



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 66 • Číslo | Number 1 • Březen | March 2024

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

Cor et Vasa

**Multimodální zobrazování u pacientů
s komorovými extrasystolami**

Plicní embolie na Táborsku

Side branch ostial stenosis

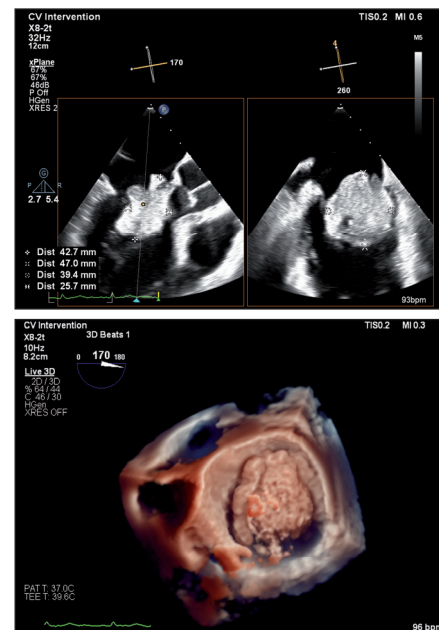
**Compliance of patients using new
oral anticoagulants**

**Artificial intelligence in resting ECG
interpretation**

**Invasive assessment of left
ventricular function**

Remodelace myokardu

**Receptor CD36 a kardiovaskulární
onemocnění**



Objevný myxom v levé srdeční síni ve 2D zobrazení (nahore) a 3D zobrazení (dole). (Hartmanová L, Hřečko J, Fialová M, Mědílek K, Žáček P, Stejskal V, Pařížek P. Tumor srdce jako vzácná příčina teplot nejasného původu. Kazuistika, str. 71–75.)

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine, Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters a Web of Science.

Příspěvky do časopisů zpracované podle pokynů autorům zasílejte prosím prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-corevasa.cz/>. Příspěvky do *Kardio* 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 2 400 Kč, pro nečleny ČKS 3 000 Kč, v případě zájmu kontaktujte prosím paní Mgr. 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 (1 supplement)
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2024, 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 2,400 CZK, for non-members 3,000 CZK; for further information, please contact Mrs Mgr. Denisa Ebelová at ebelova@kardio-cz.cz.

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

Pre-press

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

Print

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

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS

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

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

ASSOCIATE EDITORS

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

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

SENIOR EDITOR (EMERITUS)

Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Trinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Mořovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Trinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Goncalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimir Grigorov , Johannesburg, South Africa	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Kurt Huber , Vienna, Austria	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Jean-Luc Vachiery , Brussels, Belgium
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Peter Kearney , Cork, Ireland	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
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 66

Číslo | Number 1

Původní sdělení | Original research articles

- Použití multimodálního zobrazování u pacientů s mnohočetnými komorovými extrasystolami – pilotní výsledky**
V. Bednářová, V. Kincl, M. Pešl, R. Panovský, Z. Stárek, V. Feitová, J. Krejčí 6
- Ischemická choroba dolních končetin v současnosti**
J. Spáčil, J. Svobodová. 12
- Plicní embolie na Tábořsku – revidované ženevské skóre a další prediktory jejího nálezu na CT angiografii**
J. Adámek, J. Kuchař. 17
- Compliance of patients with atrial fibrillation using new oral anticoagulants – results survey**
P. Bůřilová, J. Bůřil, M. Haršány, K. Dufková, M. Šenkyříková, D. Dolanová, M. Tábořský, A. Pokorná 23
- Clinical Outcomes of Isolated Non-Left Main Side Branch Ostial Stenosis: Medical Therapy versus Percutaneous Coronary Intervention (the ALP-SBO registry)**
S. Kahraman, A. Guner, F. Uzun, A. K. Kalkan, M. Ali Yavas, M. Cicek, T. Sahin, C. Akman, O. Celik, M. Ertruk. 29
- Artificial intelligence in resting ECG: Higher accuracy in the interpretation of rhythm abnormalities**
Š. Havránek, B. Steklá, M. Veselá, J. Holub, M. Zemková, L. Miksová, K. Kvasničková, N. Kubínová, J. C. Lubanda, M. Dušík, J. Marek, V. Čeledová, L. Plačková 37

Přehledové články | Review articles

- How to invasively assess left ventricular function and its efficiency of work**
L. Povišer, K. Čurila 44
- Remodelace myokardu: Od mechanismů adaptace ke vzniku srdečního selhání**
M. Laška, M. Nováková, T. Stračina. 53
- Receptor CD36 – spojnice mezi zánětem, lipidovým metabolismem a kardiovaskulárním onemocněním**
R. Poledne, I. Králová Lesná. 66

Kazuistiky | Case reports

- Tumor srdce jako vzácná příčina teplot nejasného původu**
L. Hartmanová, J. Hřečko, M. Fialová, K. Mědílek, P. Žáček, V. Stejskal, P. Pařízek 71
- Post-infarction ventricular septal rupture; a case report: An insight to the Americas**
D. J. Sánchez Amaya, N. G. Rodríguez Murillo, D. Sánchez Amaya, H. López García 76

Differentiating between Exercise-Induced ST-Segment Abnormalities Secondary to Wolff–Parkinson–White (WPW) Syndrome and Acute Myocardial Infarction M. Ardiana, P. D. K. Devi, R. E. Intan, I. M. Sufiyah	80
Non-conducted premature atrial complexes: a silent culprit of atrial fibrillation onset A. Lo Savio, G. Vetta, A. Parlavecchio, R. Caminiti, M. Magnocavallo, L. Pistelli, O. M. La Cognata, D. G. Della Rocca, G. Di Bella, P. Crea	84

Komentář | Commentary

Komentář ke článku <i>The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in heart failure and cardiomyopathies</i> F. Málek	87
---	----

Kardio Příloha | Supplement

Osobnosti

Zemřel pan profesor MUDr. Ivan Vaněk, DrSc. J. Lindner	89
Za prof. MUDr. Ivanem Vaňkem, DrSc. (26. 6. 1942–8. 12. 2023) J. Veselka	90

Zprávy o knize

Petra Hátlová, Roman Šmucler a Štěpán Svačina: <i>Debaty bez cenzury 3</i> J. Petrášek	91
Martin Polák: <i>Urgentní příjem. Nejčastější znaky, příznaky a nemoci na oddělení urgentního příjmu. 3., přepracované a doplněné vydání</i> J. Petrášek	92

Seznam inzerentů



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



PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, Lighthouse,
170 00 Praha 7
www.pharmaswiss.cz



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

Použití multimodálního zobrazování u pacientů s mnohočetnými komorovými extrasystolami – pilotní výsledky

(Use of multimodal imaging in patients with multiple ventricular extrasystoles – pilot results)

Veronika Bednářová^{a,b}, Vladimír Kincl^{a,b}, Martin Pešl^{a,b,c}, Roman Panovský^{a,b}, Zdeněk Stárek^{a,b}, Věra Feitová^d, Jan Krejčí^{a,b}

^a I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

^b Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

^c Biologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^d Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 30. 6. 2023

Přepracován: 6. 10. 2023

Přijat: 23. 12. 2023

Dostupný online: 6. 2. 2024

Klíčová slova:

Komorové extrasystoly

Poruchy autonomní funkce srdce

Scintigrafie myokardu (SPECT)

s použitím MIBG

Keywords:

Disturbances of autonomic function in the heart

¹²³I-metaiodobenzylguanidine

(MIBG) scintigraphy

Premature ventricular complexes

SOUHRN

Poruchy autonomní funkce srdce asociované s komorovými extrasystolami (KES) jsou často spojeny se snížením ejekční frakce a se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Standardní zobrazovací techniky jako magnetická rezonance srdce (CMR) a koronární angiografie zajišťují vyloučení jiných příčin komorových extrasystol jako ischemie a neischemické fibrózy myokardu, ale nejsou schopny zobrazit narušení autonomního nervového systému srdce. Toto lze studovat pomocí scintigrafie myokardu (SPECT) s použitím ¹²³I-metaiodobenzylguanidinu (MIBG). Vyšetřili jsme pilotní soubor šesti pacientů, z nichž u tří pacientů byla zjištěna porucha v adrenergní inervaci myokardu levé komory, a ty prezentujeme jako kazuistiky.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Disturbances of autonomic function in the heart associated with premature ventricular complexes (PVC) are associated with a decrease in ejection fraction as well as increased cardiac morbidity and mortality.

Standard imaging techniques such as cMRI and coronary angiography secure the exclusion of other causes of PVC as ischemia and progressive fibrosis. These methods are not suitable for cardiac autonomic nervous system imaging and can't describe the cause of related PVCs.

This may be described by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy. We examined a pilot group of 6 patients, in which 3 individuals presented a disorder in the adrenergic innervation of the left ventricular myocardium and we present these as case reports.

Úvod

Komorové extrasystoly (KES) jsou v některých případech spojeny s reverzibilním snížením ejekční frakce^{1,2,3} a se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou.⁴ Proto jsou dle aktuálních guidelines⁵ KES indikovány k ablačnímu řešení v případě původu ve výtokovém traktu pravé komory (RVOT) či k farmakologickému postupu a následné ablaci v ostatních případech.

Nejčastěji jsou KES asociovány s výskytem setrvalé komorové tachykardie,⁶ zejména v návaznosti na ischemické postižení.⁷ Při absenci strukturálního onemocnění srdce či absenci genetické kanálopatie jsou KES popisovány jako idiopatické. Většina KES má původ ve výtokovém traktu komor (70 %) se zvažovaným původem v embryonálním vývoji,⁸ z výtokových KES většina (80 %) pochází z oblasti pravé komory (RVOT). Až 30 % KES však z výtokových traktů nepochází a poloha jejich zdroje je jedním z predik-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Veronika Bednářová, Sekretariát I. interní kardioangiologické kliniky, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: ver.bednarova@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.097

torů kardiomyopatie indukované KES.⁹ Pro jejich mechanismus není aplikovatelná výše zmíněná embryonální teorie. Role autonomního nervového systému v indukci KES není uspokojivě objasněna, aktivně jsou však využívány farmakologické přístupy blokující α - a β -adrenoreceptory a chirurgická či katéetrová sympatiktomie snižují incidence komorových arytmií u dědičných syndromů, jako je syndrom dlouhého intervalu QT (long QT)^{7,10} či polymorfní komorová tachykardie.⁹ Echokardiografie, selektivní koronární angiografie (SKG) a magnetická rezonance srdce (CMR) jsou základními kameny algoritmu vyloučení strukturálních příčin indukujících KES.⁵ CMR podává zásadní informace ohledně kvantifikace fibrózy, charakteru jizvy a její distribuce.^{11–13} CMR umožňuje vyloučení jiných příčin komorových extrasystol, jako jsou ischemické změny myokardu, progresivní fibróza či lipidová přestavba. V algoritmu vyloučení ischemické příčiny KES má vyšetření perfuze myokardu pomocí SPECT úlohu u nízké až střední předtestové pravděpodobnosti ischemické choroby srdeční.¹³ Doposud nejsou k dispozici studie o komorové extrasystolii, která pochází z narušení autonomního nervového systému srdce.¹⁴ Tyto arytmie je možné diagnostikovat pomocí MIBG scintigrafie myokardu, obdobně jako u setrvalých komorových tachykardií (KT).^{15,16}

