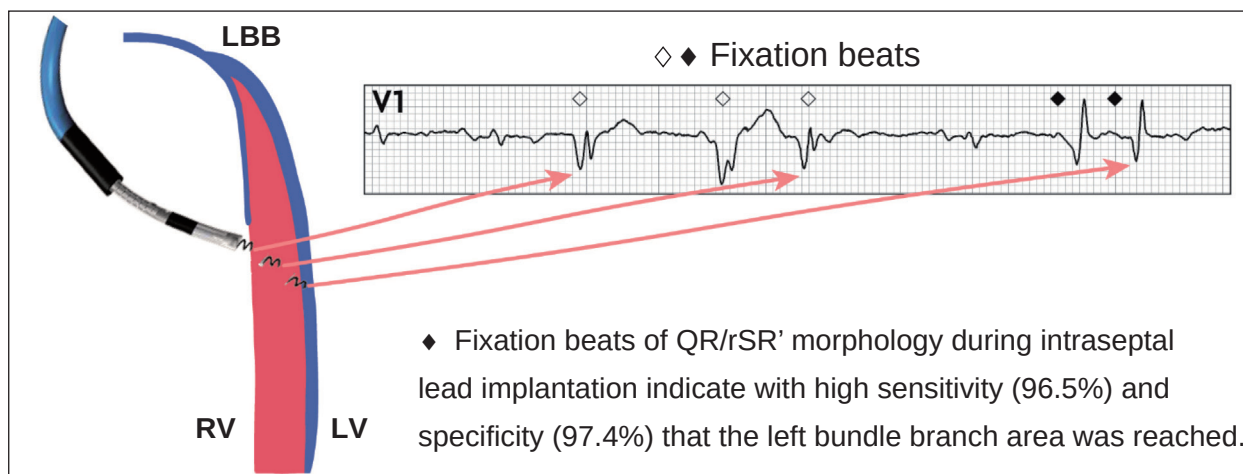
Obr. 17 – Pacemapping hloubky umístění elektrody v septu. Kontinuální stimulace během umísťování elektrody do septa umožňuje monitorovat neustálé změny morfologie stimulovaného komplexu QRS a hloubky umístění elektrody v septu. Pro komplex QRS při stimulaci z pravokomorového septa jsou charakteristické zářezy v bočních svodech, morfologie tvaru „W“ ve svodu V, a doba do vrcholu kmitu R (R-wave peak time, RWPT) ve svodu V₆ > 120 ms. Komplex QRS při stimulaci z hloubky septa je užší a v bočních svodech nemá zářezy, zářez ve svodu V₁ postupuje směrem ke konci komplexu QRS, a V₆RWPT je obvykle v rozmezí 120–95 ms. QRS při stimulaci v blízkosti oblasti levého Tawarova raménka (levokomorové septum) je charakterizován pozitivní terminální složkou ve svodu V₁, pseudo-delta vlnou ve svodech V₅–V₆ a V₆RWPT 95–80 ms. Komplex QRS při uchvácení LBB je charakterizován hlubším kmitem S ve svodech I, V₅–V₆, výraznějším kmitem R ve svodech V₁–V₃; V₆RWPT je obvykle < 80 ms. Uchvácení LBB v uvedeném příkladu bylo potvrzeno jak hodnotou V₆RWPT < 74 ms, tak přechodem na selektivní uchvácení (nezobrazeno).

padů.^{70–72} Morfologie těchto stahů poměrně přesně odpovídá skutečné hloubce umístění hrotu elektrody a stimulovanému komplexu QRS z daného místa. Předčasné stahy s terminálním r nebo kmitem R ve svodu V₁ mohou signalizovat, že je nutno přerušit otáčení elektrodou a zkontrolovat EKG kritéria, protože elektroda se blíží k oblasti levého subendokardu, případně jí již dosáhla.^{70,71} Příklad lze nalézt na obrázku 18. Ektopické komorové stahy se mohou shodovat se selektivním uchvácením LBB (se zaobleným R' ve svodech aVR a V₁); hovoří se o nich jako „M“ stazích.^{69,72} Fixačním stahům vycházejícím z převodní tkáň mohou předcházet fascikulární/LBB potenciály, což je zvláště užitečné zejména u pacientů s LBBB, (kdy se presystolické potenciály během převedených cyklů nezobrazují).

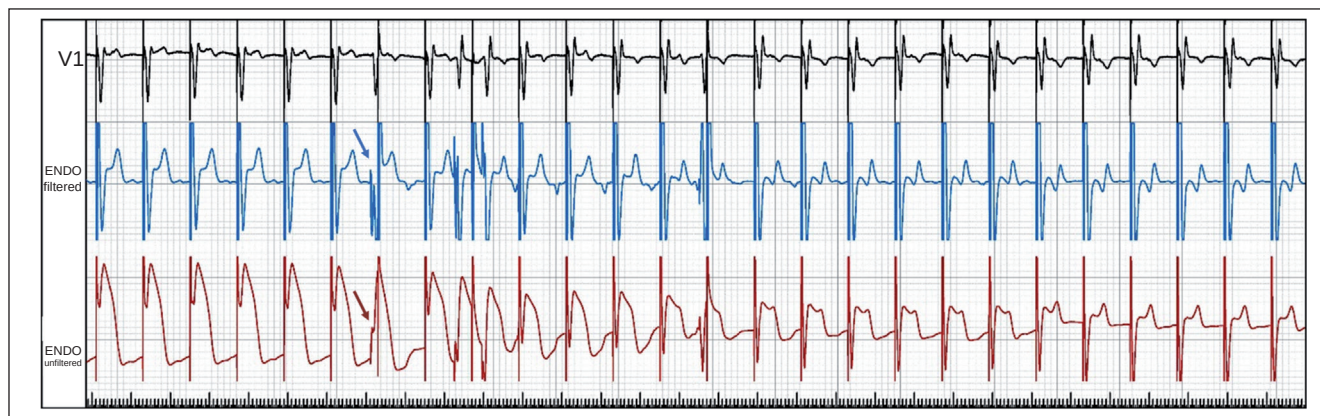
- (4) *Impedance při stimulaci v unipolární konfiguraci.* Impedance se obvykle zvyšuje a následně s přibližováním elektrody k endokardu LK klesá. Opatrnosti je třeba, když se její hodnoty blíží 500 Ω nebo impedance klesne o 200 Ω. Je nutno mít na paměti, že impedance při stimulaci závisí nejen na převodu elektroda/tkáň, ale i na spojích a kabelech, a může se mezi jednotlivými laboratoři lišit. Prudké zvý-

šení impedance u standardních elektrod signalizuje retrakci extenzibilního helixu.

- (5) *COI myokardu.* Po počátečním zvýšení amplitudy (přibližně na 20–35 mV) následuje poté, co elektroda dosáhne oblasti subendokardu LK, pokles snímaného COI na průměrných přibližně 10–12 mV (obr. 19).^{73,74} Vysoká hodnota COI ujišťuje operátora, že lze ještě znovu otočit elektrodou, aby se bezpečně dosáhlo uchvácení LBB nebo optimálnějšího komplexu QRS. Proto se při jednoznačném poklesu amplitudy COI (podle našich zkušeností přibližně na 5 mV) doporučuje při dalším šroubování elektrody opatrnost (viz oddíl o komplikacích). Hodnota COI může během deseti minut prudce klesnout a být doprovázena příznivějšími prahovými hodnotami aktivace, pokud ty byly původně zvýšené.⁷³ COI je nutné posuzovat během unipolárního sensingu, ale její pokles lze zaznamenat i během stimulace (obr. 19).⁷⁵ Při bipolárním sensingu může dojít ke snížení COI, případně může COI úplně vymizet, to však není z patofyziologického hlediska významné.
- (6) *Vizualizace LBB i fascikulárního potenciálu.* Tyto potenciály se nezobrazují u všech pacientů, pokud však jsou přítomny, znamenají dosažení oblasti



Obr. 18 – Fixační (neboli „template“) stahy různých morfologií odrážejících hloubku průniku elektrody. Přetištěno z Heart Rhythm, 18, Jastrzebski M, Kielbasa G, Moskal P, Bednarek A, Kusiak A, Sondej T et al. Fixation beats: a novel marker for reaching the left bundle branch area during deep septal lead implantation, 562–569, © 2020 Heart Rhythm Society, se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím Elsevier.⁷⁰

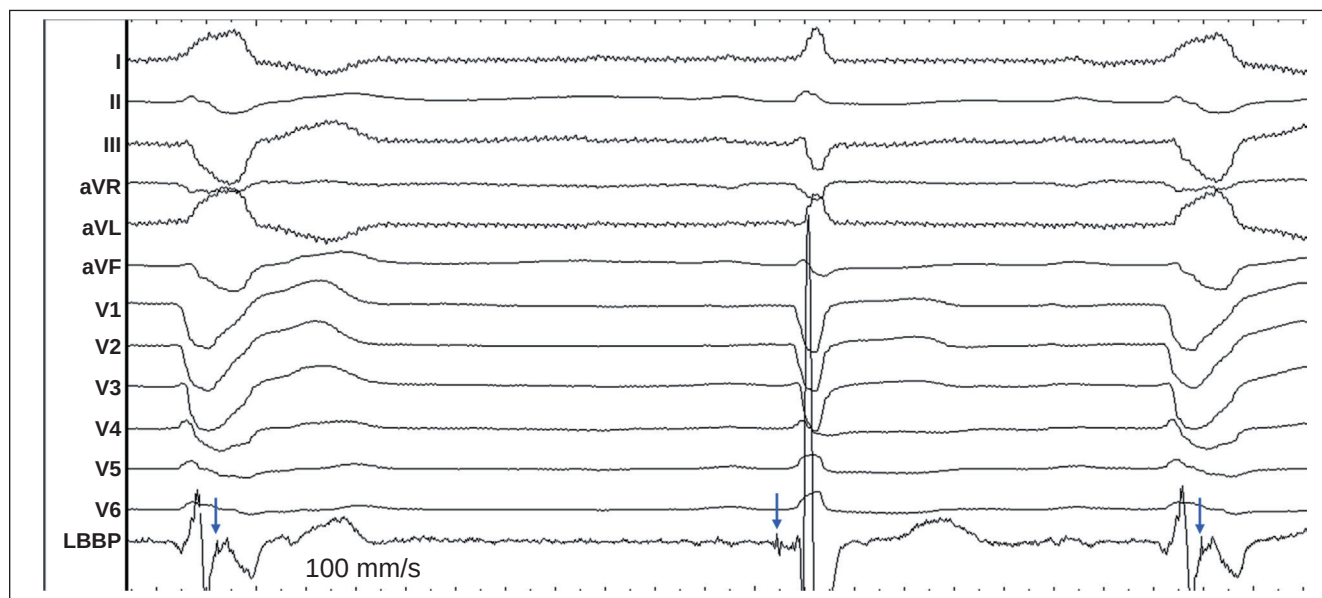


Obr. 19 – Proud z poškození (COI) myokardu při průniku elektrody. Výtisk s 15sekundovým záznamem endokardiálních signálů z hrotu elektrody, detekovaných během implantace elektrody při LBBAP při kontinuální/nepřetržitě stimulaci při 100 tepech/minutu. Bezprostředně po předčasném fixačním komorovém stahu, kterému předcházela potenciál Purkyňových buněk (šipka), došlo k nápadnému poklesu COI stimulovaného myokardu. Jak pokles COI, tak potenciál Purkyňových buněk představují cenné markery, které dokazují, že hrot stimulační elektrody dosáhl subendokardiální oblasti mezikomorového septa a je nutno okamžitě přestat elektrodou otáčet. V zobrazeném případě se elektrodou dále otáčelo a došlo k dalšímu snížení COI (< 4 mV a < 25 % vlny V), které ukazuje na bezprostřední hrozbu perforace. Endokardiální signály (ENDO) ze stimulační elektrody byly získány v unipolárním modu a jsou zobrazeny jako filtrované (30–100 Hz) a nefiltrované (0,1–500 Hz). Rychlost posunu papíru 12,5 mm/s. Přetištěno se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím John Wiley and Sons/Jastrzebski, et al., 2022. © 2022 Wiley Periodicals.⁷⁵

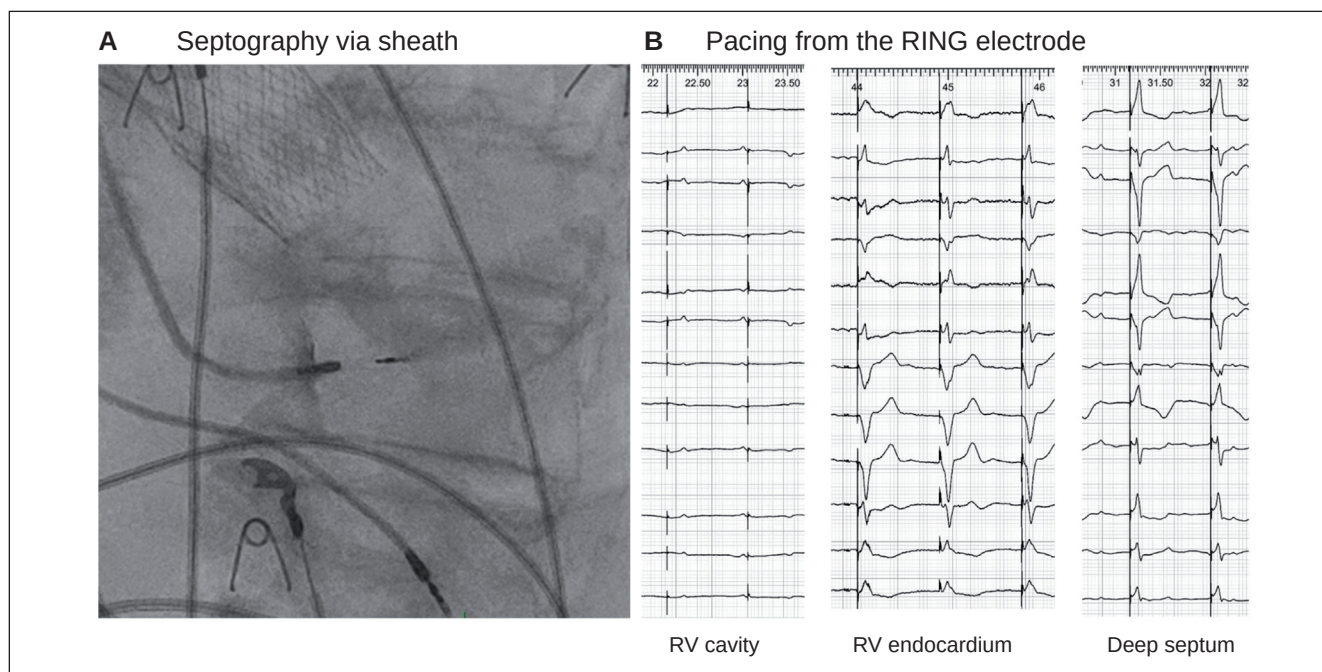
subendokardu a další případné rotace (např. kvůli snížení prahové hodnoty uchváčení) je nutno provádět s maximální opatrností, protože v opačném případě by mohlo dojít k perforaci septa. Přítomnost COI LBB či fascikulárního potenciálu znamená, že dále se už nesmí elektrodou otáčet.²³ V případě LBBB se presystolické LBB / fascikulární potenciály zobrazují pouze při intermitentní LBBB,⁷⁶ v případě fixačních stahů vycházejících z převodní tkáně,⁵² nebo při použití „metody dvojí elektrody“ při korektivní HBP (viz oddíl 5.1). V některých případech lze nicméně zobrazit retrográdní nebo zpožděný fascikulární potenciál na komorovém elektrogramu (viz obr. 20).

V registru studie MELOS byl LBB/fascikulární potenciál zachycen u 26,4 % pacientů,⁷ avšak až v 98,3 % případů ve skupinách s proximálnějším zamýšleným místem implantace.²³

- (1) Aplikace kontrastní látky zaváděcím katétreem pro ohraničení septa může poskytnout hrubou představu o hloubce umístění elektrody (obr. 21).⁵² I pouhé zasouvání zaváděcího sheathu k septu poskytuje jistou představu o hloubce umístění elektrody.
- (2) Uchváčení při katodální stimulaci z ringu elektrody ukáže, že elektroda do jisté míry prošla septem (obr. 21). Stejně jako při aplikaci kontrastní látky – v důsledku různých tloušťek septa a šikmého umístění elektrody – to však pouze málo informuje o blízkosti k oblasti LBB (přes známý odstup mezi jednotlivými částmi hrotu stimulační elektrody).
- (3) „Hinge point“ elektrody představuje nepřesný marker hloubky umístění elektrody, protože leží blízko ringu elektrody a neposkytne žádnou představu o hloubce usazení hrotu elektrody. Pokud však lze hrotem elektrody zakývat, znamená to, že elektroda zatím neprošla do tkáně příliš hluboko.



Obr. 20 – Stimulace levého Tawarova raménka u pacienta s LBBB, s elektrogramy pořízenými při vlastním rytmu převáděném přes AVN. Fascikulární potenciál (šipky) je zobrazen v komorovém elektrogramu během LBBB (první a poslední cyklus) a předchází systole, když se komplex QRS po pauze zužuje (po předčasném síňovém stahu, zde nezobrazeném). Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY 4.0, z publikace Kaddour et al.⁷⁷



Obr. 21 – (A) Aplikace kontrastní látky zaváděcím sheathem za účelem ohrazení povrchu endokardu a hloubky průniku elektrody to septa. (B) Informace o hloubce průniku poskytne i stimulace přes ring elektrody.

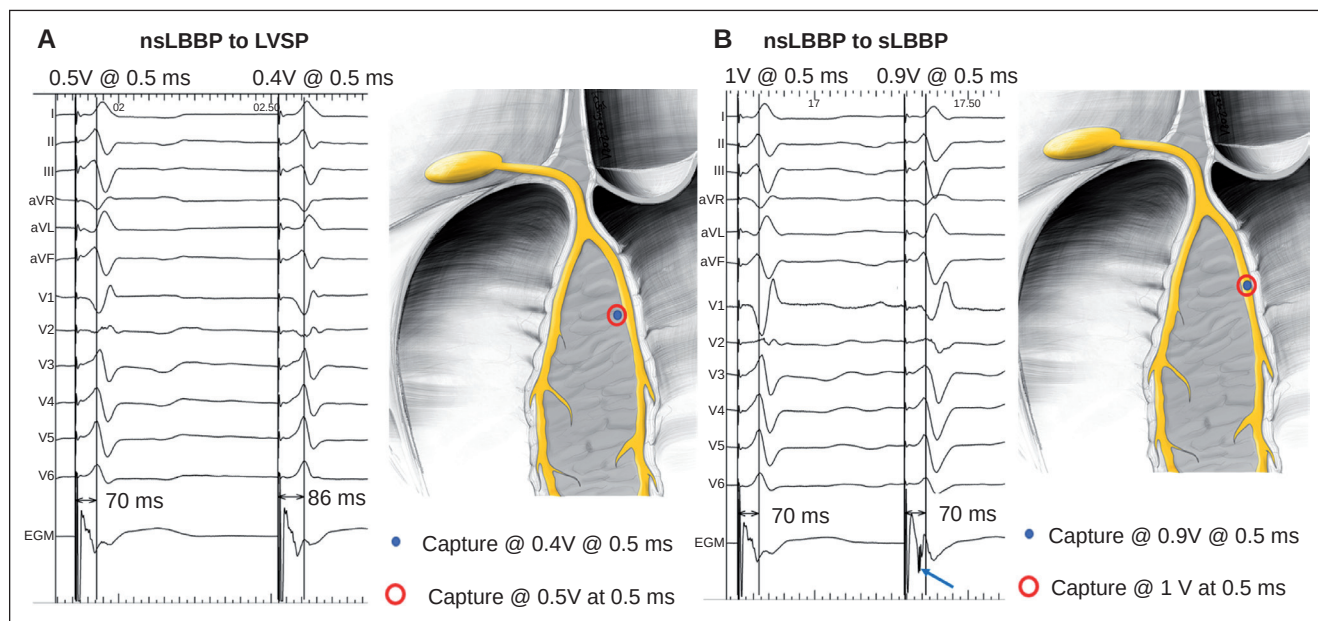
Potvrzení uchvácení levého převodního systému a kontrola elektrických parametrů

Odlišit od sebe různé typy uchvácení je při LBBAP mnohem složitější než při HBP a jejich význam pro klinickou praxi je méně zřejmý. I bez přímého uchvácení LBB může po uchvácení myokardu dojít k nepřímé aktivaci levého převodního systému, pokud je stimulační elektroda v oblasti endokardu levokomorového septa. Zobrazení potenciálu LBB nebo fascikulárního potenciálu nutně neznamená,

že k uchvácení převodního systému dojde při nízkých prahových hodnotách, a naopak že k uchvácení převodního systému s vynikajícími hodnotami stimulačního prahu může dojít i bez přítomnosti potenciálu.

Na následujících řádkách jsou shrnuty nejužitečnější metody pro potvrzení uchvácení LBB; podrobně jsou popsány v jiných dokumentech.^{45,78,79}

(1) *Změna morfologie komplexu QRS* je zlatým standardem pro potvrzení uchvácení. K průkazu změn



Obr. 22 – (A) Přechod mezi ns-LBBP a uchvácením pouze myokardu při LVSP s hodnotami 0,5V@0,5 ms. Pro tento typ přechodu je charakteristické prodloužení V6RWPT, snížení amplitudy terminálního kmitu R/r ve svodu V₁ a obvykle vymizení kmitu S ve svodech I/V₆ během uchvácení myokardu, avšak bez významné změny lokálního komorového signálu EGM. (B) Přechod mezi ns-LBBP a s-LBBP při hodnotách 1V@0,5 ms. Pro tento typ přechodu je charakteristické prodloužení komplexu QRS (měřeno od stimulačního artefaktu). Během s-LBBP obvykle dochází ke změně morfologie komplexu QRS z QR/qR na rSR ve svodu V₁ (se zaokrouhlením R') a k rozvoji hlubšího kmitu S ve svodech I/V₆, bez změny V6RWPT. V komorovém signálu EGM se během s-LBBP objevuje diskretní místní komorový potenciál (modrá šipka), která ukazuje, že stimulace lokálního myokardu již není přítomna. Pozměněno, se svolením Filipa Plesingera.

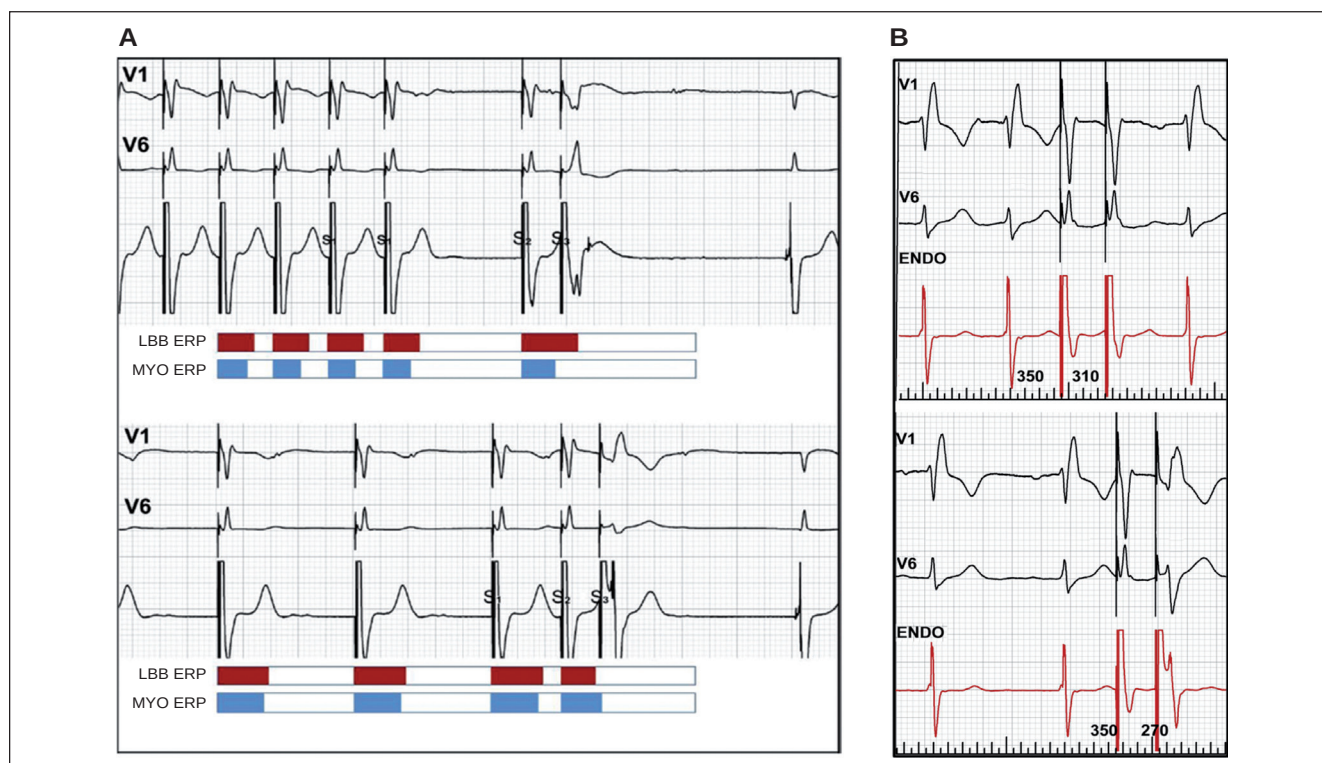
morfologie komplexu QRS slouží rozdíly v excitabilitě (prahový test) a/nebo refrakternosti (programovaná stimulace) mezi převodním systémem a myokardem.

- (a) *Test stimulačního prahu.* Pro potvrzení uchvácení se jako první metoda doporučuje stimulace se snižováním napětí;⁵² test je nutno provést v unipolární konfiguraci, aby se předešlo tranzicím v morfologii komplexu QRS v důsledku anodální stimulace. Amplituda stimulačního výdeje se zvolna zmenšuje z vysoké hodnoty (5–10 V/0,5 ms), jako průkaz prahu slouží přechod od současného uchvácení LBB a myokardu septa (ns-LBBP) k selektivnímu uchvácení buď pouze LBB (s-LBBP), nebo pouze myokardu septa (LVSP) – viz obr. 22. Pokud se tranzice nezjistí, je test neprůkazný, protože prahové hodnoty uchvácení LBB a myokardu septa mohou být téměř stejné. Tato metoda má vyšší diagnostický výnos, pokud se použije okamžitě po umístění elektrody, protože prahová hodnota u myokardu je přechodně zvýšená akutním poškozením tkáně. V registru MELOS bylo toto poškození tkáně pozorováno pouze u 26,4 % pacientů s LBB/fascikulárním uchvácením,⁷ ale s-LBBP byla popsána až u 75,4 % pacientů při implantaci (a u 30,9 % při kontrolních vyšetřeních) na proximálnějších místech zamýšlených pro LBBP.⁶³

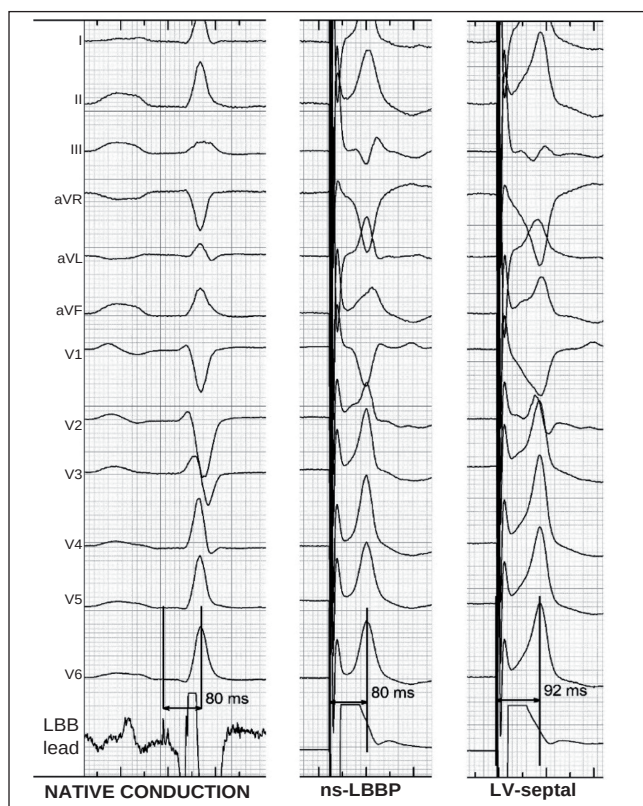
- (b) *EKG kritéria založená na fyziologii.* S uchvácením převodního systému během LBBAP se musí zpoždění potenciálu LBB vůči V6RWPT při vlastním rytmu rovnat zpoždění stimulu vůči V6RWPT během stimulace (obr. 24). I když vezmeme v úvahu možné odchylky v měření, má rozdíl < 10 ms pro potvrzení

uchvácení převodního systému senzitivitu 88,2 % a specifitu 95,4 %.⁸³ Pro zvýšení užitečnosti této metody pro sledování ztráty uchvácení LBB během sledování pacienta se doporučuje zahrnout údaj o intervalu mezi tímto potenciálem a V₆ do zprávy o implantačním výkonu.

- (2) Hodnota V6RWPT se často používá jako zástupce zpoždění aktivace boční stěny LK. Nicméně doba lokální depolarizace se přesněji určuje podle maximální hodnoty dV/dT (což není praktické, protože její stanovování vyžaduje použití speciálního softwaru). Při vlastním rytmu s úzkým komplexem QRS je V6RWPT < 50 ms, zatímco při LBBB se jeho hodnota zvýší na > 60 ms. Během CSP platí stejná pravidla. Měření se provádí od stimulačního impulsu do vrcholu kmitu R ve svodu V₆. Pro potvrzení uchvácení komorové tkáně je nutno k oněm 50 ms V6RWPT připočíst latenci v důsledku aktivace převodní tkáně (přibližně 30 ms, během níž v důsledku uchvácení myokardu lze vidět pseudo-delta vlnu). U pacientů s úzkým komplexem QRS nebo s izolovanou RBBB byla V6RWPT < 74 ms pro uchvácení LBB 100% specifická (i když senzitivita pouze ze 40 %), zatímco mezní hodnota ≤ 80 ms byla u pacientů s LBBB, NIV-CD a s náhradním rytmem se širokým komplexem QRS 100% specifická.⁸³ V praxi lze používat mezní hodnoty < 75 ms,⁷⁹ resp. < 80 ms. Kvůli variabilitě V6RWPT a nízké senzivitě mezních hodnot, zvláště u pacientů s poruchami převodu, je pro potvrzení uchvácení v případě prodlouženého V6RWPT vhodné použít ještě další metody. Přitom je třeba mít na paměti, že V6RWPT jako parametr byl primárně hodnocen u pacientů s dominantním kitem R ve svodech V₅/V₆,

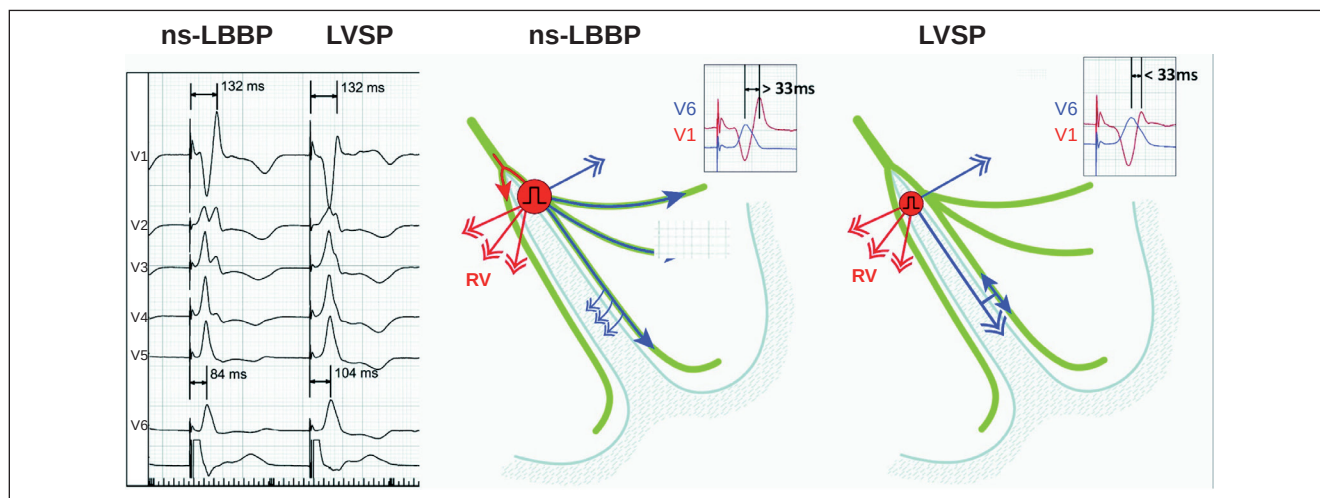


Obr. 23 – Programovaná stimulace oblasti levého Tawarova raménka (left bundle branch, LBB). (A) Odpověď při stimulaci myokardu a při selektivní stimulaci LBB u jednoho a téhož pacienta. *Horní panel:* rychlá stimulace zkracuje refrakternost myokardu septa; následně dlouhá pauza (S2) prodlužuje refrakternost LBB; proto se podle S3 stal myokard excitabilním, ale LBB refrakterní (následuje myokardiální odpověď). *Dolní panel:* pomalá stimulace prodlužuje refrakternost myokardu; pak stimulace S2 s krátkým vazebným intervalem zkrátí refrakternost LBB; následně přichází stimulace S3, kdy se myokard stal refrakterním, ale LBB excitabilní (následuje selektivní odpověď). Přetištěno se souhlasem poskytnutým vydavatelstvím John Wiley and Sons/Jastrzebski, 2020. © 2020 Wiley Periodicals.⁸² (B) Dva extrastimuly vydané do vlastního rytmu. *Horní panel:* žádná změna morfologie komplexu QRS při S2 s vazebným intervalem 320 ms. *Dolní panel:* při S2 s vazebným intervalem 270 ms lze pozorovat selektivní odpověď (poznámka: i rozštěpení signálu v endokardiálním kanálu).

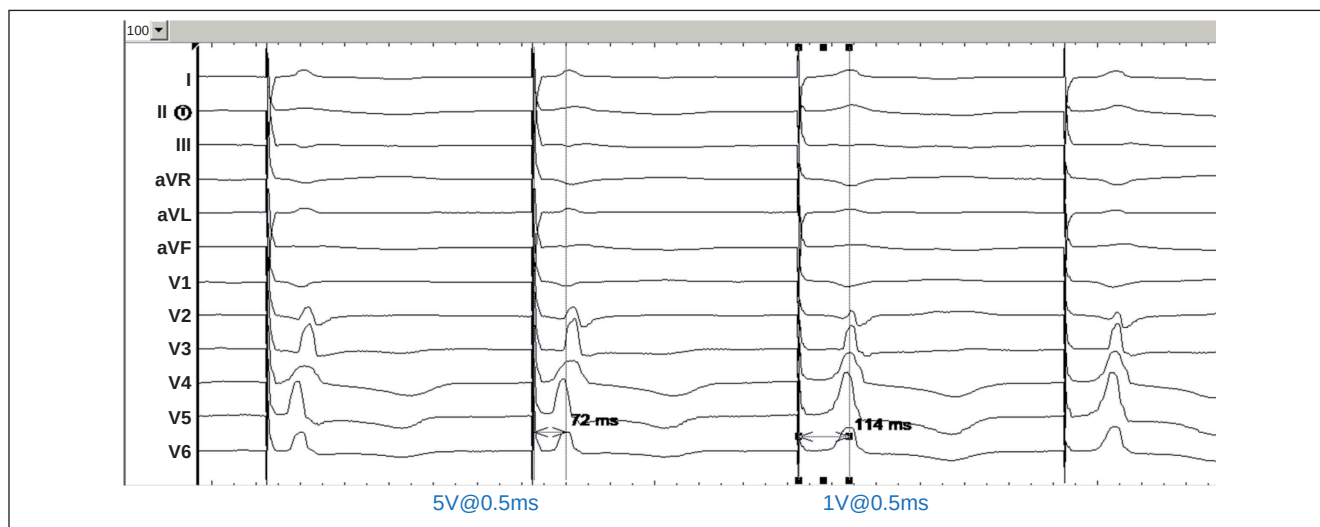


- a není jasné, zda lze podobné mezní hodnoty použít v případě vzoru rS na uvedených svodech.
- (3) *Měření intervalu mezi vrcholy ve svodech V_6-V_1 .* Vzhledem ke značné počáteční latenci nebo celkovému zpomalení převodu vzruchů vedoucím k falešně negativním hodnotám kritéria V6RWPT je tato poslední metoda obzvláště užitečná u pacientů s dlouhým V6RWPT. Kritérium intervalu V_6-V_1 se používá pro hodnocení aktivace LK jako reference specifická pro každého pacienta (vrchol kmity R ve svodu V_1 jako odraz aktivace PK) a je méně ovlivněno poruchou srdečního převodního systému než V6RWPT (obr. 25). Optimální mezní hodnota je > 33 ms (což bylo ověřeno v jiném samostatném článku⁸⁴), se senzitivitou 71,8 % a specifitou 90,0 % pro uchycení LBB, přičemž hodnota > 44 ms byla 100% specifická.²⁰ Přitom je třeba mít na paměti, že V6RWPT jako parametr byl primárně hodnocen u pacientů s dominantním kmitem R ve svodech V_5/V_6 , a není jasné, zda lze podobné mezní hodnoty použít v případě vzoru rS na uvedených svodech

Obr. 24 – Aktivační časy (fyziologický i stimulovaný) levé komory jsou při uchycení převodního systému stejné. Interval od signálu LBB do V6RWPT je 80 ms, stejně jako interval stimulus-V6RWPT během ns-LBBP. Naproti tomu při ztrátě uchycení LBB je interval stimulus-V6RWPT o > 10 ms delší než při vlastní aktivaci nebo ns-LBBP.