Použití MIBG k vyšetření adrenergní inervace srdce bylo poprvé popsáno v roce 1979.¹⁷ Jedná se o analog noradrenalinu (NA), NA je za normálních podmínek syntetizován z tyrozinu a uložen v presynaptickém zakončení. V reakci na stimulaci autonomního nervu je NA uvolněn do synaptického prostoru a interaguje s postsynaptickými α -, β_1 - a β_2 -receptory.¹⁸ Kontrola a ukončení tohoto účinku jsou řízeny zpětným vychytáváním NA do presynaptického zakončení a jeho katabolickým odbouráním.¹⁹ Guanetidin jako falešný analog NA označený radioaktivním jódem ¹²³I je rovněž uvolněn do synaptické štěrbině a následně zpětně vychytáván, avšak nepodléhá odbourávání a může být zobrazen pomocí gamakamery. Průkaz dostatečné akumulace MIBG ukazuje na neporušenou adrenergní inervaci myokardu a správnou funkci zpětného transportu NA.²⁰ Samotné vyšetření se provádí po předchozí přípravě pacienta bloádou štítné žlázy jodidem draselným, jodičnanem draselným, Lugolovým roztokem nebo chloristanem draselným, se kterou se začíná 24–48 h před aplikací MIBG a trvá nejméně tři dny. Při použití jódových přípravků je třeba dávka odpovídající 100 mg jódu na den. Dále je nutné před vyšetřením vysadit některé léky – betablokátory, sympatomimetika (např. terbutalin, fenoterol apod.) a blokátory kalciových kanálů minimálně 24 h, dále rovněž některá antipsychotika a tricyklická antidepresiva, která mohou interferovat s uptakem MIBG. Samotná aplikace MIBG probíhá pomalu intravenózně (po dobu několika minut) za monitorace elektrokardiogramu (EKG) a krevního tlaku (TK). Za 15 minut od aplikací probíhá nahrávání časných scanů, po přibližně čtyřech hodinách se nahrávají odložené scany. Při použití klasické gamakamery je možné zobrazení jak planární (např. ke stanovení poměru vychytávání v srdci a v mediastinu), tak zobrazení tomografické (SPECT), na dedikovaných kardiologických kamerách s kadmium-zinek-telluridovými detektory (CZT) se provádí pouze SPECT zobrazení, na kterém se dá přehledně hodnotit závažnost a lokalizace defektů adrenergní inervace. Ablační ovlivnění sympatického nervového systému je zkoumá-

no již v oblasti srdečního selhání (HF).²¹ Ablační řešení KES mimo výtokový trakt má nadále suboptimální výsledky, k jejich zlepšení je využíván například diurnální index.²²

Tato pilotní studie měla zkoumat vztah mezi abnormalitami komorové sympatické inervace vymezené scintigrafickým zobrazením pomocí radiofarmaka MIBG a KES u pacientů s normálním srdcem bez dysfunkce levé komory a/nebo ischemie (předchozí infarkt myokardu).

Metodika

Do této pilotní studie bylo zařazeno celkem šest pacientů, kteří podstoupili základní vyšetření – klidové EKG, 24h holterovské monitorování EKG s vyhodnocením počtu KES a transtorakální echokardiografii.

Pomocí CMR byly hodnoceny srdeční objemy, ejekční frakce, potenciální arytmogenní fokus, jakým je lipomatóza myokardu nebo fokální fibróza.

Pacienti dále podstoupili vyšetření pomocí scintigrafie myokardu (SPECT) s MIBG (podaná aktivita 110–150 MBq). Snímky SPECT byly získány patnáct minut (brzké) a čtyři hodiny (pozdí) po podání radiofarmaka. Poruchy sympatické inervace byly hodnoceny pomocí 17 segmentových polárních map. Výsledky zobrazovacích metod byly srovnány s invazivním hodnocením arytmogenního substrátu z elektrofyzikologického vyšetření (EFV).

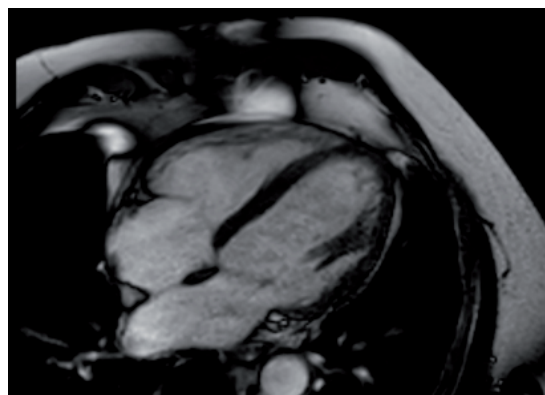
Výsledky

U dvou pacientů SPECT neprokázal poruchu adrenergní inervace myokardu (nebyla přítomna porucha akumulace MIBG). U jednoho pacienta byla přítomna výrazná ekstrakardiální aktivita a SPECT vyšetření bylo nehodnotitelné.

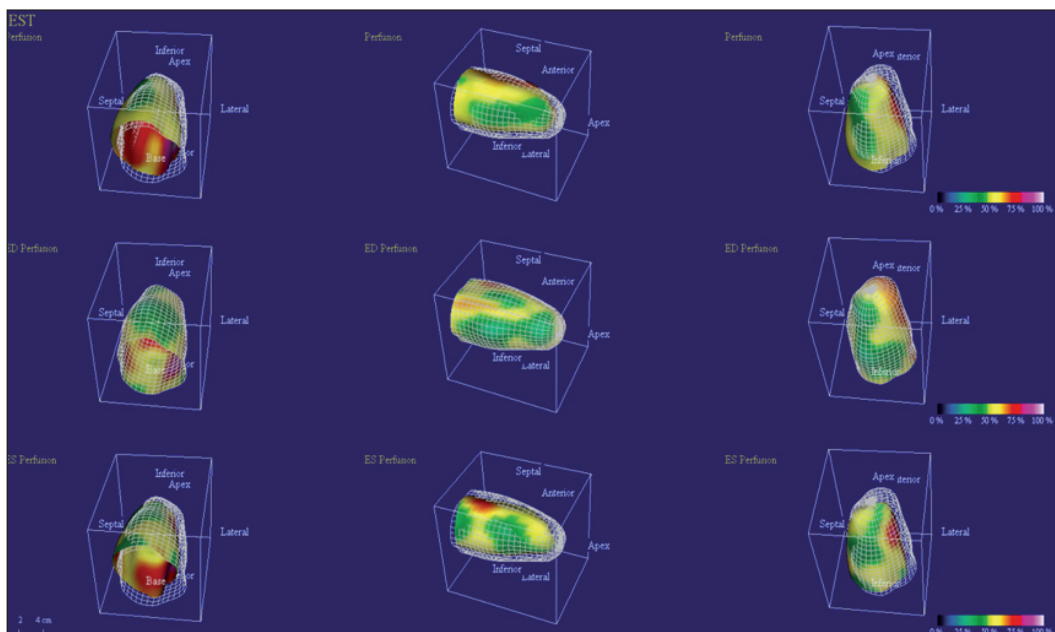
Poruchy adrenergní inervace myokardu byly zjištěny u tří pacientů, bez morfologického korelátu v myokardu.

Kazuistika I

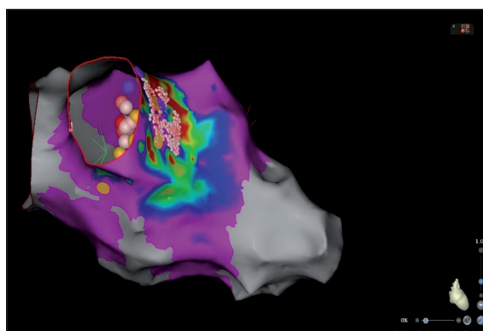
Dvaasedmdesátiletý muž, anamnesticky palpitace, sledován s mnohočetnými KES (celkem 46 473 za 24 h), echokardiograficky dobrá systolická funkce LK, bez poruchy kinetiky, bez významné chlopenní vady. Pacient podstou-



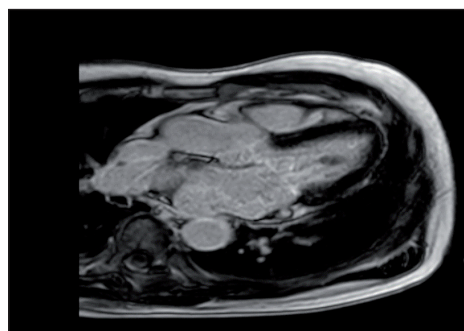
Obr. 1 – CMR: Morfológická sekvence pozdního sytenia v čtyřdutínové projekci bez detekce jizvy či fibrózy myokardu. CMR – magnetická rezonance srdce.



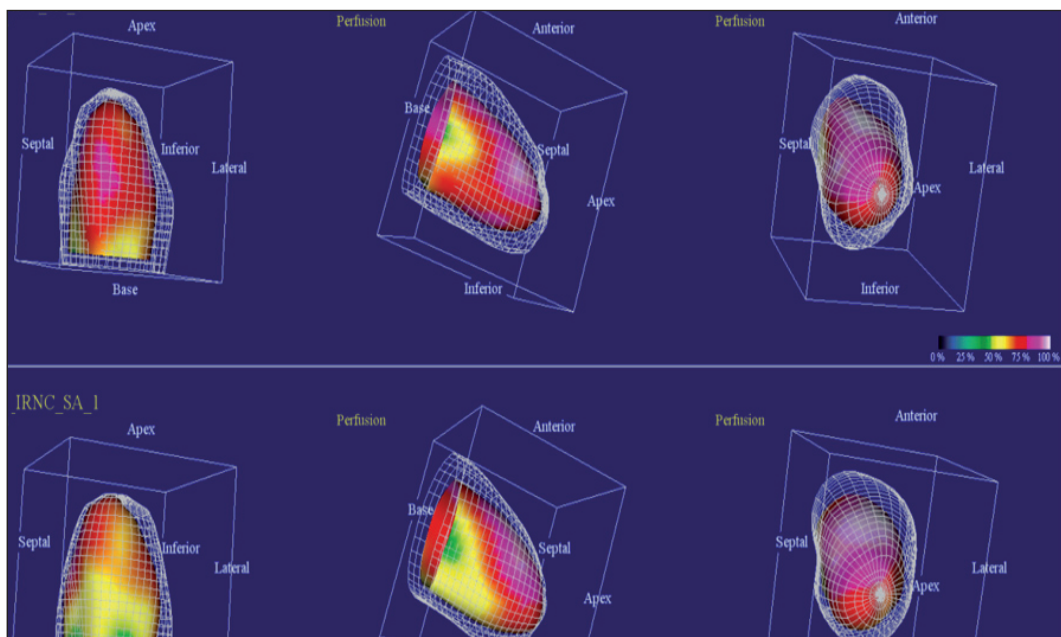
Obr. 2 – Vyšetření adrenergní inervace myokardu pomocí SPECT s aplikací ^{123}I -MIBG: Porucha adrenergní inervace inferoseptálně (na obrázku znázorněné zelenou barvou). ^{123}I -MIBG – ^{123}I -metajodbenzylguanidin; SPECT – scintigrafie myokardu.



Obr. 3 – Elektrofyziologické vyšetření: Arytmogenní ložisko (na obrázku znázorněné jako červené tečky) v bazální části mezikomorového septa



Obr. 4 – CMR: Morfologická sekvence pozdního syčení v LVOT projekci bez detekce jizvy či fibrózy myokardu. CMR – magnetická rezonance srdce.



Obr. 5 – Vyšetření adrenergní inervace myokardu pomocí SPECT s aplikací ^{123}I -MIBG: Porucha adrenergní inervace v bazální části dolní stěny. (Porucha akumulace MIBG na obrázku znázorněná zelenou barvou.) ^{123}I -MIBG – ^{123}I -metajodbenzylguanidin.

pil SKG, která byla bez významných stenóz koronárních arterií. Následně doplněno CMR s výsledkem dobré celkové i segmentární systolické funkce nezvětšené levé komory (obr. 1), bez detekce edému, lipomatózy či fibrózy myokardu. Následně na SPECT myokardu zobrazena porucha adrenergní inervace dolní stěny levé komory (obr. 2). Elektrofyziologické vyšetření prokázalo komorové extrasystoly dvou morfologií z bazální oblasti septa levé komory (LK) a pravé komory (PK). Následně byla provedena radiofrekvenční ablace (RFA) v PK i LK s eliminací jedné morfologie KES (obr. 3). Po měsíci se pacient dostavil k ambulantní kontrole, na kontrolním 24hodinovém EKG holterovském monitorování bylo zachyceno 6 657 KES, což představuje pokles počtu KES o 85,7 % oproti vstupnímu počtu KES před RFA. Subjektivně došlo u pacienta také ke zlepšení klinického stavu, nyní je pacient bez palpitací.