Obr. 25 – Demonstrace účinku ns-LBBP a ztráty uchvácení tkáně převodního systému vedoucí k LVSP s uchvácením pouze myokardu, při intervalu mezi vrcholovými signály ve svodech V_6 – V_1 , k němuž došlo během testu stimulačního prahu. Interval do vrcholu kmitu R ve svodu V1 odráží aktivaci PK, která závisí na převodu signálu přes septum a není ovlivněna uchvácením tkáně převodního systému. Hodnota RWPT ve svodu V_6 odráží aktivaci boční stěny levé komory a není ovlivněna ztrátou uchvácení myokardu septa. Proto lze pozorovat při uchvácení převodního systému delší interval mezi svody V_6 – V_1 . Přetištěno pod licencí Creative Commons CC BY 4.0, z publikace Jastrzebski et al.²⁰



Obr. 26 – Náhlé prodloužení V6RWPT při snížení stimulačního výdeje během implantace elektrody LBBAP, ukazující na ztrátu uchvácení převodního systému. Jedno další otočení elektrodou vedlo ke stimulačnímu prahu převodního systému 0,6 V na 0,5 ms. Pověšimněte si, že ostatní změny morfologie komplexu QRS jsou nepatrné, a přes uchvácení převodního systému chybí ve svodu V_1 terminální kmit r nebo R.

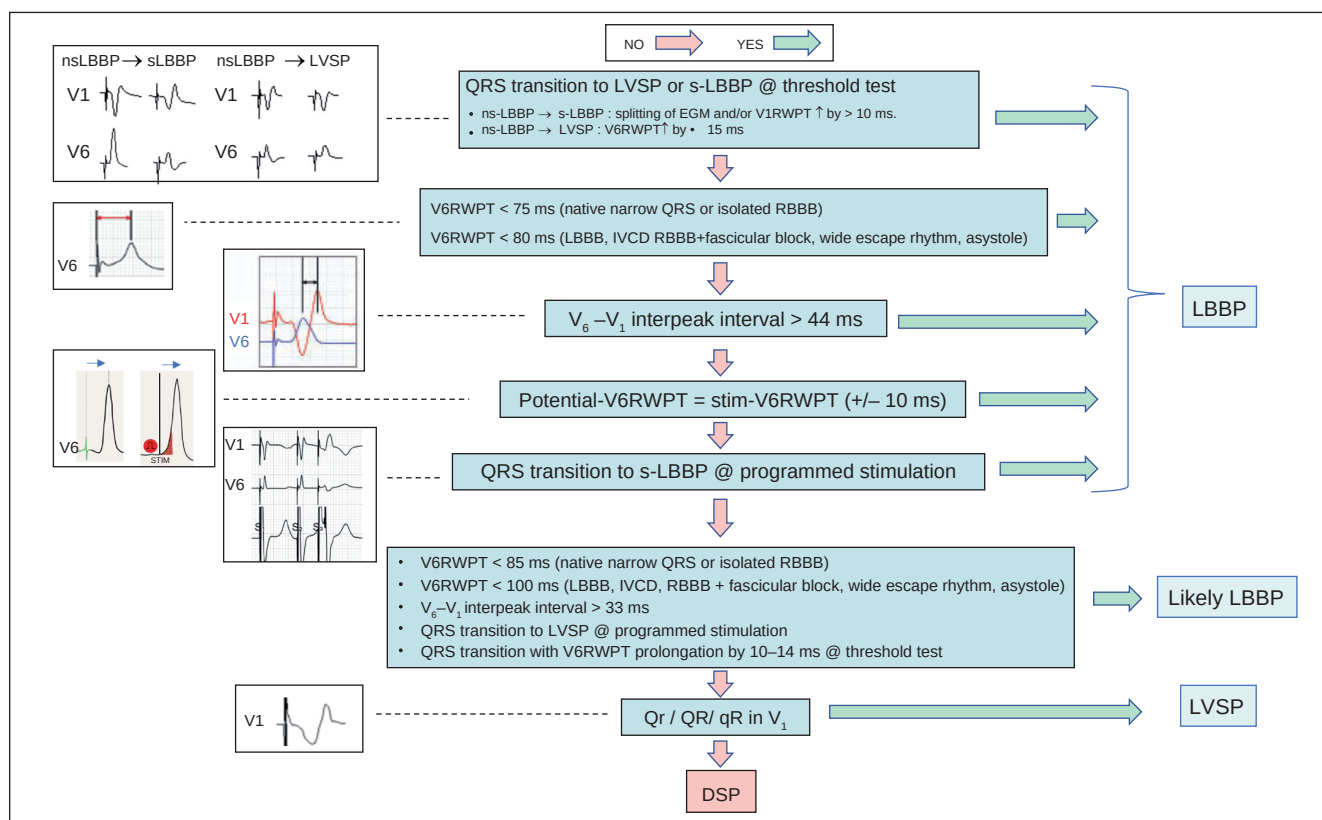
(4) *Náhlé prodloužení V6RWPT ≥ 15 ms při sníženém stimulačním výdeji.* Senzitivita tohoto parametru v diagnostice ztráty uchvácení LBB je 82,6 % při 100% specifitě.²⁰ Byla navržena i hodnota > 10 ms,⁷⁹ ta je však v rozmezí interindividuální variability při měření V6RWPT (což je přibližně 12 ms²⁰). Příklad je uveden na obrázku 26.

(5) *Programovaná stimulace nebo „burst/ramp pacing“* může mít diagnostickou hodnotu v případech nejednoznačného výsledku při snižování stimulačního výdeje. Pro získání selektivní odpovědi s S2 nebo S3 se doporučuje používat stimulační protokoly zkracující refrakteritu LBB a prodlužující refrakteritu myokardu septa.^{80–82} Toho lze dosáhnout maximálně dlouhým cyklem S1 s následně kupletem extras-

timulů s krátkým vazebným intervalem, případně dvěma extrastimuly aplikovanými do vlastního rytmu (obr. 23). *Selektivní odpověď* potvrzuje uchvácení srdečního převodního systému, přičemž *myokardiální odpověď* je kvůli změnám v morfologii komplexu QRS – jež mohou být výsledkem zpoždění převodu v myokardu, bez počátečního uchvácení převodního systému – méně jednoznačná.

Algoritmus potvrzení uchvácení LBB/fascikulů v klinické praxi je uveden na obrázku 27.

Je třeba vědět, že žádná z navržených mezních hodnot není dokonalá – i u parametrů popsanych ve studiích jako 100% senzitivních nebo specifických mohou při zvětšení vzorku existovat výjimky. Dalším důležitou okolností je skutečnost, že hodnoty se liší podle charakteristik



Obr. 27 – Algoritmus pro potvrzení uchvácení převodního systému při LBBAP. Některé z kroků lze – podle preference a zkušeností operátora, nebo proveditelnosti konkrétních měření/manévrů – přeskočit. DSP (deep septal pacing) = stimulace z hloubky septa; IVCD (intra-ventricular conduction delay) = nitrokomorové zpoždění převodu; LBBAP (left bundle branch area pacing) = stimulace oblasti levého Tawarova raménka; LBBB (left bundle branch block) = blokáda levého Tawarova raménka; ns-LBBP (non-selective left bundle branch pacing) = neselektivní stimulace oblasti levého Tawarova raménka; RBBB (right bundle branch block) = blokáda pravého Tawarova raménka; RBBP (right bundle branch pacing) = stimulace pravého Tawarova raménka; RWPT (R-wave peak time) = doba do vrcholu kmitu R; s-LBBP (selective left bundle branch pacing) = selektivní stimulace oblasti levého Tawarova raménka.

jednotlivých pacientů. Hodnota V6RWPT 75 ms tak může u pacientky s malým srdcem a normálním infranodálním převodem představovat LVSP, zatímco hodnota 100 ms u většího pacienta s dilatační kardiomyopatií a blokádou Tawarova raménka může ukazovat na uchvácení srdečního převodního systému.

Přijatelné stimulační prahové hodnoty pro LBBAP jsou < 1,5 V/0,5 ms (ideálně < 1 V/0,5 ms) a nastavená hodnota sensingu v bipolární konfiguraci musí být ideálně > 4 mV. Hodnoty stimulačních prahů mohou být kvůli COI zpočátku vysoké, a proto je třeba je po několika minutách znovu zkontrolovat.

Anodální stimulace může vést – pokud se stimuluje bipolárně – k aditivním změnám v morfologii komplexu QRS (což však nelze mylně považovat za důkaz uchvácení srdečního převodního systému); v některých případech může být díky zkrácení délky komplexu QRS žádoucí.⁸⁵ Při zpozorování anodální stimulace je nutno jeho prahovou hodnotu zaznamenat.

Proříznutí

Aby se zabránilo případné dislokaci elektrody pro LBBAP, je nutno, stejně jako v případě HBP, ještě před proříznutím zaváděcího sheathu, implantovat všechny další elektrody a ponechat dostatek času před opětovnou kontrolou elek-

trody. Před proříznutím katétru lze ověřit jeho stabilitu jemným potažením za jeho tělo nebo zatlačením, až se ohne ve tvaru písmene řeckého písmene α (viz video S8). Těsně před proříznutím je nutno zkontrolovat morfologii stimulovaného komplexu QRS a prahové hodnoty uchvácení. Je třeba hodnotit i IEGM při vlastním rytmu a ověřit případnou přítomnost COI myokardu a LBB / fascikulární potenciál (pokud byl původně pozorován) a zjistit tak případnou perforaci septa nebo mikrodislokaci elektrody.

Porežávací nástroj musí ukotvit elektrodu na místě a musí být udržen ve své poloze během rozřezání sheathu. Pokud se použije elektroda SDL, je nutno stylet částečně odstranit (tzn. 10 cm), aby při proříznutí nedošlo k dislokaci elektrody.^{86,87}

Po proříznutí katétru je nutno znovu zkontrolovat elektrické parametry.

Poznámky k používání styletem řízených stimulačních elektrod

Elektrody SDL se liší od elektrod bez vnitřního lumen, a to v konstrukci jak samotné elektrody, tak helixu.⁸⁶ Za prvé, elektrody SDL mají vnitřní lumen pro zavedení styletu, a proto mají větší průměr (např. Abbott Tendril STS a BIOTRONIK Solia 5.6 F, Boston Scientific Ingevity+ 5.7

Tabulka 2 – Přednosti a nevýhody elektrod bez vnitřního lumen vs. styletem řízených elektrod pro CSP

	Stimulační elektrody bez vnitřního lumen	Styletem řízené stimulační elektrody (stylet-driven pacing lead, SDL)
Potenciální výhody	Menší tělo elektrody (4.1 Fr) by mohlo méně negativně ovlivňovat kinetiku septa a představovat menší riziko pro poškození kolaterálních cév septa nebo jeho poškození Izodiametrický design elektrody usnadňuje průnik elektrody do septa Konstrukce s fixním helixem: helix je robustní a nedochází k jeho zatažení V případě selhání LBBP by mohlo použití HBP jako záchrany být snazší než při případném použití SDL	Tělo elektrody zpevněné styletem vykazuje zvýšenou tuhost a schopnost zkrutu, usnadňující umístění elektrody hluboko v septu Zaváděcí sheath s větším průměrem poskytuje lepší „support“ s nižším rizikem zalomení Větší průměr těla elektrody (> 5,5 Fr) by mohl napomáhat spolehlivějšímu uchopení těla elektrody jejím otáčením V případě dislokace elektrody lze provádět standardní pravokomorovou stimulaci bez nutnosti nového cévního přístupu Extenzibilní helix lze během mapování a procházení prstencem ponechat zatažený, aby nedošlo k poškození tkáně
Potenciální nevýhody	Absence styletu znamená nižší tuhost a schopnost zkrutu elektrody Menší tělo elektrody může znamenat horší možnost uchopení elektrody při jejím otáčení Zaváděcí sheath o menším průměru by mohl znamenat menší „support“ a být náchylnější k zalamování Potřeba nového žilního přístupu a potřeba použití zaváděcího sheathu při změně místa (dokonce i při klasické pozici)	Vysouvací konstrukce helixu by mohla způsobit, že během šroubování současně dojde k jeho zatahování Vyšší riziko poškození typu šroubovák při změně pozice u současných modelů SDL (zvláště pro HBP) Větší průměr elektrody by mohl zvyšovat riziko poškození okolních septálních cév nebo interferenci s trojcípou chlopní

F, Microport Vega 6.0 F). Za druhé, zavedením styletu se zvyšuje tuhost elektrod SDL. Za třetí, většina elektrod SDL má vysouvací a zatahovací helix, zatímco helix elektrod bez vnitřního lumen je pevný. U standardních elektrod může nicméně dojít k zatažení helixu, když se vnější tělo elektrody přesune přes vnitřní coil a helix, což lze zjistit podle zvýšené impedance při stimulaci i podle skiaskopických markerů. Aby se zabránilo retrakci helixu během umísťování elektrody, je třeba předtočit vnitřní cívku přídatnými rotacemi před tím, než je upevněna zavedením styletu (viz video S9, které je dostupné jako doplněk k originálnímu textu) nebo pinch tool (pro tento účel se vyvíjí speciální příslušenství).

Výhody a nevýhody elektrod SDL vs. elektrod bez vnitřního lumen jsou shrnuty v tabulce 2.

Styletem řízené elektrody pro stimulaci Hisova svazku

Podle nedávného průzkumu odborné společnosti EHRA⁸⁸ používá elektrody SDL pro HBP pouze menšina lékařů. Fixační mechanismus těchto elektrod se poměrně snadno poškodí při reponování po fixování na fibrózní tkáň oblasti Hisova svazku.⁸⁹

Styletem řízené elektrody pro stimulaci levého Tawarova raménka

Většina zkušeností s LBBAP byla získána při použití elektrod bez vnitřního lumen.^{7,52,53,63,90} Podle článků z poslední doby je LBBAP s použitím standardních SDL bezpečná a proveditelná,^{87,91–94} a podle průzkumu EHRA je používá (výhradně, nebo spolu s elektrodami bez vnitřního lumen) více než polovina implantujících lékařů.⁸⁸ Nerandomizované monocentrické i multicentrické studie uvádějí úspěšnost ve výši 87–95 % pro LBBAP prováděnou

s elektrodami SDL při srovnatelných stimulačních a elektrofyzilogických charakteristikách, jako mají elektrody bez vnitřního lumen.^{87,92,93} Stejně jako v případě elektrod bez vnitřního lumen se i elektrody SDL umísťují pomocí předem tvarovaných zaváděcích sheathů. Helix je možno ponechat zatažený během mapování Hisova svazku nebo místa inserce LBBAP (aby se předešlo poškození elektrody), případně ho ponechat vytažený. Při vytaženém helixu a plně zavedeném styletu lze otáčením těla elektrody ve směru hodinových ručiček zašroubovávat elektrodu SDL do oblasti levé strany septa. Pokud zůstává během šroubování stylet stále zasunutý do hrotu elektrody SDL, zvyšuje se tak stabilita a schopnost zkrutu, a dále se usnadňuje umístění elektrody hluboko do tkáně septa. Nejčastěji postačí středně tuhé stylety, i když při obtížném průniku do septa lze použít i extra tuhé stylety. U elektrod SDL lze provádět unipolární stimulaci přes stylet, což umožní kontinuální stimulaci a sledování impedance, přičemž lze současně snadno otáčet tělem elektrody.^{67,86}

Je potřeba měřit stimulační práh s lehkce povytaženým styletem i sheathem, aby se předešlo zkreslení hodnot v důsledku zlepšené stability i kontaktu daných tímto typem zaváděcího mechanismu.

Nezdá se (pokud se sledují časně známky hrozící perforace), že by tužší konstrukce elektrod SDL byla ve srovnání s elektrodami bez vnitřního lumen spojena s vyššími počty perforací septa.^{87,92,93} Byly popsány případy zamotání se elektrody SDL; výsledkem bylo zlomení helixu, jeho prodloužení nebo naprostá nepoužitelnost po opakovaných pokusech elektrodu odstranit nebo ji reponovat.^{87,89,95} Aby k zamotání nedošlo, je nutno přestat otáčet elektrodou během její fixace hned poté, co operátor pocítí zvyšující se točivý moment. Při podezření na zamotání lze elektrodu obvykle vyprostit jejím otáčením proti směru hodinových ručiček a jejím mírným povytažením, zatímco se současně nepřetržitě vyvíjí tlak na vnitřní coil. Dalším

Tabulka 3 – Komplikace při LBBAP a jejich incidence

Peroperační komplikace

Perforace septa (0,0–14,1 %) ^{7,53,63,73,74,87,92,96,98–100}
 Blokáda pravého Tawarova raménka (19,9 %; v 6,3 % trvalá) ⁶³
 Kompletní srdeční blokáda (v 9,4 % akutní; v 2,6 % trvalá) ⁶³
 Peroperační dislokace elektrody (3,0 %) ⁵³
 Akutní koronární syndrom (0,4–0,7 %) ^{7,101}
 Koronární píštěl (1,4–2,0 %) ^{87,92}
 Píštěl s koronární žilou/poškození žíly ^{96,102}
 Hematom septa ¹⁰³
 Poškození/zlomení helixu (0,8–5,0 %) ^{87,89,95}

Pooperační komplikace

Pozdní perforace septa (0,1–0,3 %) ^{7,87,104,105}
 Zhoršující se nedostatečnost trojicpé chlopně (7,3–32,6 %) ^{53,61–63}
 Dislokace elektrody (0,3–1,5 %) ^{7,63,96,98,100,104,106,107}
 Zvýšení stimulačního prahu o > 1 V (0,3–1,8 %) ^{7,63,96,98,106}
 Ztráta uchvácení LBB (0,3–11,5 %) ^{7,63,96}

LBB – levé Tawarovo raménko (left bundle branch, LBB).

důvodem k jistým obavám v souvislosti s elektrodami SDL je možná i vyšší procento ztráty uchvácení LBB ve srovnání s elektrodami bez vnitřního lumen, ⁹⁶ což může být způsobeno učební křivkou; tuto možnost je nutno dále zkoumat.

Perioperační a pooperační komplikace

Nejčastější komplikací HBP je zvýšení prahové hodnoty uchvácení spolu se ztrátou uchvácení srdečního převodního systému (až u 17 % pacientů) nebo nutnost revize elektrody (až u 11 % pacientů). ⁹⁷ Mohou se vyskytnout i problémy s undersensingem signálů z komor nebo s oversensingem signálů z Hisova svazku nebo ze síní. ⁵

Přehled komplikací LBBAP a jejich incidenci uvádí tabulka 3.

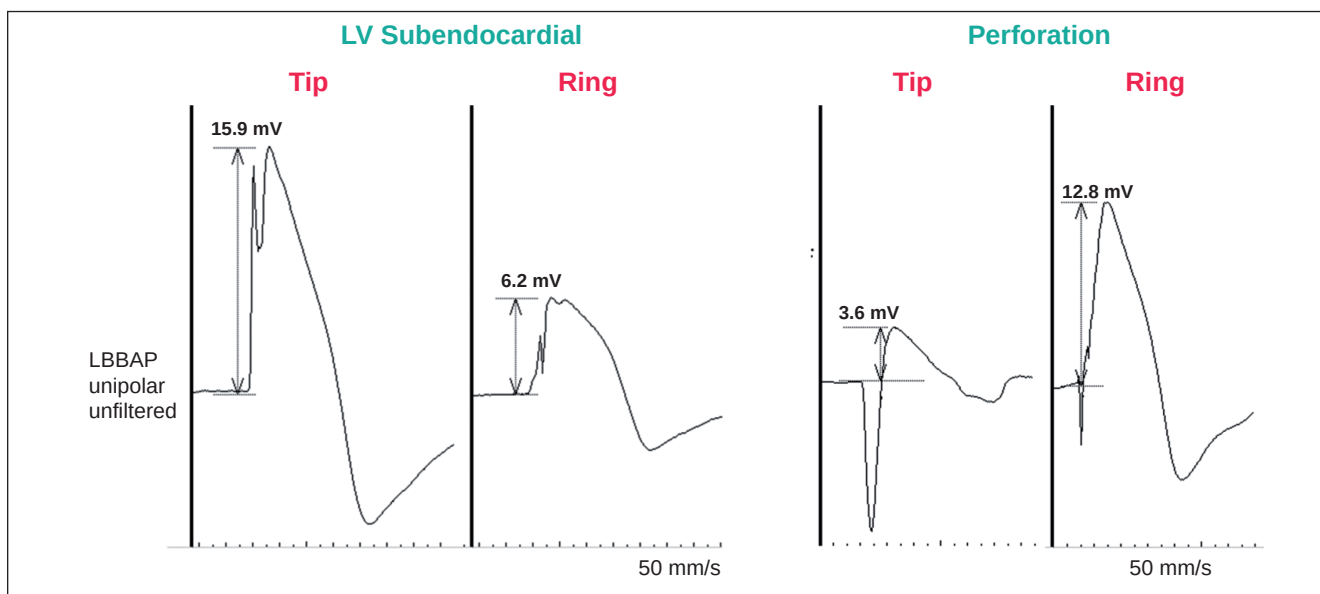
Tabulka 4 – Ukazatele perforace septa při LBBAP

Amplituda COI myokardu

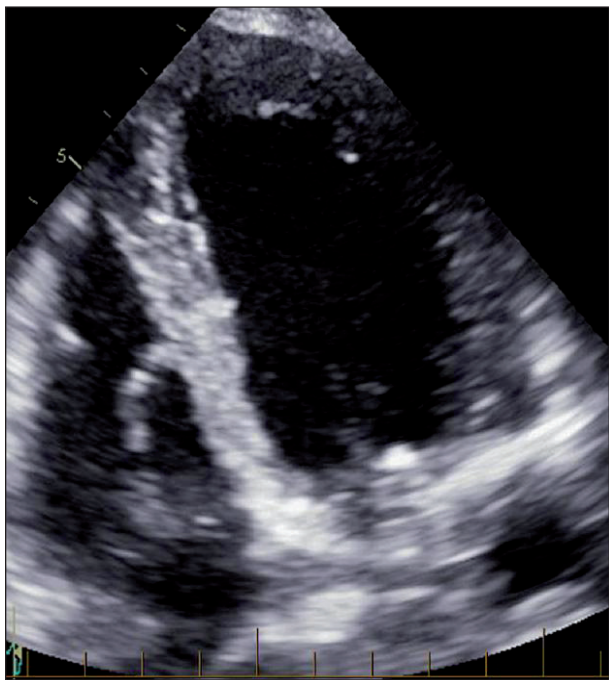
COI < 3–5 mV nebo zcela chybějící
 COI ring > tip ⁷³
 COI < 25 % amplitudy komorového signálu ⁷³
 COI myokardu s morfologií QS nebo RS ⁷⁴
 Větší pokles impedance při stimulaci unipolární elektrodou na < 450 Ω ⁷⁴ (nebo o > 200 Ω)
 Zhoršování prahových hodnot uchvácení/sensingu ^{24,73}
 Ztráta LBB/fascikulárního potenciálu ²³
 Únik kontrastní látky do LK při aplikaci zaváděcím katétre ⁸⁷
 Zjevná perforace viditelná podle pozice/pohybu elektrody při skioskopickém vyšetření

COI – proud z poškození (current of injury); LK – levá komora.

Perforace mezikomorového septa byla popsána u 0–14,1 % pacientů. ^{7,53,63,74,92,98–100} Významným ukazatelem perforace je COI myokardu při unipolární konfiguraci. ^{23,73,74} Pro perforaci jsou charakteristické hodnoty COI ≤ 2,3 mV (průměr 0,9 ± 0,6 mV), přičemž vhodné pozice elektrod jsou spojeny s hodnotou COI přibližně 9 mV. ^{24,73} Vzhledem k dosud omezenému množství údajů je v tuto chvíli obtížné definovat ideální mezní hodnotu, která by dokazovala perforaci, avšak podle našich zkušeností – pokud je COI v unipolárním zapojení nižší než 3–5 mV – je nutno mít podezření na perforaci (COI však může být normálně snížena na tyto hodnoty během následujících deseti minut a také bývá významně snížena při bipolárním měření). Mezi další užitečné markery patří COI < 25 % amplitudy komorového elektrogramu (senzitivita, specificita, a pozitivní a negativní prediktivní hodnoty 100 %, resp. 94,62 %, 28,95 % a 100 %) a amplituda COI ring-tip elektrody (100 %, resp. 98,22 %, 57,14 % a 100 %). ⁷³ Perforace může změnit i morfologii COI; výsledkem může být vzor QS nebo RS (viz obr. 28). ²⁴



Obr. 28 – Morfologie proudu z poškození z elektrody pro LBBAP u pacienta s elektrodou oblasti subendokardu levé komory (LK) a u jiného pacienta s perforací septa. Na rozdíl od správné pozice elektrody je v případě perforace amplituda COI na hrotu elektrody nízká a menší než na ringu elektrody, přičemž morfologie QR ukazuje na zjevnou perforaci (i když v tomto případě byla stále ještě možná při 1,7 V/0,5 ms a impedance při stimulaci 380 Ω).



Obr. 29 – Mikroperforace elektrodou 3830 v pozici v LBB s neporušenými elektrickými parametry. Nebyl učiněn žádný pokus o přemístění a nebyly pozorovány žádné klinické důsledky.

Další ukazatele perforace jsou uvedeny v tabulce 4; patří mezi ně akutní pokles impedance při stimulaci $< 450 \Omega$ při použití elektrody 3830 (senzitivita 100 % a specifická 96,6 %) ²⁴ nebo pokles impedance $> 200 \Omega$ ⁸⁶ (i když dosud nebyly publikovány žádné údaje o tomto parametru, takové jsou zkušenosti autorů).

Diagnóza zjevné perforace je obvykle jednoznačná; stanovuje se na základě skioskopického vyšetření (viz video S10) nebo ztráty unipolární COI a aktivace. Perforaci lze rovněž zjistit podle úniku kontrastní látky do levé komory srdeční po aplikaci látky zaváděcím sheathem (viz video S11, které je dostupné jako doplněk k originálnímu textu). Obtížněji se zjišťuje mikroperforace (kdy šroub je stále ještě částečně v kontaktu s excitabilní tkání), protože prahové hodnoty uchvázení/sensingu mohou zůstat zachovány. Stanovení diagnózy této komplikace vyžaduje důkladné zvážení výše uvedených morfologických znaků, impedance při unipolární stimulaci a perioperačního vývoje stimulačních prahů.

Pokud se v průběhu implantace zjistí perforace, je třeba přemístit elektrodu (a ne ji pouze mírně povytáhnout), protože by jinak v důsledku efektu vrtačky mohlo dojít k její dislokaci. Akutní perforace je asymptomatická, a pokud se elektroda přemístí, nemá žádné známé následky. Byla popsána pozdní perforace septa s incidencí 0,1–0,3 % ^{7,87,104,105}. Všechny případy manifestní pozdní perforace je nutno řešit přemístěním elektrody, a pokud byla zjištěna až po delší chvíli, je nutno zahájit perorální antikoagulaci s cílem zabránit tromboembolickým komplikacím.

Mikroperforaci lze zjistit při pooperačním vyšetření srdce zobrazovací metodou, kdy může část hrotu helixu vyčnívat do dutiny LK (viz obr. 29). Pokud zůstávají elektrické parametry při nízkých prahových hodnotách uchvázení stabilní, není reintervence nutná. Vzhledem k významné variabilitě tloušťky septa je mikroperforace jako

nežádoucí příhoda nejspíše podceňována a i přes teoretické riziko vzniku tromboembolických komplikací není dlouhodobá antikoagulace obvykle indikována. Dosud nebyl popsán případ cévní mozkové příhody v souvislosti s touto komplikací. Riziko vzniku tromboembolie nejspíše snižuje rychlá endotelizace.

Incidence makrodislokace elektrody je srovnatelná s její incidencí při standardní stimulaci PK. Při LBBAP zvyšuje riziko dislokace neustálé otáčení elektrody bez dopředného postupu do septa (efekt vrtačky), nedostatečný průhyb elektrody a neprovedení úplné repositionace po akutní perforaci. Mikrodislokace elektrody zjištěná na základě ztráty uchvázení HBP/LB je pravděpodobně podceňovanou příhodou. Vymizení terminálního kmitu R ve svodu V_1 během sledování bylo popsáno u 4 % pacientů v registru MELOS.⁷ To jasně dokazuje význam vyšetření 12svodovým EKG při kontrolních návštěvách lékaře. Správná fixace elektrody, způsob prořiznutí katétru a dostatečný průhyb elektrody snižuje pravděpodobnost vzniku tohoto problému. Nutnost přemístit elektrodu je třeba posoudit případ od případu.

Mechanické poškození septa, k němuž nevyhnutelně dochází při průchodu elektrody septem, vede ke zvýšení hodnot troponinu $> 3\times$ nad normální rozmezí u 49,4 % pacientů. To je menší nebo podobný výskyt ve srovnání s jinými elektrofyzilogickými výkony,¹⁰⁸ avšak vyšší než při implantaci standardní stimulační elektrody do PK.¹⁰⁹ Ale uvedené zvýšení koncentrací troponinu nemusí být z klinického hlediska významné. K poškození myokardu septa může dojít i během nešetrné aplikace kontrastní látky. Proto je třeba během její aplikace pouzdro ze septa mírně povytáhnout.

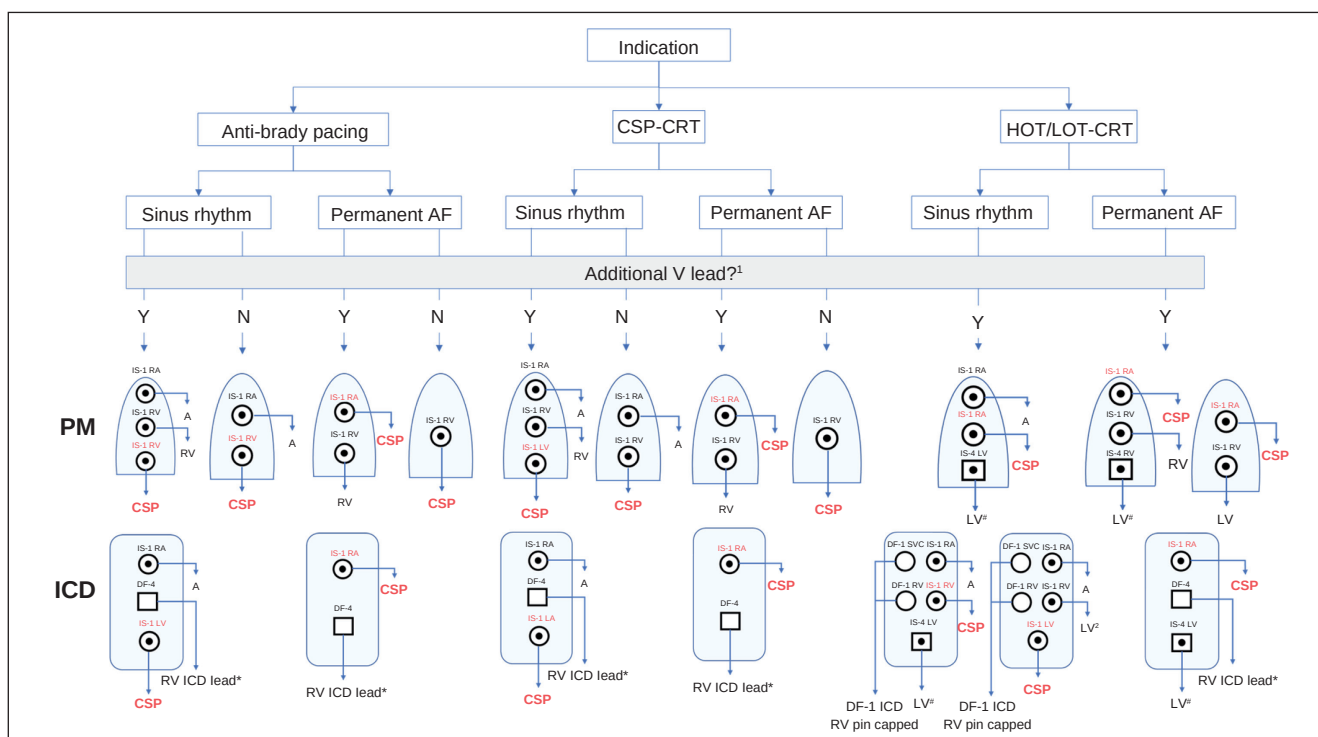
Při umisťování elektrody může dojít i k mechanickému poškození koronárních tepen. Akutní koronární příhody (v důsledku přímého poškození perforátorů septa nebo v podobě spasmu koronární tepny) se nicméně vyskytují velmi vzácně. Infarkt myokardu projevující se akutní bolestí na hrudi s elevací segmentu ST byl popsán pouze v několika případech.^{7,101,104} Byl popsán i vznik píštěle při použití perforátoru septa nebo píštěle mezi koronárním žilním systémem a PK, jednalo se však o vzácné případy a nebylo uvedeno, že by měly jakékoli klinické důsledky.⁷

Se zhoršením regurgitace trojicí chlopně se lze setkat až u třetiny pacientů⁶¹ a vyskytuje se častěji u pacientů s bazálně umístěnými elektrodami.^{61,62}

Konečně, i nadále zůstávají zdrojem jistých obav dlouhodobé účinky únavy těla elektrody v bodu závěsu proximálně k anodě.¹¹⁰ Dosavadní zkušenosti s extrakcí elektrod 3830 implantovaných v pozici LBB jsou omezeny na informace z kazuistik,¹¹⁰ zatímco vytažení elektrod implantovaných před delší dobou si pravděpodobně vyžadá použití speciálních nástrojů (mechanické extraktory, event. laserové extrakční systémy).

Konfigurace připojení elektrod na stimulační systém

Protože v současnosti nejsou k dispozici žádné generátory speciálně vyvinuté pro CSP, musí se volba příslušného vybavení a konfigurace připojení elektrody řídit indikací: (i) CSP místo antibradykardické stimulace PK, (ii) CSP



Obr. 30 – Konfigurace systému pro CSP podle indikace, základního rytmu (tzn. podle požadavku na přítomnost síňové elektrody), přítomnosti další komorové elektrody. Ve všech případech s elektrodou pro CSP zapojenou do portu pro PK je nutno zajistit odpovídající sensing. Obrázek neukazuje další konfigurace s adaptéry Y a HOT-CRT s elektrodou pro Hisův svazek v kombinaci pouze s elektrodou pro PK (kterou lze použít v případě nekorigovaného selektivního uchvácení Hisova svazku při izolované bloádě pravého Tawarova raménka¹¹⁾). ¹ Pro léčbu pomocí ICD mohou být indikovány další komorová elektroda, záložní stimulace, odpovídající komorový sensing nebo optimalizace CRT. ² Levokomorová je připojena do portu PK pro případ, že elektroda pro CSP nezajišťuje řádný sensing (problémy, s nimiž se lze setkat při HBP, jsou potenciální oversensing signálů ze síní / Hisova svazku a komorový undersensing). * Lze použít i elektrodu DF-1 ICD; # Lze použít i elektrodu IS-1 pro LK. A (atrial) = síňový; AF (atrial fibrillation) = fibrilace síní; CRT (cardiac resynchronization therapy) = srdeční resynchronizační léčba; CSP (conduction system pacing) = stimulace srdečního převodního systému; HOT/LOT-CRT (His-optimized or left bundle pacing-optimized CRT) = optimalizovaná stimulace Hisova svazku nebo levého Tawarova raménka / optimalizovaná CRT; ICD (implantable cardioverter defibrillator) = implantabilní kardioverter-defibrilátor; LV (left ventricle) = levá komora; PM (pacemaker) = kardiostimulátor; RA (right atrial) = pravá síň; RV (right ventricle) = pravá komora.

místo biventrikulární stimulace a (iii) CSP kombinovaná s komorovou stimulací pro optimalizaci CRT, tzn. CRT s optimálním nastavením stimulace Hisova svazku a optimalizovanou CRT (HOT-CRT) nebo s optimálně nastavenou stimulací levého Tawarova raménka (left bundle branch-optimized CRT, LOT-CRT). Mezi další okolnosti ke zvážení patří potřeba síňové elektrody (pro případ sinusového rytmu) a potřeba další komorové elektrody, případně elektrod, tzn. defibrilační, pro záložní komorovou stimulaci, přiměřený komorový sensing nebo hybridní stimulaci (HOT/LOT-CRT). Na obrázku 30 jsou uvedeny hlavní používané kombinace. Pro tyto různé kombinace je nutno upravit naprogramování; těmito otázkami se zabývají jiné dokumenty.^{4,5}

Sledování pacientů

I když řada pracovišť stále více využívá sledování pacientů a kontrolu kardiostimulátorů na dálku, většina lékařů implantujících elektroniku pro CSP v širším slova smyslu přece jen ráda alespoň občas vyšetří své pacientů přímo v ordinaci. Většinou se tato kontrolní vyšetření v ordinaci provádějí čtyři až osm týdnů po implantaci a další osobní kontrola následuje po šesti měsících. Podle dpo-

ručených postupů ESC pro kardiostimulaci z roku 2021² je vhodné – vzhledem k vysoké incidenci pozdního zvýšení prahových hodnot a limitacím automatického měření kardiostimulačních prahů – provádět při HBP osobní kontrolní vyšetření každých šest měsíců.¹¹² Kontrolní vyšetření při použití LBBAP se může provádět v delších intervalech a spoléhat i více na dálkový monitoring implantovaných přístrojů, pokud vybavení spolehlivě hlídá kardiostimulační práh.

Během osobního kontrolního vyšetření je nutno natočit stimulovaný 12svodový EKG záznam k posouzení CSP stimulace a úpravy raménkové blokády. Pro optimální urychlení kontrolních vyšetření v rámci sledování pacientů mohou být užitečné EKG pásy.⁶

Zásadně je nutno u každého pacienta dokumentovat kardiostimulační prahy pro stimulaci převodního systému, pracovního myokardu a korekce blokády Tawarových ramének. Při LBBAP je vhodné kontrolovat šířku komplexu QRS při bipolární i unipolární konfiguraci, protože anodální stimulace může v některých případech délku komplexu QRS změnit.⁸⁵

Při HBP je nutno kontrolovat, zda nedochází k oversensingu síní. Otázky odstraňování problémů v souvislosti s CSP a optimalizace naprogramování jsou předmětem jiných dokumentů.^{4,5}

Tabulka 5 – Výhody a omezení HBP a LBBAP

HBP	LBBAP
Výhody	Výhody
Maximální elektrická synchronie Dobře definované sledované parametry pro potvrzení úspěšného uchvácení Hisova svazku Byla prokázána možnost vytažení (extrakce) Relativně příznivé důkazy o střednědobé bezpečnosti a účinnosti Při implantaci na síňové straně eliminuje poškození trojčipé chlopně Existují důkazy o extrakci elektrod ve střednědobém a dlouhodobém horizontu ^{115,116}	Velká cílová oblast Korekce poruchy převodu v distálnějších částech systému Nízké prahové hodnoty uchvácení Příznivé parametry sensingu Stálá záložní komorová stimulace (cestou anodální stimulace přes ring elektrody) Nejsou potřebné záložní stimulační elektrody Ablace AV uzlu bez rizika ohrožení funkcí elektrody
Nevýhody/omezení	Nevýhody/omezení
Malá cílová oblast Prahové hodnoty uchvácení mohou být vysoké Problémy se sensingem (oversensing signálů ze síní a Hisova svazku, komorový undersensing) Omezení na korekci blokády pouze proximálního převodního systému Riziko, pokud v budoucnu dojde ke vzniku blokády převodního systému v distálnější části Velká (až 11 % ⁹⁷) potřeba revize elektrody Ve specifických situacích může být indikována implantace záložní komorové elektrody Složitě programování záložních elektrod Riziko ohrožení funkcí elektrod při ablaci AV uzlu ^{32,33,117}	V některých případech může být obtížné prokázat uchvácení tkáně převodního systému Potřeba použití digitálních měřidel (tzn. záznamového elektrofyziologického systému) pro měření parametrů uchvácení převodního systému Nižší elektrická synchronie oproti HBP, zvláště u pacientů s normálním / fyziologickým vstupním komplexem QRS Komplikace specifické pro septální cestu (perforace septa, léze koronárních cév, hematom septa atd.) Nedostatečnost trojčipé chlopně ^{53,62,63} Může být náročná u pacientů s jízvou na septu Omezené (ale přibývající) množství důkazů o bezpečnosti a účinnosti Je nutno prokázat dlouhodobou možnost odstranění elektrody

AV – atrioventrikulární; HBP – stimulace Hisova svazku (His bundle pacing); LBBAP – stimulace oblasti levého Tawarova raménka (left bundle branch area pacing).

Další vývoj v této oblasti

Stimulace srdečního převodního systému doznala celosvětově velkého rozmachu s použitím komerčně dostupných stimulačních elektrod, příslušné elektroniky a pomůcek pro jejich implantaci; přitom indikace k používání CSP se v budoucnu nejspíš ještě rozšíří.^{88,113,114} Nicméně je stále ještě nutno vyřešit řadu aspektů implantace elektrod pro CSP. Stimulační elektrody a příslušné zaváděcí systémy nebyly původně vyvinuty pro CSP, a nástroje pro implantaci elektrod nejsou pro náročné anatomické poměry vhodné. Byly již však vyvinuty prototypy, které bezpochyby usnadní celý výkon; ve vývoji jsou i bezelektrodové kardiostimulátory určené pro CSP.

Analýzátory stimulačních systémů, které budou současně ukazovat záznamy zvolených EKG svodů (např. I, II, III, V₁ a V₆) a EGM (také nefiltrované), umožňující měření digitálními kalipery, usnadní implantaci elektrod pro CSP na pracovištích bez záznamových EP systémů.

Generátory zkonstruované pro účely CSP by usnadnily programování a kontrolní sledování; mohou přitom nabídnout nové funkce jako schopnost provádět duální katodální stimulaci (současně z hrotu a ringu elektrody) umožňující uchvácení levého Tawarova raménka a PK s dosažením spojené aktivace a přesnější synchronizací. Umělá inteligence (AI) může pomáhat při ověřování uchvácení převodního systému a usnadnit provádění různých testů během implantace a následné kontroly fungování elektrod.

Značnou pozornost je třeba věnovat dlouhodobému správnému fungování elektrod pro LBBAP i jejich bez-

pečné extrakci. Je možné, že bude nutné zkonstruovat specifické nástroje pro jejich vytahování. Dříve, než bude možné považovat CSP za optimální stimulační léčbu, která by se stala nedílnou součástí doporučených postupů, je třeba získat další údaje z větších randomizovaných klinických studií s dlouhodobým sledováním.

Konečně, i když LBBAP předstihuje v častosti používání HBP,⁸⁸ má HBP přednosti, které ospravedlňují její další používání (viz tabulku 5).

Závěry

Stimulace převodního systému srdečního se v posledních letech „vynořila“ jako jedna z nejatraktivnějších novinek v oblasti stimulační terapie a postupně se stává nedílnou součástí běžné klinické praxe na celém světě. I když je množství údajů v současné době stále ještě omezené, již dnes naznačují slibnou budoucnost tohoto způsobu léčby, kterou je nicméně nutno provádět bezpečně a účinně.

Je velmi pravděpodobné, že nové technické prostředky usnadní provádění implantací, stejně jako tomu bylo v minulosti při implantaci elektrod do koronárního sinu; přesto hlavním požadavkem pro bezpečné a účinné provádění tohoto způsobu léčby zůstane zručnost operátora. Standardizace výkonu a řádné školení i výcvik představují základní podmínky, které pomohou operátorům nabýt zručnosti pro provádění fyziologičtější stimulační léčby svých pacientů. Účelem tohoto dokumentu je tento proces usnadnit.

SÍLA UVEDENÝCH RAD	Symbol
Rady pro klinickou praxi, založené na spolehlivých publikovaných důkazech	
Rady pro klinickou praxi, založené na konsenzu skupiny autorů	
Může být – podle publikovaných důkazů – vhodné	
Může být – podle konsenzu skupiny autorů – vhodné	
Oblasti, v nichž dosud není jasno	
SÍLA DŮKAZŮ	Zkratka
Randomizované kontrolované studie	RCT
Metaanalýzy	META
Observační studie	OBS
Názory expertů	OPN

Tabulky s radami

OBECNÉ POZNÁMKY	Důkazy	Síla
Rady, CO UDĚLAT		
Během implantace elektrod pro stimulaci převodního systému je nutno zaznamenávat 12svodové EKG, přitom ideálně použít i záznamník pro elektrofyziologické vyšetření, aby se tak získaly současně endokardiální a EKG signály.	OPN	
Je nutno pořídit endokardiální elektrogramy s minimálně filtrovanými signály k průkazu proudu z poškození. ^{24,73}	OPN	
Může být vhodné UDĚLAT		
Pokud není k dispozici záznamový EP systém, lze k mapování endokardiálních signálů použít 12svodový EKG záznam s analyzátořem stimulačního systému. ⁷	OBS	
Rady, CO ROZHODNĚ NEDĚLAT		
Neimplantovat elektrody pro CSP bez EKG záznamů alespoň ze svodů I, II, III, V ₁ a V ₅ nebo V ₆ .	OPN	

CSP – stimulace srdečního převodního systému (conduction system pacing).

STIMULACE HISOVA SVAZKU	Důkazy	Síla
Rady, CO UDĚLAT		
Potvrzení uchvácení Hisova svazku je nutné při implantaci i následných kontrolách využitím validních kritérií ⁴⁶⁻⁴⁹ jako změna morfologie komplexu QRS při snižování stimulačního výdeje a srovnáním intervalu od Hisova potenciálu a stimulu k vrcholu kmitu R ve V ₆ .	OBS	
Pro zajištění stability elektrody je nutno elektrodou otáčet až do dosažení pocíitelného významného zkrutného momentu.	OPN	
Stabilitu elektrody je třeba pravidelně kontrolovat. ⁴³	OBS	
Může být vhodné UDĚLAT		
V případě zpoždění nebo blokády infranodálního převodu je nutno zkusit stimulaci při cyklu 400 ms nebo kratším k průkazu vedení 1 : 1 bez aberace. ⁵⁰	OBS	
S otáčením elektrody je třeba pokračovat až do zaznamenání proudu z poškození Hisova svazku nebo hluboké negativity signálu, což ukazuje na příznivé hodnoty elektrických parametrů. ^{22,42}	OBS	
Prahové hodnoty uchvácení Hisova svazku při unipolární konfiguraci musejí být < 2,5 V / 0,5 ms, ideální jsou však cílové hodnoty ≤ 1,5 V / 0,5 ms. Amplituda sensingu v bipolární konfiguraci musí být > 2 mV (bez oversensingu signálu ze síní/ Hisova svazku)	OPN	
V zájmu bezpečnosti se může v některých konkrétních situacích (nedostatečný sensing, závislost na kardiostimulátoru, AVB vysokého stupně, infranodální blokáda, vysoký stimulační práh a plánovaná ablace AVJ) hodit záložní komorová elektroda.	OPN	
Oblasti, v nichž dosud není jasno		
Přijatelné je dosažení selektivní i neselektivní HBP, obě situace mají možná i podobné výsledky, i když neselektivní HBP nabízí jistotu záložní komorové stimulace a vyšší amplitudy sensingu. ¹⁶⁻¹⁹	OBS	

AVB – atrioventrikulární blokáda; AVJ – atrioventrikulární junkce; HBP – stimulace Hisova svazku (His bundle pacing).

STIMULACE OBLASTI LEVÉHO TAWAROVA RAMÉNKA	Důkazy	Síla
Rady, CO UDĚLAT		
Hloubku umístění elektrody je třeba sledovat různými metodami a způsoby jako skiaskopicky, podle morfologie stimulovaného komplexu QRS v unipolárním modu a impedance, morfologie fixačních komorových stahů, ^{71,72} přítomnosti fascikulárního potenciálu, ²³ amplitudy proudu z poškození, ^{24,73} aplikace kontrastní látky zaváděcím katétre a uchvácení při stimulaci ringu elektrodou.	OBS	
Je vhodné zjistit a dokumentovat přítomnost nebo nepřítomnost uchvácení převodního systému pomocí validovaných kritérií ^{20,80,83} jako přechodu morfologie komplexu QRS se snižováním výdeje/programovanou stimulací, V6RWPT, intervalu mezi vrcholy R ve svodech V ₆ -V ₁ a srovnání intervalů od intrinsického potenciálu a od stimulačního impulsu do vrcholu kmitu R ve svodu V ₆ .	OBS	
Je nutno rozpoznat zamotání elektrody v místě zavádění (projevuje se zvyšování momentu zkrutu) nebo „efekt vrtáčky“ během šroubování (přes otáčení elektrodou podle skiaskopie a pacemappingu elektroda neproniká dál do tkáně), aby nedošlo k poškození elektrody, resp. její dislokaci. ⁶⁶	OBS	
Přijatelné prahové hodnoty uchvácení LBBAP jsou < 1,5 V @ 0,5 ms (ideálně < 1 V @ 0,5 ms) a sensing v bipolární konfiguraci musí být ideálně > 4 mV.	OPN	
Může být vhodné UDĚLAT		
Místo zavedení elektrody zkontrolovat skiaskopicky v 20–30° RAO projekci ve vzdálenosti 15–35 mm od Hisova svazku/prstence trojčepě chlopně a použít pacemapping. ⁵⁹	OBS	
Elektrodu lze šroubováním umístit v mezikomorovém septu v úhlu 10–40° superiorně k vodorovné rovině s použitím 30–40° LAO projekce.	OBS	
Rady, CO ROZHODNĚ NEDĚLAT		
V případě perforace septa je nutno elektrodu přemístit, a ne ji pouze jemně povytáhnout.	OPN	
Oblasti, v nichž dosud není jasno		
V současnosti není známo, zda je stimulace v oblasti LBB nezbytná k dosažení příznivého klinického výsledku. ^{13,118–122}	OBS	

LAO – levá přední šikmá (left anterior oblique); LBB – levé Tawarovo raménko (left bundle branch); LBBAP – stimulace oblasti levého Tawarova raménka (left bundle branch area pacing); RAO – pravá přední šikmá (right anterior oblique).

Doplňkový materiál

Doplňkový materiál je k dispozici online na stránkách *Europace*.

Poděkování

Poděkování autorů si zaslouží členové výboru EHRA pro vědecké dokumenty: prof. Katja Zeppenfeld, prof. Jens Cosedis Nielsen, dr. Alireza Sepehri Shamloo, prof. Kristina Hermann Haugaa, prof. Isabel Deisenhofer, prof. Silvia Priori, prof. Markus Stühlinger, prof. Christian Meyer, prof. Petr Peichl, dr. Daniel Keene, prof. Jacob Tfelt Hansen, dr. Luigi di Biase a prof. Arthur Wilde.

Recenzenti dokumentu

Jean-Claude Deharo (koordinátor recenze zastupující společnost EHRA) (Francie), Bernard Thibault (Kanada), Frédéric Anselme (Francie), Wei Hua (Čína), Michael Glikson (Izrael), Francisco Moscoso Costa (Portugalsko), Jens Cosedis Nielsen (Dánsko), Daniel Keene (Velká Británie), Markus Stühlinger (Rakousko) a Emmanuel Simantirakis (Řecko).

Prohlášení

H. B. obdržel honoráře za přednášky, platby za konzultace nebo grant pro svoji instituci/podporu pro výzkum od společností Abbott, BIOTRONIK, Boston Scientific, Medtronic a MicroPort. C. I. obdržel honoráře za přednášky nebo platby za konzultace od společností Abbott, BIOTRONIK, Boston Scientific, Medtronic a MicroPort i podporu na výzkum od společnosti MicroPort. O. C. obdržel honoráře za přednášky a platby za konzultace od společností BIOTRONIK, Boston Scientific a Medtronic, K. Č. obdržel honoráře za přednášky a platby za konzultace od společností BIOTRONIK, Boston Scientific a Medtronic. J. D. P. uvádí honoráře za přednášky a platby za konzultace od společností Medtronic, BIOTRONIK, Abbott a Boston Scientific. J. J. uvádí podporu od společnosti Medtronic (grant pro akademicky iniciovaný výzkum) a Boston Scientific (konzultace). K. V. obdržel honoráře za přednášky, platby za konzultace nebo grant pro svoji instituci/podporu pro výzkum od společností Abbott, Boston Scientific, Medtronic a MicroPort. P. V. uvádí následující: Medtronic – přednášející, konzultant, výzkum a grantová podpora; Abbott – konzultant; BIOTRONIK a Boston Scientific – honoráře; patent – zaváděcí přístroj pro HBP (HBP delivery tool). Z. W. obdržel honoráře za přednášky, platby za konzultace nebo grant pro svoji instituci/podporu pro výzkum od společností Abbott, Boston Scientific a Medtronic. Ostatní autoři neuvádějí žádné honoráře, platby nebo jakoukoli formu podpory.

Literatura

- Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;**41**:655–720.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2022;**24**:71–164.
- Burri H, Starck C. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for

- conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS) – a role for postoperative ultrasound? Authors' reply. *Europace* 2021;24:523–24.
4. Bakelants E, Burri H. Troubleshooting programming of conduction system pacing. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021;10:85–90.
 5. Burri H, Keene D, Whinnett Z, Zanon F, Vijayaraman P. Device programming for His bundle pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006816.
 6. Bakelants E, Zweerink A, Burri H. Programming and follow-up of patients with His bundle pacing. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2020;31:177–82.
 7. Jastrzebski M, Kielbasa G, Cano O, Curila K, Heckman L, De Pooter J et al. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. *Eur Heart J* 2022;43:4161–73.
 8. Burri H, Jastrzebski M, Vijayaraman P. Electrocardiographic analysis for His bundle pacing at implantation and follow-up. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:883–900.
 9. Vijayaraman P. Deep septal, distal His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:791–3.
 10. Jastrzebski M, Kielbasa G, Moskal P, Bednarek A, Rajzer M, Curila K et al. Proximal right bundle branch pacing: criteria, characteristics and outcomes. *Heart Rhythm* 2023;S1547-5271(23)00099-1. doi:10.1016/j.hrthm.2023.01.017. Online ahead of print.
 11. Burri H. Fortuitous right bundle branch pacing. *Heart Rhythm Case Reports* 2023;9:61–3.
 12. Cabrera J-Á, Porta-Sánchez A, Tung R, Sánchez-Quintana D. Tracking down the anatomy of the left bundle branch to optimize left bundle branch pacing. *JACC Case Rep* 2020;2:750–5.
 13. Wu S, Sharma PS, Huang W. Novel left ventricular cardiac synchronization: left ven- tricular septal pacing or left bundle branch pacing? *Europace* 2020;22:ii10–8.
 14. Williams DO, Scherlag BJ, Hope RR, El-Sherif N, Lazzara R, Samet P. Selective versus non-selective His bundle pacing. *Cardiovasc Res* 1976;10:91–100.
 15. Saini A, Serafini NJ, Campbell S, Waugh WB, Zimberg R, Sheldon TJ et al. Novel meth- od for assessment of His bundle pacing morphology using near field and far field device electrograms. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006878.
 16. Bednarek A, Ionita O, Moskal P, Linkova H, Kielbasa G, Prochazkova R et al. Nonselective versus selective His bundle pacing: an acute inpatient speckle-tracking strain echocardiographic study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:117–25.
 17. Zhang J, Guo J, Hou X, Wang Y, Qian Z, Li K et al. Comparison of the effects of selective and non-selective His bundle pacing on cardiac electrical and mechanical synchrony. *Europace* 2018;20:1010–7.
 18. Curila K, Prochazkova R, Jurak P, Jastrzebski M, Halamek J, Moskal P et al. Both selective and nonselective His bundle, but not myocardial, pacing preserve ventricular electrical synchrony assessed by ultra-high-frequency ECG. *Heart Rhythm* 2020;17:607–14.
 19. Beer D, Sharma PS, Subzposh FA, Naperkowski A, Pietrasik GM, Durr B et al. Clinical outcomes of selective versus nonselective His bundle pacing. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:766–74.
 20. Jastrzebski M, Burri H, Kielbasa G, Curila K, Moskal P, Bednarek A et al. The V6-V1 interpeak interval: a novel criterion for the diagnosis of left bundle branch capture. *Europace* 2022;24:40–7.
 21. De Leon J, Seow SC, Boey E, Soh R, Tan E, Gan HH et al. Adopting permanent His bundle pacing: learning curves and medium-term outcomes. *Europace* 2022;24:606–13.
 22. Vijayaraman P, Dandamudi G, Worsnick S, Ellenbogen KA. Acute His-bundle injury current during permanent His-bundle pacing predicts excellent pacing outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:540–6.
 23. Su L, Xu T, Cai M, Xu L, Vijayaraman P, Sharma PS et al. Electrophysiological characteristics and clinical values of left bundle branch current of injury in left bundle branch pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:834–42.
 24. Ponnusamy SS, Basil W, Vijayaraman P. Electrophysiological characteristics of septal perforation during left bundle branch pacing. *Heart Rhythm* 2022;19:728–34.
 25. Vijayaraman P, Dandamudi G. How to perform permanent His bundle pacing: tips and tricks. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:1298–304.
 26. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;44:15–25.
 27. Sato T, Soejima K, Maeda A, Mohri T, Katsume Y, Tashiro M et al. Safety of distal His bundle pacing via the right ventricle backed up by adjacent ventricular capture. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:513–21.
 28. Vijayaraman P, Dandamudi G, Subzposh FA, Shepard RK, Kalahasty G, Padala SK et al. Imaging-Based localization of His bundle pacing electrodes: results from the prospective IMAGE-HBP study. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:73–84.
 29. Hu Y, Gu M, Hua W, Niu H, Li H, Chen X et al. Electrical characteristics of pacing different portions of the His bundle in bradycardia patients. *Europace* 2020;22:ii27–35.
 30. Vijayaraman P, Dandamudi G. Anatomical approach to permanent His bundle pacing: optimizing His bundle capture. *J Electrocardiol* 2016;49:649–57.
 31. Vijayaraman P, Herweg B, Dandamudi G, Mittal S, Bhatt AG, Marcantoni L et al. Outcomes of His-bundle pacing upgrade after long-term right ventricular pacing and/or pacing-induced cardiomyopathy: insights into disease progression. *Heart Rhythm* 2019;16:1554–61.
 32. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace* 2017;19:iv10–6.
 33. Zweerink A, Bakelants E, Stettler C, Burri H. Cryoablation vs. radiofrequency ablation of the atrioventricular node in patients with His-bundle pacing. *Europace* 2021;23:421–30.
 34. Acosta H, Acosta N, Viafara G, de Las Salas A, Pothula SR, Acosta NM et al. A novel and practical technique to facilitate lead insertion at the His bundle region. *J Interv Card Electrophysiol* 2021. doi:10.1007/s10840-021-00941-z. Online ahead of print.
 35. Gu M, Niu H, Hu Y, Liu X, Zhang N, Cai M et al. Permanent His bundle pacing implantation facilitated by visualization of the tricuspid valve annulus. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e008370.
 36. Sharma PS, Huang HD, Trohman RG, Naperkowski A, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Low fluoroscopy permanent His bundle pacing using electroanatomic mapping: a feasibility study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006967.
 37. Orlov MV, Koulouridis I, Monin AJ, Casavant D, Maslov M, Erez A et al. Direct visualization of the His bundle pacing lead placement by 3-dimensional electroanatomic mapping: technique, anatomy, and practical considerations. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006801.
 38. Vijayaraman P, Mascarenhas V. Three-dimensional mapping-guided permanent His bundle pacing in a patient with corrected transposition of great arteries. *HeartRhythm Case Rep* 2019;5:600–2.
 39. Imnadze G, Vijayaraman P, Bante H, Eitz T, Bergau L, Baridwan N et al. Novel electroanatomical map for permanent His bundle pacing: the Mont Blanc approach – influence of the learning curve and procedural outcome. *Europace* 2020;22:1697–702.
 40. Namboodiri N, Kakarla S, Mohanan Nair KK, Abhilash SP, Saravanan S, Pandey HK et al. Three-dimensional electroanatomical mapping guided right bundle branch pacing in congenitally corrected transposition of great arteries. *Europace* 2022;euac239. doi:10.1093/europace/euac239. Online ahead of print.
 41. Zanon F, Abdelrahman M, Marcantoni L, Naperkowski A, Subzposh FA, Pastore G et al. Long term performance and safety of His bundle pacing: a multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1594–601.

42. Sato T, Soejima K, Maeda A, Mohri T, Tashiro M, Momose Y *et al.* Deep negative deflection in unipolar His-bundle electrogram as a predictor of excellent His-bundle pacing threshold postimplant. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**:e007415.
43. Su L, Wu S, Wang S, Wang Z, Xiao F, Shan P *et al.* Pacing parameters and success rates of permanent His-bundle pacing in patients with narrow QRS: a single-centre experience. *Europace* 2019;**21**:763–70.
44. Jastrzębski M. Physiologic differentiation between selective His bundle, nonselective His bundle and septal pacing. *Card Electrophysiol Clin* 2022;**14**:151–63.
45. Jastrzebski M. ECG and pacing criteria for differentiating conduction system pacing from myocardial pacing. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021;**10**:172–80.
46. Jastrzebski M, Moskal P, Curila K, Fijorek K, Kukla P, Bednarek A *et al.* Electrocardiographic characterization of non-selective His-bundle pacing: validation of novel diagnostic criteria. *Europace* 2019;**21**:1857–64.
47. Jastrzębski M, Moskal P, Kukla P, Bednarek A, Kielbasa G, Rajzer M *et al.* Novel approach to diagnosis of His bundle capture using individualized left ventricular lateral wall activation time as reference. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;**32**:3010–8.
48. Jastrzebski M, Moskal P, Bednarek A, Kielbasa G, Vijayaraman P, Czarnecka D. His bundle has a shorter chronaxie than does the adjacent ventricular myocardium: implications for pacemaker programming. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1808–16.
49. Jastrzebski M, Moskal P, Bednarek A, Kielbasa G, Vijayaraman P, Czarnecka D. Programmed His bundle pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**:e007052.
50. Katritsis DG, Josephson ME. Electrophysiological testing for the investigation of bradycardias. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017;**6**:24–8.
51. Beer D, Subzposh FA, Colburn S, Naperkowski A, Vijayaraman P. His bundle pacing capture threshold stability during long-term follow-up and correlation with lead slack. *Europace* 2021;**23**:757–66.
52. Huang W, Chen X, Su L, Wu S, Xia X, Vijayaraman P. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1791–6.
53. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, Panikkath R, John K, Mascarenhas V *et al.* Prospective evaluation of feasibility and electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1774–82.
54. Zhang J, Wang Z, Zu L, Cheng L, Su R, Wang X *et al.* Simplifying physiological left bundle branch area pacing using a new nine-partition method. *Can J Cardiol* 2021;**37**:329–38.
55. Chen K, Li Y. How to implant left bundle branch pacing lead in routine clinical practice. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;**30**:2569–77.
56. Padala SK, Master VM, Terricabras M, Chiochini A, Garg A, Kron J *et al.* Initial experience, safety, and feasibility of left bundle branch area pacing: a multicenter prospective study. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2020;**6**:1773–82.
57. Zhang S, Zhou X, Gold MR. Left bundle branch pacing: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:3039–49.
58. Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, Kumar V, Kapoor A, Vijayaraman P. Left bundle branch pacing: a comprehensive review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;**31**:2462–73.
59. Liu X, Niu HX, Gu M, Chen X, Hu Y, Cai M *et al.* Contrast-enhanced image-guided lead deployment for left bundle branch pacing. *Heart Rhythm* 2021;**18**:1318–25.
60. Jiang H, Hou X, Qian Z, Wang Y, Tang L, Qiu Y *et al.* A novel 9-partition method using fluoroscopic images for guiding left bundle branch pacing. *Heart Rhythm* 2020;**17**:1759–67.
61. Hu Q, You H, Chen K, Dai Y, Lu W, Li Y *et al.* Distance between the lead-implanted site and tricuspid valve annulus in patients with left bundle branch pacing: effects on postoperative tricuspid regurgitation deterioration. *Heart Rhythm* 2023;**20**:217–23.
62. Li X, Zhu H, Fan X, Wang Q, Wang Z, Li H *et al.* Tricuspid regurgitation outcomes in left bundle branch area pacing and comparison with right ventricular septal pacing. *Heart Rhythm* 2022;**19**:1202–3.
63. Su L, Wang S, Wu S, Xu L, Huang Z, Chen X *et al.* Long-term safety and feasibility of left bundle branch pacing in a large single-center study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2021;**14**:e009261.
64. O'Connor M, Riad O, Shi R, Hunnybun D, Li W, Jarman JWE *et al.* Left bundle branch area pacing in congenital heart disease. *Europace* 2022;**25**:561–70.
65. Richter S, Gebauer R, Ebert M, Moscoso Ludueña C, Scheller D, Lucas J *et al.* Electroanatomical mapping-guided left bundle branch area pacing in patients with structural heart disease and advanced conduction abnormalities. *Europace* 2023;**25**:1068–76.
66. Jastrzębski M, Moskal P, Holda MK, Strona M, Bednarek A, Kielbasa G *et al.* Deep septal deployment of a thin, lumenless pacing lead: a translational cadaver simulation study. *Europace* 2020;**22**:156–61.
67. Gillis K, O'Neill L, Wielandts JY, Hilfiker G, Vlase A, Knecht S *et al.* Left bundle branch area pacing guided by continuous uninterrupted monitoring of unipolar pacing characteristics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;**33**:299–307.
68. Shen J, Jiang L, Cai X, Wu H, Pan L. Left bundle branch pacing guided by continuous pacing technique that can monitor electrocardiograms and electrograms in real time: a technical report. *Can J Cardiol* 2022;**38**:1315–7.
69. Jastrzebski M, Moskal P. Reaching the left bundle branch pacing area within 36 heartbeats. *Kardiol Pol* 2021;**79**:587–8.
70. Jastrzębski M, Kielbasa G, Moskal P, Bednarek A, Kusiak A, Sondej T *et al.* Fixation beats: a novel marker for reaching the left bundle branch area during deep septal lead implantation. *Heart Rhythm* 2021;**18**:562–9.
71. Ponnusamy SS, Ganesan V, Syed T, Balasubramanian S, Vijayaraman P. Template beat: a novel marker for left bundle branch capture during physiological pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;**14**:e009677.
72. Ponnusamy SS, Basil W, Vijayaraman P. M-beat: a novel marker for selective left bundle branch capture. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;**33**:1888–92.
73. Shali S, Wu W, Bai J, Wang W, Qin S, Wang J *et al.* Current of injury is an indicator of lead depth and performance during left bundle branch pacing lead implantation. *Heart Rhythm* 2022;**19**:1281–8.
74. Ponnusamy S, Basil W, Vijayaraman P. Electrophysiological characteristics of septal perforation during left bundle branch pacing. *Heart Rhythm* 2022;**19**:728–34.
75. Jastrzębski M. Left bundle branch area pacing lead implantation using an uninterrupted monitoring of endocardial signals. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;**33**:1055–7.
76. Vijayaraman P, Huang W. Atrioventricular block at the distal His bundle: electrophysiological insights from left bundle branch pacing. *HeartRhythm Case Rep* 2019;**5**:233–6.
77. Kaddour M, Burri H. Case report of hidden (yet visible) systolic fascicular potentials in a patient with left bundle branch block during conduction system pacing implantation. *Eur Heart J Case Rep* 2023;**7**:ytad024.
78. Ponnusamy SS, Vijayaraman P. Evaluation of criteria for left bundle branch capture. *Card Electrophysiol Clin* 2022;**14**:191–202.
79. Wu S, Chen X, Wang S, Xu L, Xiao F, Huang Z *et al.* Evaluation of the criteria to distinguish left bundle branch pacing from left ventricular septal pacing. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;**7**:1166–77.
80. Jastrzębski M, Moskal P, Bednarek A, Kielbasa G, Kusiak A, Sondej T *et al.* Programmed deep septal stimulation: a novel maneuver for the diagnosis of left bundle branch capture during permanent pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;**31**:485–93.
81. Denker S, Lehmann MH, Mahmud R, Gilbert C, Akhtar M. Divergence between refractoriness of His-Purkinje system and ventricular muscle with abrupt changes in cycle length. *Circulation* 1983;**68**:1212–21.
82. Jastrzębski M. Permanent left bundle branch pacing: what is the mechanism of divergent responses during programmed stimulation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;**31**:1222–5.
83. Jastrzębski M, Kielbasa G, Curila K, Moskal P, Bednarek A, Rajzer M *et al.* Physiology-based electrocardiographic criteria for left bundle branch capture. *Heart Rhythm* 2021;**18**:935–43.