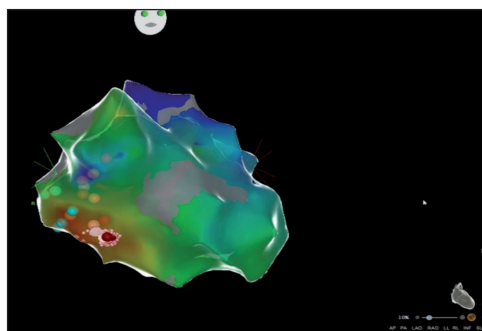
Kazuistika II

Sedmdesátiletý pacient došetřován pro námahovou dušnost, echokardiograficky zjištěna dyskineze báze septa LK s přechodem na část dolní stěny, ejekční frakcí (EF LK) 50 %, koronarograficky ale věnčité tepny zůstávají bez

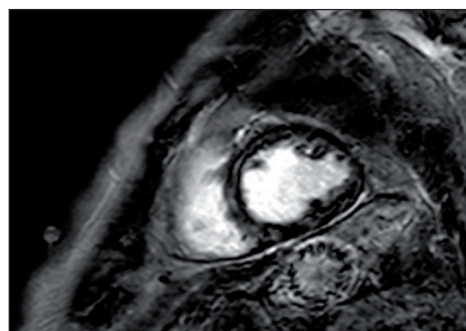
stenóz. Při 24h holterovském monitorování EKG byl záchyt velmi četné polytopní komorové extrasystoly (16 696 za 24 h) a krátkých běhů nesetrválé komorové tachykardie (NSKT). Magnetické vyšetření srdce bylo bez detekce jizvy, fibrózy či edému myokardu (obr. 4). Na SPECT myokardu byl přítomen výpadek akumulace MIBG v bazální části dolní stěny (obr. 5) v korelaci s poruchou kinetiky popsané echokardiograficky. Pacient podstoupil elektrofyziologické vyšetření, které potvrdilo arytmogenní ložisko v téže lokalizaci, tedy v oblasti dolní stěny a septa LK. Následně bylo přistoupeno k radiofrekvenční ablací s vymizením klinických KES (obr. 6). Při ambulantní kontrole po měsíci pacient udává ústup dušnosti, echokardiograficky dochází ke zlepšení systolické funkce LK na 60 % a dle kontrolní 24hodinové holterovské monitorace EKG dochází k celkové redukci počtu KES (z téměř 17 tisíc KES, které byly přítomny vstupně, na 7 780 KES za 24 hodin).

Kazuistika III

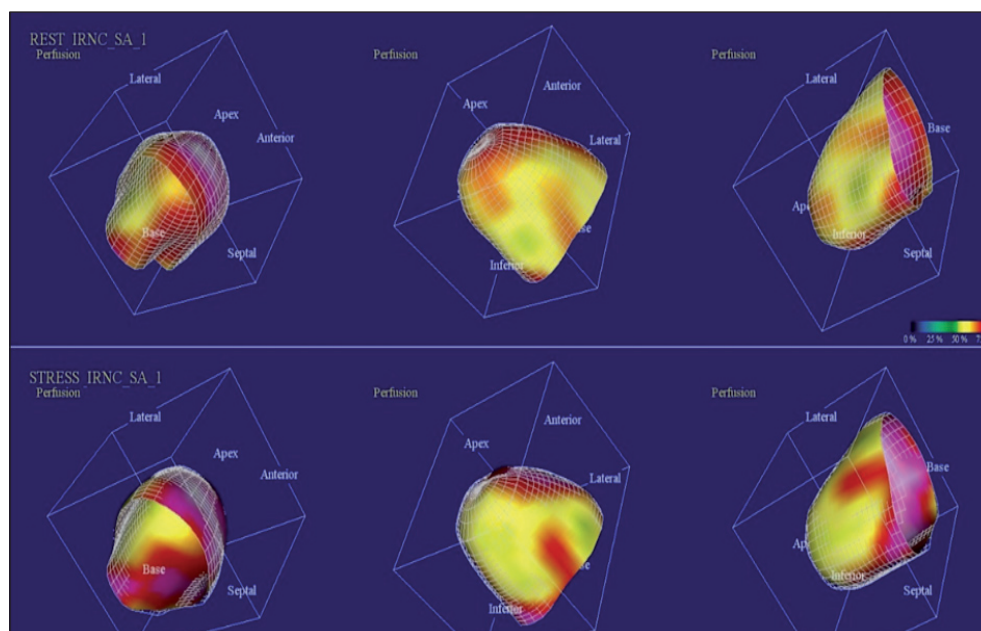
Osmasedmdesátiletý pacient s námahovou dušností, echokardiograficky systolická funkce LK 55 %, koronární tepny bez významných stenóz, CMR s nálezem diskrétní-



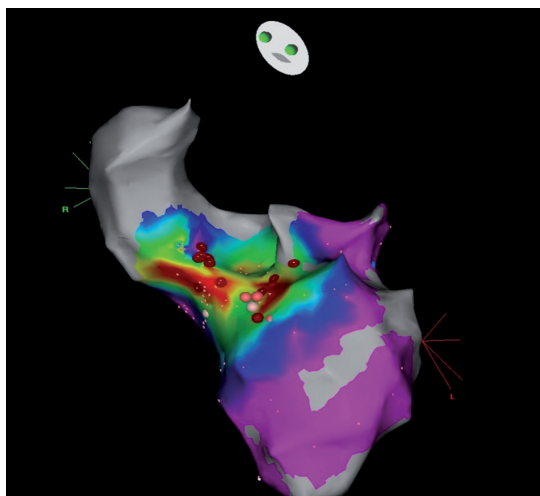
Obr. 6 – Elektrofyziologické vyšetření: Aritmogenní ložisko (na obrázku červená tečka) v oblasti dolní stěny LK v těsné blízkosti anulu



Obr. 7 – CMR: Morfologická sekvence pozdního sycení v krátké ose s nálezem diskrétního pozdního sycení intramurálně v oblasti spodní části septa. CMR – magnetická rezonance srdce.



Obr. 8 – Vyšetření adrenergní inervace myokardu pomocí SPECT s aplikací ^{123}I -MIBG: Porucha adrenergní inervace ve větší části dolní stěny a v bazální polovině laterální stěny (na obrázku znázorněné žlutě zelenou barvou). ^{123}I -MIBG – ^{123}I -metajodbenzylguanidin; SPECT – scintigrafie myokardu.



Obr. 9 – Elektrofyziologické vyšetření: Arytmogenní ložisko (na obrázku znázorněné jako červené tečky) na přední stěně a v laterálním LVOT. LVOT – výtokový trakt levé komory.

ho pozdního syčení intramurálně v oblasti spodní části septa, jinak bez dalších ložiskových změn (obr. 7). Při holterovském monitorování EKG došlo k záchytu až 18 613 KES za 24 hodin. Na SPECT myokardu byl přítomen výpadek akumulace MIBG ve větší části dolní stěny a v bazální polovině laterální stěny (obr. 8). Bylo provedeno EFV s nálezem komorové extrasystolie více morfologií v oblasti dolní stěny, přední stěny a v anterolaterálním výtokovém traktu levé komory (LVOT) pod aortální chlopní (obr. 9). Přistoupili jsme k radiofrekvenční ablacii, po které dochází k výrazné redukci počtu KES. Po třech měsících při ambulantní kontrole pacient udává regresí dušnosti, dle kontrolního holterovského monitorování EKG došlo k redukci celkového počtu KES na 14 000 za 24 hodin.

Diskuse

Kardiomyopatie související s výskytem KES zůstává ve stínu život ohrožujících setrvalých komorových tachykardií se strukturálním, ischemickým původem a geneticky podmíněných onemocnění typu arytmogenní dysplazie pravé komory nebo syndrom Brugadaových.²³

Dlouhodobé ovlivnění počtu KES je prokazatelně dosaženo katetrizační ablací v RVOT či levostranných fasciklech a zohledněno v doporučení evropských i amerických odborných společností.²⁴ Farmakologický postup má významnou roli mimo tyto oblasti, zejména vzhledem k heterogenním výsledkům ablačních strategií a nevyjasněné patofyziologii. Ablací řešení KES mimo výtokový trakt má nadále suboptimální výsledky, k jejich zlepšení je využíván například diurnální index.²²

Jedním z mechanismů vzniku KES jsou změny aktivity sympatiku a parasympatiku.^{25–27}

Studie jsou však limitovány na přítomnost strukturálního onemocnění či setrvalých komorových tachykardií. Zobrazování srdečního sympatiku²⁸ a jeho ovlivnění ablací je zkoumáno již v oblasti HF.²¹ MIBG zobrazování u HF umožňuje stratifikaci rizika před implantací ICD²⁹ a predikuje komorové arytmie u pacientů s im-

plantabilním kardioverterem-defibrilátorem (ICD).³⁰ MIBG může být hodnocen planárním i tomografickým zobrazením, a je tak vhodný k rozlišení regionálních změn v sympatické inervaci. Je tak možné identifikovat místa s běžně nezobrazenými strukturálními změnami (s pomocí echokardiografie, CMR apod.), ale být i nápomocní v odhalení potenciálně arytmogenních oblastí. Je obecně známo, že pacienti s diabetes mellitus (DM) mají často diabetickou autonomní neuropatii, která zvyšuje jejich morbiditu a mortalitu. U diabetiků byla prokázána signifikantní redukce vychytávání MIBG, tedy s největší pravděpodobností na základě autonomní dysfunkce, a u diabetiků s něhou ischemií byla přítomna difúzní abnormalita vychytávání MIBG, což také souvisí se sympatickou denervací a poruchou vnímání bolesti.³¹ Existují práce, které naznačují, že MIBG scintigrafie by mohla být užitečná pro predikci srdečních příhod a dlouhodobé mortality u pacientů s DM.³² Výhodou může být, že porucha akumulace MIBG je přítomna již v raných stádiích diabetické neuropatie.³³ Máme tedy k dispozici publikace, které se věnují zobrazování autonomní dysfunkce v oblasti srdečního selhání,²¹ taktéž existují práce, které naznačují, že MIBG scintigrafie by mohla být užitečná pro predikci srdečních příhod a dlouhodobé mortality u pacientů s DM,³² ale doposud nemáme práce, které by zkoumaly poruchu sympatické inervace u pacientů s idiopatickými KES. Zde jsme předložili sadu kazuistik z oblasti idiopatických KES, kde doposud žádná publikace souvislost se sympatickou inervací nezkoumala, a tuto možnost plánujeme dále rozvést a zařadit více pacientů.

Závěr

U části pacientů s normálním srdcem a četnými monomorfními KES je pomocí vyšetření SPECT s aplikací MIBG zjištěna porucha adrenergní inervace myokardu levé komory korelující s lokalizací arytmie dle elektrofyziologického vyšetření. Klinický význam je třeba ověřit v navazující studii.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Financování

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Nové trendy v diagnostice a managementu srdečních onemocnění“ (MUNI/A/1410/2022) podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2023 a v rámci interního grantu podpořeného Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Při tvorbě publikace byly dodržovány všechny etické aspekty vědecké práce.

Informovaný souhlas

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s vyšetřením.