84. Briongos-Figuero S, Estévez-Paniagua Á, Sánchez-Hernández A, Muñoz-Aguilera R. Combination of current and new electrocardiographic-based criteria: a novel score for the discrimination of left bundle branch capture. *Europace* 2023;25:1051–9.
85. Wu H, Jiang L, Shen J, Zhang L, Zhong J, Zhuo S. The electrophysiological characteristics and possible mechanism of bipolar pacing in left bundle branch pacing. *Heart Rhythm* 2022;19:2019–26.
86. De Pooter J, Wauters A, Van Heuverswyn F, Le Polain de Waroux JB. A guide to left bundle branch area pacing using stylet-driven pacing leads. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:844152.
87. De Pooter J, Ozbek E, Calle S, Peytchev P, Heggermont W, Marchandise S et al. Initial experience of left bundle branch area pacing using stylet-driven pacing leads: a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:1540–9.
88. Kircanski B, Boveda S, Prinzen F, Sorgente A, Anic A, Conte G et al. Conduction system pacing in everyday clinical practice: EHRA physician survey. *Europace* 2023;25:682–87.
89. Tan ESJ, Lee JY, Boey E, Soh R, Sim MG, Yeo WT et al. Use of extendable helix leads for conduction system pacing: differences in lead handling and performance lead design impacts conduction system pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:1550–7.
90. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X et al. A novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block. *Can J Cardiol* 2017;33:1736.e1–e3.
91. Byeon K, Kim HR, Park SJ, Park YJ, Choi JH, Kim JY et al. Initial experience with left bundle branch area pacing with conventional stylet-driven extendable screw-in leads and new pre-shaped delivery sheaths. *J Clin Med* 2022;11:2483.
92. De Pooter J, Calle S, Timmermans F, Van Heuverswyn F. Left bundle branch area pacing using stylet-driven pacing leads with a new delivery sheath: a comparison with lumenless leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:439–48.
93. Jastrzębski M. Multicenter European Left Bundle Branch Area Pacing Outcomes Study (MELOS). *Eur Heart J* 2022.
94. Zanon F, Marcantoni L, Pastore G, Baracca E. Left bundle branch pacing by standard stylet-driven lead: preliminary experience of two case reports. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:614–7.
95. Le Polain de Waroux JB, Wielandts JY, Gillis K, Hilfiker G, Sorgente A, Capulzini L et al. Repositioning and extraction of stylet-driven pacing leads with extendable helix used for left bundle branch area pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:1464–6.
96. Tan ESJ, Lee JY, Boey E, Soh R, Seow SC, Teo LJ et al. Predictors of loss of capture in left bundle branch pacing: a multicenter experience. *Heart Rhythm* 2022;19:1757–58.
97. Teigeler T, Kolominsky J, Vo C, Shepard RK, Kalahasty G, Kron J et al. Intermediate-term performance and safety of His-bundle pacing leads: a single-center experience. *Heart Rhythm* 2021;18:743–9.
98. Padala SK, Master VM, Terricabras M, Chiochini A, Garg A, Kron J et al. Initial experience, safety, and feasibility of left bundle branch area pacing: a multicenter prospective study. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:1773–82.
99. Hua W, Fan X, Li X, Niu H, Gu M, Ning X et al. Comparison of left bundle branch and His bundle pacing in bradycardia patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:1291–9.
100. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, Sharma PS, Naperkowski A, Subposh FA et al. Left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization therapy: results from the international LBBAP collaborative study group. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:135–47.
101. Ponnusamy SS, Vijayaraman P. Aborted ST-elevation myocardial infarction—an unusual complication of left bundle branch pacing. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:520–2.
102. Molina-Lerma M, Tercedor-Sánchez L, Molina-Jiménez M, Álvarez M. Visualization of a septal perforator branch vein and coronary sinus during left bundle pacing implant. *Eur Heart J Case Rep* 2021;5:ytab049.
103. Zheng R, Wu S, Wang S, Su L, Ellenbogen KA, Huang W. Case report: interventricular septal hematoma complicating left bundle branch pacing lead implantation. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:744079.
104. Chen X, Wei L, Bai J, Wang W, Qin S, Wang J et al. Procedure-related complications of left bundle branch pacing: a single-center experience. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:645947.
105. Ravi V, Larsen T, Ooms S, Trohman R, Sharma PS. Late-onset interventricular septal perforation from left bundle branch pacing. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:627–31.
106. Sharma PS, Patel NR, Ravi V, Zalavadia DV, Dommaraju S, Garg V et al. Clinical outcomes of left bundle branch area pacing compared to right ventricular pacing: results from the Geisinger-Rush conduction system pacing registry. *Heart Rhythm* 2022;19:3–11.
107. Ponnusamy SS, Vijayaraman P. Late dislodgement of left bundle branch pacing lead and successful extraction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:2346–9.
108. Ponnusamy SS, Patel NR, Naperkowski A, Subposh FA, Vijayaraman P. Cardiac troponin release following left bundle branch pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:851–5.
109. Chen X, Jin Q, Bai J, Wang W, Qin S, Wang J et al. The feasibility and safety of left bundle branch pacing vs. right ventricular pacing after mid-long-term follow-up: a single-centre experience. *Europace* 2020;22:ii36–44.
110. Burri H. Complications with left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 2022;19:735–6.
111. Ellenbogen KA, Padala SK. Taking the heat out of cardiac resynchronization therapy and conduction system pacing. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2021;7:893–5.
112. Starr N, Dayal N, Domenichini G, Stettler C, Burri H. Electrical parameters with His-bundle pacing: considerations for automated programming. *Heart Rhythm* 2019;16:1817–24.
113. Kaza N, Htun V, Miyazawa A, Simader F, Porter B, Howard JP et al. Upgrading right ventricular pacemakers to biventricular pacing or conduction system pacing: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2022;euac188. doi:10.1093/europace/euac188. Online ahead of print.
114. Badertscher P, Knecht S, Zeljković I, Sticherling C, de Asmundis C, Conte G et al. Management of conduction disorders after transcatheter aortic valve implantation: results of the EHRA survey. *Europace* 2022;24:1179–85.
115. Vijayaraman P, Subposh FA, Naperkowski A. Extraction of the permanent His bundle pacing lead: safety outcomes and feasibility of reimplantation. *Heart Rhythm* 2019;16:1196–203.
116. Migliore F, Dall'Aglia P, Falzone PV, Bertaglia E, Zanon F. Extraction of a very old His bundle pacing lead: a safe and effective procedure? *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;44:1464–5.
117. Su L, Cai M, Wu S, Wang S, Xu T, Vijayaraman P et al. Long-term performance and risk factors analysis after permanent His-bundle pacing and atrioventricular node ablation in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Europace* 2020;22:ii19–26.
118. Curila K, Jurak P, Jastrzebski M, Prinzen F, Waldauf P, Halamek J et al. Left bundle branch pacing compared to left ventricular septal myocardial pacing increases interventricular dyssynchrony but accelerates left ventricular lateral wall depolarization. *Heart Rhythm* 2021;18:1281–9.
119. Curila K, Jurak P, Vernooy K, Jastrzebski M, Waldauf P, Prinzen F et al. Left ventricular myocardial septal pacing in close proximity to LBB does not prolong the duration of the left ventricular lateral wall depolarization compared to LBB pacing. *Front Cardiovasc Med* 2021;8.
120. Heckman LIB, Luermans J, Curila K, Van Stipdonk AMW, Westra S, Smisek R et al. Comparing ventricular synchrony in left bundle branch and left ventricular septal pacing in pacemaker patients. *J Clin Med* 2021;10:822.
121. Mirolo A, Chaumont C, Auquier N, Savoure A, Godin B, Vandevelde F et al. Left bundle branch area pacing in patients with baseline narrow, left, or right bundle branch block QRS patterns: insights into electrocardiographic and echocardiographic features. *Europace* 2023;25:526–35.
122. Hou X, Qian Z, Wang Y, Qiu Y, Chen X, Jiang H et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace* 2019;21:1694–702.

Spontánní disekce koronární tepny při vyhlídkovém letu

(Spontaneous coronary artery dissection during a sightseeing flight)

Lucjan Rucki, Radim Špaček, Miroslav Hudec, Libor Škňouřil

Kardiologické oddělení, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí, Třinec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 17. 11. 2022

Přepřacován: 4. 1. 2023

Přijat: 25. 3. 2023

Dostupný online: 21. 7. 2023

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

Hypotyreóza

Spontánní disekce koronární tepny

Keywords:

Acute coronary syndrome

Hypothyroidism

Spontaneous coronary artery dissection

SOUHRN

Spontánní disekce koronární tepny je jednou z příčin akutního koronárního syndromu. Nejčastěji se vyskytuje u mladých žen a může vzniknout po fyzické nebo emoční zátěži. Vyskytuje se u pacientů s fibromuskulární dysplazií či zánětlivými onemocněními. Její léčba může být konzervativní a v případě pokračující ischemie myokardu je indikována revaskularizace, což je spojeno s rizikem vzniku iatrogenní disekce koronární tepny. V kazuistice popisujeme případ mladé ženy, u které vznikla disekce koronární tepny při vyhlídkovém letu. U pacientky byla pro pokračující bolesti na hrudi indikována perkutánní koronární intervence, která byla komplikována uzávěrem kmene levé koronární tepny. V diskusi je řešen možný vztah hypotyreózy a spontánní disekce koronární tepny.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Spontaneous coronary artery dissection is one of the causes of acute coronary syndrome. It is most common in young women and may occur after physical or emotional stress and may be associated with fibromuscular dysplasia or inflammatory diseases. Its treatment may be conservative and revascularization is indicated in case of ongoing myocardial ischemia, which is associated with the risk of iatrogenic coronary artery dissection. In this case report, we present a young woman who developed coronary artery dissection during a sightseeing flight. Due to ongoing chest pain, the patient was indicated for PCI, which was complicated by left main coronary artery occlusion. The possible relationship between hypothyroidism and spontaneous coronary artery dissection is discussed.

Úvod do problematiky

Spontánní disekce koronární tepny (SCAD) je relativně vzácnou příčinou akutního koronárního syndromu. Jedná se o náhle vzniklou intimální trhlinu koronární tepny, která může útlakem pravého lumen zhoršovat koronární průtok. Následná ischemie myokardu může vést k maligní komorové arytmií a vyústit v náhlou srdeční smrt.¹

Dle italské databáze představuje SCAD 0,2 % nálezů při selektivní koronarografii (SKG).² U žen mladších 50 let, které jsou katetrizovány pro akutní infarkt myokardu, je dle japonského registru prevalence SCAD až 35 %.³ Kolem 90 % pacientů se SCAD tvoří ženy. Skutečnost, že těhotenství a postpartální období je dalším z rizikových faktorů, podporuje teorii, že v patofyziologii nemoci hrají podstatnou roli ženské pohlavní hormony.^{3,4} SCAD je dále asociovaná s fibromuskulární dysplazií, což je idiopatické nezánné onemocnění, které postihuje tepny středního kalibru.⁵

Mezi další rizikové faktory řadíme zánětlivá onemocnění,⁶ extrémní námahu (například zvedání těžkých břemen)⁷ nebo emoční zátěž.⁸ SCAD může ale potenciálně vzniknout i během příjemného zážitku – například při prázdninovém potápění, což bylo prezentováno v nedávné kazuistice švýcarských autorů.⁹

Zajímavá data týkající se základní charakteristiky pacientů se SCAD přinesla nedávná analýza španělského registru.¹⁰ Nejčastěji postiženou tepnou byl ramus interventricularis anterior (RIA) (44 %), nejméně pak kmen levé koronární tepny (2 %). V 11 % bylo postiženo více koronárních tepen. Angiografický nález odpovídal nejčastěji typu 2A (klasifikace viz níže) a délka léze dosahovala průměrně 38 ± 24 mm. Až 20 % pacientů se SCAD mělo depresivní syndrom, 12 % z nich se léčilo s hypotyreózou. Onemocnění se nejčastěji prezentovalo jako infarkt myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) (54 %). Spouštěcí faktor bylo možné identifikovat u 41 % pacientů a nejčastěji se jednalo o emoční zátěž.

V rámci diferenciální diagnostiky je nutno vyloučit aterosklerotické postižení koronárních tepen, takotsubo kardiomyopatii, spasmus koronární tepny nebo infarkt myokardu bez obstrukce koronárních tepen (MINOCA).

Dle nejrozšířenější angiografické klasifikace rozlišujeme celkem čtyři typy SCAD.¹¹ Typ 1 představuje klasický angiografický radiolucenční „flap“ s dvojítm lumen. Druhý typ je charakterizován difúzní, dlouhou a hladkou stenózou a dělí se na dva podtypy. U podtypu A disekce končí v distální části tepny a je zde patrný normální kalibr tepny, kdežto u podtypu B pokračuje disekce angiograficky až do distálního konce tepny. Typ 3 pak imituje stenózu způsobenou aterosklerotickým plátem a je nutné další vyšetření pomocí intrakoronárních zobrazovacích metod. Jako typ 4 označujeme totální okluzi tepny, nejčastěji na periferii.

Z hlediska managementu existuje dostatek dat, která podporují iniciační konzervativní postup. Perkutánní revaskularizace těchto pacientů je riziková zejména z důvodu fragility cév a nebezpečí vzniku iatrogenní disekce koronární tepny (ICAD).¹² Kardiochirurgická revaskularizace je používána jako „bail-out“ metoda v případě neúspěchu perkutánní koronární intervence (PCI) a pokračující ischemie myokardu nebo při postižení kmene levé koronární tepny.

Aktuálně nejsou dostupné randomizované studie týkající se medikamentózní terapie.

Pacienti se SCAD, kteří podstoupili PCI, mají dle aktuálně platných doporučených postupů užívat duální protidištickovou léčbu (DAPT) po dobu jednoho roku. U konzervativně léčených pacientů nepanuje shoda ohledně antitrombotické terapie. V nedávné práci italských autorů byly srovnány dvě skupiny pacientů se SCAD, kteří byli léčeni iniciačně konzervativně.¹³ První skupině byla podávána pouze monoantiagregace a druhé DAPT (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel nebo ticagrelor). Primárním cílovým ukazatelem byl výskyt závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) ve 12měsíčním sledování. Data byla hodnocena na základě multicentrického registru DISCO a bylo zjištěno, že DAPT je spojena s vyšším výskytem MACE (18,9 % versus 6,0 %). Tyto výsledky naznačují potenciální škodlivý efekt DAPT v časně fázi konzervativní léčby SCAD. Větší výskyt MACE je spojován s progresí hematomu v cévní stěně.

Faktem také je, že většina pacientů se SCAD jsou ženy ve fertilním věku, u nichž DAPT může vést k menoragii. Nasazení inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a betablokátoru se řídí dle aktuálních doporučených postupů pro léčbu systolické dysfunkce levé komory (LK).

Celá problematika je přehledně zpracována v dokumentu Evropské kardiologické společnosti z roku 2018.¹⁴

Popis případu

Čtyřicetiletá pacientka, která se doposud léčila pouze s hypotyreózou, byla přivezena záchrannou službou na spádovou příjmovou interní ambulanci pro silnou svíravou bolest na celém hrudníku. Její potíže začaly při vyhlídkovém letadle, kdy zbledla a měla pocit na zvracení.

Na EKG byly zjištěny elevace úseku ST nad přední a spodní stěnou, a proto byl bezprostředně konzultován intervenční kardiolog z našeho pracoviště. Pacientka byla

zaléčena 250 mg kyseliny acetylsalicylové (ASA) společně s bolusem 5 000 jednotek heparinu a transportována k provedení SKG.

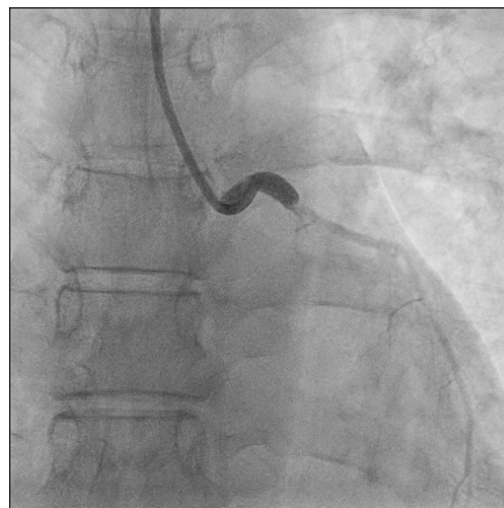
Během vyšetření byla zjištěna spontánní disekce koronární tepny typu 2B (obr. 1). Pacientka měla pokračující bolesti na hrudi, a proto byla indikována akutní PCI. Při diagnostice došlo k disekci a následnému uzávěru levé koronární tepny v oblasti kmene (obr. 2). Pacientka byla těžce hemodynamicky nestabilní, ale při vědomí. Po přivolání resuscitačního a ECMO týmu bylo pokračováno v PCI.

Po úspěšné sondáži pravého lumen byly zavedeny koronární vodiče do RIA a ramus circumflexus (RCx) a následně implantován lékový stent (DES) z kmene levé koronární tepny do RIA, s okamžitou stabilizací oběhu. Nebylo proto nutné použít mechanickou podporu oběhu.

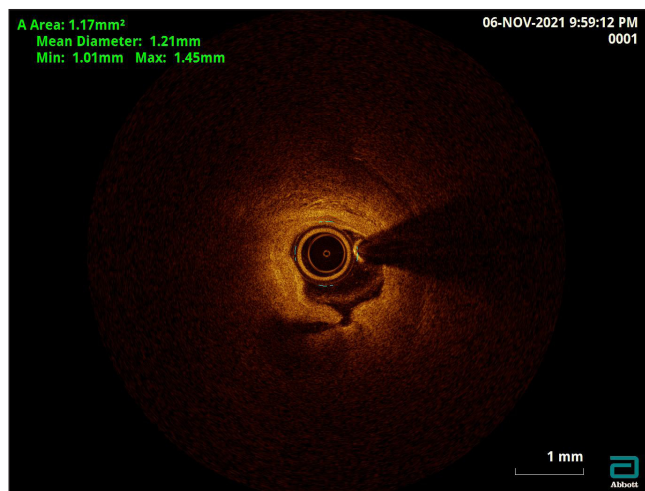
Následovala kontrola pomocí optické koherenční tomografie (OCT), během které byla zjištěna neoptimální apozice stentu proximálně a také postižení středního a distálního segmentu RIA (obr. 3). Na základě tohoto nálezu byly nutné postdilatace ve stentu a implantace dalších čtyř DES do RIA (obr. 4). Po ukončení výkonu byla pacientka kardiopulmonálně stabilní a bez subjektivních potíží.



Obr. 1 – Spontánní disekce RIA, typ 2B



Obr. 2 – Uzávěr kmene levé koronární tepny během PCI



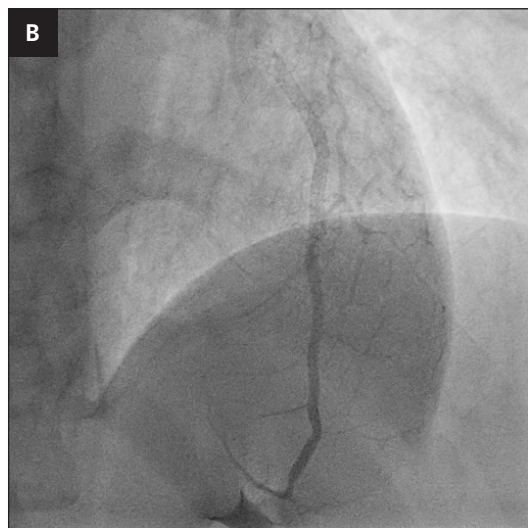
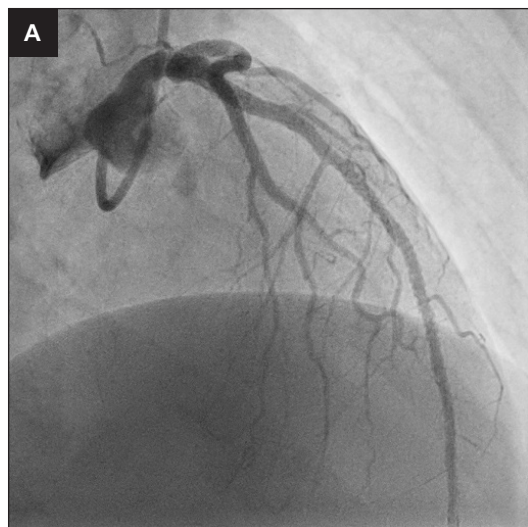
Obr. 3 – Začátek spontánní disekce RIA zachycen pomocí OCT

Následovala observace na koronární jednotce, která proběhla bez větších komplikací.

Echokardiograficky byla během hospitalizace zjištěna systolická dysfunkce LK s lokální poruchou kinetiky hrotu a přilehlých apikálních segmentů všech stěn. Ejekční frakce levé komory (EF LK) byla 45 % a nebyly přítomny významné chlopenní vady.

Pacientka byla čtvrtý den propuštěna ve stabilním stavu domů. Medikace při propuštění zahrnovala duální antiagregační léčbu (ASA + ticagrelor v doporučeném dávkování), 40 mg pantoprazolu, 2,5 mg bisoprololu, 1,25 mg ramiprilu a 20 mg furosemidu.

Následovala ambulantní kontrola po necelých třech měsících od propuštění. Pacientka se cítila dobře, občas měla atypické bolesti na hrudi a dle echokardiografie došlo k normalizaci systolické funkce LK. Po půl roce od hospitalizace pacientka absolvovala plánovanou rekoronarografii, která prokázala významné tandemové restenózy ve středním a distálním RIA (obr. 5). Tento nález byl řešen dilatací lékovými balonky (obr. 6).



Obr. 4 – Výsledek PCI s implantací celkem pěti lékových stentů do kmene levé koronární tepny a RIA. (B) Periferie RIA.



Obr. 5 – Tandemové restenózy ve středním a distálním RIA po šesti měsících od PCI



Obr. 6 – Tandemové restenózy řešeny pomocí DEB – výsledek

Diskuse

Naše kazuistika popisuje spontánní disekci koronární tepny u typického pacienta pro toto onemocnění – mladé ženy. Jedním z rizikových faktorů pro vznik SCAD může být i hypotyreóza, se kterou se pacientka léčí. Existuje práce španělských autorů, která se zabývala vztahem SCAD a hypotyreózy.¹⁵ Do studie bylo zařazeno celkem 73 konsekutivních pacientů se SCAD, z nichž 19 mělo sníženou funkci štítné žlázy. Pacienti s hypotyreózou měli častěji postiženou distální část koronární tepny a zároveň jejich nálezy byly více difuzní. Autoři studie srovnali výše uvedených 73 pacientů se SCAD se stejným počtem konsekutivních pacientů s akutním koronárním syndromem bez SCAD. U pacientů se SCAD byla vyšší prevalence hypotyreózy (26 % oproti 8 %).

Uvedená práce ukazuje možný vztah hypotyreózy a SCAD. Výsledky je nutné hodnotit s opatrností zejména s ohledem na malý vzorek pacientů a retrospektivní nábor pacientů do kontrolní skupiny bez SCAD.

V úvodu zmíněná práce Garcia-Guimaraes a spol. přináší více světla do predikce MACE u pacientů se SCAD.¹⁰ Na základě analýzy dat je s vyšším výskytem MACE spojeno například postižení proximálního segmentu koronární tepny a typ disekce 2A. Dále také preskripce DAPT při propuštění pacienta a hypotyreóza, kterou trpěla pacientka z naší kazuistiky. Výše uvedené nasvědčuje tomu, že hormonální deficit při hypotyreóze může být katalyzátorem vzniku SCAD u náchylných pacientů. Je zřejmé, že k potvrzení klinické relevance této asociace jsou nutné další studie.

U pacientů se SCAD, kteří jsou hemodynamicky stabilní, bez pokračující ischemie myokardu a se zachovaným průtokem do periferie tepny je obecně preferován konzervativní postup. PCI je spojena s rizikem vzniku ICAD, zavedení koronárního vodiče do falešného lumen nebo šíření disekce proximálně či distálně od implantovaného stentu.

Pacientka z výše uvedené kazuistiky měla však pokračující bolest na hrudi, a byla u ní tedy indikována revaskularizace – v našem případě PCI. Výkon byl komplikován ICAD, což je obávaná ale nečekaná komplikace SKG pro SCAD. Dle dostupných dat je prevalence ICAD u diagnostické SKG v terénu SCAD 2,0 % a během PCI až 14,3 %.¹⁶

Závěr

SCAD je jednou z příčin akutního koronárního syndromu. V diferenciální diagnostice je na ni třeba myslet zejména u mladých žen.

Existuje malá studie, která naznačuje možnou souvislost hypotyreózy a SCAD – data jsou však zatím nedostatečná. Léčba SCAD se odvíjí zejména od známek pokračující ischemie myokardu a hemodynamické nestability pacienta. Aktuálně neexistují jednoznačná doporučení týkající se následné farmakoterapie, a to zejména u pacientů léčených konzervativně. Do problematiky medikamentózní léčby SCAD by jistě vnesly více světla další randomizované studie.

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.

Doplňkový materiál

Doplňkový materiál je k dispozici v online verzi článku.

Literatura

1. Hill SF, Sheppard MN. Non-atherosclerotic coronary artery disease associated with sudden cardiac death. *Heart* 2010;96:1119–1125.
2. Vanzetto G, Berger-Coiz E, Barone-Rochette G, et al. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2009;35:250–254.
3. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol* 2016;207:341–348.
4. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:777–786.
5. Persu A, Giavarini A, Touzé E, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2014;32:1367–1378.
6. Active inflammatory bowel disease and coronary artery dissection I Postgraduate Medical Journal [Internet]. [citován 6. listopad 2022]. Dostupné z: <https://pmj.bmj.com/content/81/951/68>
7. El-Sherief K, Rashidian A, Srikanth S. Spontaneous coronary artery dissection after intense weightlifting UCSF Fresno Department of Cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:223–227.
8. Fahmy P, Prakash R, Starovoytov A, et al. Pre-Disposing and Precipitating Factors in Men With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:866–868.
9. Mahendiran T, Desgraz B, Antiochos P, et al. Case Report: A First Case of Spontaneous Coronary Artery Dissection Potentially Associated With Scuba Diving. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:855449.
10. Garcia-Guimaraes M, Masotti M, Sanz-Ruiz R, et al. Clinical outcomes in spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2022;108:1530–1538.
11. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:1115–1122.
12. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a “conservative” therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1062–1070.
13. Cerrato E, Giacobbe F, Quadri G, et al. Antiplatelet therapy in patients with conservatively managed spontaneous coronary artery dissection from the multicentre DISCO registry. *Eur Heart J* 2021;42:3161–171.
14. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection I European Heart Journal I Oxford Academic [Internet]. [citován 6. listopad 2022]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/36/3353/4885368>
15. Camacho Freire SJ, Díaz Fernández JF, Gheorghe LL, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection and Hypothyroidism. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* srpen 2019;72(8):625–33.
16. Prakash R, Starovoytov A, Heydari M, et al. Catheter-Induced Iatrogenic Coronary Artery Dissection in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1851–1853.

Extrémně vzácná intraperikardiální lokalizace paragangliomu

(Extremely rare intrapericardial location of paraganglioma)

Jaroslav Zajíc^a, Aleš Mokráček^b, Ladislav Pešl^a, Jiří Haniš^a,
Dita Schaffelhoferová^a

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

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 12. 12. 2022

Přijat: 15. 1. 2023

Dostupný online: 4. 8. 2023

Klíčová slova:

Akutní stavy

Hypertenze

Nádory srdce

Paragangliom

Keywords:

Acute conditions

Heart tumors

Hypertension

Paraganglioma

SOUHRN

Srdeční paragangliomy jsou velmi vzácnou primární lokalizací paragangliomu. Přibližně 1–2 % paragangliomů se vyskytují v hrudníku, z čehož méně než 0,3 % představuje srdeční lokalizaci. V naší kazuistice popisujeme případ pacientky se srdečním paragangliomem, který byl náhodným nálezem během echokardiografického vyšetření. Definitivní diagnóza byla stanovena až na základě histologického vyšetření, jelikož nádor nevykazoval před operačním řešením známky hormonální produkce, a tak na tento druh vzácného nádoru nebylo pomýšleno.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Cardiac paragangliomas are a very rare primary location of paraganglioma. Approximately 1–2% of paragangliomas occur in the chest, less than 0.3% are cardiac locations. We report the case of a patient with a cardiac paraganglioma, which was an accidental finding during an echocardiographic examination. As the tumor did not show signs of hormone production before the operation, this type of rare tumor was not thought of and the diagnosis was made only on the basis of histological examination.

Úvod

Paragangliomy jsou vzácné neuroendokrinní nádory, které se většinou vyskytují v dutině břišní (75 %) a pouze 2 % se vyskytují v hrudníku, přičemž srdeční paragangliomy jsou extrémně vzácné.¹ Paragangliom tvoří 1–3 % primárních srdečních nádorů, a řadí se tak mezi nejméně časté nádory i v této skupině.² Srdeční paragangliomy jsou často dlouho asymptomatické a první příznaky mohou být vyvolány až kompresí okolních struktur při velkém nárůstu tumoru.³ V následující kazuistice prezentujeme případ, kdy byl během echokardiografického vyšetření náhodně zachycen perikardiální paragangliom v oblasti levé síně. Před operačním řešením se nádor choval asymptomaticky, nevykazoval známky hormonální produkce. Konečná diagnóza byla proto stanovena až pooperačně na základě histologického vyšetření.

Popis případu

Dvaasedmdesátiletá pacientka byla poprvé přijata na naše pracoviště v dubnu roku 2015 k vyšetření pro aortální stenózu a mitrální regurgitaci. Při přijetí si pacientka stěžovala na námahovou dušnost (NYHA II–III) a občasné palpitace. Synkopu pacientka neprodělala, neudávala bolesti na hrudi, otoky dolních končetin ani jiné potíže. V té době byla dlouhodobě léčena perorálními antidiabetiky pro diabetes mellitus 2. typu, inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu pro arteriální hypertenzi (ramipril 2,5 mg denně), atorvastatinem (30 mg) pro hypercholesterolemii a theofylinem (400 mg denně) pro chronickou obstrukční plicní nemoc. Patientka dále trpěla chronickou žilní insuficiencí a v minulosti prodělala panhysterektomii.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jaroslav Zajíc, Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a.s., B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice, e-mail: JaroslavZajic@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.002

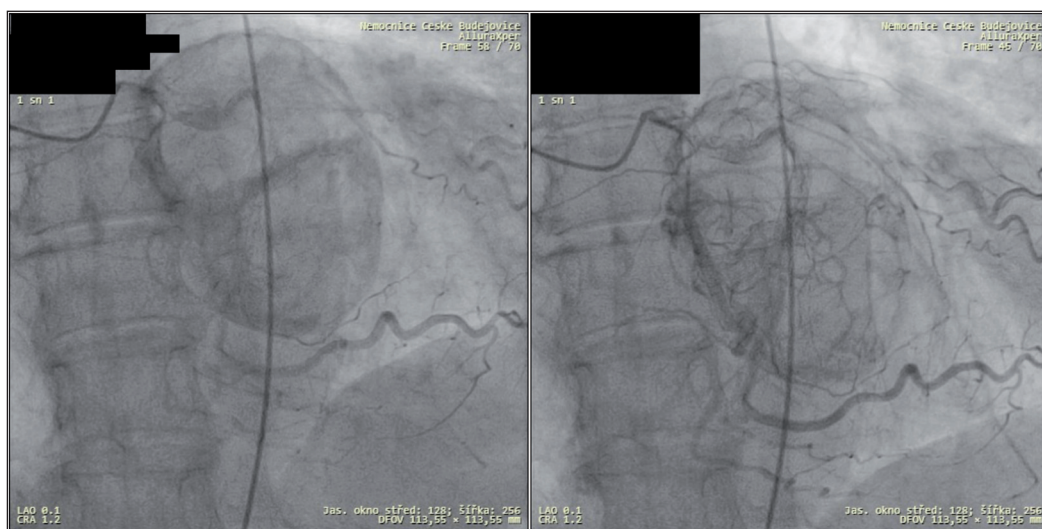
Hodnoty krevního tlaku při přijetí byly v mezích normy (121/76 mm Hg), srdeční akce činila 62/min. Při poslechu srdce byl přítomen hlučný systolický šelest smíšený s krátkým šelestem nad hrotem, jinak byl nález při fyzikálním vyšetření bez zjištění patologie, bez známek srdečního selhávání. Na vstupním EKG záznamu byl zachycen sinusový rytmus s nepravidelnou srdeční akcí při supraventrikulární a komorové extrasystolii a levý přední hemiblok. Na rentgenovém snímku srdce a plic byl popsán stařecký plicní emfyzém a příčně uložené a doleva zvětšené srdce dřevákovitého tvaru (obr. 1). Při transtorakální (TTE) a transezofageální echokardiografii (TEE) byla patrna dilatace levé síně, ostatní srdeční oddíly nebyly dilatované. Levá komora byla s dobrou systolickou funkcí. Na mitrální chlopni byla popisována lehká stenóza, regurgitace byla hodnocena jako 2. stupně. Trojčipá aortální chlopeň byla s degenerativními změnami, byla přítomna středně těžká aortální stenóza s vrcholovým a středním gradientem 65/33 mm Hg s vypočtenou plochou ústí 1,0 cm², tedy 0,61 cm²/m² a malou aortální regurgitací. Za zadní stěnou levé síně byl patrný intraperikardiálně uložený ovoidní polycystický útvar o velikosti 30 × 54 mm, který byl v délce 3 cm v kontaktu s levou síní. Při doplněném koronarografickém

grafickém a katetizačním vyšetření byly koronární tepny s normálním nálezem, aortální stenóza hodnocena jako středně těžká a taktéž byl patrný bohatě vaskularizovaný útvar za zadní stěnou živený větví ramus circumflexus (obr. 2). Na magnetické rezonanci srdce byl útvar hodnocen jako ovoidní a intraperikardiálně uložený o velikosti 61 × 44 × 32 mm s ohraničeným charakterem, na sekvenci STIR bylo ložisko vysoce hypersignální. Expanze naléhala na levou síň, komoru a descendentní aortu. Obraz syčení byl podobný hemangiomu (obr. 3). Pacientce bylo doporučeno operační řešení, při kterém by byla provedena náhrada aortální chlopně a odstranění tumoru s následným stanovením definitivní diagnózy. Pacientka s navrhovaným postupem souhlasila a po provedení předoperačního vyšetření byla propuštěna domů s vydaným termínem operace. Operační výkon pacientka nakonec na vlastní žádost nepodstoupila vzhledem k tíživé rodinné situaci (onemocnění a nakonec úmrtí manžela) a o nový termín i ze ztráty motivace již neusilovala.