Literatura

- Vijgen J, Hill P, Biblo LA, Carlson MD. Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to right ventricular outflow tract ventricular tachycardia: improvement of left ventricular systolic function after radiofrequency catheter ablation of the arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:445–450.
- Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation* 2005;112:1092–1097.
- Tajrishi FZ, Asgardoost MH, Hosseinpour AS, et al. Predictors of Left Ventricular Ejection Fraction Improvement after Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with PVC-Induced Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Curr Cardiol Rev* 2020;16:315–325.
- Lee AKY, Deyell MW. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2016;31:1–10.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Developed by the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.
- Fesas A, Giannoula E, Vrachimis A, et al. Cardiac Autonomic Nervous System and Ventricular Arrhythmias: The Role of Radionuclide Molecular Imaging. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) 2021;11:1273.
- Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, Chin MC. Acute and chronic effects of transient myocardial ischemia on sympathetic nerve activity, density, and norepinephrine content. *Cardiovasc Res* 1995;30:270–280.
- Elizari MV, Levi R, Acunzo RS, et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: A different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007;4:359–365.
- Yokokawa M, Siontis KC, Kim HM, et al. Value of cardiac magnetic resonance imaging and programmed ventricular stimulation in patients with frequent premature ventricular complexes undergoing radiofrequency ablation. *Heart Rhythm* 2017;14:1695–1701.
- Steinbeck G, Andresen D, Bach P, et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987–992.
- Aquaro GD, Pingitore A, Strata E, et al. Cardiac magnetic resonance predicts outcome in patients with premature ventricular complexes of left bundle branch block morphology. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1235–1243.
- Nucifora G, Muser D, Masci PG, et al. Prevalence and prognostic value of concealed structural abnormalities in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias of left versus right ventricular origin: a magnetic resonance imaging study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:456–462.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.
- Jamali HK, Waqar F, Gerson MC. Cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol* 2017;24:1558–1570.
- Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, et al. 123 I-MIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:131–140.
- Zhou Y, Zhou W, Folks RD, et al. I-123 MIBG and Tc-99m myocardial SPECT imaging to predict inducibility of ventricular arrhythmia on electrophysiology testing: a retrospective analysis. *J Nucl Cardiol* 2014;21:913–920.
- Raffel DM, Wieland DM. Development of MIBG as a cardiac innervation imaging agent. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:111–116.
- Verrier RL, Antzelevich C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:2–11.
- Haider N, Baliga RR, Chandrashekar Y, Narula J. Adrenergic excess, hNET1 down-regulation, and compromised MIBG uptake in heart failure poverty in the presence of plenty. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:71–75.
- Hattori N, Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart. What have we learned clinically? *Eur J Nucl Med* 2000;27:1–6.
- Kiuchi MG, Nolde JM, Villacorta H, et al. New Approaches in the Management of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure – Targeting the Sympathetic Nervous System. *Int J Mol Sci* 2019;20:2430.
- Koca H, Kucukosmanoglu M, Icen YK, et al. A new approach to radiofrequency catheter ablation of premature ventricular contractions: The diurnal variation index. *J Electrocardiol* 2020;59:106–111.
- Capulzini L, Brugada P, Brugada R. Arrhythmia and Right Heart Disease: From Genetic Basis to Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:963–983.
- Könemann H, Ellermann C, Zeppenfeld K, Eckardt L. Management of Ventricular Arrhythmias Worldwide: Comparison of the Latest ESC, AHA/ACC/HRS, and CCS/CHRS Guidelines. *JACC Clin Electrophysiol* 2023;9:715–728.
- Hayashi H, Fujiki A, Tani M, et al. Role of Sympathovagal Balance in the Initiation of Idiopathic Ventricular Tachycardia Originating from Right Ventricular Outflow Tract. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2371–2377.
- Volders PGA. Novel insights into the role of the sympathetic nervous system in cardiac arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2010;7:1900–1906.
- Yu Q, Wang J, Dai M, et al. Night-Time Premature Ventricular Complex Positively Correlates With Cardiac Sympathetic Activity in Patients Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation. *Heart Lung Circ* 2020;29:1152–1163.
- Gargiulo P, Acampa W, Asile G, et al. 123I-MIBG imaging in heart failure: impact of comorbidities on cardiac sympathetic innervation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:813–824.
- Verschure DO, De Groot JR, Mirzaei S, et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy is associated with freedom of appropriate ICD therapy in stable chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2017;248:403–408.
- De Vincentis G, Frantellizzi V, Fedele F, et al. Role of cardiac 123I-MIBG imaging in predicting arrhythmic events in stable chronic heart failure patients with an ICD. *J Nucl Cardiol* 2019;26:1188–1196.
- Langer A, Freeman MR, Josse RG, et al. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: Assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:610–618.
- Nagamachi S, Fujita S, Nishii R, et al. Prognostic value of cardiac I-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nucl Cardiol* 2006;13:34–42.
- Hattori N, Tamaki N, Hayashi T, et al. Regional abnormality of iodine-123-MIBG in diabetic hearts. *J Nucl Med* 1996;37:1985–1990.

Ischemická choroba dolních končetin v současnosti

(Peripheral artery disease of the legs – the current state)

Jiří Spáčil, Jaroslava Svobodová

Cévní ordinace, Spamed, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 17. 9. 2023
Přijat: 1. 10. 2023
Dostupný online: 22. 1. 2024

Klíčová slova:
Amputace
Ateroskleróza
Ischemická choroba dolních
končetin
Klaudikace

Keywords:
Amputation
Atherosclerosis
Claudication
Peripheral artery disease of the legs

SOUHRN

Cíl: Ischemická choroba srdeční se v průběhu času mění. Není známo, jak se změnila ischemická choroba dolních končetin.

Metodika, soubor: Z dokumentace naší ordinace jsme vybrali nemocné s ischemickou chorobou dolních končetin. Nemocní byli vyšetřeni klinicky, duplexní sonografií a byl změřen krevní tlak nad kotníky a vyjádřen jako index kotník-paže (ABI). Při dalších kontrolách jsme sledovali vývoj klinického stavu. Za zhoršení jsme považovali zhoršení intermitentních klaudikací anebo vznik kritické končetinové ischemie. Naše nálezy jsme porovnali s výsledky prací dřívějších i nyníjších.

Výsledky: Do souboru jsme zařadili 406 nemocných, ženy tvořily 38,7 %. U všech nemocných byla příčinou ateroskleróza. Průměrný věk činil 69,5 roku (rozmezí 40–90), 75 % mělo hypertenzní nemoc, 33 % diabetes mellitus, 53,5 % kouřilo. Revaskularizace v anamnéze udávalo 14 % nemocných. Intermitentní klaudikace udávalo 63 %. Déle než jeden rok, v průměru 5,6 roku, jsme sledovali 189 nemocných. Měli podobný věk a rizikové faktory jako celý soubor. Ke klinickému zhoršení došlo u 15,9 % pacientů. Claudikace se zhoršily u 13,2 %, kritická ischemie vznikla u 5,3 % a amputace u 1,06 %. Revaskularizace byly provedeny u 28 % nemocných. Z celého souboru zemřelo 144 pacientů, z toho 43,7 z kardiovaskulárních příčin a 27,1 na nádorová onemocnění.

Závěr: Ischemická choroba dolních končetin postihuje stále starší osoby a přibývá žen. Mají vyšší výskyt rizikových faktorů aterosklerózy než nemocní s ischemickou chorobou srdeční. Díky současné péči, jistě ne optimální, je průběh onemocnění mírnější než před 50 lety. U našich pacientů se klaudikace zhoršovaly méně často a klesl počet amputací. Podíl kardiovaskulárních chorob na úmrtí pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin se snížil.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Objective: Coronary artery disease changes over time. It is unknown how the peripheral artery disease of the legs has changed.

Methods, the group: We used the medical records of our office to select patients with peripheral artery disease of the legs. The patients underwent clinical assessments including duplex sonography, and their blood pressure at the ankle was measured and expressed as ABI index. Further development of the clinical condition was then followed at subsequent visits. Worsening was defined as worsening of intermittent claudication and/or development of critical limb ischemia. We compared our findings to the results of previous as well as current studies.

Results: The group comprised 406 patients including 38.7% females. Atherosclerosis was the cause of the disease in all patients. Mean age was 69.5 years (range 40–90); 75% patients had hypertension, 33% had diabetes mellitus, and 53.5% were smokers. History of revascularization was reported by 14% patients. Intermittent claudication was reported by 63% patients. We followed 189 patients for more than 1 year, 5.6 years on average. Their age and risk factors were similar to those of the entire group. Clinical worsening was experienced by 15.9% patients. Claudication worsened in 13.2% patients, critical ischemia occurred in 5.3% and amputation in 1.06%. Revascularization was performed in 28% patients. One hundred forty-four patients of the entire group died; of these, 43.7 died from cardiovascular causes and 27.1 of cancer.

Conclusion: Peripheral artery disease of the legs affects persons of higher age compared to previous times and the proportion of women has increased. The patients show a higher rate of risk factors of atherosclerosis compared to those with coronary artery disease. Thanks to the current care, although certainly not optimal, the course of the disease is less severe than 50 years ago. In our patients, claudication worsening was observed less commonly and the rate of amputations decreased. The number of deaths attributable to cardiovascular diseases in patients with peripheral artery disease of the legs has decreased.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jiří Spáčil, CSc., Lehárova 8, 143 00 Praha 4, e-mail: drjirispacil@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.075

Úvod

Kardiovaskulární choroby se v průběhu doby mění. Týká se to i onemocnění periferních tepen. U nás je nyní zcela vzácná trombangiitis obliterans (Buergerova choroba) a mění se i ischemická choroba způsobená aterosklerózou. V roce 1934 B. Prusík, zakladatel angiologie u nás, napsal, že všeobecně jest dysbasie sklerotická onemocnění časté, zřídka vážně probíhající.¹ Allen v roce 1955 uvádí, že ve Spojených státech amerických 50 % nemocných s klaudikacemi zemře do tří let.² Další autor uvádí, že 85 % nemocných zemře na komplikace aterosklerózy. Riziko amputací během pěti let je 7 %.³ Všeobecně se uznává vyšší výskyt a těžší průběh ischemické choroby dolních končetin u diabetiků. Před 50 lety napsali J. Linhart a spol. ze II. interní výzkumné základny IKEM Klinikou studii o intermitentní klaudikaci.⁴ Některé práce v dalších letech ukazovaly, že se mění klinický obraz nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin⁵⁻⁸ a nyní snad k lepšímu, a proto jsme analyzovali naše nemocné z posledních let.

Soubor nemocných a metodika

Z dokumentace naší cévní ambulance jsme vybrali 406 nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK). Diagnóza byla stanovena z anamnézy a klinického vyšetření a ze sníženého indexu kotník-paže (poměr systolického distálního tlaku k systolickému tlaku na paži) (ABI) pod 0,9.^{5,6} Tlak na horní a dolní končetině byl měřen pletysmografickou metodou (přístroj Fukuda Denshi VaSera 1500). Použili jsme vyšší hodnotu z měření na paži a nižší z měření nad kotníky. U pacientů po revaskularizaci jsme použili ABI z více poškozené končetiny. U pacientů po amputaci končetiny ve stehně jsme měřili tlak na druhé končetině. Výjimečně jsme měřili tlak nad kotníky pomocí dopplerovské metody. U všech nemocných jsme provedli duplexní sonografii s barevným kódovým toku krve (přístroj Philips EnVisor, později Mindray DC8, lineární sonda o frekvenci 12–3 MHz). Hypertenzní nemoc, hyperlipidemii a diabetes mellitus jsme stanovili téměř vždy podle anamnézy a podle léčby. Nehodnotili jsme úspěšnost této léčby. Za kuřáky jsme považovali i ty, kteří přestali kouřit v posledních pěti letech. Ischemickou

chorobu dolních končetin jsme léčili podle současných znalostí a i podle přání pacientů. Průběh choroby jsme hodnotili u 189 pacientů, kteří byli v naší péči jeden rok a více let. Příčiny úmrtí a datum úmrtí nám sdělil Úřad zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS), Praha 2.

Výsledky

Soubor našich pacientů ukazuje tabulka 1. Data vycházejí z údajů z prvního vyšetření u nás nebo z údajů z prvního roku sledování. Pro srovnání jsou uvedeny některé údaje z práce Linharta o intermitentní klaudikaci z roku 1973⁴ a Staňka o rizikových faktorech nemocných s akutním koronárním syndromem,⁹ údaje o rizikových faktorech nemocných, kteří prodělali akutní koronární syndrom před šesti měsíci¹⁰ a z epidemiologické studie MONICA.¹¹

Naš soubor pacientů s ICHDK je o 18 let starší než soubor pacientů z doby před 50 lety a výrazně stoupl počet žen a pacientů s diabetem. V našem souboru s ICHDK mají pacienti vyšší věk a nižší index tělesné hmotnosti (BMI) a je častější kuřáctví a arteriální hypertenze než v uvedených souborech s ischemickou chorobou srdeční a v epidemiologické studii.

Naši pacienti uváděli v anamnéze srdeční choroby v 29,5 %. Jednalo se převážně o ischemickou chorobu srdeční a arytmie. Centrální mozkovou příhodu prodělalo 9,4 % pacientů. Revaskularizace a. carotis byla provedena u 4,1 % pacientů. Chronickou žilní chorobu na dolních končetinách (varixy) mělo 23,9 % pacientů. Poruchu pohybového ústrojí (klouby, páteř) uvedlo 32,6 % pacientů, zejména vyššího věku. Perkutánní transluminální angioplastiku prodělalo 8,6 % a rekonstrukční cévní operaci 5,4 % pacientů. Někteří pacienti podstoupili oba výkony. Amputace byla provedena u 2,5 % pacientů v předchozím období.

Při prvním vyšetření byl krevní tlak systolický 158 mm Hg (rozmezí 110–233 mm Hg) a diastolický 87 mm Hg (rozmezí 63–131 mm Hg). Je zřejmé, že hypertenze nebyla dostatečně kontrolována. Intermitentní klaudikace (převážně lýtkové) mělo 63,1 % pacientů. Naši pacienti uváděli klaudikační vzdálenost v průměru 266 m (rozmezí 10–1 000 m). Klidové ischemické bolesti mělo 4,4 % nemocných. Kožní defekt nebo gangrénu neměl nikdo. Postižení jen jedné dolní končetiny mělo 39 % pacientů.

Tabulka 1 – Složení souboru a rizikové faktory

	Náš soubor	Linhart ⁴	Staněk ⁹	EUROASPIRE ¹⁰	MONICA ¹¹
Počet	406	392	243	372	271
Ženy (%)	38,7	5,4	23,8	17	42,1
Věk (roky); SD nebo rozmezí	69,5; 40–90	51,2 ± 9,8	62,7; 61–65	62 ± 7	62,8; 61–65
BMI	27,1		28,7	29,5	30
Kuřáci (%)	53,5		46,7	22	24,4
Hypertenze (%)	75,3		63,6	40	66,7
Hyperlipoproteinemie (%)	53,5			40	
Diabetes mellitus (%)	33,1	11,6	23,6	48	21,4

BMI – index tělesné hmotnosti; SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 2 – Pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin, kteří byli sledováni déle než jeden rok

	Sledovaní pacienti	Pacienti, kteří se zhoršili
Počet	189 (46 % celého souboru)	28 (14,8 % sledovaných)
Věk (roky); rozmezí	67,8; 40–90	66,7; 52–89
Ženy (%)	39,2	42,9
Anamnéza: PTA (%)	10,1	17,9
Operace (%)	4,8	7,1
Amputace (%)	2,6	3,6
Klaudikace, výskyt (%); klaudikační vzdálenost (m)	69,3; 287,1	64,2; 368,9
Kritická ischemie (%)	3,2	0
Doba sledování (roky); rozmezí	5,6; 1–28	8,2; 1–28
Zhoršení klaudikací (%)	13,2	82,1
Kritická ischemie (%)	5,3	32,1
Amputace (%)	1,06	10,7
Klinické zhoršení (%)	15,9	28
Dg. CT arteriografie (%)	11,1	21,4
PTA (%)	25,4	32,1
Revaskularizační operace	10,1	14,3
ABI	0,64	0,52
Doporučená revaskularizace (%)	11,1	32,1

ABI – poměr krevního tlaku nad kotníky k systolickému tlaku na paži; dg. CT arteriografie – vyšetření, které nevedlo k revaskularizaci; PTA – perkutánní transluminální angioplastika.

Před 50 lety⁴ klaudikace byly přítomné u 84 %, gangréna u 3,5 % a jednostranné postižení u 45 % pacientů. Pacienti se nyní dostali na cévní vyšetření ve vyšším věku, avšak v lepším klinickém stavu. Průměrný ABI byl v našem souboru 0,65 (rozmezí 0–1,2). Ojedinelé hodnoty nad 0,9 byly u pacientů po revaskularizaci. Před 50 lety se ABI v běžné praxi nepoužíval, a proto nemáme srovnání. Příčinou ICHDK byla u všech pacientů ateroskleróza, u některých pacientů s fibrilací síní nebylo možné vyloučit spoluúčast periferní embolizace. Maximum změn bylo zaznamenáno u 90 % pacientů v proximálních tepnách (pánevních, stehenních a podkolenních tepnách), u 16,5 % v distálních nebo v obou oblastech. Po vstupním vyšetření byla doporučena konzervativní terapie u 77,1 % nemocných. CT arteriografie byla doporučena u 22,9 %.

Dále rozebíráme nemocné, kteří u nás byli sledováni a léčeni déle než jeden rok. Základní sledované parametry byly velmi podobné jako v celém souboru nemocných, a proto je neuvádíme. Podobně podskupina pacientů, která se zhoršila během naší péče. Klinický stav a ABI hodnotíme na více postižené končetině nebo na druhé končetině po amputaci. Hodnotíme poslední vyšetření u nás. Za zhoršení stavu pokládáme údaj o zhoršení klaudikační vzdálenosti anebo vznik kritické končetinové ischemie a prodělanou amputaci. Tyto údaje se překrývaly. Nehodnotíme účinnost revaskularizací (tabulka 2).

Z výsledků vyplývá, že průběh ICHDK u našich pacientů, sledovaných v průměru 5,6 roku, byl příznivější, než uvádějí dřívější studie. Z původně jednostranného postižení

dolních končetin u 39 % pacientů klesl během sledování počet na 23 %. Claudikace se zhoršily jen u 13,2 % nemocných. U 6 % pacientů se klaudikace objevily až během sledování. Krevní tlak systolický i diastolický klesl v průměru jen o 5 mm Hg. Index kotník-paže klesl jen z 0,652 na 0,641. Na tomto malém poklesu se podílí to, že jsme i po úspěšné revaskularizaci použili hodnotu z postiženější končetiny. Kritická ischemie vznikla jen u 5,3 % a k amputaci došlo jen u dvou nemocných, to je u 1,06 %. Jeden 59letý pacient s diabetes mellitus a renální insuficiencí, již po amputaci ve stehně pak prodělal amputaci druhé končetiny také ve stehně. Další 74letý pacient s fibrilací síní prodělal revaskularizační operaci a potom amputaci dvou prstů. Mezi revaskularizačními výkony dominují katetriizační metody. U některých pacientů byly výkony kombinovány a opakovány. Skupina pacientů, jejichž klinický stav se během osmiletého sledování zhoršil (tabulka 2), nebyla starší, měla v anamnéze více revaskularizací i amputací. Překvapivě udávali delší klaudikační vzdálenost. Podle očekávání měla nižší ABI. Během sledování u nich byly CT angiografie a revaskularizace častěji indikovány a provedeny. Je zřejmé, že tito pacienti měli „agresivnější“ aterosklerózu.

U 390 pacientů jsme získali údaje o datu a příčině úmrtí. Do třetího čtvrtletí roku 2022 zemřelo 145 osob. Průměrná doba od prvního vyšetření u nás do úmrtí dosahovala 6,1 roku. Na kardiovaskulární choroby zemřelo 44,14 % nemocných a 27,59 % na nádorová onemocnění.

Diskuse

Je pravděpodobné, že vývoj ICHDK je obdobný jako vývoj ischemické choroby srdeční. Po maximálním výskytu a mortalitě ve druhé polovině 20. století je nyní situace příznivější. Oproti situaci před 60 a 50 lety^{3,4} se nyní dostávají pacienti na vyšetření v cévní (interní) ambulanci ve zřetelně vyšším věku, je větší podíl žen a častěji mají diabetes mellitus a nepřicházejí s gangrénou. Vyšší věk pacientů s ICHDK je dán prodlužováním věku a snížením úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin.^{10,11} Výskyt rizikových faktorů je vyšší než u nemocných s ischemickou chorobou srdeční.^{9,10} U pacientů s ICHDK je více kuřáků, hypertenze není dostatečně léčena a o kvalitě léčby hyperlipoproteinemie a diabetu nemáme dostatečné informace. Je zřejmé, že se péči o rizikové faktory u nemocných s ICHDK věnuje menší pozornost než nemocným s ischemickou chorobou srdeční. Složení našeho souboru odpovídá jiným pracím.¹² Oproti nám v Německu pacienti s ICHDK trpějí častěji diabetes mellitus, obezitou a méně kouří.¹³ Nižší podíl pacientů s klaudikacemi v našem souboru je dán použitím měření ABI k diagnostice ICHDK, které nám odhalí asymptomatické pacienty a pacienty s potížemi jiného původu. A také ve vyšším věku je pohyblivost nemocných ovlivněna různými faktory a klaudikace se nemusí projevit. Subjektivní hodnocení klaudikační vzdálenosti je nepřesné. Hodnotili jsme proto jen zhoršení klaudikací. Při delším než pětiletém sledování jsme zhoršení pozorovali jen u 13 %. Linhart⁴ pozoroval zhoršení klaudikací po 3,5 letech asi u poloviny nemocných. Klinické zhoršení (zhoršení klaudikací anebo kritická ischemie a amputace) jsme pozorovali u 15,6 % nemocných. Známý konsenzus TASC II⁵ uváděl zhoršení klinického stavu po pěti letech u 20–30 %. Polonsky¹⁴ uvádí, že 25 % pacientů s klaudikacemi se zhorší a u 11 % vznikne kritická ischemie. K amputacím došlo v našem souboru u 1,0 % nemocných. Juergens¹⁵ v roce 1980 uvádí, že za pět let podstoupí amputaci 7 % nemocných. V našem souboru sledovaných pacientů bylo jednostranné postižení dolních končetin u 39 % nemocných a za 5,6 roku kleslo o 41 %. Výskyt jednostranného postižení je o něco nižší než uváděl Linhart. Před 50 lety bylo jednostranné postižení zaznamenáno u 45 % a po šesti letech kleslo o polovinu. Vzhledem k vyššímu stáří našich pacientů je i tento náález příznivý. Průběh onemocnění je v posledních dekádách příznivější, než uvádějí četné minulé studie a souhrnné články.^{5–7} Podílejí se na tom zlepšená konzervativní léčba a diagnostika a také jistě revaskularizační výkony u pacientů s kritickou končetinovou ischemií. Z našeho souboru si však nedovolíme tyto výkony hodnotit.