V lednu roku 2019 byla pacientka opět přijata na naše pracoviště pro levostranné srdeční selhání. Subjektivně si stěžovala na progresi dušnosti charakteru ortopnoe, jiné potíže neudávala. V chronické medikaci oproti první hospitalizaci užívala vyšší dávku antihypertenziva (ramipril 5 mg denně) a antidepresiva a anxiolytika (citalopram 10 mg, bromapezam 1,5 mg na noc). Naměřený krevní tlak při přijetí nebyl zvýšený (114/57 mm Hg), srdeční akce byla 106/min. Na EKG byla popisována sinusová tachykardie a voltážová kritéria hypertrofie levé komory srdeční. Při TTE a TEE po kompenzaci stavu byla popisována dilatace levé síně a lehká dilatace levé komory, která jevila difuzní hypokinezi s ejekční frakcí (EF) 45 %. Mitrální chlopeň byla s lehkou stenózou a s regurgitací 3. stupně. Na degenerativně změněné aortální chlopni byla popisována již těžká aortální stenóza s vrcholovým a středním gradientem 76/53 mm Hg a s vypočtenou plochou ústí 0,4 cm², tedy 0,24 cm²/m² a malou aortální regurgitací. Intraperikardiálně uložený útvar byl bez podstatné změny oproti předchozímu vyšetření (obr. 4). Provedená selektivní koronarografie a katetrizace prokázala stejný nález na koronárních tepnách, aortální chlopeň byla hodnocena jako s těžkou stenózou. Pacientce bylo zno-

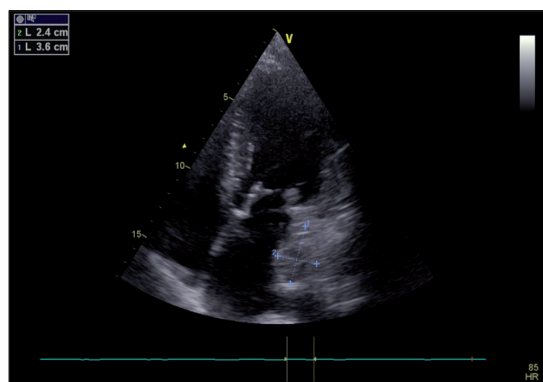
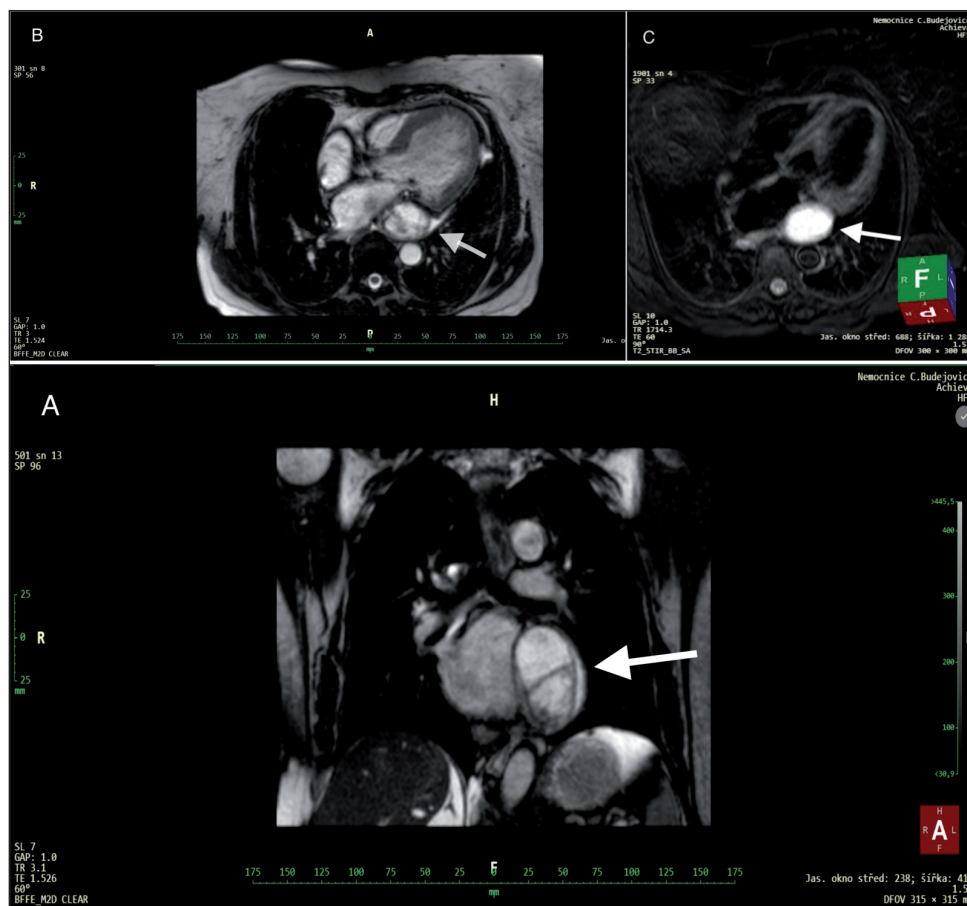


Obr. 1 – Rentgenový snímek srdce a plic s vyobrazením příčně uloženého a doleva zvětšeného srdce dřevákovitého tvaru

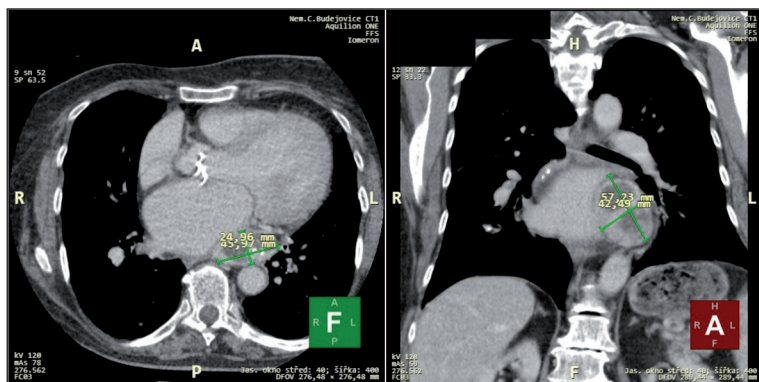


Obr. 2 – Bohatě vaskularizovaný útvar za zadní stěnou živený větví ramus circumflexus při koronarografickém vyšetření

Obr. 3 – Magnetická rezonance srdce zobrazující ohraničený ovoidní a intraperikardiálně uložený útvar naléhající na levou síň, komoru a descendentní aortu (A, B), na sekvenci STIR vysoce hypersignální (C)



Obr. 4 – Intraperikardiálně uložený ovoidní polycystický útvar v kontaktu s levou síní zobrazený při transtorakální echokardiografii

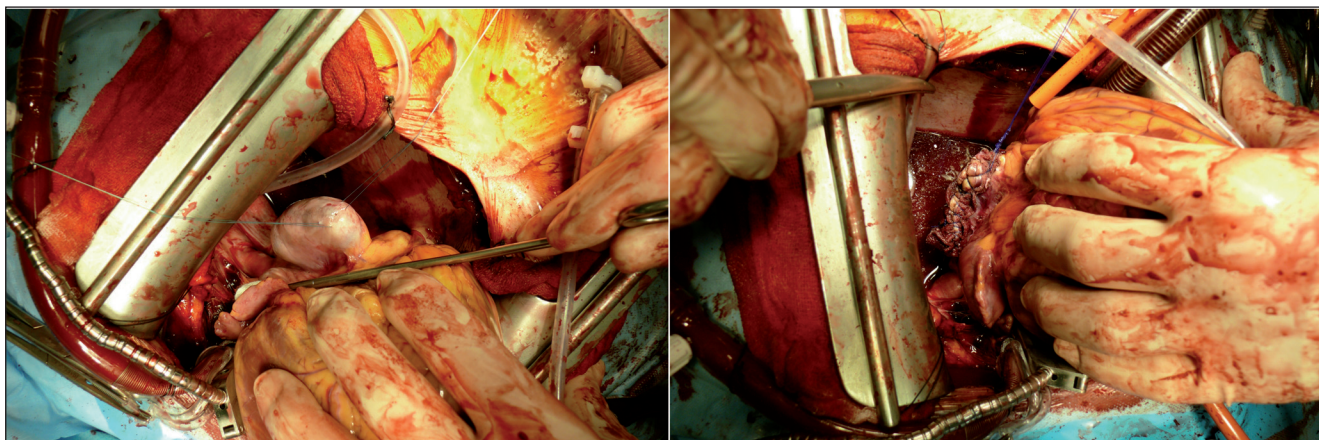


Obr. 5 – Intraperikardiálně uložený paragangliom v oblasti levé síně zobrazený na CT vyšetření srdce a hrudníku

vu doporučeno operační řešení aortální stenózy se současným odstraněním tumoru k provedení histologického vyšetření, se kterým souhlasila. Pro lepší prostorovou přehlednost pro potřeby chirurga bylo doplněno CT vyšetření srdce a hrudníku, při kterém byla expanze popisována jako oválná, lehce hypodenzní, dorzolaterálně vlevo podél levé síně o velikosti 46 × 25 mm s drobnou kalcifikací v okraji. Dále byla patrna pouze mírná imprese na dorzolaterální levé kontuře levé síně, vrůstání expanze do stěny síně nebylo zjevné. Mezi expanzí a stěnou síně probíhaly periferní větve ramus circumflexus. Při okrajích docházelo k minimálnímu syčení a v centru byla dvě cystická ložiska.

Celkově byla expanze hodnocena s mírným zmenšením oproti MR srdce z předchozí hospitalizace (obr. 5). Během hospitalizace byla dále provedena předoperační vyšetření a pacientka byla i komplexně vyšetřena pro mikrocytární, hypochromní anémii (sonografie břicha, gastrokopie, kolonoskopie – vše bez nálezu podstatné patologie). Anémie byla nakonec hodnocena jako anémie při nedostatku železa. Pacientka byla z naší hospitalizace přeložena na kardiokirurgii k provedení výkonu.

Aortální chlopeč byl nahrazen biologickou chlopeční náhradou Perceval S. S ohledem na lokalizaci a vrůstání tumoru do AV sulku nebylo možné provedení radi-



Obr. 6 – Snímek paragangliomu z operačního sálu před resekci a po parciální resekci

kální resekce, bohatě vaskularizovaný tumor (při incizi se chovající jako rozbředlá tkáň) byl resekován jen částečně k získání histologického materiálu (obr. 6). Během operačního výkonu docházelo při manipulaci s tumorem k hemodynamické nestabilitě, kdy byly měřeny vysoké hodnoty krevního tlaku špatně reagující na farmakoterapii, po odstranění tumoru pak došlo promptně k hypotenzi.

Při histologickém vyšetření bylo pomocí průkazu imunoreaktivity (přítomen synaptophysin, chromogranin, CD 56, S 100 protein) vysloveno podezření na paragangliom s nízkou proliferací aktivitou Ki 3 %. Histologický materiál byl odeslán k verifikaci na vyšší pracoviště (Fingerlandův ústav patologie FN Hradec Králové), které diagnózu potvrdilo.

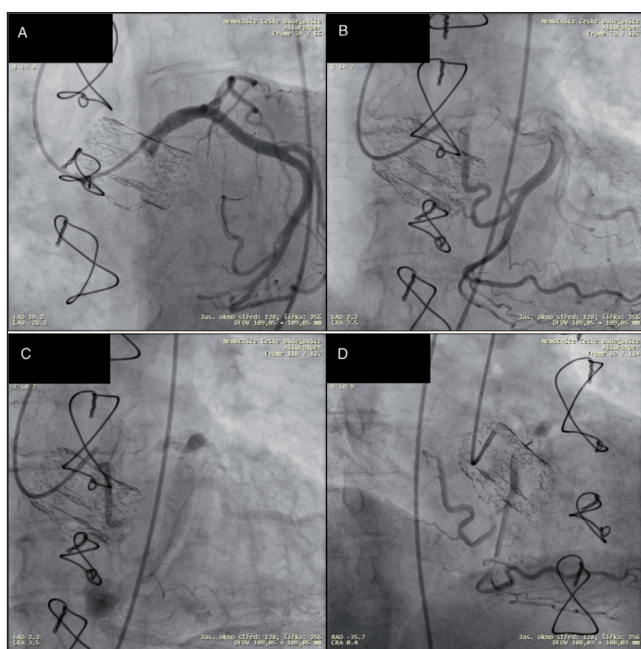
Pooperační průběh byl komplikován akutní cévní mozkovou příhodou při postižení bazálních ganglií vpravo, s projevy levostranné hemiparézy. Při intenzivní reha-

bilitaci na kardiologickém i rehabilitačním oddělení došlo ke zlepšení hybnosti levé horní i dolní končetiny. Při propuštění domů pacientka zvládla chůzi, levá horní končetina byla se sníženou svalovou silou a s omezenou hybností v lokti.

Kontrolní TTE vyšetření při dimisi potvrdila příznivý nález po náhradě aortální chlopně bioprotézou, neresekovaná část tumoru byla popisována jako ovoidní útvar naléhající na boční stěnu levé síně o velikosti 36 x 24 mm.

Během ambulantních kontrol na onkologii byl doplněn octreoscan, který prokázal ložisko s abnormálně zvýšenou koncentrací somatostatinových receptorů v oblasti dorzální části levé komory srdeční. Mimo toto ložisko nebyly prokázány další abnormálně kumulující ložiska. Vzhledem k nízké proliferací aktivitě, nepřítomnosti symptomů, lokalizaci nádoru a věku nemocné bylo upřednostněno sledování a vyčkání efektu embolizace periferní větve RCx zásobující zbytky tumoru. K tomuto výkonu byla pacientka přijata na naše pracoviště v říjnu roku 2019, kdy byla provedena embolizace ramus atrialis sinister s optimálním výsledkem pomocí Contour 250–355 microns, bylo dosaženo TIMI flow 0, výkon proběhl bez komplikací (obr. 7).

Během následných echokardiografických kontrol došlo k dalšímu mírnému zmenšení nádoru (popisována velikost 30 x 12 mm). Pacientka je i nadále sledována naším oddělením a daří se jí dobře.



Obr. 7 – Koronarografické vyšetření před embolizací (A) a po embolizaci (B, C, D) periferní větve RCx zásobující zbytky tumoru (ramus atrialis sinister). RCx – ramus circumflexus.

Diskuse

Paragangliomy (PGL) jsou neuroendokrinní nádory z chromaffinních buněk pocházející ze sympatických či parasympatických paraganglií.⁴ Paragangliomy ze sympatických paraganglií produkují katecholaminy (noradrenalin či méně často dopamin), zatímco paragangliomy z parasympatických paraganglií sekreci katecholaminů postrádají. Všechny nádory z chromaffinních buněk by měly být považovány za nádory s metastatickým potenciálem, proto se třídění nádorů na maligní a benigní již nepoužívá.^{5,6}

Celková společná roční incidence feochromocytomů a paragangliomů se odhaduje na 2–8 případů na milion.⁶ Přibližně 1–2 % se vyskytují v hrudníku, především v zadním mediastinu. Srdeční paragangliomy jsou velmi vzácné

a z mediastinálních nádorů představují méně než 0,3 %. Nejčastěji se vyskytují v levé síni, ale mohou být přítomny v kterékoliv části srdce.^{7,8} Pětileté přežití pacientů s metastatickým onemocněním je menší než přežití pacientů bez metastáz (60 % vs. 90 %).⁶

Asi tři čtvrtiny paragangliomů vznikají spontánně, jedna čtvrtina paragangliomů má podklad v genetické mutaci. Paragangliomy se tak řadí mezi nádory s nejčastější dědičností u lidí.⁶ Dosud bylo zjištěno 17 genů souvisejících se vznikem nádorů.^{7,8} S paragangliomy s lokalizací v mediastinu a srdci jsou většinou spojeny mutace v podjednotkách sukcinátdehydrogenázy (*SDHx*), dědičnost pak probíhá autosomálně dominantně.^{5,7,9} Nádory s mutací *SDHx* jsou spojeny s menší produkcí katecholaminů než jiné nádory, a tak je jejich symptomatologie spíše chudá.⁹ Paragangliomy se vyskytují i v rámci genetického syndromu. Syndrom familiární paragangliomatózy rozeznává typy 1 až 5 (geny *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*). U pacientů s familiární paragangliomatózou související s *SDHA-SDHD* rozlišujeme dále Carneyův–Stratakisův syndrom (přítomnost gastrointestinálního stromálního tumoru [GIST] a primárního gaastrického lymfomu [PGL]) a Carneyovu triádu (přítomnost GIST, PGL a plicního chondromu).⁵

Mezi klinické příznaky paragangliomů patří příznaky způsobené lokálním růstem nádoru. Nejčastěji se jedná o bolest či paralýzu nervů, u paragangliomu srdce pak příznakem bývá angina pectoris či dušnost.^{3,5} V případě produkování hormonů se mezi klinické projevy (záchvatovitě či stálé) řadí hypertenze, tachykardie, bolest hlavy, bušení srdce, pocení, pocit úzkosti, zvracení, bolesti břicha/hrudi, dušnost, ortostatická hypotenze, zácpa, ztráta hmotnosti či hyperglykemie nalačno prezentující se jako diabetes mellitus 2. typu. Tyto nespecifické příznaky mohou být považovány za symptomy běžných stresových poruch, a zjištění pravé příčiny potíží tak může být oddáleno.^{5,9} Méně často může být prvním projevem PGL srdeční selhání, akutní (tako-tsubo kardiomyopatie) či chronická kardiomyopatie, infarkt myokardu bez současně přítomné ischemické choroby srdeční, kardiogenní šok či disekce aorty.^{10,11} Záchvatovité projevy způsobené katecholaminovou krizí mohou být také vyvolány léky (glukokortikoidy, inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, morfin, fentanyl, naloxon a další), chirurgickým zákrokem, anestezií, stresem či jídlem a pitím obsahující tyramin (červené víno, pivo). Pacient však může být i asymptomatický v případě malého nádoru (< 2 cm) či nízké produkce katecholaminů.⁹

Biochemická diagnóza se v případě noradrenergního fenotypu opírá o stanovení plazmatických koncentrací či koncentrací normetanefrinu a metanefrinu v moči, v případě dopaminergního fenotypu se zvýšení plazmatického dopaminu hodnotí pomocí 3-methoxytyraminu.^{6,9} Obecně platí, že měření koncentrací metabolitů v plasmě poskytuje lepší výsledky než měření v moči.^{9,12} Jako doplňující laboratorní metoda v diagnostice paragangliomu může sloužit stanovení plazmatické koncentrace chromograninu A, jeho nepřítomnost však diagnózu paragangliomu nevylučuje.¹³

Ze zobrazovacích metod se k diagnostice využívá vyšetření výpočetní tomografií (CT) či magnetickou rezonancí (MR). S výhodou je užítí obou zobrazovacích modalit, je-

likož CT zobrazení poskytuje menší senzitivitu v případech extraadrenálních nádorů spojených s mutacemi *SDHx*. Pro lepší prostorové rozlišení (podstatné např. u nádorů hlavy a krku), zmírnění pohybových artefaktů a zobrazení plicních metastáz je CT zobrazení lepší než MR. MR zobrazení pak poskytuje lepší tkáňové rozlišení například při zasahování nádoru do okolních měkkých tkání. MR zobrazení se také upřednostňuje v rámci screeningu a pro dlouhodobé sledování ke snížení radiační zátěže.^{9,14} Pro detekci metastatického onemocnění je doporučeno vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT).⁹ Echokardiografické vyšetření je v detekci PGL málo senzitivní, avšak zobrazení srdeční či perikardiální masy nejasné etiologie může vést ke stanovení správné diagnózy.¹⁵

Nádory bývají kulovitého nebo vejčitého tvaru, u větších nádorů je často patrna cystická přestavba a centrální nekróza. Nádory jsou vysoce vaskularizované, proto není doporučována biopsie pro velké riziko krvácení.^{15,16} U srdečních paragangliomů pochází cévní zásobení nádorů nejčastěji z arterie coronaria dextra (57,9 %) a z ramus circumflexus (20,9 %).¹⁵

V případě léčby je metodou první volby chirurgická resekce. Vzhledem k vysokému riziku recidivy a metastazujícího onemocnění má být snaha o kompletní odstranění nádoru. V rámci předoperační přípravy se 7 až 14 dnů před operací (či před systémovou chemoterapií a radioterapií) podává alfablokátor k prevenci těžké hypertenze pro nadměrnou stimulaci alfa-adrenergických receptorů. V případě přetrvávající tachykardie se betablokátor nasazuje až po zavedení alfablokátoru. K zabránění hypotenze po resekcí tumoru se doporučuje zvýšení příjmu vody a sodíku.^{9,15,17} Podávání metyrosinu (inhibitor syntézy katecholaminů) současně s alfablokátorem může přispět ke zmírnění hemodynamické nestability před operací a během operace.^{9,18}

Při systémové terapii se využívá chemoterapie (schéma cyklofosamid, vincristin a dacarbazin nebo monoterapie temozolomidem), radionuklidová terapie ([¹³¹I]-MIBG, [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE), inhibitory tyrosinkinázy (sunitinib, cabozantinib) a imunoterapie.⁹ Pro zmírnění růstu nádoru či k úlevě od symptomů lze také využít konvenční zevní radioterapie, stereotaktické radiochirurgie, radiofrekvenční ablace či kryoablace nebo embolizace přívodné tepny, k níž bylo přistoupeno i u naší pacientky. V případě kostních metastáz se podává antiresorpční terapie (bisfosfonáty, denosumab).^{9,15}

Závěr

Paragangliom srdce je velmi vzácné nádorové onemocnění, které bývá často dlouho asymptomatické. Jeho náález může být tedy během zobrazovacích vyšetření zcela náhodný. Na jeho přítomnost by mělo být však pomýšleno v případech, jako je neobjasněná hypertenzní krize nebo rezistentní hypertenze, infarkt myokardu bez podkladu ischemické srdeční choroby, tako-tsubo kardiomyopatie nebo v jiných situacích, které mohou být zapříčiněny nadměrným množstvím katecholaminů. V případě podezření na paragangliom je doporučeno provedení biochemického testování s následným doplněním zobrazovacích vyšet-

ření k detekci tumoru. Při pozitivním výsledku by měli být pacienti před operačním výkonem adekvátně připraveni.

Včasná diagnóza je zcela zásadní pro prevenci komplikací a snížení morbidit a mortality. Vzhledem k četným genetickým mutacím se u všech paragangliomů doporučuje genetické testování s následným přešetřením a dispenzarizací rodinných příslušníků s pozitivní mutací. I přesto se toto vyšetření ještě nezařadilo mezi rutinní vyšetření na všech pracovištích.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že práce byla vedena v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Lopez DM, Ruigomez JG, López CEM, et al. Cardiac paraganglioma: stent in right coronary artery prior to surgery resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:719–720.
2. Peczkowska M, Konsek-Komorowska SJ. Cardiac paraganglioma: a challenging diagnostic and a treatment dilemma. *Kardiol Pol* 2022;80:378–379.
3. Patrianakos AP, Iliopoulos D, Marketou M, et al. Cardiac paraganglioma: multimodality imaging of a rare tumor. *JACC: Case Rep* 2021;3:273–275.
4. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915–1942.
5. Crona J, Taieb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: Toward a molecular classification. *Endocrine Reviews* 2017;38:489–515.
6. Ku EJ, Kim KJ, Kim JH, et al. Diagnosis for Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Joint Position Statement of the Korean Pheochromocytoma and Paraganglioma Task Force. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36:322–338.
7. Martucci VL, Emaminia A, del Rivero J, et al. Succinate dehydrogenase gene mutations in cardiac paragangliomas. *Am J Cardiol* 2015;115:1753–1759.
8. Reardon MJ. Commentary: Cardiac paraganglioma: The surgical challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:1565–1566.
9. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Reviews* 2022;43:199–239.
10. Ferreira AG, Silva da TN, Alegria S, et al. Paraganglioma presenting as stress cardiomyopathy: case report and literature review. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019;2019:19-0017.
11. Y-Hassan S, Falhammar H. Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome. *Endocrine* 2019;65:483–493.
12. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, et al. Biochemical diagnosis of chromaffin cell tumors in patients at high and low risk of disease: Plasma versus urinary free or deconjugated o-methylated catecholamine metabolites. *Clin Chem* 2018;64:1646–1656.
13. Bílek R, Vlček P, Šafařík L, et al. Chromogranin A in the laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers* 2019;11:586.
14. Daniel E, Jones R, Bull M, et al. Rapid-sequence MRI for long-term surveillance for paraganglioma and pheochromocytoma in patients with succinate dehydrogenase mutations. *Eur J Endocrinol* 2016;175:561–570.
15. Arcos L, Bustos J, Acuna J, et al. Cardiac paraganglioma: Advantages of cardiovascular multimodality imaging. *CASE (Phila)* 2018;2:266–272.
16. Huang WP, Gao G, Chen Z, et al. Multimodality imaging evaluation of primary right atrial paraganglioma: a case report and literature review. *Front Med* 2022;9:942558.
17. Chung Y, Choi JW, Kim KH. Functional intracardiac paraganglioma. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;53:86–88.
18. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, et al. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi center trial in Japan. *Endocr J* 2018;65:359–371.

Vývoj syndromu spánkové apnoe u pacienta se srdečním selháním před ortotopickou transplantací srdce a po ní

(Development of sleep apnea syndrome in a patient with heart failure before and after orthotopic heart transplant)

Lujza Zikmund Galková^{a,b}, Jiří Hlásenský^{b,c}, Lenka Špinarová^{a,b}, Petr Němec^d,
Jiří Vítovec^{a,b,e}, Jan Krejčí^{a,b}

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

^b Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^c Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^d Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Brno

^e Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 10. 1. 2023

Přepřevzat: 24. 2. 2023

Přijato: 28. 2. 2023

Dostupný online: 1. 8. 2023

Klíčová slova:

Limitovaná polygrafie

Cheyneovo-Stokesovo dýchání

Ortotopická transplantace srdce

Polysomnografie

Přetlaková ventilace

Spánková apnoe

Srdeční selhání

SOUHRN

V této práci popisujeme případ pacienta se syndromem spánkové apnoe při srdečním selhání a následně po ortotopické transplantaci srdce (OTS) a její ovlivnění přetlakovou ventilací.

Spánková apnoe (SA) je ovlivnitelným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Jejími klinickými příznaky mohou být dlouhotrvající únava a nadměrná denní spavost, poruchy kognitivních funkcí zahrnující zhoršenou krátkodobou paměť a poruchy soustředění, behaviorální poruchy, jako je náladovost, agresivita, ztráta motivace a tzv. noční symptomy: ronchopatie (chrápání), častá probuzení lapavými dechy – pavor nocturnus, nykturie, fragmentace spánku a po probuzení typické sucho v ústech nebo ranní cefalea. Diagnostika SA je založena na výsledcích polysomnografického či polygrafického vyšetření, její léčba pak spočívá v tzv. neinvazivní přetlakové ventilaci. SA může vést k rozvoji nových či zhoršení stávajících kardiovaskulárních onemocnění, a tedy v konečném důsledku k rozvoji srdečního selhání (HF), klinickému syndromu zapříčiněnému funkčními či strukturálními abnormalitami vedoucími k poruše srdeční funkce. Výskyt srdečního selhání se u nás i celosvětově neustále zvyšuje, a to i přes rozvoj nových účinných léků a nefarmakologických postupů, k nimž patří i ortotopická transplantace srdce.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

This article shows different types of sleep apnea syndrome (SA) in a patient with severe heart failure before and after orthotopic heart transplant and the treatment of SA. Sleep apnea is an influenceable independent risk factor of cardiovascular diseases. Its main symptoms may be long-term fatigue and excessive daytime sleepiness, cognitive deficit including impaired short-term memory and concentration disorder, behavioral disorders such as moodiness, aggressivity, the lack of motivation and so-called nocturnal symptoms: ronchopathy (snoring), frequent sleep arousals accompanied by gasping, nycturia, fragmentation of sleep, mouth dryness after awakening or morning headache. The diagnosis of SA is based on respiratory polygraphy or videopolysomnography. The treatment of SA consists in positive airway pressure ventilation therapy.

SA may lead to the new development or progression of current cardiovascular diseases, and eventually, to the development of heart failure (HF) – clinical syndrome caused by functional or structural abnormalities leading to the failure of heart function. The prevalence of HF is on the rise in the Czech Republic and worldwide as well, despite the new development of efficient pharmacological therapies and non-pharmacological methods including the orthotopic heart transplant.

Keywords:

Cheyne-Stokes respiration

Heart failure

Orthotopic heart transplant

Positive airway pressure therapy

Respiratory polygraphy

Sleep apnea

Videopolysomnography

Adresa pro korespondenci: MUDr. Lujza Zikmund Galková, I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 602 00 Brno, e-mail lujza.galkova@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.015

Úvod

Spánková apnoe (SA), porucha spánku charakterizovaná dechovými pauzami, je ovlivnitelným nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění (obr. 1). Ta jsou považována za hlavní příčinu morbidity i mortality v České republice i celosvětově v čele s hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční (ICHS), arytmiemi a srdečním selháním. Výskyt spánkové apnoe v dospělé populaci, který se uvádí 34 % u mužů a 17 % u žen, je podhodnocen a velká část nemocných se středně těžkým a těžkým stupněm zůstává nediagnostikována. Rozlišují se tři formy spánkové apnoe: centrální (zahrnující 0,4 % všech případů), obstrukční (84 % všech případů) a forma smíšená (15 % všech případů SA) – kombinace centrální a obstrukční spánkové apnoe.^{1–5}

Obstrukční spánková apnoe (OSA) je stav charakterizovaný uzavřením dýchacích cest v oblasti hypofaryngu. U dospělých je nejčastější příčinou obezita (index tělesné hmotnosti [BMI] ≥ 30), dalšími rizikovými faktory jsou diabetes mellitus, kouření a mužské pohlaví. Dechové pohyby u obstrukčního typu jsou zachovány, dochází ale k zástavě toku vzduchu do plic. Tato forma spánkové apnoe je často spojena s ronchopatií (chrápáním).^{1,6}

Centrální spánková apnoe (CSA) je způsobena dysfunkcí vlastního dechového centra, mezi nejčastější příčiny patří tzv. Cheyneovo–Stokesovo dýchání (CSR), tedy periodická forma dýchání, kdy se apnoické pauzy střídají s úseky hyperpnoe a tachypnoe. CSR je způsobeno ovlivněním vlastního dechového centra s charakteristickou tendencí k hypoventilaci. K apnoickým pauzám při tomto typu dýchání dochází při poklesu parciálního tlaku oxidu uhličitého pod jistou prahovou hodnotu rozhodující o apnoe, tedy o apnoe dané přímo dechovým centrem. Snížení oxidu uhličitého je způsobeno „nadměrnou“ ventilací. CSR se vyskytuje u jedinců, kteří jsou obecně hypokapničtí, tedy s parciálním tlakem oxidu uhličitého blíže prahové hodnotě rozhodující o apnoe. U těch pak i mírné zesílení dýchání snižuje parciální tlak oxidu uhličitého pod prahovou hodnotu a vyvolává apnoické pauzy.^{4,7,8}

Diagnóza spánkové apnoe je založena na výsledcích polysomnografického či polygrafického vyšetření, tedy na průkazu apnoických a hypopnoických pauz během spánku trvajících minimálně deset sekund a na průkazu poklesu saturace kyslíku o minimálně tři a více procent pulsním oxymetrem. Klinické symptomy, které přes svou početnost a variabilitu nepřímou poukazují na spánkovou apnoe a mohou indikovat polysomnografické či polygrafické vyšetření, lze rozdělit na denní a noční. Mezi denní lze zařadit dlouhotrvající únavu až hypersomnolenci, poruchy kognitivních funkcí zahrnující zhoršenou krátkodobou paměť a poruchy soustředění, behaviorální poruchy, jako je náladovost, agresivita a ztráta motivace s výrazně negativním dopadem na sociální statut. Mezi noční symptomy patří ronchopatie (chrápání), častá probuzení lapavými dechy, nykturie, fragmentace spánku a po probuzení je typické sucho v ústech nebo ranní cefalea.^{1,7} Denní spavost lze kvantifikovat použitím dotazníků, zejména Berlínského dotazníku a Epworthské škály spavosti.⁹

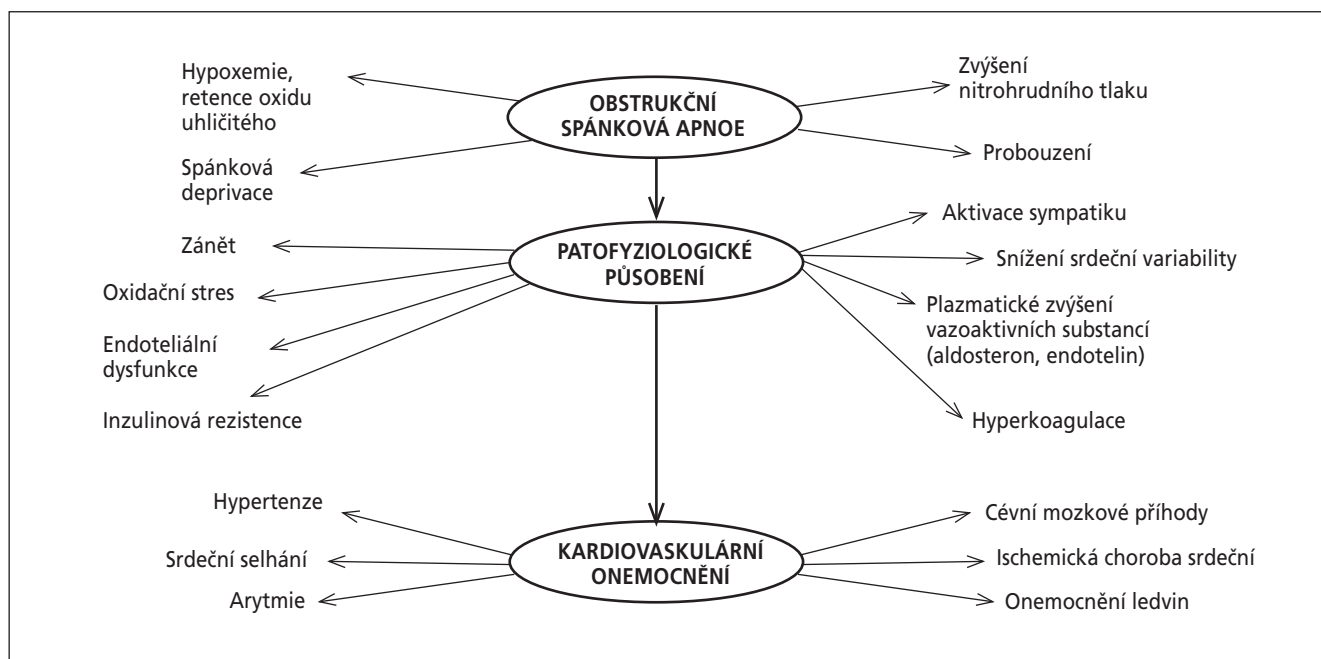
Všemi výše zmíněnými mechanismy může vést spánková apnoe k rozvoji nových či zhoršení stávajících kardiovaskulárních onemocnění, především srdečního selhání

(HF), tedy klinickému syndromu zapříčiněnému funkčními či strukturálními abnormalitami vedoucími k poruše srdeční funkce. Navzdory tomu, že se v rozvinutých zemích v posledních desetiletích významně snižuje kardiovaskulární a především koronární mortalita, výskyt srdečního selhání se celosvětově neustále zvyšuje – „epidemie 21. století“. Zejména u pacientů starších 65 let se jedná o jednu z nejčastějších příčin hospitalizací. Je to důsledek celé řady faktorů, z nichž k nejvýznamnějším patří především všeobecné stárnutí populace, ale také zlepšení péče o akutní koronární syndromy a užívání nových účinnějších léků a nefarmakologických léčebných postupů. Více pacientů tak přežívá akutní, život ohrožující stav, nicméně často za „cenu“ rozvoje chronického srdečního selhání (CHF).^{1,4,7}

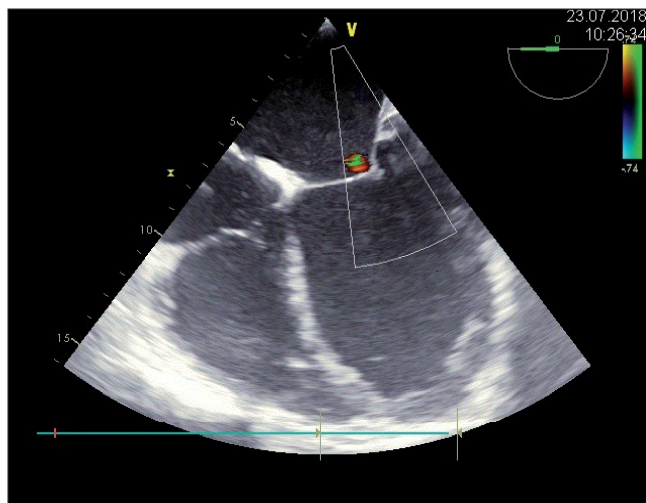
Kazuistika

Pacient, narozen v dubnu 1973, diabetik 2. typu, s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a obezitou II. stupně s tělesnou hmotností 110 kg a výškou 173 cm, byl poprvé vyšetřen na ambulanci srdečního selhání I. interní kardiologické kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (I. IKAK FNUSA) v dubnu roku 2018 k došetření pro dilatační kardiomyopatii s dušností NYHA III diagnostikovanou již v roce 2008 v.s. po myokarditidě, po opakovaných kardiálních dekompenzacích. Echokardiograficky průkaz dilatované remodelované levé komory srdeční (LK) bez hypertrofie stěn s těžkou poruchou kontraktility s ejekční frakcí (EF) 10–15 % (obr. 2), restriktivní plnění LK, bez chlopenní vady, s podezřením na těžkou plicní hypertenzi, která byla potvrzena pravostrannou srdeční katetrizací. Koronarograficky byl patrný nálezh hladkostěnných koronárních tepen, na EKG kompletní blokáda levého Tawarova raménka. Na rentgenu hrudníku nálezh rozšířeného srdečního stínu a městnání v malém oběhu (obr. 3). Farmakologická léčba pacienta je složena z medikace pro srdeční selhání (digitalis, carvedilol, ramipril, z diuretik pouze furosemid pro intoleranci spironolactonu), k prevenci hypokalemie chlorid draselný (Kalnormin®), perorální antidiabetika linagliptin, repaglinid a gliclazid, hypolipidemikum atorvastatin, pro CHOPN ipratropium bromid a formoterol a gastroprotektivum omeprazol.

Pro poruchu spánku a významnou ranní i denní únavu byl pacient v červnu 2018 polysomnograficky vyšetřen v Kardiovaskulárním spánkovém centru Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, kde byla diagnostikována těžká spánková apnoe s převahou centrálních příhod s úseky Cheyneova–Stokesova dýchání s počtem 52,7 dechových příhod za hodinu spánku (index apnoe/hypopnoe, AHI) a desaturacemi pod 90 % (t90) v 14,9 % záznamu, bylo zachyceno lehké chrápání (obr. 4, tabulka 1, 2), na elektroencefalografu (EEG) s nižším zastoupením hlubokého REM (rapid eye movement) spánku (tabulka 3). Následně byl pacient nastaven na léčbu přetlakovou ventilací (léčbu pozitivním přetlakem v dýchacích cestách, PAP) v automatickém režimu dvouúrovňovým přetlakem v dýchacích cestách (AutoBiPAP) s výborným efektem s vymizením dechových příhod a dosažením normosaturace (obr. 5, tabulka 4) a současně s prohloubením hlubokého spánku NREM3 a REM (tabulka 5). Zavedenou léčbu subjektivně



Obr. 1 - Patofyziologické souvislosti obstrukční spánkové apnoe a kardiovaskulárních onemocnění



Obr. 2 – Jícnová echokardiografie – obraz dilatační kardiomyopatie – dilatovaná remodelovaná levá komora srdeční bez hypertrofie stěn s těžkou poruchou kontraktility s ejekční frakcí 10–15 %, výrazný spontánní echokонтast v levostranných srdečních oddělech, mitrální chlopeč bez vegetací, bez gradientu, regurgitace jen 1. st. – nevýznamná

velmi dobře toleroval se zlepšením kvality spánku a zmírněním denní ospalosti.

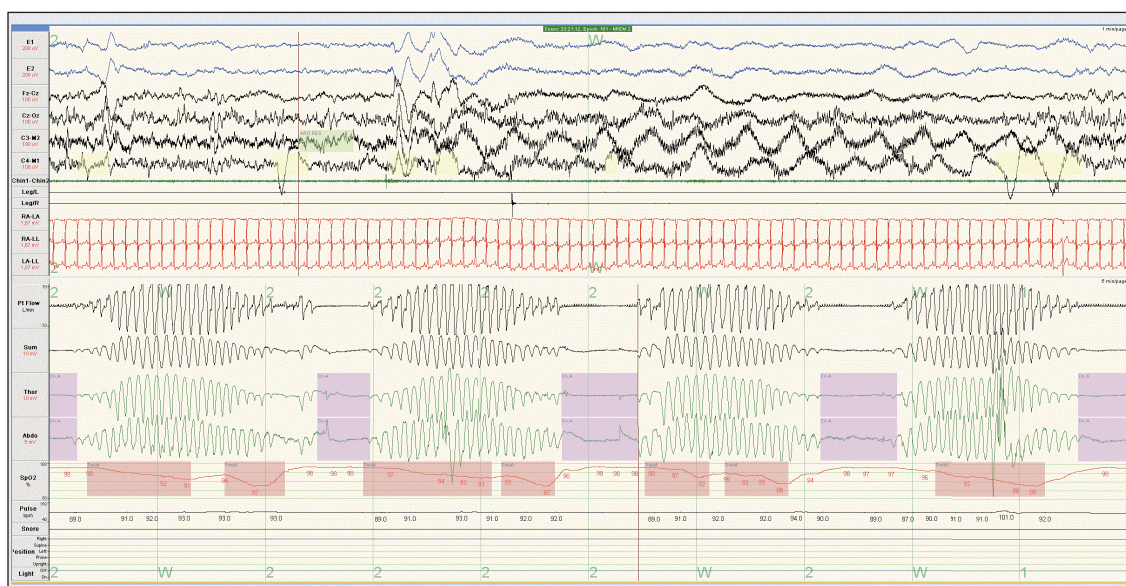
V dalším průběhu z primárně preventivní indikace byl zaveden implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD), ale pokus o zavedení levokomorové elektrody byl technicky neúspěšný, následně vznik infekční endokarditidy elektrod s nutností extrakce systému ICD (obr. 6), kultura zachycen zlatý stafylokok a zavedena cílená antimikrobiální terapie. Postupně stav pacienta progreduje do další kardiální dekompenzace nově s opakovaným záchytem

setrvalé komorové tachykardie charakteru torsades de pointes degenerující do fibrilace komor s nutností kardio-pulmonální resuscitace. Do medikace přidán eplerenon, warfarin a amiodaron. Pacient zařazen na waiting list k ortotopické transplantaci srdce (OTS), která byla úspěšně provedena dne 28. dubna 2019 (obr. 7). Poté pacient pravidelně sledován, dle endomyokardiálních biopsií (EMB) pouze 1x rejekce 1A, na RTG S+P bez infiltrativních změn v plicním parenchymu, bez zmnožené cévní kresby (obr. 7).

U pacientů po OTS je největším rizikem rejekce štěpu, které brání užívání imunosupresiv. V prvních dnech po operaci je indikována indukční terapie monoklonálními či polyklonálními protilátkami, dalšími užívanými imunosupresivy jsou kalcineurinoví inhibitory (cyklosporin, takrolimus), kortikosteroidy a antiproliferativní léky (azathioprin, mykofenolát mofetil, sirolimus, everolimus).¹⁰



Obr. 3 – Rtg S+P s městnáním v malém oběhu



Obr. 4 – Polysomnografie – centrální spánková apnoe s úseky Cheyneova-Stokesova dýchání

Tabulka 1 – Polysomnografie – dechové příhody před léčbou PAP

	Frekvence (#/1 h spánku)			Počet
	NREM	REM	CDS	
Centrální apnoe	30,5	0,0	24,8	164
Obstrukční apnoe	0,4	0,0	0,3	2
Smišená apnoe	0,0	0,0	0,0	0
Hypopnoe	28,1	25,1	27,5	182
RERA	0,0	0,0	0,0	
Index RD	59,0	25,1	52,7	
AHI (index DB)	59,0	25,1	52,7	348

AHI – počet apnoických/hypopnoických příhod za hodinu spánku; CDS – celková doba spánku; index RD – počet příhod dechové tísně za hodinu spánku; léčba PAP – léčba ventilací s použitím pozitivního přetlaku v dýchacích cestách; REM – REM spánek – hluboký spánek s rychlými pohyby očí – přibližně 20–25 % doby spánku; RERA – probouzení reakce spojená se zvýšeným dechovým úsilím; NREM – non-REM spánek – nejsou pozorovány rychlé pohyby očí ve spánku, tvoří 70–80 % doby spánku, dělí se na NREM1-3, fáze NREM3 je považována za hluboký spánek.

Tabulka 2 – Polysomnografie – distribuce SpO₂ před léčbou přetlakovou ventilací

Rozsah (%)	Distribuce SpO ₂		
	% CDS	% NREM	% REM
≥ 90	85,1	85,8	82,0
80–89	14,9	14,2	18,0
70–79	0,0	0,0	0,0

CDS – celková doba spánku; NREM – non-REM spánek – nejsou pozorovány rychlé pohyby očí ve spánku, tvoří 70–80 % doby spánku, dělí se na NREM1–3, fáze NREM3 je považována za hluboký spánek; REM – REM spánek – hluboký spánek s rychlými pohyby očí – přibližně 20–25 % doby spánku.

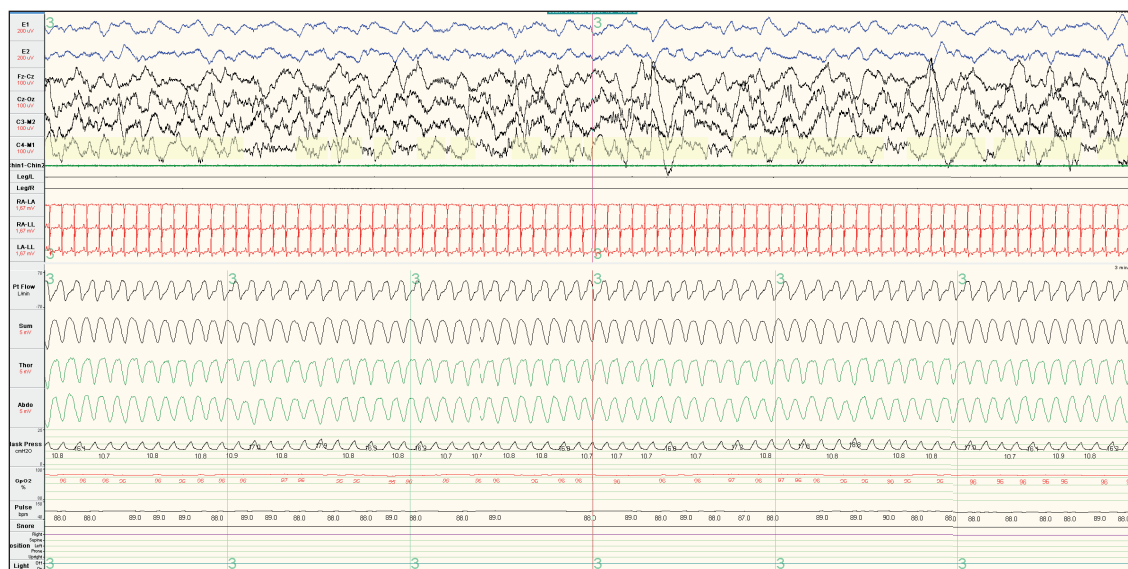
Tabulka 3 – Polysomnografie – spánková stadia před léčbou přetlakovou ventilací

	min	% CDS
Stadium NREM1	94,0	23,7
Stadium NREM2	148,5	37,5
Stadium NREM3	80,0	20,2
Stadium REM	74,0	18,7
Celková doba spánku (CDS)	396,5	

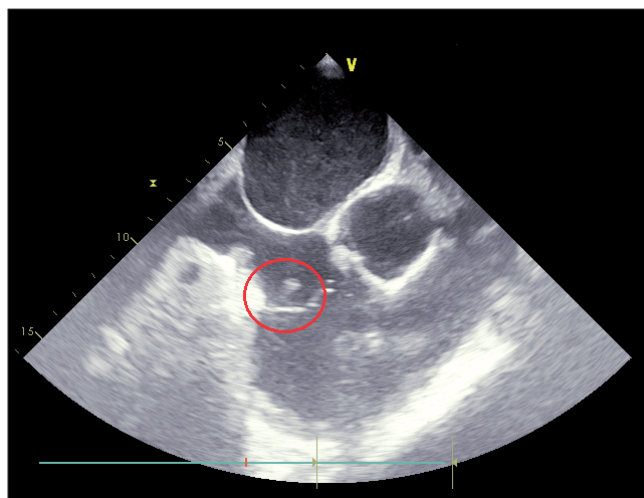
CDS – celková doba spánku; NREM – non-REM spánek – nejsou pozorovány rychlé pohyby očí ve spánku, tvoří 70–80 % doby spánku, dělí se na NREM1–3, fáze NREM3 je považována za hluboký spánek; REM – REM spánek – hluboký spánek s rychlými pohyby očí – přibližně 20–25 % doby spánku.

Pacient v této práci po OTS užíval imunosupresiva Prograf® – takrolimus, mykofenolát, prednison s postupnou úpravou dávkování dle výsledků EBM, z další medikace zůstal atorvastatin, furosemid, ramipril, chlorid draselný, ipratropium bromid a formoterol, nově pacient užívá betablokátor metoprolol, kyselinu acetylsalicylovou a perorální antidiabetika byla zaměněna za intenzifikovaný inzulínový režim. Léčba sacubitril/valsartanem a glifloziny nebyla v daném čase součástí doporučené farmakoterapie srdečního selhání.

Po OTS již pacient neudává obtíže se spánkem, ani okolím již nebyly apnoické pauzy pozorovány, proto byla léčba přetlakovou ventilací přerušena. Pooperačně klesla tělesná hmotnost pacienta na 100 kg s postupným nárůstem v průběhu 24 měsíců na 112 kg a pacient opět pozoruje obtíže se spánkem, který je fragmentován a probouzí se nevyspalý, ve spánku chrápe, udává významné pocení a denní únavu. Proto bylo v dubnu 2021 provedeno kontrolní diagnostické vyšetření ve spánkovém centru, kdy byla limitovanou vícekanálovou polygrafií potvrzena hraničně středně těžká až těžká spánková apnoe, ale obstrukčního typu s převahou hypopnoických příhod s AHI 27,9/h a t90 1,3 % (obr. 8). Opět byla započata léčba PAP



Obr. 5 – Polysomnografie – efekt léčby přetlakovou ventilací



Obr. 6 – Jícnová echokardiografie, infekční endokarditida elektrody ICD – velká mobilní vláčící vegetace přibližně 13 x 4 mm na elektrodě ICD v oblasti průchodu přes ústí trikuspidální chlopně (vyznačeno), obraz dilatační kardiomyopatie s postižením zejména levostranných srdečních oddílů, EF LK 15 %, výrazný spontánní echoktrast levostranných srdečních oddílů

Tabulka 4 – Polysomnografie – efekt léčby přetlakovou ventilací – SpO₂ distribuce

	Distribuce SpO ₂		
Rozsah (%)	% CDS	% NREM	% REM
≥ 90	97,7	97,2	100
80–89	2,3	2,8	0,0
70–79	0,0	0,0	0,0

CDS – celková doba spánku; NREM – non-REM spánek – nejsou pozorovány rychlé pohyby očí ve spánku, tvoří 70–80 % doby spánku, dělí se na NREM1–3, fáze NREM3 je považována za hluboký spánek; REM – REM spánek – hluboký spánek s rychlými pohyby očí – přibližně 20–25 % doby spánku.

Tabulka 5 – Polysomnografie – efekt léčby přetlakovou ventilací – spánková stadia

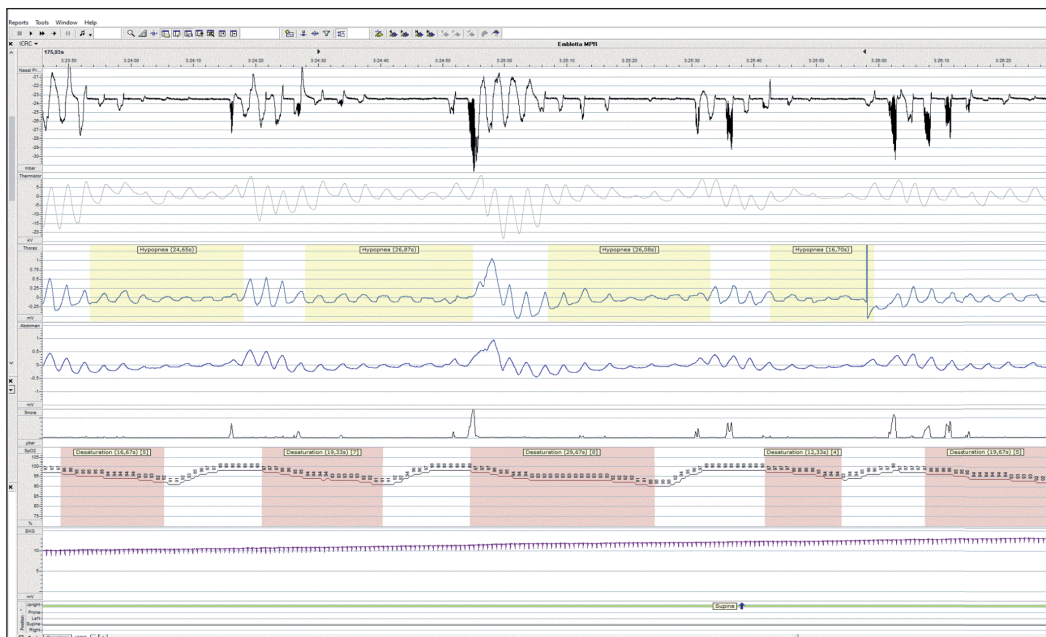
	min	% CDS
Stadium NREM1	6,5	1,9
Stadium NREM2	139,0	40,2
Stadium NREM3	130,5	37,7
Stadium REM	70,0	20,2
Celková doba spánku (CDS)	346,0	

CDS – celková doba spánku; NREM – non-REM spánek – nejsou pozorovány rychlé pohyby očí ve spánku, tvoří 70–80 % doby spánku, dělí se na NREM1–3, fáze NREM3 je považována za hluboký spánek; REM – REM spánek – hluboký spánek s rychlými pohyby očí – přibližně 20–25 % doby spánku.

stejným přístrojem, ale nyní jednoúrovňovým přetlakem v dýchacích cestách (CPAP) s vymizením dechových příhod a subjektivně s ústupem symptomů. Efekt léčby je monitorován telemetricky prostřednictvím systému AirView, kdy na obrázku 9 je patrné užívání přístroje pacientem

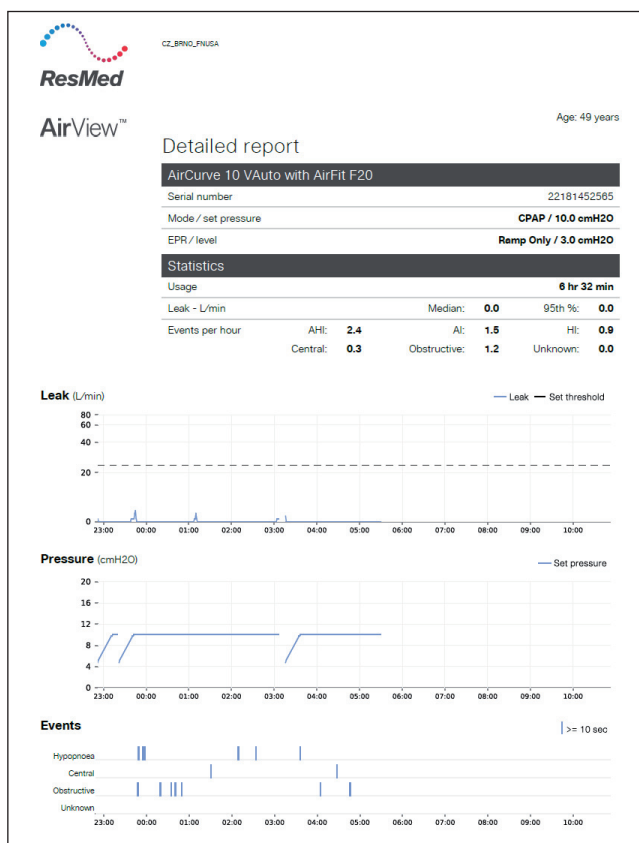


Obr. 7 – Rtg S+P po OTS



Obr. 8 – Limitovaná vícekanálová polygrafie – obstrukční spánková hypopnoe

v průměru 6 h 32 min, kdy počet zbytkových dechových příhod (rAHI) na léčbě jednoúrovňovým přetlakem v dýchacích cestách (CPAP 10 cm H₂O) je 2,4/h, což odpovídá normě u zdravých dospělých osob.



Obr. 9 – Účinnost léčby přetlakovou ventilací dle telemetrické monitorace systémem AirView (je součástí léčebného přístroje), AHI = 2,4/h (počet apnoických/hypopnoických příhod za hodinu spánku)

Diskuse

CSR se relativně často vyskytuje u pacientů s chronickým srdečním selháním, u těchto pacientů může být navíc „hyperventilace“ podporována dalšími faktory, jako je např. dráždění plicních receptorů plicním městnáním, vyšší senzitivitou chemoreceptorů, sníženou mozkovou cirkulací a opakovaným probouzením ze spánku, např. pro nykturii. Centrální forma spánkové apnoe, tedy vznik smíšené formy, může následovat dlouhodobé a závažné trvání formy obstrukční, nejspíše jako maladaptivní reakce dechových center na dlouhodobou hypoxemii a hyperkapnii.⁸

Dle dosavadních studií alespoň 40 % pacientů s CHF, jak pacienti se zachovanou ejekční frakcí levé komory (HFpEF), s mírně sníženou EF LK (HFmrEF), tak i se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF), trpí významnou formou spánkové apnoe, přičemž centrální forma SA koreluje s těžší dysfunkcí levé srdeční komory, kdežto forma obstrukční převládá u pacientů s vyšším počtem komorbidit, obezitou, hypertenzí a spíše diastolickou srdeční dysfunkcí.¹¹ U obou skupin nemocných je vyšší věk (nad 65 let), mužské pohlaví a vyšší BMI. U formy centrální SA jsou rizikovými faktory rozvoje vyšší věk, mužské pohlaví, fibrilace síní, průkaz hypokapnie a užívání diuretik, u pacientů s centrální formou SA byl prokázán vyšší tlak v zaklínění, tedy vyšší míra plicního městnání. Centrální forma SA je tedy známkou pokročilého srdečního selhání, zdali se ale přímo podílí na jeho rozvoji, nebylo zatím prokázáno. Jak forma obstrukční, tak i forma centrální SA jsou u pacientů s CHSS spojeny s vyšší mortalitou.^{4,6,8,12}

Vzhledem k této skutečnosti je každý postup, který je schopen u pacientů s CHF syndrom spánkové apnoe diagnostikovat, velmi důležitý. Časná diagnostika a léčba SA pomocí přetlakové ventilace může těmto pacientům objektivně i subjektivně pomoci. Diagnostika centrální SA pak může být známkou pokročilého srdečního selhávání

se subakutním plicním edémem a nutností posílení léčby CHF. Léčba vlastní centrální SA pomocí adaptabilní servo-ventilace (ASV) vedla dle studie SERVE-HF však dokonce ke zvýšení roční mortality z kardiovaskulárních příčin u těchto pacientů, byť bez významných rozdílů v celkové mortalitě či četnosti neplánovaných hospitalizací oproti kontrolní skupině pacientů bez léčby ASV. Důvody tohoto jsou zatím nejasné, na zvýšení mortality z kardiovaskulárních příčin se mohl podílet neadekvátní preload, který je nezbytný pro tuto terapii, nicméně toto musí být prokázáno či vyvráceno dalšími studiemi.^{8,13–15}

Závěr

Naše kazuistika demonstruje nutnost včasné diagnostiky a léčby spánkové apnoe u pacientů se srdečním selháním. Výskyt SA je v skupině pacientů se srdečním selháním vyšší než v běžné populaci. Léčba spánkové apnoe u pacientů se srdečním selháním je specifická. Jediná efektivní terapie středně těžké a těžké obstrukční spánkové apnoe je přetlaková ventilace, stejně tak u centrálního typu, kde se ale nejedná o kauzální léčbu, ale podpůrnou, vedoucí ke zlepšení kvality spánku, respektive života, k lepší kardiální kompenzaci pacienta. Kauzální léčba u pacientů s pokročilým srdečním selháním je především farmakologická i nefarmakologická terapie srdečního selhání, přičemž po ortotopické transplantaci srdce často mizí centrální typ spánkové apnoe. Vlivem nárůstu tělesné hmotnosti může následně dojít ke vzniku obstrukčního typu spánkové apnoe se všemi možnými nejen kardiovaskulárními, ale také cévněmozkovými i metabolickými komplikacemi. Včasná diagnostika a léčba syndromu spánkové apnoe může zlepšit prognózu a snížit morbiditu i mortalitu kardiologických pacientů.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Všichni autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Popisovaná práce byla provedena v souladu s etickým kódem Světové lékařské asociace (World Medical Association) (Helsinskou deklarací).

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Lence Špinarové, Ph. D., prof. MUDr. Janovi Krejčímu, Ph. D., a prof. MUDr. Jiřímu Vítovcovi, CSc., za odbornou pomoc, podporu a poskytnutí obrazové dokumentace.

Literatura

1. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:841–858.
2. Collop NA. Cheyne-Stokes Ventilation Converting to Obstructive Sleep Apnea Following Heart Transplantation. *Chest* 1993;104:1288–1289.
3. Ayik S, Gungor H, Ayik MF, et al. Clinical Characteristics of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Heart Transplant Recipients. *Transpl Proceed* 2013;45:383–386.
4. Matos E, Calvo T, Rocha D, et al. Sleep apnea: before and after heart transplant. *Sleep Sci* 2020;13:88–91.
5. Javaheri S, Brown LK, Khayat RN. Update on Apneas of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Emphasis on the Physiology of Treatment Part 2: Central Sleep Apnea. *Chest* 2020;157:1637–1646.
6. Brilakis ES, Olson EJ, McGregor CGA, Olson LJ. Sleep Apnea in Heart Transplant Recipients: Type, Symptoms, Risk Factors, and Response to Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:330–336.
7. Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology* 2017;22:43–52.
8. Collop NA. Cheyne-Stokes Ventilation Converting to Obstructive Sleep Apnea Following Heart Transplantation. *Chest* 1993;104:1288–1289.
9. Šulc P. Využití dotazníků v diagnostice obstrukční spánkové apnoe. *Cor Vasa* 2020;62:44–49.
10. Špinarová L. Transplantace srdce. *Cor Vasa* 2008;50:133–138.
11. Borrelli C, Gentile F, Sciarra P, et al. Central and Obstructive Apnoeas in Heart Failure With Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:125.
12. Farrell PC, Richards G. Recognition and treatment of sleep-disordered breathing: an important component of chronic disease management. *J Transl Med* 2017;15:114–126.
13. Bradley TD, Floras JS, ADVENT-HF Investigators. The SERVE-HF Trial. *Can Respir J* 2015;22:313.
14. Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, et al. The Effect of Successful Heart Transplant Treatment of Heart Failure on Central Sleep Apnea. *Chest* 2003;124:1675–1681.
15. Matuška P, Kára T, Homolka P, Bělehrad M. Moderní trendy v léčbě poruch dýchání vázaných na spánek u srdečního selhání. *Cor Vasa* 2013;55:e411–e418.

Löfflerova endokarditida (pankarditida) jako vzácná příčina srdečního selhání

(Loeffler endocarditis (pancarditis) as a rare cause of heart failure)

Patrik Šulc^a, Jiří Pudich^a, Martin Pleva^b, Jan Václavík^a

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

^b Kardiologické oddělení, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí, Třinec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 2. 2023

Přepřacován: 4. 4. 2023

Přijat: 14. 4. 2023

Dostupný online: 16. 8. 2023

Klíčová slova:

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou

Hypereozinofilní syndrom

Löfflerova endokarditida

Srdeční selhání

Keywords:

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Heart failure

Hypereosinophilic syndrome

Loeffler endocarditis

SOUHRN

Prezentujeme případ 32letého pacienta s Löfflerovou endokarditidou, respektive pankarditidou, jako vzácnou příčinou srdečního selhání. Pacientovi byla diagnostikována eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou jako sekundární příčina hypereozinofilního syndromu. Hlavním diagnostickým prostředkem ke stanovení endomyokardiálního poškození byla magnetická rezonance srdce, která prokázala pankarditidu, pokles ejekční frakce levé komory s trombem v apexu levé komory. Pacient vyžadoval terapii akutního srdečního selhání, imunosupresivní terapii a kortikoterapii pro multiorgánové postižení. Rozhodli jsme se neprovádět myokardiální biopsii z důvodu vysokého rizika periprocedurálních komplikací, zejména systémové embolizace. Počáteční a dlouhodobá terapie přinesla dobré výsledky a vedla k remisi primárního onemocnění, reverzní remodelaci levé komory a vymizení trombu v hrotu levé komory.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

We present a case of a 32-year-old patient suffering from Löffler (Loeffler) endocarditis, respectively pancarditis, as a rare cause of heart failure. The patient was diagnosed with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis as a secondary hypereosinophilic syndrome. Main diagnostic tool for cardiac damage was cardiac magnetic resonance which showed signs of pancarditis, decreased left ventricular ejection fraction, and apical thrombus. The patient needed treatment of acute heart failure, immunosuppressive and other therapy for multi-organ damage caused by the primary disease. We decided not to perform a cardiac biopsy due to high periprocedural risk of systemic embolism. Initial and long-term therapy was effective, leading to remission, reverse remodeling of the left ventricle and disappearance of the thrombus.

Úvod

Hypereozinofilní syndrom (HES) je vzácné onemocnění s nedobře charakterizovanou incidencí. Podle International Classification of Disease for Oncology (verze 3), Surveillance and Epidemiology and End Results (SEER), databáze z let 2001–2005, je uváděná roční incidence 0,036 na 100 000 pacientů.¹ Vyskytuje se nejčastěji ve věkové kategorii od 20 do 50 let, ale může se objevit v jakémkoliv věku. Nebyla popsána genderová predispozice s výjimkou primárních HES, které postihují především muže.² Moderní definice HES je pozůstatkem historických kritérií z roku 1975. Definuje se absolutním počtem eozinofilů v perifer-

ní krvi vyšším než $1,5 \times 10^9/l$, jenž trvá déle než šest měsíců s přítomností orgánového poškození. Nejčastěji jsou postiženy kůže, plíce, srdce, ledviny, gastrointestinální trakt a periferní nervový systém (PNS).^{1,2} Difúzní eozinofilní infiltraci srdce poprvé popsal W. Loeffler v roce 1936. Od té doby daný stav označujeme jako Löfflerova (Loefflerova) endokarditida.²

Popis případu

Dvaatřicetiletý pacient s perzistujícím asthma bronchiale byl referován praktickým lékařem v srpnu 2022 na naše

Adresa pro korespondenci: MUDr. Patrik Šulc, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 00 Ostrava-Poruba, e-mail: patrik.sulc@fno.cz

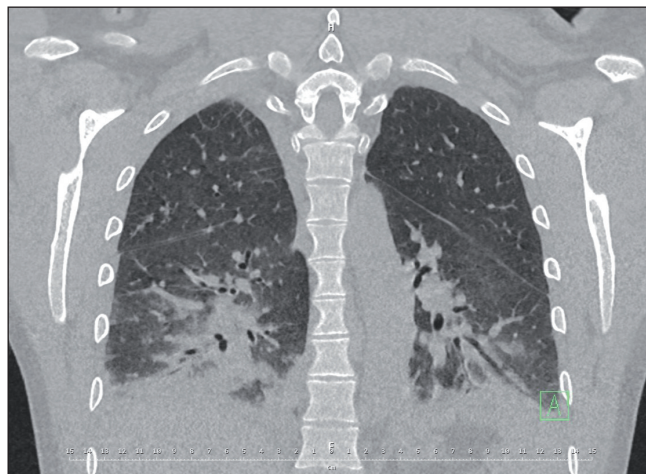
DOI: 10.33678/cor.2023.031

pracoviště k došetření protrahovaných respiračních obtíží. Z anamnézy pacienta vyplývá, že počátkem roku měl stěhovavé artralgie, myalgie, výsevy lézí podobných ekzému, výskyt petechií na kůži a tečkovitých změn nehtů. Později se ke klinickým obtížím v průběhu roku přidaly další symptomy, jako jsou progredující námahová dušnost, suchý dráždivý kašel, pálení průdušek a bolesti na hrudi charakteru sevření.

V laboratorních výsledcích byla nápadná hypereozinofilie $13,2 \times 10^9/l$ (52,8 %), elevované zánětlivé markery, akutní renální poškození II. stupně. Na předozadním snímku hrudníku byl obraz pneumonie vpravo a dilatace srdečního stínu (obr. 1). Pacient byl pro výše zmíněnou symptomatologii hospitalizován na plicní klinice, s opatrností parenterálně rehydratován, empiricky mu byla nasazena antibiotická terapie respiračními chinolony. Vzhledem k anamnéze a laboratornímu nálezu bylo pomýšeno na autoimunitní systémové onemocnění a pacientovi byl odebrán podrobný laboratorní screening (vaskulitidy, revmatologický panel, sérová koncentrace angiotenzin konvertujícího enzymu [SACE], odpady vápníku v moči, elektroforéza bílkovin, sérologie na chlamydie, mykoplasmata, candidy, aspergily, pneumokokový a legionelový antigen v moči, galaktomanan).



Obr. 1 – Skiagram hrudníku s pneumonií vpravo a dilatací srdečního stínu

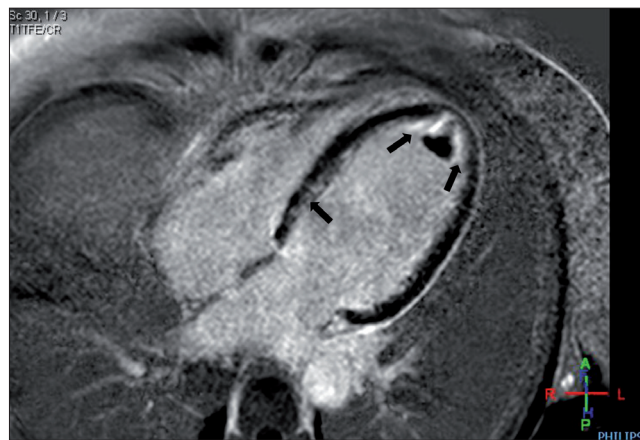


Obr. 2 – HRCT plic s pneumonickými infiltráty

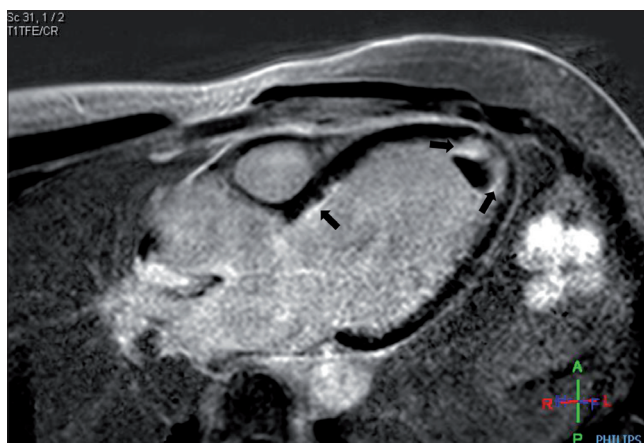
Z paraklinických vyšetření byla indikována výpočetní tomografie (CT) a výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (HRCT) bez kontrastní látky z důvodů akutního renálního poškození. CT prokázalo pansinusitidu, mediastinální lymfadenopatii, splývající kondenzace v plicních křídlech charakteru pneumonických infiltrátů s pleurálními výpotky (obr. 2). V průběhu hospitalizace pro udávanou anamnézu stenokardií, ale i námahové dušnosti bylo doplněno transtorakální echokardiografické vyšetření, které prokázalo těžkou dysfunkci nedilatované levé komory (LK) při difuzní hypokontraktilitě. Pacientovi se během vyšetření rozvinuly známky akutního srdečního selhání (klidová dušnost, intolerance horizontální polohy, vlhké chrůpky a hyposaturace s SpO_2 89 %) a musel být přeložen k další péči na interní JIP. Odebrané kardiální markery (srdeční troponin měřený vysoce senzitivní metodou [hsTnI] a N-terminální fragment natriuretického propeptidu [NT-proBNP]) byly v tomto momentě onemocnění pozitivní. Troponin hsTnI s hodnotou 4 796 ng/l (v sérii bez dynamiky), NT-proBNP neměřitelné více než 35 000 ng/l.

Po iniciální stabilizaci kardiálního stavu pacienta jsme provedli akutní magnetickou rezonanci srdce (CMR) s nálezem těžce snížené kontraktilní funkce LK s ejekční frakcí (EF) 34–36 %. Levá komora byla současně dilatována a v jejím hrotu se nacházel přisedlý trombus o velikosti 23×13 mm (obr. 3). V T2W a LGE obrazech byl přítomen vyšší signál a pozdní syčení v endokardu, trabekul, myokardu v oblasti hrotu a bazálních segmentů stěn i intraventrikulárního septa (obr. 3, 4). Přítomné byly i změny na perikardu (obr. 5). V souhrnu tedy byly přítomny CMR známky pankarditidy a vzhledem k hypereozinofilii i Löfflerova endokarditida. Pro přítomný trombus LK jsme zvolili antikoagulaci warfarinem s cílovou hodnotou INR 3,0–3,5. Pozdější echokardiografická kontrola už také prokazovala přítomnost formovaného trombu v hrotu LK (obr. 6).

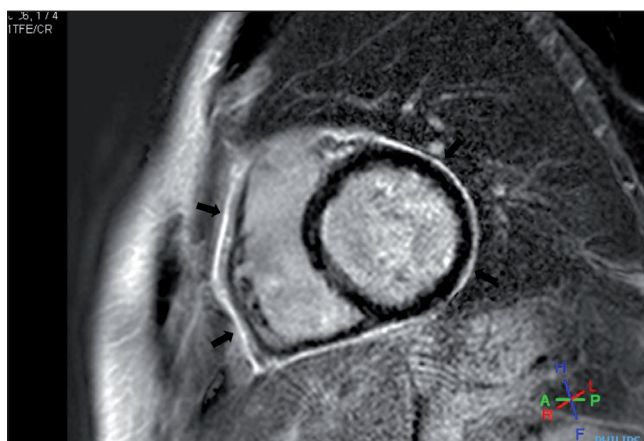
Pro nebezpečí z prodlení při multiorgánovém postižení se ihned zahájila imunosupresivní léčba, která se skládala z pulsů metylprednisonolonu v dávce 1 g na tři dny, dále 80 mg denně a rituximabu 375 mg/m^2 . Bylo pokračováno v titraci prognostické terapie srdečního selhání podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) 2021 pro srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF).



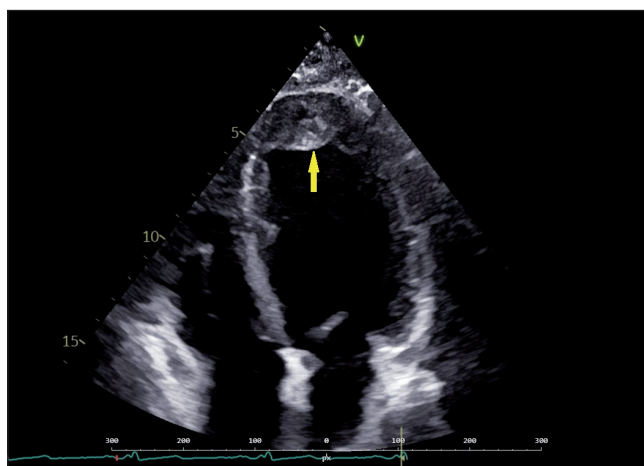
Obr. 3 – Postkontrastní sekvence v tříduťinové projekci v dlouhé ose LK: v okolí trombu je patrné syčení trabekul v hrotu LK, současně syčení endokardu v bázi anterosepta (označeno šipkami).