Měřítkem úspěšnosti komplexní léčby ICHDK je výskyt netraumatických amputací. Podle řady prací dochází k poklesu amputací, zejména amputací ve stehně.^{16,17} Dochází k vzestupu amputací prstů a v oblasti nohy. V Belgii¹⁸ popsali pokles amputací ve stehně jen u diabetiků. V USA v nemocnicích pro veterány¹⁹ naopak pozorovali vzestup počtu amputací. V Německu v nemocnicích stoupl v letech 2005 až 2015 absolutní počet amputací, avšak po adjustaci vykazují pokles u mužů o 2,6 % a u žen o 25 %.²⁰ U nás dosud pokles absolutního počtu amputací nebyl prokázán, ačkoli počty revaskularizačních výkonů odpovídají jiným zemím.^{20,21}

Již uvedená práce Boyda³ z roku 1962 uvádí, že 84 % nemocných s ICHDK zemře na KVO. Známý konsenzus TASC II z roku 2007⁵ uvádí, že příčinou úmrtí pacientů s ICHDK jsou v 75 % kardiovaskulární choroby. V našem souboru představovala KVO příčinu úmrtí jen u 44 %. To se blíží celé populaci. Podle Zdravotnické ročenky ČR 2019 (ÚZIS) zemřelo na KVO u nás 42,5 % osob. Nižší podíl KVO na mortalitě uvádějí i jiné novější práce.^{7,23,24} Je zřejmé, že se prognóza nemocných s ICHDK zlepšila ve srovnání se stavem ke konci minulého století. Klesá riziko úmrtí na kardiovaskulární choroby a zůstává nebo i snad stoupá riziko ztráty končetiny.²⁵

Význam chorob způsobených aterosklerózou, včetně ICHDK, v rozvojových zemích stále stoupá. V Evropě zůstává stále vysoký přes pokles rizikových faktorů v populaci a zlepšující se péči, na nedobré situaci se podílí stárnutí populace a vzestup výskytu obezity a diabetes mellitus.²⁶

Práce je věnována vzpomínce na MUDr. Jiřího Linhart, DrSc., a doc. MUDr. Ivo Přerovského, DrSc., vynikající angiologu IKEM v Praze, kteří se narodili před 100 lety. Docent Přerovský byl redaktorem *Cor et Vasa*.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že v článku Ischemická choroba dolních končetin v současnosti nejsou ve střetu zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že léčení pacientů probíhalo podle doporučených postupů a na náklady zdravotních pojišťoven.

Informovaný souhlas

Péče o naše pacienty probíhá s jejich souhlasem, výsledky zpracování jsou zcela anonymní.

Poděkování

Většina CT arteriografií byla provedena na Radiodiagnostické klinice Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze 2 a většina endovaskulárních revaskularizací na II. interní klinice VFN. Ústav zdravotnických informací a statistiky Praha poskytl údaje o datu úmrtí a příčině úmrtí našich pacientů.

Literatura

1. Prusík B. Choroby srdce a cév. In: Pelnář J. Pathologie a terapie nemocí vnitřních. Praha: Bursík a Kohout, 1934.
2. Allen E, Barker NW, Hines EA. Peripheral vascular disease. Philadelphia: W.B. Saunders Comp., 1955.
3. Boyd AM. Obstruction of the lower limb arteries. The natural course of arteriosclerosis of the lower extremities. *Proc R Soc Med* 1962;55:591–599.
4. Linhart J, Dejdár R, Přerovský I. Klinická studie o intermitentní klaudikaci. *Čas Lék čes* 1973;112:1485–1489.
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl 5): S5–S67.
6. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN. Lower extremity peripheral artery disease. Contemporary epidemiology, management gaps, and future directions. *Circulation* 2021;144:e171–e191.

7. Rantner B, Kollerits B, Pohlhammer J, et al. The fate of patients with intermittent claudication in the 21st century revisited – results from the CAVASIC study. *Sci Rep* 2017;8:45833.
8. Walter N, Volker A, Rupp M. Lower limb amputation rates in Germany. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:101.
9. Staněk V, Gebauerová M, Piřha J, et al. The risk profile of patients with acute coronary syndrome treated at IKEM between 2006 and 2013. *Cor Vasa* 2017;59:e119–e127.
10. Rosolová H, Nussbaumerová B, Mayer O, et al. Success and failure of cardiovascular disease prevention in Czech Republic over the past 30 years, Czech part of the EUROASPIRE I–IV surveys. *Physiol Res* 2017;66(Suppl. 1):S77–S84.
11. Cířková R, řkodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA a Czech post-MONICA. *Atherosclerosis* 2010;211:676–681.
12. Nayak P, Guralnik JM, Polonsky TS, et al. Association of six-minute walk distance with subsequent lower extremity events in peripheral artery disease. *Vascular Medicine* 2020;25:319–327.
13. Bauersachs R, Zeymer U, Briere JB. Burden of coronary artery disease and peripheral artery disease: A literature review. *Cardiovasc Therap* 2019;2019:8295054.
14. Polonsky TS, McDermott MM. Lower extremity peripheral artery disease without chronic limb-threatening ischemia: A review. *JAMA* 2021;325:2188–2198.
15. Juergens JL, Spittell JA, Fairbairn JF. *Peripheral vascular diseases*. Philadelphia: WB Saunders comp., 1980.
16. Nowygrod R, Egorova N, Greco G, et al. Trends, complications, and mortality in peripheral vascular surgery. *J Vasc Surg* 2006;43:205–216.
17. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and risk of amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral artery disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biology* 2020;40:1808–1817.
18. Claessen H, Avalosse H, Guillaume J, et al. Decreasing rates of major lower-extremity amputation in people with diabetes but not in those without: a nationwide study in Belgium. *Diabetologia* 2018;61:1966–1977.
19. Cai M, Xie Y, Bowe B, et al. Temporal trends in incidence rates of lower extremity amputation and associated risk factors among patients using Veterans health administration services from 2008 to 2018. *JAMA Netw Open* 2012;4:e2033953.
20. Spoden M, Nimptsch U, Mansky T. Amputation rates of the lower limb amputation level – observational study using German national hospital discharge data from 2005 to 2015. *BMC Health Serv Res* 2019;19:8.
21. Spáčil J, Táborský J. Klesá počet amputací dolních končetin? *Rozhl Chir* 2008;87:531–535.
22. Piřhová P, Honěk P, Dušek L, et al. Incidence amputací u pacientů s diabetes mellitus v České republice v letech 2010–2014. *Vnitr Lek* 2015;61(11 Suppl 3):3521–3524.
23. Matsushita K, Gao Y, Sang Y, et al. Comparative mortality according to peripheral artery disease and coronary heart disease/stroke in the United States. *Atherosclerosis* 2022;354:57–62.
24. Haelst van STW, Koopman C, Ruijter den HM, et al. Cardiovascular and all-cause mortality in patients with intermittent claudication and critical limb ischemia. *Br J Surg* 2018;105:252–261.
25. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: A meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:395–403.
26. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS educational paper. *Int Angiology* 2018;37:327–334.

Plicní embolie na Tábořsku – revidované ženevské skóre a další prediktory jejího nálezu na CT angiografii

(Pulmonary embolism in the Tábor region – revised Geneva score and other predictors of PE on CT pulmonary angiogram)

Jiří Adámek, Jan Kuchař

Interní oddělení II, Nemocnice Tábor a.s., Tábor, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 10. 2023

Přepřacován: 14. 12. 2023

Přijat: 26. 12. 2023

Dostupný online: 24. 1. 2024

Klíčová slova:

Incidence plicní embolie

Plicní embolie

Revidované ženevské skóre

SOUHRN

Cíl: Analýza dat ze souboru nemocných vyšetřených pro klinické podezření na plicní embolii (PE) pomocí CT angiografie plicnice (CTPA) v Nemocnici Tábor za jeden rok od března 2019 do února 2020. Zhodnocení užitečnosti revidovaného ženevského skóre (RGS) v tomto souboru.

Metodika: Retrospektivní analýza souboru dat všech pacientů, u nichž byla v období od března 2019 do února 2020 na Radiologickém oddělení Nemocnice Tábor provedena CTPA pro klinické podezření na PE. Byla vypočtena hodnota RGS a byla srovnána se známými výsledky CTPA. Dále byly analyzovány další klinické a laboratorní parametry a jejich užitečnost v predikci výskytu plicní embolie na CTPA.

Výsledky: Celkem bylo do souboru zařazeno 584 konsekutivních pacientů, z nichž 3 byli vyřazeni pro chybějící údaje. PE byla zjištěna u 132 (22,60 %) pacientů (71 mužů, 53,8 %); odpovídá při počtu obyvatel 102 451 v roce 2019¹ incidenci necelých 129/100 000. Nízká pravděpodobnost přítomnosti PE dle RGS byla vypočtena u 37,2 % pacientů, střední u 62,5 %, vysoká u 0,3 % nemocných. Nejčastějším symptomem, pro který pacient vyhledal lékařskou pomoc, byla dušnost (342; 58 %). RGS dosahovalo v tomto souboru plochy pod křivkou (AUC) 0,64. V multivariační analýze byly prediktory výskytu plicní embolie na CTPA v daném souboru hodnota ženevského skóre (poměr šancí [OR] 1,27 za bod, $p < 0,001$) a D-dimerů (OR 1,19 za $\mu\text{g/L}$, $p < 0,001$), dále mužské pohlaví (OR 1,99, $p = 0,031$) a jako negativní prediktor ischemické choroby srdeční (ICHS) v anamnéze (OR 0,31, $p = 0,027$). Ani kombinovaný model vytvořený z klinických a paraklinických proměnných nestačí, aby nahradil provedení CTPA (AUC 0,78).

Závěr: Incidence PE v našem souboru je na horní hranici běžně udávané a současně potvrzuje trend narůstající incidence PE v čase. Užitečnost RGS v populaci, kde je již rozhodnuto provést CTPA, je poměrně nízká a ani společně s hodnotou D-dimerů nestačí k nahrazení CTPA.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Aim: Analysis of the data of patients investigated in the Tábor Hospital for suspected pulmonary embolism with CT pulmonary angiogram (CTPA) in one year from March 2019 until February 2020. Evaluation of the usefulness of the Revised Geneva Score (RGS) in this group.

Methods: Retrospective analysis of the data of all patients who underwent CTPA for suspected pulmonary embolism in the Department of Radiology in Tábor Hospital from March 2019 until February 2020. RGS value was calculated and compared with known CTPA results. Other clinical and laboratory parameters and their usefulness in prediction of pulmonary embolism diagnosis on CTPA were evaluated.

Results: Total 584 consecutive patients were analysed. Three patients were excluded due to missing data. Pulmonary embolism was diagnosed in 132 (22.6%) patients (71 men, 53.8%); given the population of the Tábor region 102 451 inhabitants it means that the pulmonary embolism incidence is almost 129/100 000. Low probability of pulmonary embolism according to RGS was estimated in 37.2% patients, intermediate probability in 62.5%, high probability in 0.3%. The most frequent symptom was dyspnea (342 patients; 58%). The AUC of RGS in this cohort was 0.64. In a multivariate analysis, the predictors of pulmonary embolism on CTPA were RGS (OR 1.27 for one point, $p < 0,001$) and D-dimers (OR 1.19 for $\mu\text{g/L}$, $p < 0,001$), masculine sex (OR 1.99, $p = 0,031$). History of ischemic heart disease was a negative predictor (OR 0.31, $p = 0,027$). Even the combined model is insufficient to replace CTPA (AUC 0.78).

Conclusion: Our cohort shows higher than usually reported incidence of pulmonary embolism. It confirms the trend of increasing pulmonary embolism incidence. The usefulness of RGS in patients already indicated to CTPA is relatively low. Even a combined model with RGS and other predictors including D-dimers is insufficient to replace CTPA in such patients.