Obr. 4 – Postkontrastní sekvence v čtyřdutinové projekci v dlouhé ose LK: v okolí trombu je patrné sycení trabekul v hrotu LK (označeno šipkami), v bázi inferosepta pak intramurální sycení myokardu (označeno šipkou).

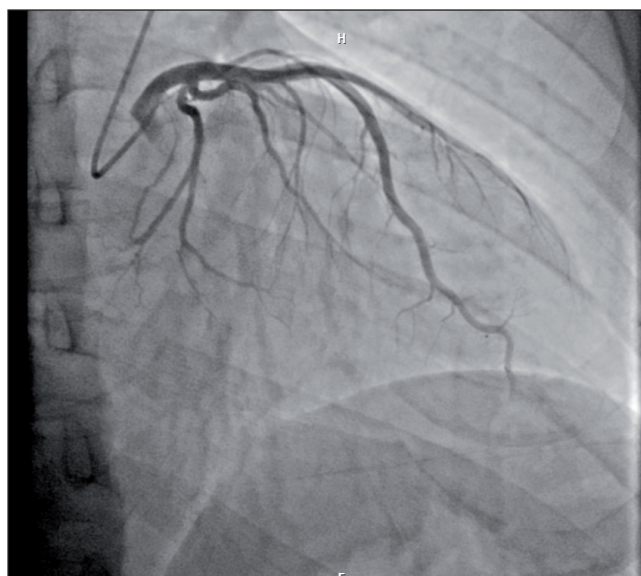


Obr. 5 – Postkontrastní sekvence v krátké ose LK: patrné téměř cirkulární sycení perikardu podél bazálních segmentů obou komor (označeno šipkami)

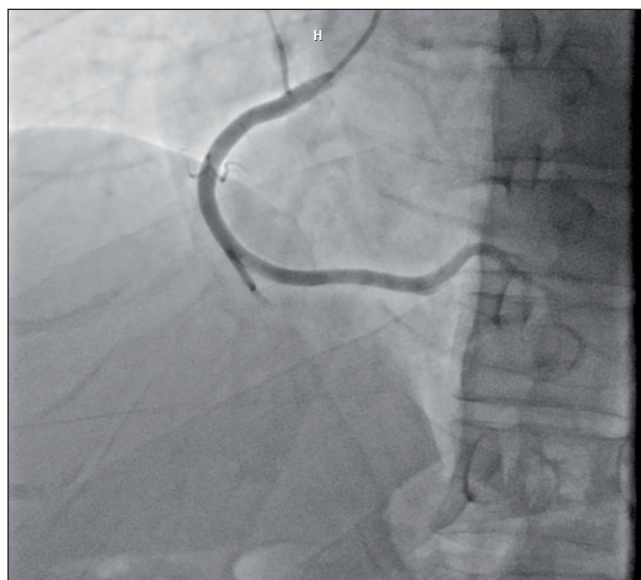


Obr. 6 – Trombus v hrotu levé komory, A4C pohled, vyznačen šipkou

Po plné stabilizaci stavu byla pacientovi provedena biopsie ledviny. V histologickém obraze byly přítomny známky nekrotizující vaskulitidy a starší fibrotizované srpky glomerulů. Dle ultrazvukového vyšetření byly ledviny menší velikosti. Krevní vyšetření z podzimu 2021 prokázalo pozitivitu C-re-



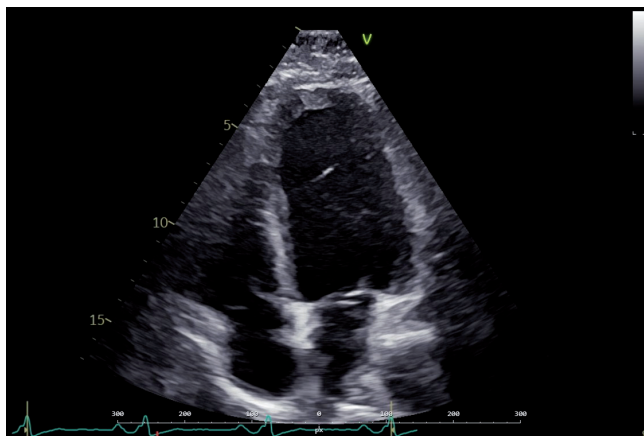
Obr. 7 – Arteria coronaria sinistra, bez průkazu aterosklerotického poškození



Obr. 8 – Arteria coronaria dextra, bez průkazu aterosklerotického poškození

aktivního proteinu (CRP) a leukocytózu, nicméně bez abnormálního diferenciálního rozpočtu. Z této skutečnosti nelze plně posoudit, zda byla hypereozinofilie tehdy přítomna. Onemocnění vzhledem k histologickému a ultrasonografickému nálezu pravděpodobně probíhalo již delší dobu před stanovením diagnózy. Po posouzení všech okolností se jeví jako nejpravděpodobnější diagnóza eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eGPA), jejíž diagnostická kritéria podle American Collage of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology z roku 2022 pacient splnil.³

Pacient absolvoval celkem čtyři aplikace rituximabu, dávka kortikosteroidu se postupně retrahovala až na 20 mg denně. Došlo k postupné normalizaci krevního obrazu, přetrvávala ale renální insuficience v pásmu CKD G3a. Pomocí elektivní selektivní koronarografie byla vyloučena ischemická etiologie dysfunkce LK (obr. 7, 8).



Obr. 9 – Vymizení trombu po antikoagulační terapii

Pacient byl po dimisi dále dispenzarizován v ambulanci srdečního selhání. Léčba chronického srdečního selhání byla postupně vytitrována do maximálně pacientem tolerovaných dávek. Byl podáván sacubitril/valsartan 49/51 mg, metoprolol 50 mg, dapagliflozin 10 mg denně. Spironolacton nebyl podáván pro přítomnost renální insuficience, již bez nutnosti kličkových diuretik. Hodnota NT-proBNP se po léčbě výrazně snížila, poslední hodnota činila 1 058 ng/l. V průběhu procesu titrace terapie srdečního selhávání a podávání imunosuprimující terapie dle echokardiografických kontrol došlo k postupné reverzní remodelaci LK a normalizaci ejekční frakce (aktuální EF LK 50–55 %). Samotný trombus v hrotu LK při účinné antikoagulační terapii postupně regredoval až zcela vymizel (obr. 9).

Diskuse

Löfflerovu endokarditidu poprvé dokumentoval Wilhelm Löffler v roce 1936. Diagnóza je velmi raritní s incidencí 0,036 na 100 000 pacientů, bez genderové predispozice, vyskytující se nejčastěji v mladém věku od 20 do 50 let. Löfflerova endokarditida se nevyskytuje jako samostatná jednotka, ale je součástí hypereozinofilního syndromu. HES je skupina onemocnění krve, u které je přítomen zvýšený absolutní počet eozinofilů v periferní krvi. Diferenciální diagnostika HES je velmi široká, může být zapříčiněn primárními eozinofiliemi (hematoonkologická onemocnění) a sekundárními eozinofiliemi – parazitární, bakteriální, plísňové nákazy, alergické reakce, syndrom DRESS, atopické choroby (astma, atopická dermatitida), onemocnění pojiva, cév atd.⁵ U našeho pacienta byla diagnostikována eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou. Nejčastějšími symptomy eGPA jsou asthma bronchiale (91–100 %), neuropatie (55–72 %), postižení otorinolaryngologické oblasti (48–75 %), kůže (40–52 %), ledvin (27 %), gastrointestinálního traktu (GIT) (23–32 %), centrálního nervového systému (CNS) (5–9 %) a srdce.⁴ Pacient měl většinu symptomů s výjimkou postižení CNS, PNS a GIT. Četnost myokardiálního postižení se různí. Různé zdroje uvádějí kolem 20–50 %.^{1,2,4,6} Patofyziologie srdečního poškození se skládá z několika kroků. Prvním je infiltrace eozinofilů s jejich degranulací. Tímto dochází k poškození endokardu, na němž se může vytvořit intrakardiální trom-

bus. Pacient je ohrožen systémovou embolizací. V pozdní fázi dochází k postupné fibróze, fibróznímu ztlustění stěny. Změny srdeční stěny vyústí v zhoršení compliance LK a rozvoj progresivního srdečního selhání na podkladě restriktivní kardiomyopatie. V neposlední řadě jsou přítomny i chlopenní regurgitace důsledkem nástěnné endokardiální trombózy či fibrózy zahrnující cípy mitrální či trikuspidální chlopně.² U našeho pacienta nebylo postižení srdce omezeno pouze na endokard. Magnetická rezonance prokázala postižení myokardu i perikardu (= pankarditida). Do fáze fibrózního postižení pacient zatím nedospěl pro nedostatečné sledování. Fibróza vzniká až s odstupem kolem 1–2 let. Dysfunkce LK zřejmě vznikla v důsledku probíhající myokarditidy. Na našem pracovišti proběhla diskuse, zdali u pacienta budeme indikovat myokardiální biopsii. Rozhodli jsme se biopsii neprovádět, protože by byla pro pacienta velmi riskantní z důvodu hrozících embolizačních komplikací. V danou chvíli pacient vyžadoval terapii akutního srdečního selhání. Byla zahájena imunosupresivní terapie kortikoidy a rituximabem, pro riziko z prodlžení terapie při multiorgánovém postižení (srdce, ledviny, plíce). V levé komoře byl navíc přítomen přisedlý trombus. Samotná biopsie by nemusela být průkazná, pokud bychom odebrali vzorek tkáně z nepostižené části endomyokardu. Toto by mohl být velmi reálný scénář vzhledem k charakteru postižení endomyokardu na magnetické rezonanci. Také by mohlo dojít k narušení integrity trombu s jeho systémovou embolizací a její následky jsou pro pacienty fatální komplikací, např. ve formě CMP. Po zvládnutí akutní fáze nastal čas na titraci prognostické medikace srdečního selhání. Drželi jsme se doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2021 pro srdeční selhání. Byla postupně titrována dávka inhibitoru receptoru AT_1 a neprilysinu (ARNI), betablokátorů. Přidán inhibitor sodíko-glukózového kontransporteru 2 (SGLT-2), preferenčně dapagliflozin z důvodu jeho účinnosti i u pokročilého chronického onemocnění ledvin (CKD) (odkazují na studii DAPA-CKD z roku 2020⁷). Spironolacton jsme nepodávali z důvodů alterace renálních funkcí. Terapie eGPA je předmětem diskuse kvůli nedostatku rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií. Vodítkem k terapii může být Five Factor Score (FFS), u kterého se přiděluje 1 bod za poškození srdce, CNS, GIT, proteinurii > 1 g, kreatinin $> 1,6$ mg/dl. Pacienti se špatnými prognostickými faktory (FFS ≥ 1) jsou obvykle léčeni glukokortikoidem a cyklofosfamidem. U FFS 0 postačí terapie glukokortikoidy.⁴ Náš pacient obdržel skóre 2 a volili jsme metylprednisolon a rituximab. Terapie měla příznivý efekt, došlo k postupné normalizaci diferenciálního rozpočtu leukocytů, poklesu zánětlivých markerů, bohužel ledvinné poškození přetrvává. Došlo také k postupné normalizaci systolické funkce LK. Trombus LK na účinné antikoagulaci regredoval a zcela vymizel, bez vzniku systémové embolizace.

Závěr

Löfflerova endokarditida je raritní záležitostí. Je třeba na toto onemocnění nahlížet jako příznak komplexního patologického procesu. Pacient je ohrožen multiorgánovým poškozením. Při postižení srdce často dochází k progre-

sivnímu srdečnímu selhání na podkladě restriktivní kardiomyopatie a chlopenních regurgitací, často i s indikací k chirurgické náhradě. Rozsah srdečního poškození hodnotíme pomocí CMR a echokardiografie. V rámci došetření primární příčiny je spektrum vyšetření takřka neomezené od laboratorních, genetických a zobrazovacích metod. Mortalita na Löfflerovu endokarditidu nebyla stanovena pro její raritní výskyt a prognóza pacientů reagujících na kortikoterapii se uvádí jako dobrá, v opačném případě je nepříznivá.²

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

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

Literatura

1. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019;94:1149–1167.
2. Mubarik A, Iqbal AM. Loeffler Endocarditis. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534850/>. Navštíveno: 13. 8. 2023.
3. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:309–314.
4. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol* 2014;5:549.
5. Kanuru S, Sapra A. Eosinophilia 2022 Sep 26. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32809764. Dostupný na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560929/> Navštíveno: 13. 8. 2023.
6. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:457–475.
7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.

Aterom mitrálního anulu – příčina postupně progredující dušnosti

(Atheroma of mitral annulus – cause of progressive dyspnoea)

Beata Bortlíčková, Iva Procházková, Radim Brát

Kardiochirurgické centrum, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 21. 3. 2023

Přepřevzat: 5. 5. 2023

Přiját: 8. 5. 2023

Dostupný online: 16. 8. 2023

Klíčová slova:

Dyspnoe

Kaseózní aterom

Kombinovaná mitrální vada

SOUHRN

Pěťasedmdesátiletá pacientka s anamnézou rok postupně narůstající ponámahové dušnosti byla odeslána obvodním kardiologem na naše pracoviště k provedení jícnové echokardiografie. Při vstupním vyšetření byl nalezen objemný tumor v oblasti mitrálního anulu nejasné etiologie, jenž způsoboval kombinovanou mitrální vadu (lehkou mitrální stenózu, středně významnou mitrální regurgitaci). V diferenciální diagnóze jsme uvažovali o myxomu, vzácném lipomu a ateromu. O abscesu, eventuálně o infekčních zánětlivých změnách jsme vzhledem k absenci klinických známek zánětu neuvažovali. Pacientku jsme dále odeslali k magnetické rezonanci (MR) srdce, která však nepotvrdila zúžení ústí mitrální chlopně tumorem. O kardiochirurgickém výkonu – exstirpaci tumoru – vzhledem k lokalizaci útvaru a obavám z perioperační atrioventrikulární dyskonexe jsme neuvažovali a pacientka byla odeslána ke komplexnímu došetření dalších příčin dušnosti. Podstoupila plicní vyšetření s negativním nálezem. Koronarografie byla bez stenóz na koronárních tepnách. Bylo doplněno vyšetření výpočetní tomografií (CT), kde byl popisován expanzivní proces levé komory dorzobazálně v oblasti mitrálního anulu zadního cípu, bez nálezu kalcifikací – v diferenciální diagnóze uvažováno o myxomu, fibromu. CT nález byl konzultován s radiodiagnostickým pracovištěm v Praze, kdy došlo ke konsenzuální shodě, že nález odpovídá kaseóznímu ateromu. U pacientky bylo indikováno odstranění tumoru a náhrada mitrální chlopně. Během operačního výkonu v mimořádném oběhu a normotermii byla incízi vyprázdněna dutina vyplněná kašovitými hmotami, krví a kalcifikacemi. Mitrální chlopně byla deformována tumorem, bylo rozhodnuto o náhradě biologickou protézou (SJM Epic no 27). V pooperačním průběhu byla zachycena paroxysmální fibrilace síní. Na pooperačních kontrolách ponámahová dušnost regreduje, postupně narůstá fyzická kondice. Další echokardiografická vyšetření jsou bez recidivy tumoru. Pacientka byla předána po roce sledování do péče obvodního kardiologa.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

A 75-year-old female with progressive dyspnoea, having gradually increased during one year, was referred by her cardiologist to our University Hospital Ostrava to transoesophageal echocardiography. On the transthoracic echocardiography there was found a large tumor in the posterior mitral valve annulus with unknown etiology, tumor made mitral stenosis and regurgitation. In the differential diagnosis we think about myxoma, rare lipoma, and atheroma. We did not think about infective endocarditis (abscess) because there were no clinical symptoms. The patient was sent to magnetic resonance imaging, which didn't confirm stenosis of mitral valve. We didn't think about cardiosurgical treatment, because we were afraid of atrioventricular disconnection in the reason of localization. Next step was lung examination with physiological result. Coronarography had negative coronarogram, pathological vascularisation of the tumor from atrial branch of right coronary artery was detected. Computer tomography detected expansive process in the posterior basal segment of the left ventricle without calcification – we think about fibroma, myxoma in the differential diagnosis. Result of the CT was consulted with Radiodiagnostic Department of the University Hospital Vinohrady in Prague. We agreed that the tumor is atheroma of the mitral valve. Patient was indicated to surgical treatment – excision of the tumor and valve replacement. The operation was carried out in extracorporeal circulation and normothermia. The cavity was full of caseous mass, blood, and calcification, drained by incision. Mitral valve was deformed by the tumor, the decision was the replacement by biological prosthesis SJM Epic No 27. Atrial fibrillation was the only one complication in the postoperative time. On the TTE there was no recidivism of the tumor. Dyspnea disappeared; physical condition was step by step better. The patient has been in care of her district cardiologist after a year of follow-up.

Keywords:

Caseos tumor

Dyspnea

Mitral valve stenosis with regurgitation

Adresa pro korespondenci: MUDr. Beata Bortlíčková, Kardiochirurgické centrum, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, e-mail: beata.bortlickova@fno.cz

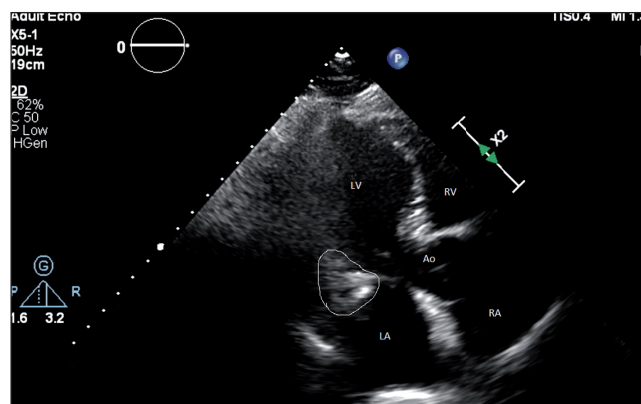
DOI: 10.33678/cor.2023.041

Úvod

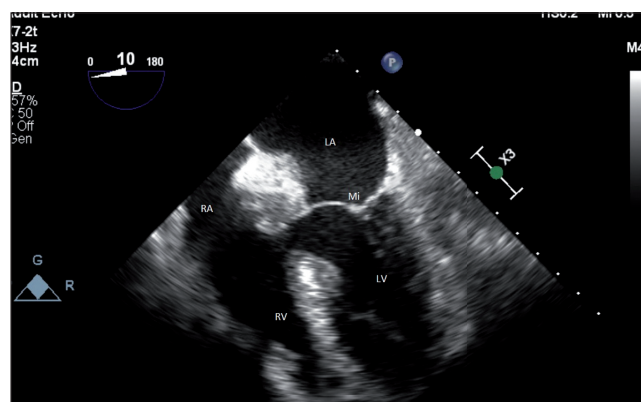
Kaseózní kalcifikace mitrálního anulu je vzácná varianta kalcifikace mitrálního anulu. Bývá špatně diagnostikována jako tumor, absces nebo infekční vegetace mitrální chlopně.¹ Prevalence je 0,06–0,07 %.² Patofyziologie je stále nejasná. Jde o chronickou degenerativní poruchu společnou pro vyšší věk a ženské pohlaví, často asociovanou s hypertenzí.² Může postihovat i mladší pacienty s chronickou renální insuficiencí či poruchou metabolismu kalcia.³ Histologicky sestává z celulární matrix s makrofágy a lymfocyty, v periferiích se vyskytují zóny kalcifikace a nekrózy.⁴ Typická lokalizace je zadní mitrální anulus,⁵ výjimečně přední anulus nebo oba.⁶ Nejčastější symptomy jsou palpitace, dušnost, výjimečně synkopa.² Obyčejně má benigní prognózu, ale může způsobit dysfunkci mitrální chlopně (stenóza/regurgitace) nebo systémovou embolizaci.⁷ Diagnóza se neobejde bez echokardiografického vyšetření (transtorakální echokardiografie [TTE] / transezofageální echokardiografie [TEE]), magnetické rezonance a vyšetření výpočetní tomografií (CT).⁸ Současné data doporučují konzervativní terapii a sledování, při nálezu mitrální stenózy/regurgitace kardiochirurgické řešení. Je preferována náhrada mitrální chlopně před mitrální anuloplastikou.⁹ Agresivní débridement zvyšuje riziko perforace levé komory srdeční.¹⁰ Během kardiotoromie, při perforaci ateromu je obsah konzistence podobný zubní pastě, bílé barvy.¹

Popis případu

Pěťasedmdesátiletá pacientka byla v dlouhodobé kardiologické dispenzarizaci s arteriální hypertenzí, s diabetes mellitus 2. typu (aktuálně na terapii perorálními anti-diabetiky) a dyslipidemií, dlouholetá fumatorka. Byla odeslána na naše pracoviště pro postupně progredující dušnost. Potíže se zhoršovaly poslední měsíce až do stadia NYHA III. Ponámahovou dušnost začala pozorovat před dvěma lety, bolesti na hrudi negovala, z dalších symptomů uváděla zvýšenou únavu. Laboratorní vyšetření bez zjevné patologie, která by vysvětlovala příčinu dušnosti. Před echokardiografickým vyšetřením pacientka absolvovala plicní vyšetření, kde byla na spirometrii popsána lehká restriktivní porucha ventilace, bez obstrukce. Při transtorakálním echokardiografickém vyšetření (obr. 1) byl patrný solidní útvar v oblasti mitrálního anulu, při bázi zadního cípu mitrální chlopně, střední gradient na mitrálním ústí 5 mm Hg při TK 125/90 mm Hg a TF 80/min, sinusový rytmus. Při transezofageálním echokardiografickém vyšetření (obr. 2) byla tato tumorózní masa změřena (velikosti 2,5 × 3 cm), bylo ozřejmeno zasahování jak do mitrálního ústí (při vzestupu krevního tlaku 160/95 mm Hg a TF 95/min, střední gradient 8 mm Hg), tak do stěny levé komory, do její bazální části v oblasti zadní stěny. Na mitrálním ústí byla patrná středně významná regurgitace více úzkými jety zasahujícími do dvou třetin levé síně, která byla lehce dilatovaná (z PLAX LA 42 mm, LAVi 40 ml/m²), na aortální chlopni jenom lehké degenerativní změny s lehkou regurgitační vadou, trikuspidální chlopně s lehkou regurgitací, dobrá systolická funkce levé i pravé komory, bez známek klidové plicní hypertenze. Pacient-

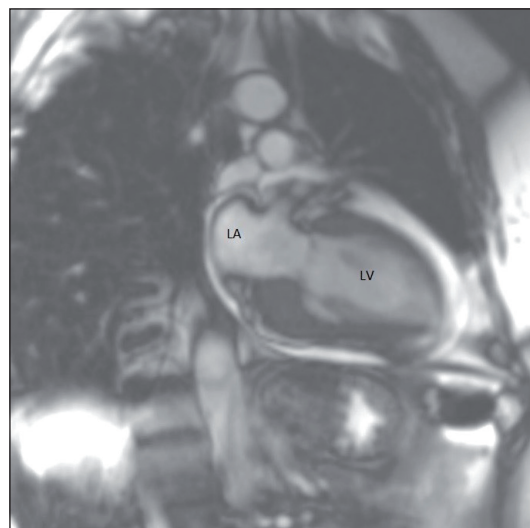


Obr. 1 – TTE, pětitudinová projekce s útvarem v mitrálním anulu, vyznačen kaseózní aterom. TTE – transtorakální echokardiografie.

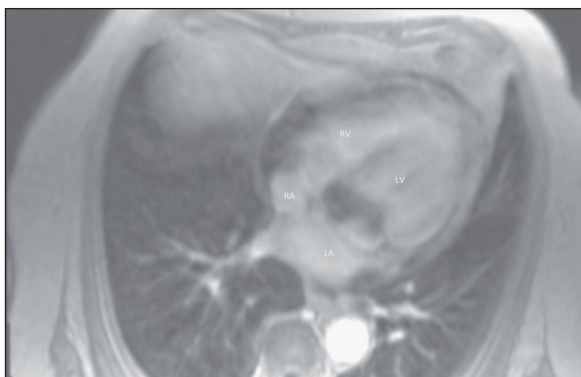


Obr. 2 – TEE, heteroechogenní struktura v oblasti IAS, zasahující částečně do mitrálního ústí. LA – levá síň; LV – levá komora; Mi – mitrální chlopně; RA – pravá síň; RV – pravá komora; TEE – transezofageální echokardiografie.

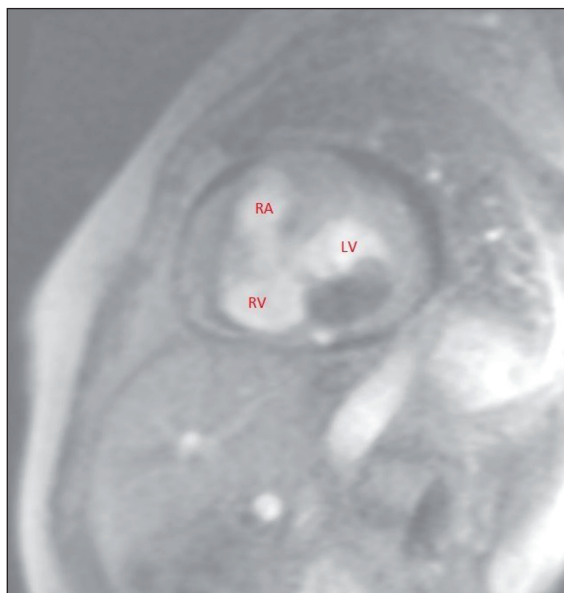
ku jsme odeslali k vyšetření magnetickou rezonancí (MR) (obr. 3–5) k ozřejmění útvaru. Ložisko velikosti 42 × 25 × 23 mm se na MR nesyť, nejsou známky akutního sycení ve smyslu zánětlivých změn, vysloveno podezření na trom-



Obr. 3 – MR s aplikací gadolinia (kontrastní látka Gadovist) – T2 scany, perfuzní scany, objemný útvar patrný v dlouhé a krátké ose bazální posterolaterálně bazálně, dvoudutinová projekce



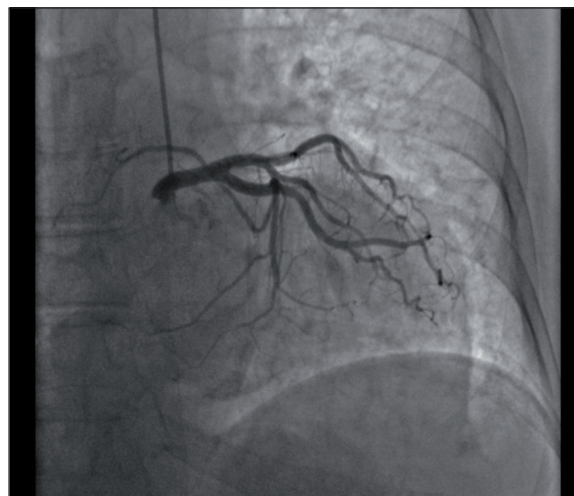
Obr. 4 – MR s aplikací gadolinia (kontrastní látka Gadovist) – T2 scany, perfuzní scany, objemný útvar patrný v dlouhé a krátké ose bazální posterolaterálně bazálně, čtyřdutinová projekce



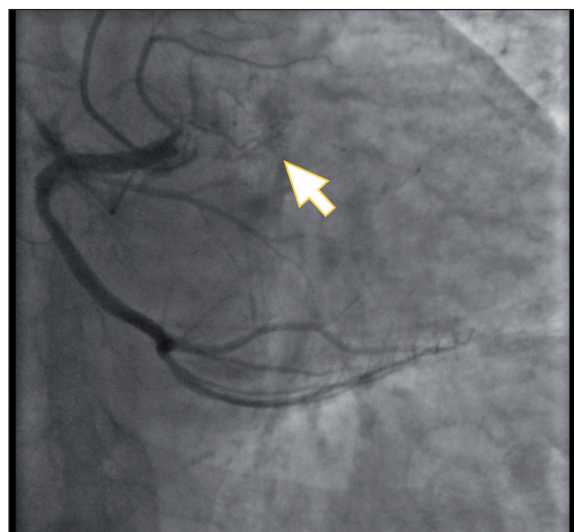
Obr. 5 – MR s aplikací gadolinia (kontrastní látka Gadovist) – T2 scany, perfuzní scany, objemný útvar patrný v dlouhé a krátké ose bazální posterolaterálně bazálně, krátká osa

bus nasedající na stěnu levé komory bez regionálních poruch kinetiky. S popisem MR jsme se neztotožnili, proto bylo požádáno jiné pracoviště o druhé čtení nálezu na MR. Po konzultaci bylo vysloveno podezření na aterom, v diferenciální diagnóze přicházel v úvahu lipom, fibrom, myxom.

Nález na mitrální chlopni byl konzultován s kardiologem s úvahou o chirurgickém řešení – náhradě mitrální chlopně. Lokalizace a charakter popisovaného útvaru dávaly tušit vysoké riziko atrioventrikulární dyskonexe a systémové embolizace, proto bylo rozhodnuto o doplnění dalších vyšetření – selektivní koronarografie (obr. 6, 7), CT vyšetření (obr. 8, 9). Při koronarografii byly patrné koronární tepny bez stenóz, z mohutné pravé koronární tepny atriální větev částečně vaskularizovala útvar při mitrálním anulu, naopak se neprokázal nález kalcifikační sytosti. Následně bylo doplněno i CT vyšetření – popsána ostře ohraničená expanze dorzobazálně ve stěně levé komory, samotná expanze s periferními kalcifikacemi, velikosti 38 × 23 × 21 mm, zobrazené plíce bez ložiskových či infiltrativních změn. Pacientka byla opět předvedena před

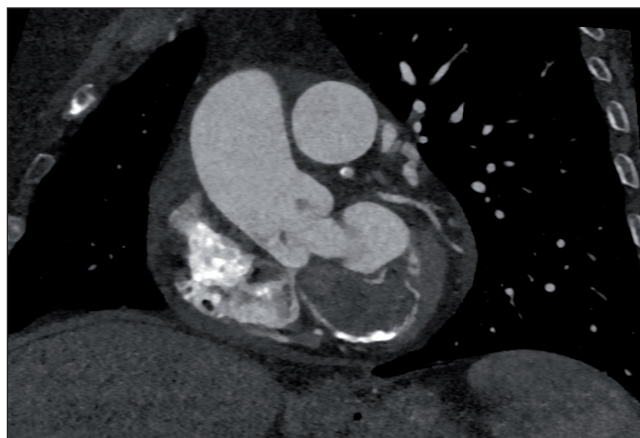


Obr. 6 – Koronarografické vyšetření, levá koronární tepna

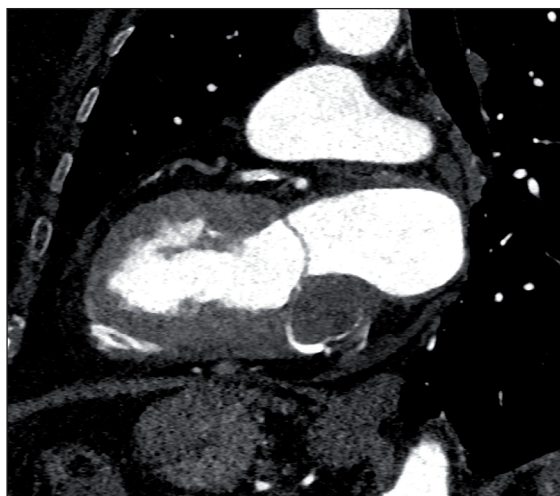


Obr. 7 – Pravá koronární tepna, šipkou vyznačena patologická vaskularizace

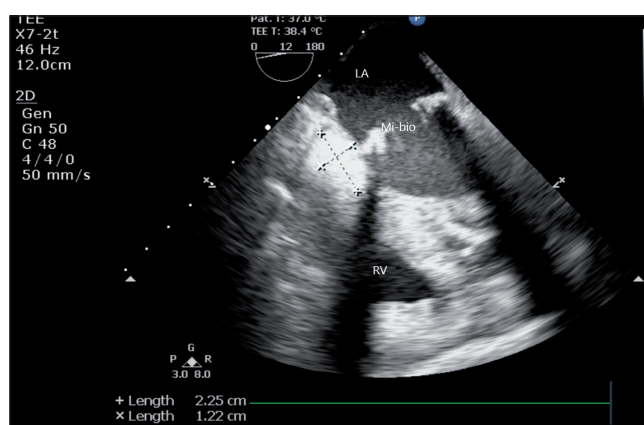
indikační komisi kardiologického centra. Po doplnění standardních předoperačních vyšetření byla přijata do kardiologického centra, na vstupním echokardiogra-



Obr. 8 – CTAG vyšetření, rozsáhlá kaseózní dutina bazálně posterolaterálně s patrnými kalcifikacemi. CTAG – CT angiografie.



Obr. 9 – CTAG vyšetření. CTAG – CT angiografie.

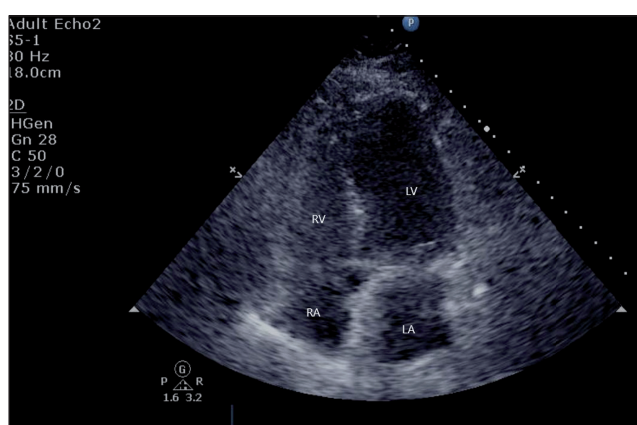


Obr. 10 – Peroperační TEE po odpojení z mimotělního oběhu, biologická náhrada mitrální chlopně, reziduální dutina. TEE – transezofageální echokardiografie.

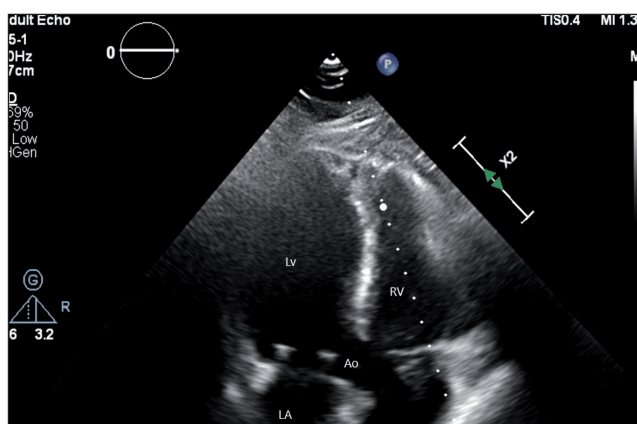
fickém vyšetření byl stacionární nález odpovídající lehké klidové stenóze na mitrálním ústí se středně významnou regurgitací. Byla operována z mediální sternotomie, výkon proběhl v mimotělním oběhu v normotermii. Přes atriální septum se chirurg dostává k mitrální chlopni, která je výrazně deformovaná, přední cíp dobře pohyblivý, zadní cíp v restriktivním postavení, částečně přirostlý ke stěně komory, v oblasti zadního anulu je vyklenutý kulovitý útvar vyplněný kašovitými hmotami a starou krví, dutina odsáta a vyčištěna, provedena náhrada mitrální chlopně biologickou protézou (SJM Epic No 27). Operační výkon měl hladký průběh, obešel se bez komplikací. Na peroperační jícnové echokardiografii (obr. 10) zůstává reziduální hyperechogenní ložisko 22 × 12 mm s malou dutinkou bez průkazu průtoku, bez komunikace s LK, mitrální bionáhrada s dobrou funkcí, bez paravalvulárního leaku. V pooperačním průběhu byla zaznamenána nízká oxemie, rozvoj vlhkého kaše s bronchitickými fenomény, vše bylo zvládnuto mukolytickou, bronchodilatační léčbou. Na kontrolním echokardiografickém vyšetření (obr. 11 a 12) před dimisí je potvrzena správná funkce mitrální bionáhrady se středním klidovým gradientem 4 mm Hg, nastavena antikoagulační terapie warfarinem. Hospitalizace na kardiokirurgii trvala 16 dnů, poté byla pacientka



Obr. 11 – TTE šestý pooperační den, přetrvává drobná reziduální kavita, dvoudutinová projekce. TTE – transtorakální echokardiografie.