Keywords:

Pulmonary embolism

Pulmonary embolism incidence

Revised Geneva score

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jiří Adámek, Interní oddělení II, Nemocnice Tábor a.s., Kapitána Jaroše 2000, 390 03 Tábor, Česká republika,

e-mail: adamek.jiri@centrum.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.098

Úvod

Plicní embolie je spolu s hlubokou žilní trombózou (dohromady jako tromboembolická nemoc) řazena na třetí místo nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění hned za nemocí koronárních tepen a ikty.² Incidence tromboembolické nemoci je udávána v intervalu 100–200 na 100 000 obyvatel.³ Četnost samotné PE je v literatuře udávána jako 50–100/100 000. Mortalita neléčené (nepoznané) plicní embolie může být až 30 %, léčené 8 %.² V rámci diferenciální diagnostiky k odhadu předtestové pravděpodobnosti přítomnosti PE u hemodynamicky stabilních pacientů doporučuje Česká kardiologická společnost užití validovaných kritérií (např. stanovení hodnoty RGS, Wellsova skóre či algoritmu YEARS) a stanovení hodnoty D-dimerů.³ Cílem této práce je definovat skupinu pacientů z okresu Tábor, kteří byli vyšetřeni pro podezření na PE pomocí CT angiografie, a dále zhodnocení smyslnosti využití RGS v tomto souboru.

Metodika

Výběr pacientů zařazených do studie probíhal formou retrospektivní analýzy. Byly vyhledány všechny CTPA v období od března 2019 do února 2020 provedené na Radiologickém oddělení Nemocnice Tábor bez zřetele na specializaci lékaře indikujícího vyšetření. Klinické a anamnestické informace byly vyhledávány primárně v elektronické podobě ze záznamů v nemocničním informačním systému, při její absenci pak přímo fyzicky z chorobopisu v archivu nemocnice. Z následující analýzy byly vyřazeny tři případy, u nichž chyběly údaje nutné k vypočtení ženevského skóre. Jako laboratorní hodnota byla vybrána vždy ta, která byla dokumentována jako první při ambulantním vyšetření či první za hospitalizace či jako ta nejbližší dokumentované změně zdravotního stavu během hospitalizace. Hodnota srdečního troponinu T byla stanovena pomocí Roche Troponin T high sensitive assay (hraniční hodnota > 14 ng/l). Hodnota D-dimerů (DD) byla vyšetřena pomocí Siemens INNOVANCE (hraniční hodnota > 0,5 mg/l FEU). Na základě získaných informací pak byla vypočítána hodnota RGS. Data byla zpracovávána v anonymizované podobě. Vliv hodnot natriuretických peptidů v rámci rizikové stratifikace pacientů nebyl v našem souboru hodnocen, jelikož tyto hodnoty nebyly standardně odebírány.

Vzhledem ke skutečnosti, že prakticky všech pacientů v této skupině bylo indikováno provedení CTPA buď na základě pozitivní hodnoty DD, či bez ní jen na základě klinického obrazu, není možné z daného souboru zhodnotit pozitivní a negativní prediktivní hodnoty RGS v klinickém kontextu, ve kterém je jejich použití doporučeno.

Statistické zpracování

Statistická analýza byla provedena pomocí programu R-project verze 4.2.2. U spojitých proměnných je udán průměr, medián a směrodatná odchylka; srovnání skupin je provedeno pomocí t-testu; u diskrétních proměnných je udán počet případů a procenta, srovnání je provedeno pomocí chí-kvadrát testu a Fisherova exaktního testu. Prediktory PE byly hodnoceny pomocí logistické regre-

se; opakovaná měření (v případě výskytu více vyšetření u téhož pacienta) vzhledem k velmi malému počtu těchto případů (celkem 11) nebyla při statistickém zpracování zohledňována. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. Ke konstrukci modelu pro multivariační analýzu byla použita Akaikeho informačního kritéria a Holmova korekce vícenásobného testování.

Výsledky

Charakteristika souboru

Základní charakteristiku souboru definují tabulky 1 a 2. Soubor čítá 584 případů, z nichž byli tři pacienti vyřazeni pro chybějící údaje. Bylo diagnostikováno 132 (22,6 %) PE (muži 71; 53,8 %; ženy 61; 46,2 %), což při spádové oblasti 102 541 obyvatel¹ odpovídá incidenci necelých 129/100 000. Příznaky pacientů shrnuje tabulka 3.

Revidované ženevské skóre

Průměrná hodnota RGS 3,924 (medián 4, SD 2,31), při potvrzené PE 4,864 (medián 5, SD 2,49), při nepotvrzené PE 3,648 (medián 4, SD 2,18).

Podle RGS bylo ve skupině nízkého rizika (0–3 b.) 216 pacientů (37 %), z nich 35 (16 %) mělo plicní embolii; ve skupině středního rizika (4–10 b.) 363 pacientů (63 %), z nichž 95 (26 %) mělo plicní embolii; ve skupině vysokého rizika (> 10 b.) 2 pacienti, z nichž oba měli plicní embolii.

Specifita, senzitivita, pozitivní a negativní prediktivní hodnoty revidovaného ženevského skóre jsou uvedeny v tabulce 4.

Predikce výskytu plicní embolie na CTPA

Hlavními prediktory výskytu plicní embolie v dané populaci při univariační analýze byly: hodnota ženevského skóre (OR 1,27 za 1 bod, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,16–1,39, $p < 0,0001$) a D-dimerů (OR 1,19 za $\mu\text{g/l}$, 95% CI 1,13–1,26, $p < 0,0001$). Dalšími prediktory byly výška (OR 1,02 za 1 cm, 95% CI 1,00–1,04, $p < 0,029$), saturace periferní krve kyslíkem (SpO_2) (OR 0,96 za 1 %, 95% CI 0,92–0,98, $p = 0,015$), tepová frekvence (OR za 1/min 1,01, 95% CI 1,00–1,02, $p = 0,028$), hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) (OR 1,005 za mg/l , 95% CI 1,00–1,02, $p = 0,011$), pohlaví (OR 1,67 pro mužské pohlaví, 95% CI 1,13–2,46, $p = 0,01$), anamnéza tromboembolické nemoci (OR 2,44, 95% CI 1,49–3,50, $p < 0,001$); negativními prediktory naopak byly anamnéza ICHS (OR 0,38, 95% CI 0,19–0,69, $p < 0,01$) a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) (0,44, 95% CI 0,21–0,85, $p = 0,022$) a přítomnost kolapsu jako příznaku (OR 0,43, 95% CI 0,21–0,81, $p = 0,013$). Multivariační analýza byla provedena na 441 pacientech; byly do ní zařazeny prediktory, které byly považovány za klinicky relevantní (pohlaví, RGS, saturace krve kyslíkem, systolický krevní tlak, index tělesné hmotnosti, anamnéza ICHS, CHOPN, onkologického onemocnění, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a dyslipidemie, srdečního selhání; příznaky dušnost, bolest na hrudi a kolaps, laboratorní hodnoty kreatininu a D-dimerů); hodnoty CRP a troponinu byly vyřazeny pro množství chybějících dat (v souboru nebyla hodnota CRP systematicky zaznamenávána a odběr troponinu není vždy u plicní embolie indikován).

Tabulka 1 – Fyziologické parametry, laboratorní hodnoty pacientů v souboru, vypočtené hodnoty RGS												
	Všichni pacienti			Pacienti s plicní embolií			Pacienti bez plicní embolie			Bez PE	p-hodnota (t-test)	Počet
	Průměr	SD	Medián	Průměr (PE)	SD (PE)	Medián (PE)	Průměr (bez PE)	SD (bez PE)				
Věk	68,695	15,410	71,868	67,401	16,233	70,648	69,075	15,157	71,994	0,292	581	
Hmotnost (kg)	84,372	18,857	82,000	87,144	17,382	85,500	83,556	19,212	81,000	0,043	580	
Výška (cm)	168,160	10,647	168,000	169,962	10,341	170,000	167,629	10,689	168,000	0,025	580	
BMI (kg/m ²)	29,824	6,161	28,953	30,158	5,481	29,036	29,726	6,351	28,906	0,444	580	
Systolický krevní tlak (mm Hg)	143,271	25,314	140,000	140,561	22,645	139,500	144,072	26,020	142,000	0,132	579	
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	83,301	14,485	81,000	85,136	14,714	85,000	82,758	14,389	80,000	0,103	579	
Srdeční frekvence (/min)	84,611	19,944	80,000	88,008	21,287	85,000	83,612	19,444	80,000	0,035	581	
Periferní saturace O ₂ (%)	95,186	5,245	97,000	94,066	5,820	95,000	95,497	5,038	97,000	0,023	488	
CRP (mg/l)	29,560	50,229	7,850	42,248	53,362	16,800	26,084	48,852	6,200	0,013	400	
Kreatinin (μmol/l)	90,426	30,135	83,000	88,917	24,256	82,500	90,871	31,670	83,000	0,451	580	
D-dimery (mg/l)	3,299	4,514	1,800	6,072	6,682	3,800	2,562	3,380	1,485	0,000	519	
Revidované ženevské skóre	3,924	2,312	4,000	4,864	2,492	5,000	3,648	2,184	4,000	0,000	581	

PE – plicní embolie, RGS – revidované ženevské skóre (bodová hodnota).

Tabulka 2 – Komorbidity pacientů v souboru													
	Všichni pacienti			Pacienti s plicní embolií			Pacienti bez plicní embolie			Poměr šancí	p-hodnota (chi-kvadrát test)	p-hodnota (Fisherův test)	
	Ano	Ano (%)	Ne (%)	Ano	Ano (%)	Ne (%)	Ano	Ano (%)	Ne (%)				
Arteriální hypertenze	381	65,6	200	34,4	79	59,8	53	40,2	302	67,3	147	32,7	0,12
Dyslipidemie	149	25,6	432	74,4	28	21,2	104	78,8	121	26,9	328	73,1	0,21
Diabetes mellitus	137	23,6	444	76,4	23	17,4	109	82,6	114	25,4	335	74,6	0,06
Hormonální antikoncepce	16	2,8	565	97,2	6	4,5	126	95,5	10	2,2	439	97,8	0,22
ICHS	105	18,1	475	81,9	12	9,1	120	90,9	93	20,8	355	79,2	0,00
CHOPN	80	13,8	501	86,2	10	7,6	122	92,4	70	15,6	379	84,4	0,02
Srdeční selhání	49	8,4	532	91,6	8	6,1	124	93,9	41	9,1	408	90,9	0,37
Onkologické onemocnění	74	12,7	507	87,3	17	12,9	115	87,1	57	12,7	392	87,3	1,00
Aktivní onkologické onemocnění	17	2,9	564	97,1	3	2,3	129	97,7	14	3,1	435	96,9	0,77
Anamnéza PE či HŽT	87	15,0	494	85,0	33	25,0	99	75,0	54	12,0	395	88,0	0,00
Operace/fraktura končetiny v posledním měsíci	26	4,5	555	95,5	9	6,8	123	93,2	17	3,8	432	96,2	0,15

HŽT – hluboká žilní trombóza; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHS – ischemická choroba srdeční; PE – plicní embolie.

Tabulka 3 – Symptomatologie pacientů v souboru

	Všichni pacienti				Pacienti s plicní embolií				Pacienti bez plicní embolie				OR	p-hodnota (chi-kvadrát test)	p-hodnota (Fisherův test)
	Ano	Ano (%)	Ne	Ne (%)	Ano	Ano (%)	Ne	Ne (%)	Ano	Ano (%)	Ne	Ne (%)			
Bolest na hrudi	204	35,1	377	64,9	43	32,6	89	67,4	161	35,9	288	64,1	0,86	0,55	0,53
Dušnost	340	58,5	241	41,5	86	65,2	46	34,8	254	56,6	195	43,4	1,44	0,10	0,09
Kolaps	89	15,3	492	84,7	11	8,3	121	91,7	78	17,4	371	82,6	0,43	0,02	0,01
Palpitace	13	2,2	568	97,8	5	3,8	127	96,2	8	1,8	441	98,2	2,17	0,30	0,18
Vertigo	1	0,2	580	99,8	0	0,0	132	100,0	1	0,2	448	99,8	NA	1,00	1,00
Hemoptýza	7	1,2	574	98,8	2	1,5	130	98,5	5	1,1	444	98,9	1,37	1,00	0,66
Bolest břicha	3	0,5	578	99,5	1	0,8	131	99,2	2	0,4	447	99,6	1,71	1,00	0,54
Kašel	1	0,2	580	99,8	1	0,8	131	99,2	0	0,0	449	100,0	NA	0,51	0,23
Jiné	22	3,8	559	96,2	5	3,8	127	96,2	17	3,8	432	96,2	1,00	1,00	1,00

NA – neuvedeno; OR – poměr šancí.