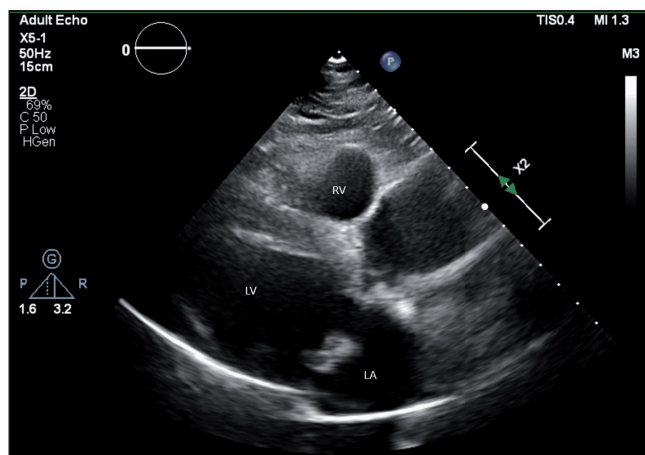


Obr. 12 – TTE, čtyřdutinová projekce. TTE – transtorakální echokardiografie.



Obr. 13 – TTE rok po operaci, bez patrné reziduální dutiny (čtyřdutinová projekce). TTE – transtorakální echokardiografie.

ve stabilizovaném stavu propuštěna do ambulantní péče. Na první pooperační kontrole (měsíc po operaci) v kardiokirurgické ambulanci pacientka udává subjektivně úlevu stran dušnosti, ještě mírné pobolívání rány po sternotomii, celkově udává po operaci zlepšení klinického stavu. Další echokardiografická kontrola s odstupem čtyř měsíců



Obr. 14 – TTE rok po operaci, bez patrné reziduální dutiny (parasterální projekce v dlouhé ose). TTE – transtorakální echokardiografie.

od operace, kde pozorujeme lehký nárůst středního tlakového gradientu na mitrální bionáhradě (MPG 5–7 mm Hg). Na roční pooperační kontrole dušnost stacionární ve stadiu NYHA I–II, při echokardiografickém vyšetření (obr. 13 a 14) přetrvává stacionární gradient na mitrální bionáhradě v pásmu maximálně lehké stenózy (MPG 5 mm Hg). Do další péče byla předána zpět do obvodní kardiologické ambulance.

Diskuse a závěr

Kaseózní kalcifikace mitrálního anulu je vzácná varianta kalcifikace mitrálního anulu, typická lokalizace je oblast zadního mitrálního anulu. Může být příčinou kardioembolizační cévní mozkové příhody nebo jako v našem případě příčinou kombinované mitrální vady s klinickým obrazem progredující ponámahové dušnosti. Přesná patofyziologie vzniku kaseózních kalcifikací není stále objasněná, pravděpodobně jde o degenerativní chronickou poruchu specifickou pro vyšší věk a zvláště u ženského pohlaví.² Kalcifikace mitrálního anulu je obecně spojována s vyšší mortalitou, je tedy i prognostickým markerem.¹¹ V diferenciální diagnostice je nutno pomýšlet na tumorózní postižení, infekční proces, kde je důležitý klinický obraz a laboratorní vyšetření. Při stanovení diagnózy většinou nevystačíme pouze s echokardiografickým vyšetřením, i když je to jednoznačně první diagnostická metoda. Jsou potřebné i další zobrazovací metody, především magnetická rezonance, nezastupitelné místo má i výpočetní tomografie. U naší pacientky bylo také důležité vyloučení jiných příčin dušnosti. Indikací k chirurgickému řešení je embolizační příhoda, mitrální vada, event. v případě diagnostických rozpaků.¹² I v našem případě po provedení magnetické rezonance došlo k určitým nesrovnalostem, kdy i po provedení CT vyšetření jsme si vyžádali druhé čtení a konzultaci na dalším radiodiagnostickém pracovišti. I když je perioperační mortalita z dostupných zdrojů nízká, pacientka profitovala z komplexní diagnos-

tiky a pečlivé předoperační přípravy. I při vědomí vysokého rizika perioperační embolizace kaseózních hmot a obávané atrioventrikulární dyskonexe proběhl operační zákrok bez výraznějších komplikací s přiměřenou délkou hospitalizace. Obava před operací byla i z popsané patologické vaskularizace na koronarografii, kde to nasvědčovalo spíše nádorovému útvaru. Dle dostupných zdrojů je jednoznačně preferována náhrada mitrální chlopně, otázkou jsou zachovné operace při takovém postižení mitrálního anulu. Při intaktní mitrální chlopní by šlo uvažovat o mitrální anuloplastice. V našem případě již bylo patrné strukturální postižení mitrální chlopně, proto indikace k náhradě byla jednoznačná. Zajímavostí je, že i při neradikálním odstranění ateromu, kde je patrná reziduální dutina na peroperačním jícnovém echokardiografickém vyšetření, dochází v průběhu sledování pacientky k plné regresi nálezů. Roční sledování pacientky v našem centru prokázalo i subjektivní úlevu od dušnosti, zlepšení kondice a výkonnosti.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Literatura

1. Elgendy IY, Conti CR. Caseous calcification of the mitral annulus: a review. *Clin Cardiol* 2013;36:E27–E31.
2. Deluca G, Correale M, Ieva R, et al. The incidence and clinical course of caseous calcification of the mitral annulus: a prospective echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:828–833.
3. Akram M, Hasanin A. Caseous mitral annular calcification: is it a benign condition? *J Saudi Heart Assoc* 2012;24:205–208.
4. Alkadhi H, Leschka S, Pretre R, et al. Caseous calcification of the mitral annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1438–1440.
5. Harpaz D, Auerbach I, Vered Z, et al. Caseous calcification of the mitral annulus: a neglected, unrecognized diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:825–831.
6. Stamou SC, Braverman AC, Kouchoukos NT. Caseous calcification of the anterior mitral valve annulus presenting as intracardiac mass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:e9–e10.
7. Karakus A, Tibilli H, Inanc IH, et al. An extensive caseous calcification of the mitral annulus complicated with severe mitral regurgitation. *Echocardiography* 2018;35:282–284.
8. Ribeiro S, Salgado A, Salome N, et al. Caseous calcification of the mitral annulus: A multi-modality imaging perspective. *Rev Port Cardiol* 2012;31:313–316.
9. McKernan NP, Culp WC Jr, Knight WL, et al. CASE 2–2012 intraoperative diagnosis and management of caseous calcification of the mitral annulus. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:327–332.
10. de Vrey EA, Scholte AJ, Krauss XH, et al. Intracardiac pseudotumor caused by mitral annular calcification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:62–66.
11. Fong LS, McLaughlin AJ, Okiwelu NL, et al. Surgical Management of Caseous Calcification of the Mitral Annulus. *Ann Thorac Surg* 2017;104:e291–e293.
12. Ramaraj R, Manrique C, Hashemzadeh M, Movahed MR. Mitral annulus calcification is independently associated with all-cause mortality. *Exp Clin Cardiol* 2013;18:e5–e7.

A Stroke and a Strange Intrapulmonary Shunt

Joana Laranjeira Correia, Gonçalo R. M. Ferreira, Vanda Neto, João Fiuza, António Costa, Miguel Correia

Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 13. 11. 2022

Accepted: 19. 12. 2022

Available online: 21. 8. 2023

Klíčová slova:

Arteriovenózní malformace

Cévní mozková příhoda

Paradoxní embolie

Zobrazovací metody pro vyšetření srdce

Keywords:

Arteriovenous malformations

Cardiac imaging techniques

Paradoxical embolism

Stroke

SOUHRN

Spektrum plicních arteriovenózních malformací (pulmonary arteriovenous malformation, PAVM) se pohybuje v rozmezí od mikroskopických lézí až po izolované nebo četné velké abnormální zkraty mezi plicnicí a plicní žilou. Mezi hlavní komplikace PAVM, jež jsou výsledkem intrapulmonálního zkratu, patří cévní mozková příhoda, mozkový absces a hypoxemie. Paradoxní embolie je považována za jednu z hlavních příčin cévních mozkových příhod u mladých pacientů; ve vzácných případech k ní může dojít i na úrovni plic. Popisujeme případ původně zdravé 44leté ženy s intrapulmonálním zkratem prokázaným jícnovým echokardiogramem během vyšetření kryptogenní cévní mozkové příhody. Ani použité pokročilé zobrazovací metody nezjistily žádné arteriovenózní malformace.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) spectrum extends from microscopic lesions to single or multiple large abnormal pulmonary artery to pulmonary venous connections. The main complications of PAVMs result from intrapulmonary shunt and include stroke, brain abscess, and hypoxemia. Paradoxical embolism is considered one of the main causes in young stroke patients and rarely, paradoxical embolism can also develop at pulmonary level. We describe a case of a previously healthy 44-year-old woman with the evidence of intrapulmonary shunt on transesophageal echocardiogram during the study of a cryptogenic stroke. However, no arteriovenous malformations were detected in spite of using advanced imaging techniques.

Introduction

Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) spectrum extends from microscopic lesions to single or multiple large abnormal pulmonary artery to pulmonary venous connections.¹ The main complications of PAVMs result from intrapulmonary shunt and include stroke, brain abscess, and hypoxemia.²

Paradoxical embolism is considered one of the main causes in young stroke patients and rarely paradoxical embolism can also develop at pulmonary level.^{3,4} We describe a case of a previously healthy 44-year-old woman with the evidence of intrapulmonary shunt on transesophageal echocardiogram during the study of a cryptogenic stroke. However, no arteriovenous malformations were detected in spite of using advanced imaging techniques.

Case description

A 44-year-old female patient was referred to the ecocardiography laboratory to perform a transesophageal study

in the context of cryptogenic stroke investigation. There were no visible intracardiac shunts, so we performed an agitated saline study ("bubble study") after the Valsalva maneuver, in order to exclude a patent foramen ovale. Immediately after injection we saw adequate opacification of the right atrium with concomitant left deviation of the interauricular septum, but no evidence of contrast passage to the left cavities. Nevertheless, in later cardiac cycles (>4 cycles after injection), suddenly microbubbles could be seen in the left cavities (Fig. 1). This type of abnormality raised the possibility of an intrapulmonary shunt. To prove this hypothesis, we performed injections of agitated saline with direct visualization of the different pulmonary veins. After finding an adequate plane to visualize the left pulmonary veins (Fig. 2) and using agitated saline, it is possible to see microbubbles in the left superior pulmonary vein, in transit to the atrium (Fig. 3 and Video 1). The same findings were not reproduced with visualization of the right pulmonary veins. These findings are compatible with an intrapulmonary shunt. However, when the computed tomography pulmonary angiography was performed no intrapulmonary shunt was identified.

Address: Joana Maria Laranjeira Correia, Av. Rei Dom Duarte, 3504-509 Viseu, Portugal, e-mail: joanalaranjeira11166@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.135

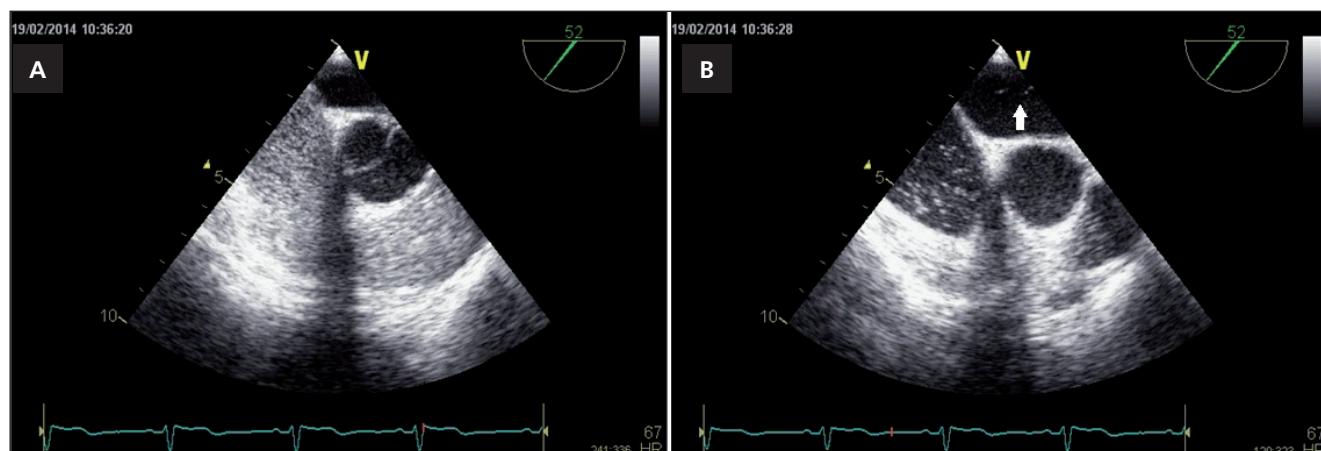


Fig. 1 – TEE, Midesophageal aortic short axis view, centered on the interauricular septum. (A) Immediately after injection of agitated saline, adequate opacification of the right atrium is seen, but without any passage of microbubbles to the left cavities. (B) Later, more than 4 heartbeats after injection we suddenly detect presence of microbubbles on the left atrium (white arrow).

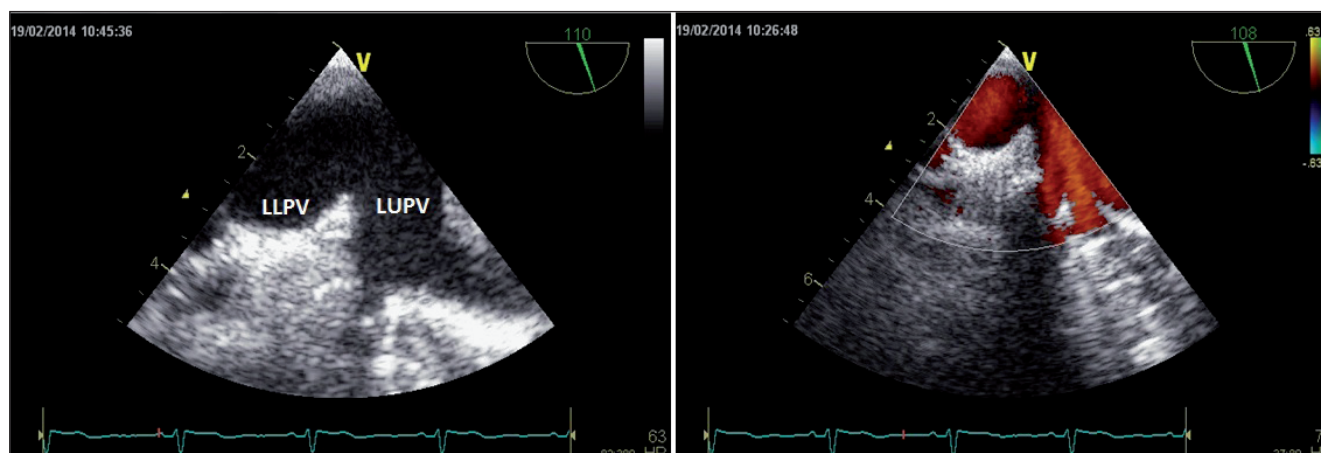


Fig. 2 – TEE, left pulmonary veins view, illustrating the pathway of the left upper pulmonary vein (LUPV) and left lower pulmonary vein (LLPV).

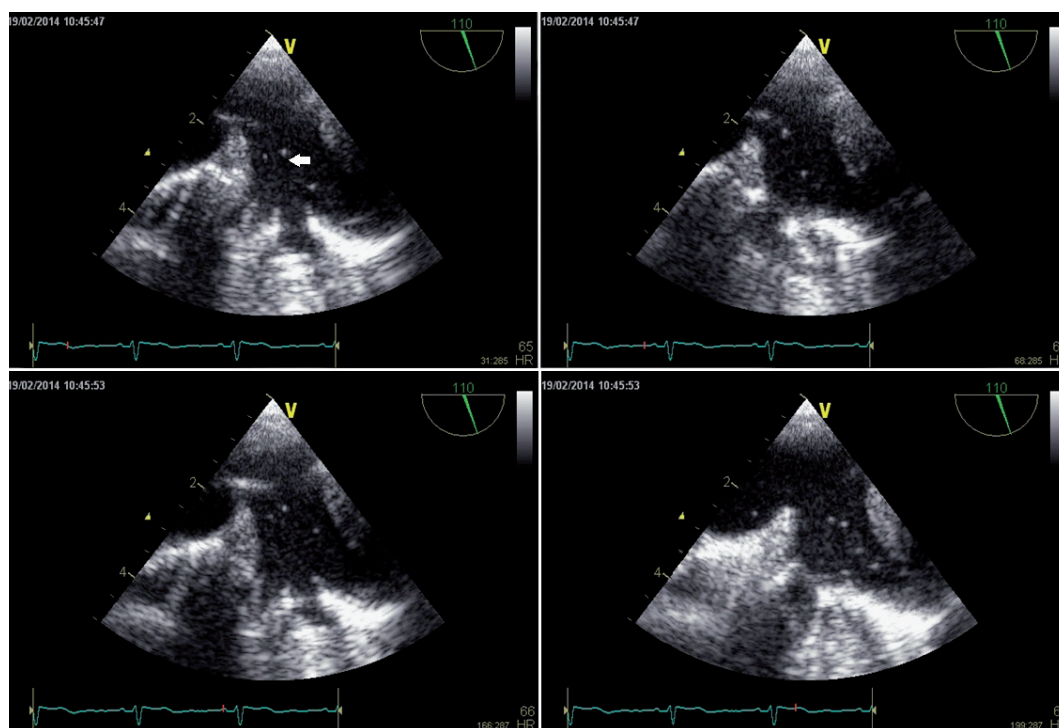


Fig. 3 – TEE, left pulmonary veins view, after injection of agitated saline. It is possible to see microbubbles in transit to the left atrium, especially in the LUPV (white arrow), here demonstrated in multiple heartbeats.

Discussion/Conclusion

Intrapulmonary shunt is commonly demonstrated by contrast echocardiogram when bubbles from agitated saline are visualized in the left atrium within 3–6 beats after being noted in the right side of the heart, as we present in this case report. Bubbles are not normally observed in the absence of vascular dilatation because lung capillaries act as filters.^{5–8}

There are a few case reports with the evidence of intrapulmonary shunts on echocardiographic study, that are not identifiable in spite of using advanced imaging techniques.^{6,9} The possible diagnosis is microvascular pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) that can be diagnosed with lung biopsy if diffuse disease.^{1,9} On other hand, an intrapulmonary shunt with dimensions smaller than the acquisition cuts may not be detected on CT.

This case illustrates the embolic outcome of intrapulmonary shunt, due to paradoxical embolization, which demonstrates the importance of a systematized approach and etiological research.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Supplementary video is available online.

References

1. Cartin-Ceba R, Swanson KL, Krowka MJ. Pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 2013;144:1033–1044.
2. Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1217–1228.
3. Wozniak L, Mielczarek M, Sabiniewicz R. Paradoxical brain embolism in a young man: is it only a patent foramen ovale? *Neurol Neurochir Pol* 2015;49:61–64.
4. Abushora MY, Bhatia N, Alnabki Z, et al. Intrapulmonary shunt is a potentially unrecognized cause of ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:683–690.
5. Felix A, Alcantara ML. To Close or not to Close PFOs in Cryptogenic Stroke, an Evolving Question. *Int J Cardiovasc Sci* 2020;33:318–320.
6. Khabbaza JE, Krasuski RA, Tonelli AR. Intrapulmonary shunt confirmed by intracardiac echocardiography in the diagnosis of hepatopulmonary syndrome. *Hepatology (Baltimore)* 2013;58:1514–1515.
7. Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:S2–S12.
8. Kerut EK, Bourgeois B, Serio J, Nanda NC. Intrapulmonary shunts and its implications for assessment in stroke and divers with type II decompression illness. *Echocardiography* 2014;31:3–4.
9. Nosib S, Watt K, Penz E, Fenton M. A 58-year-old woman with hypoxia, hypoxaemia, a hole in the heart and a ... herring! Intracardiac or extracardiac shunt? That is the question! *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2015211975.
10. Erudilho E, Marchini JFM, Ghandour MS, et al. Percutaneous embolization of pulmonary arteriovenous fistulae in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2013;21:85–88.
11. White RI Jr. Pulmonary arteriovenous malformations: how do I embolize? *Tech Vasc Interv Radiol* 2007;10:283–290.



V tomto roce si připomeneme 90 let od vydání první učebnice elektrokardiografie u nás

Petr Bartůněk

V roce 1933 vyšla nákladem Spolku českých lékařů v Praze monografie „Elektrokardiografie v praxi“ jako součást souboru rozprav při III. pokračovacím kursu interní kliniky prof. Pelnáře pro praktické lékaře (obr. 1).

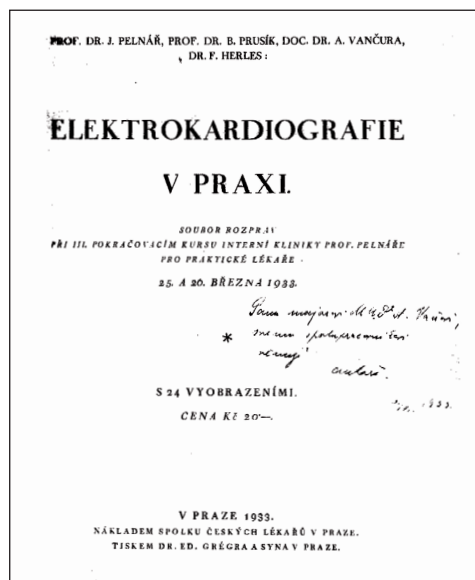
Vedle úvodní stati prof. MUDr. Pelnáře má celkem 5 částí:

- Dr. F. Herles: Podstata a technika elektrokardiografie
- Doc. Dr. A. Vančura: Přehled arytmii podle elektrokardiografických obrazů
- Dr. F. Herles: Elektrokardiogram při poruchách myokardu
- Dr. F. Herles: Význam elektrokardiografie pro diagnosu, prognosu a terapii chorob srdečních
- Prof. Dr. B. Prusík: Léčení chorob věnčitých tepen srdečních a některých arytmii

Nelze neuvést alespoň část z úvodu prof. Pelnáře. Je totiž symptomatický pro metodu, která byla v oné době naší širší lékařské veřejnosti neznámou. Vypovídá nejen o zaujetí a vytrvalosti uvedených kliniků, ale už tehdy o vědomí přesahu principu metody do jiných oborů:

„Na naší klinice se zabýváme elektrokardiografií s velkým zájmem, o němž svědčí řada vědeckých publikací od našich klinických lékařů. Tak je možno, že všechny výklady od pánů k tomuto úkolu plně kvalifikovaných vlastní prací vědeckou i dlouholetou zkušeností danou sériovou prací pro klinické potřeby. Pan dr. Herles, který přispěl vlastním badáním k řešení nejobtížnějších problémů elektrokardiografických, vás uvede rozborem technických zařízení nejprve ve vlastní umění elektrokardiografické, ukáže typy normálních kardiogramů, naučí vás číst kardiogram, a pak vyloží hlavní změny na křivkách za poměrů pathologických. Pan doc. Vančura, který se věnoval tomuto bádání celá léta své klinické činnosti a znovu se k této staré lásce vrací, ukáže vám, jaký pokrok přinesla elektrokardiografie při vyšetření srdečních arytmii. Odpoledne uzavře tento soubor výkladů p. dr. Herles přehledem praktických výsledků a praktického významu elektrokardiografie v lékařské činnosti. A pan prof. Prusík, který celé desetiletí náš výzkum srdečních chorob i po této stránce vedl, jehož jsou pp. Herles a Vančura žáky, ukáže, jak se v praxi řídíme elektrokardiogramem při léčení hlavně u arytmii a infarktu myokardu. Na výběru typických křivek pak nakonec se všichni přesvědčíte, že čtení elektrokardiogramu ač zprvu trochu namáhá, není těžší než porozumění jiným metodám vyšetřovacím, např. roentgenovým obrazům. Elektrokardiografie má ještě před sebou velikou budoucnost.“

V této souvislosti nelze nezmínit úplné počátky elektrokardiografie u nás. Je doloženo, že s prvním elektrokardiografem v podobě strunového galvanometru (obr. 2) se seznámil prof. B. Prusík v roce 1913 během kongresu v Londýně a následně ho u firmy Edelmanna zakoupil. Na jeho, tedy IV. interní klinice VFN se traduje, že se mu prav-



Obr. 1 – První strana publikace Elektrokardiografie v praxi

děpodobně jako vůbec prvnímu u nás podařilo prokázat infarkt myokardu v roce 1922, ale zkušenost nepublikoval.¹ Je rovněž známo, že prof. F. Herles popsal infarkt myokardu dle EKG v roce 1929, ale publikoval až v roce 1930.² Prvenství v popisu infarktu myokardu se proto připisuje prof. J. Sumabloví, který publikoval sdělení na toto téma v roce 1929.³

Registrace křivky vyžadovala značnou míru zaujetí a pečlivosti, a to v rozsahu, který vzbuzuje obdiv:

„Nasvitíme si projekční žárovku, zapneme proud do elektromagnetu u galvanometru a uvedeme v chod časoměrné zařízení. Obvykle stane se to všechno najednou zapnutím hlavního vypínače u přístroje. Přesvědčíme se, že stín struny dopadá správně na šterbinu kasety s fotografickým papírem. Do galvanometru nevchází zatím žádný proud, je vyřazen tím, že oba jeho póly jsou spojeny na krátko. Pak nastavíme příslušný klíč, volič svodů tak, aby byl zapjat prvý svod. Pak necháme vniknout do galvanometru jen část proudu z nemocného tím, že krátké spojení před galvanometrem nahradíme vhodným shuntem. Tím snížíme citlivost galvanometru, abychom jej uchránili před vlivem kožního proudu, v některých případech pro galvanometr až nebezpečně silného. Při tom pozorujeme, že stín struny před šterbinou kasety se vychýlí na jednu stranu. Vratíme jej do původní polohy tím, že potenciometrickým zařízením vykompenzujeme proud, který strunu vychýlil. Teprve tehdy můžeme zapnout plnou citlivost galvanometru...“ Popis postupu poté pokračuje téměř ve stejném rozsahu...

Pomínu i velmi dobrou kvalitu publikovaných EKG křivek, stojí za pozornost část věnovaná farmakotera-

pii. U záchvatu anginy pectoris je doporučováno několik způsobů: inhalace 5–6 kapek amylnitritu, který se podává k nosu na vatě, a to několikrát až do efektu. V případě, že bolest trvá asi půl hodiny, je preferován 1 g nitroglycerinu sublingválně. Jindy lze použít natrium nitrosum v tabletkách a 0,05 g, který má pomalý nástup účinku, jenž ale trvá déle. Pro intravenózní aplikaci je uváděn cholinový přípravek bromocholin (kathesin) v dávce 0,003 g (0,3 cm³). Jednoznačně je odmítáno morfium.

Prusík cituje Wenckebacha, Danielopolua aj., kteří doporučují během záchvatu ztlacht karotický sinus a vyvolat tzv. Czermákův–Heringův pokus. Autor „nepovažuje tento prostředek za spolehlivý, protože někdy se nedá rozlišit na první pohled, zda záchvat anginy jest výrazem prosté sklerosy koronární nebo koronární trombósy.“

Zajímavý je také názor na digitalis: „Dříve se těšily velké oblibě látky digitalisové jako prostředky k zlepšení oběhu krevního srdcem a tím i ztlumení pohotovosti k záchvatům. Dnes ale považujeme digitalis za indikovaný u anginy jednoduše tehdy, jsou-li příznaky insuficience srdeční. Naproti tomu diuretika, zvláště z řady purinových se vždy těšila oprávněné sympatii jako látky, vyvolávající vasodilataci koronární a tím snižující značně tendenci k záchvatům anginosním.“

V případech, kdy anginózní záchvaty byly refrakterní na uvedenou léčbu byl považován za potřebný obštrik oblasti nervových kořenů C7–8 a D1–5 na levé straně trupu. Jako anestetikum byl používán 2% Novocain, event. 2% Percain, někdy s příměsí nepatrného množství adrenalinu.

Pokud jde o farmakoterapii arytmií, je užitečné se seznámit s tehdejšími přístupy: „Z poruch rytmu srdečního jest zvláště obávána tachykardie komorová. Kde se vyskytnem, musí být vynaloženo veškeré úsilí na její přeměnu v normální rytmus. Za jedině spolehlivé léky se dnes všeobecně považují chinin a chinidin, a to buď per os v dávkách dosahujících výšin závratných, jak doporučili Levine a Stevens : 5× denně 1,5 gr. chinidinu (sulfátu) první den a dalších 5 dní 5× denně po 1 gr. Digitalis a látky příbuzné se všeobecně považují za kontraindikované

u komorové tachykardie, protože mohou vésti k vybavení mihání komor rychle smrtícího.“

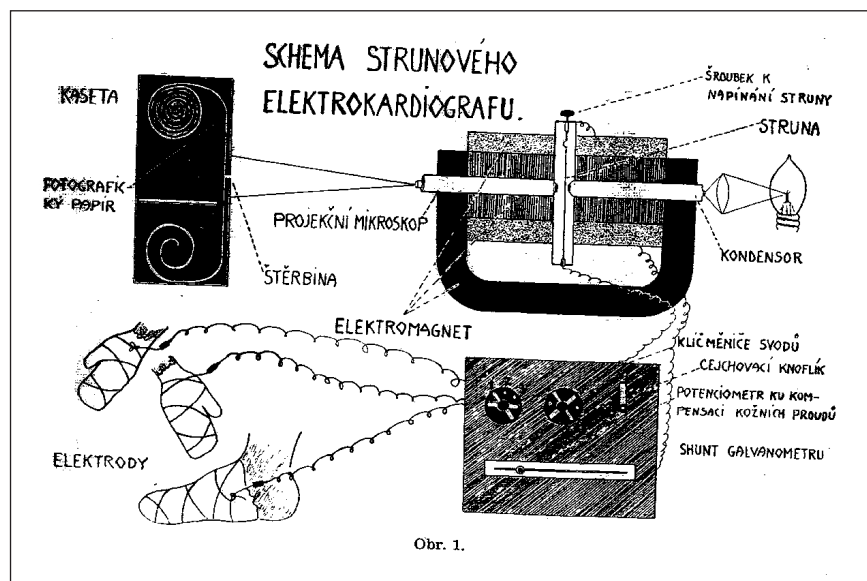
Omezené léčebné možnosti ilustruje i přístup k síňokomorovým blokádám: „Blokáda síňokomorová přechodná, jak ji lze někdy vidět u akutního infarktu myokardu, nevyžaduje žádné zvláštní terapie. Naproti tomu trvalá úplná blokáda síňokomorová, vedoucí k záchvatům Adamsova–Stokesova syndromu, musí být léčena, nemá-li dojít záhy k zániku nemocného. Za nejdůležitější lék se považuje adrenalin, který vstřikován častěji během dne v dávkách 0,3–0,5 mg nejlépe zvýší pomalý rytmus automaticky bijících komor a zesílí také jejich automatii. Jemu účinkem podobný je efedrin a efetonin, které mají tu výhodu, že mohou být podávány per os a účinkují v dávkách 0,05 g vícekrát denně podány sice intenzivně, ale celkem dosti spolehlivě, opět zvyšující automatismus komorového rytmu.“

Tento byt malý, a spíš náhodný vhléd do kardiologické praxe před devadesáti léty připomene úžasný rozvoj oboru, k němuž přispěli mj. Karl Albert Ludwig Aschoff (1866–1942), Sunao Tawara (1873–1952), André Frédéric Cournand (1895–1988), Werner Theodor Otto Forssmann (1904–1979), William Ganz (1919–2009), Norman Holter (1914–1983), Arthur Keith (1866–1955), Albert Frank Stanley Kent (1863–1958), Harold Ensign Bennet Pardee (1886–1973), Myron Prinzmetal (1908–1987), Sven-Ivar Seldinger (1921–1998), Karel Frederik Wenckebach (1864–1940) a řada dalších.

Literatura

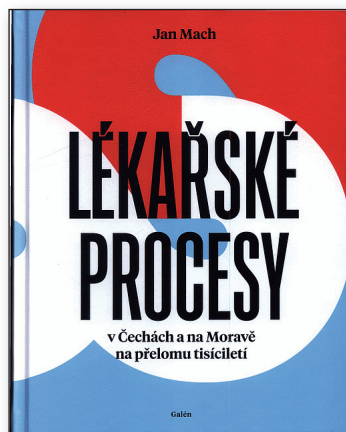
1. Bartůněk P. Klasik českého lékařství prof. MUDr. Bohumil Prusík, DrSc. Praha, OPTIO.CZ, 2018.
2. Kolář J. První klinická a elektrokardiografická diagnóza infarktu myokardu v našich zemích. Čas Lék čes 1987;126:985–987.
3. Sumbal J. O symptomatologickém obraze koronární trombósy. Bratisl Lek Listy 1929;9:1026–1042.
4. Čihálik Č. Osobnosti světové kardiologie. <https://mefanet.upol.cz>

Doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.,
IV. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
e-mail: pbartunek@post.cz



Obr. 1.

Obr. 2 – Schéma strunového galvanometru. Zdroj: Elektrokardiografie v praxi, s. 11. Praha, 1933.



Jan Mach: Lékařské procesy v Čechách a na Moravě na přelomu tisíciletí

Praha: Galén, 2021, 301 stran.

Vydání první, formát 230 × 170 mm, tuhá vázaná vazba,
černobílý výtisk.

ISBN: 978-80-492-559-7.

Cena: 439 Kč.

Autor této monografie JUDr. Jan Mach je ve své praxi převážně zaměřen na problematiku medicínského práva. Je bezpochyby naším nejlepším znalcem tohoto práva. Více než 20 let pracuje jako vedoucí právního týmu České lékařské komory, mimo to přednáší na Justiční akademii, lékařské fakultě a v Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. Za téměř tři desetiletí obhájoval v trestních procesech několik set lékařů. Pro referovanou knihu, jejímž je jediným autorem, si vybral 30 případů. Dvacet je z vlastní advokátní praxe, kdy působil v letech 1992–2020 jako obhájce lékařů nebo nemocnic v občanskoprávních řízeních o náhradu škody nebo nemajetkové újmy. Některé budou čtenáři známé nebo povědomé, např. případ heparinových vražd, vražedný útok na psychiatra, protože byly silně medializovány. Další deset jsou zajímavé případy, které prošly judikaturou Nejvyššího soudu České republiky nebo Ústavního soudu České republiky. Ty byly publikovány v otištěných rozsudcích, a tím se staly veřejně přístupné. Také rozsudky některých z nich byly použity při obhajobě lékařů.

Ve zdravotnictví, stejně jako v jiných profesích, dochází ke skutečným i domnělým pochybením. Nemocní nebo jejich příbuzní si oprávněně či neoprávněně stěžují, stížnosti jsou adresovány vedoucím oddělení, ředitelům zdravotnických zařízení, České lékařské komoře, ministerstvu zdravotnictví, různým politickým reprezentantům. Právní

komise České lékařské komory dostává ročně přibližně 1 200–1 500 stížností. Ne všechny končí před soudem. Vzhledem k počtu kontaktů nemocný a zdravotník je to skutečně málo. Vždyť ročně se provede v České republice přibližně 46 milionů vyšetření, hospitalizováno je přibližně 2 miliony 400 tisíc nemocných a uskuteční se přibližně 670 tisíc operací. Tato čísla, i když aproximativní, signalizují, že resort zdravotnictví má konfliktní potenciál.

Skoro všechny kapitoly jsou psány podle jednotného schématu: Úvod – Co se stalo? – Žaloby/obžalování – Rozhodnutí soudu. Vybrané případy jsou zajímavé a velmi poučné. JUDr. Mach znovu prokázal, že dovede pěkně psát, i tentokrát je text psán pěknou češtinou, některé kapitoly se čtou jako román. Témata jednotlivých kapitol se různí, ale všechna jsou zajímavá i poučná.

Komu knihu doporučit?

Protože jsem celou knihu přečetl, mohu ji odpovědně doporučit všem zdravotnickým pracovníkům, nejen lékařům. Bez rozdílu specializace i postavení, protože kniha je čtením jak zajímavým, tak i poučným.

*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.

ČESKÉ A SLOVENSKÉ SYMPOZIUM O ARYTMIIÁCH A KARDIOSTIMULACI

5. – 7. listopadu 2023, Clarion Hotel Ostrava