Tabulka 4 – Výpovědní hodnoty výše revidovaného ženevského skóre

RGS (hraniční hodnota)	Senzitivita	Specifická	Pozitivní prediktivní hodnota	Negativní prediktivní hodnota
1	0,97	0,06	0,23	0,88
2	0,86	0,27	0,26	0,87
3	0,83	0,30	0,26	0,85
4	0,73	0,40	0,27	0,84
5	0,57	0,65	0,32	0,84
6	0,42	0,78	0,36	0,82
7	0,23	0,94	0,52	0,81
8	0,12	0,97	0,57	0,79
9	0,08	0,98	0,56	0,78
10	0,03	0,99	0,57	0,78
11	0,02	1,00	1,00	0,78
12	0,01	1,00	1,00	0,77

RGS – revidované ženevské skóre (bodová hodnota).

Pro tvorbu multivariačního modelu bylo použito Akaikeho informační kritérium, čímž byl získán model zahrnující kovarianty: D-dimery, RGS, anamnéza ICHS a CHOPN, kolaps a mužské pohlaví; signifikantně vyšly tyto kovarianty: hodnota D-dimerů (OR 1,19 za $\mu\text{g/l}$, $p < 0,001$), RGS (OR 1,27 za jednotku, $p < 0,001$), mužské pohlaví (OR 1,99, $p = 0,031$) a jako negativní prediktor ICHS v anamnéze (OR 0,31, $p = 0,027$). Prediktivní síla takto vytvořeného modelu ovšem není dostatečná, aby nahradila provedení CT (AUC 0,78).

Diskuse

Incidence PE v našem souboru vychází vyšší jak ve srovnání s českými soubory,^{4,5} tak ve srovnání s velkým zahraničním souborem.⁶

Možnou příčinou tohoto nálezu je odlišná metodika (analýza všech CT angiografií bez ohledu na odbornost vyšetřujícího lékaře). Pravděpodobně jde také o projev trendu nárůstu incidence PE, který je dobře dokumentován i v zahraniční literatuře.⁷

Ovlivnění nastupující pandemií covidu-19 je možné, byť první případy byly v České republice potvrzeny testováním 1. 3. 2020; nicméně incidence PE v našem souboru v únoru 2020 nebyla oproti předchozím měsícům signifikantně navýšena (7 PE; průměr 11, směrodatná odchylka [SD] 3,11; medián 12).

Naše studie měla dále za cíl retrospektivně zhodnotit výtěžnost RGS a dalších parametrů v situaci, kdy již ošetřující lékař rozhodl o provedení CTPA. Tato situace byla zkoumána četnými studiemi, které konzistentně dokazují, že záchyt plicní embolie s využitím CTPA je obecně poměrně nízký (v naší práci 22,6 %, v jiných studiích srovnatelný);^{8–10} v některých pracích je záchyt PE na CT ještě nižší,¹¹ až < 10 %, ¹² což může být dáno nízkým užíváním klinických skóre¹⁰ a malou frekvencí odběru D-dimerů^{12,13} či nevyčkááním na jejich výsledek.¹⁴

Diagnostická užitečnost revidovaného ženevského skóre závisí silně na kontextu, v němž je použito. V málo selektovaných souborech dosahuje AUC i přes 0,7;¹¹ v selektované populaci, kde je již rozhodnuto provést CTPA, je výrazně nižší,⁸ prakticky neužitečné s AUC kolem 0,5. V našem souboru je AUC ženevského skóre mezi těmito dvěma hranicemi (0,64).

Ve snaze zvýšit záchyt PE na CT angiografii, a omezit tak počet zbytečných negativních CTPA byly zkoušeny edukace,¹² elektronické rozhodovací pomůcky¹⁵ či EKG^{16,17} nebo kombinované rozhodovací nástroje vytvořené pomocí strojového učení,^{8,18} případně generovaného pomocí poloautomatického zpracování zdravotnických dat.⁹ Výsledky metod strojového učení jsou v daném klinickém kontextu lepší než RGS (v práci Silvy, 2023 – model derivovaný metodou strojového učení z EKG, klinických a laboratorních parametrů AUC 0,75 se 100% senzitivitou vs. kombinace RGS a DD s AUC 0,51). Zdá se, že v daném klinickém kontextu by metody strojového učení mohly vést k významnému zvýšení efektivity diagnostiky.

Limitem práce je její retrospektivní uspořádání. Z etických důvodů nebylo možno zhodnotit užitečnost RGS v populaci, kde je dle platných doporučení indikováno (hemodynamicky stabilní pacienti s podezřením na plicní embolii ještě před rozhodnutím, zda provést zobrazovací metodu).

Závěr

Naše práce ukazuje ve shodě s jinými studiemi nárůst incidence plicní embolie. Záchytnost plicní embolie na prováděných CT angiografiích je malá. Revidované ženevské skóre může částečně zpřesnit odhad pravděpodobnosti nálezů plicní embolie na CT, ale nemůže provedení CT nahradit.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že ve vztahu k tématu nemají střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

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

Informovaný souhlas

Nebyl vyžadován, neboť šlo o retrospektivní, neinterventní studii.

Literatura

1. Vybrané ukazatele za okres Tábor v letech 2000–2020. <https://www.czso.cz/documents/11256/34995529/CZ0317.pdf/3dbc4eaa-eacf-4ee7-8718-2887991762cb?version=1.104>. Navštíveno: 23. 1. 2024.
2. Bělohávek J, Dytrch V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013;18:129–138.
3. Rokyta R, Hutýra M, Jansa P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2020;62:154–182.
4. Kodým M. Soubor pacientů s plicní embolií v Nemocnici Písek. *Cor Vasa*. 2019;61:15–19.
5. Kuchař J, Král R, Jansa P. Plicní embolie v Nemocnici Tábor: charakteristika souboru a výskyt plicní hypertenze v dlouhodobém sledování. *Cor Vasa* 2022;64:595–599.
6. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522–529.
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
8. Valente Silva B, Marques J, Nobre Menezes M, et al. Artificial intelligence-based diagnosis of acute pulmonary embolism: Development of a machine learning model using 12-lead electrocardiogram. *Rev Port Cardiol* 2023 Jul;42:643–651.
9. Somani SS, Honarvar H, Narula S, et al. Development of a machine learning model using electrocardiogram signals to improve acute pulmonary embolism screening. *Eur Heart J Digit Health* 2021;3:56–66.
10. Láinez-Ramos-Bossini AJ, Moreno-Suárez S, Pérez-García MC, et al. Acute pulmonary embolism: appropriateness of emergency department management according to clinical guidelines. *Radiologia (Engl Ed)* 2022;64:291–299.
11. Kharawala A, Seo J, Barzallo D, et al. Assessment of the Utilization of Validated Diagnostic Predictive Tools and D-Dimer in the Evaluation of Pulmonary Embolism: A Single-Center Retrospective Cohort Study from a Public Hospital in New York City. *J Clin Med* 2023;12:3629.
12. Booker MT, Johnson JO. Optimizing CT Pulmonary Angiogram Utilization in a Community Emergency Department: A Pre- and Postintervention Study. *J Am Coll Radiol* 2017;14:65–71.
13. Molaei S, Ghanaati H, Safavi E, et al. Computed Tomography Pulmonary Angiography for Evaluation of Patients With Suspected Pulmonary Embolism: Use or Overuse. *Iran J Radiol* 2015;12:e22383.
14. Abolfotouh MA, Almadani K, Al Rowaily MA. Diagnostic Accuracy of D-Dimer Testing and the Revised Geneva Score in the Prediction of Pulmonary Embolism. *Int J Gen Med* 2020;13:1537–1543.
15. Bledsoe JR, Kelly C, Stevens SM, et al. Electronic pulmonary embolism clinical decision support and effect on yield of computerized tomographic pulmonary angiography: ePE-A pragmatic prospective cohort study. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2021;2:e12488.
16. Vereckei A, Simon A, Szénási G, et al. Usefulness of a Novel Electrocardiographic Score to Estimate the Pre-Test Probability of Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2020;130:143–151.
17. Su XF, Fan N, Yang XM, et al. A Novel Electrocardiography Model for the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:825561.
18. Banerjee I, Sofela M, Yang J, et al. Development and Performance of the Pulmonary Embolism Result Forecast Model (PERFORM) for Computed Tomography Clinical Decision Support. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198719.



YLPIO®

TELMISARTAN 80 mg / INDAPAMID 2,5 mg

unikátní fixní dvojkombinace



NOVINKA OD 01/24



Zkrácené informace o léčivém přípravku **Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety**: **Složení**: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace**: Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace**: Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími diuretika je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky**: **Související s telmisartanem**: Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. **Související s indapamidem**: Hypokalemie, únava, závratě, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce**: Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny**: Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost**: Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (> 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současné léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počáteční léčbě a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. **Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu**: Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění**: Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofií kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmu nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Nattremii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí zachvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorioidální eufuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání**: Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchovávání**: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení**: 30 nebo 100 tablet po 80 mg (telmisartanum) / 2,5 mg (indapamidum). **Datum revize textu**: 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci**: PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

0112012787

PRO.MED.CS Praha a.s.

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

35 years
CARE & INNOVATION

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Compliance of patients with atrial fibrillation using new oral anticoagulants – results survey

Petra Búřilová^{a,b,c}, Jiří Búřil^d, Michal Haršány^d, Kamila Dufková^a,
Marta Šenkyříková^a, Dana Dolanová^{a,c}, Miloš Táborský^e, Andrea Pokorná^{a,c}

^a Department of Health Sciences, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, the Czech Republic

^b Department of Public Health, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, the Czech Republic

^c Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague, the Czech Republic

^d 1st Department of Neurology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, the Czech Republic

^e Olomouc University Hospital, Olomouc, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 12. 2023

Accepted: 15. 12. 2023

Available online: 22. 1. 2024

Klíčová slova:

Cévní mozková příhoda

Compliance

Fibrilace síní

Nová perorální antikoagulantia

Riziko

SOUHRN

Úvod: U pacientů s fibrilací síní užívajících nová perorální antikoagulantia (NOAC) je nezbytné kontinuální užívání léků. Vyšší věk a polymorbidita mohou ovlivnit compliance související s antikoagulační léčbou.

Metody: Observační kohortová studie (STROBE) hodnotila compliance pacientů s vybranými kardiovaskulárními diagnózami a dalšími komorbiditami, kteří dostávali NOAC a ambulantní péči na specializovaných klinikách v České republice, v dotazníkovém průzkumu v období od dubna do května 2023.

Výsledky: Pacienti splňující kritéria studie byli osloveni ošetřujícím lékařem k zařazení do studie (4 kardiologické a 1 neurologická ambulance). Studie se zúčastnilo celkem 274 pacientů (146 žen, 128 mužů) s hlavní diagnózou fibrilace síní a alespoň jednou potvrzenou vedlejší diagnózou srdečního infarktu, mozkového infarktu, tranzitorní ischemické ataky (TIA), obezity, arteriální hypertenze nebo diabetes mellitus. Statistická analýza potvrdila, že pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody nebo TIA měli vyšší počet pravidelných kontrolních návštěv (jednou za tři měsíce) ($p = 0,002492$). Analýza dat dále prokázala, že pacienti, kteří byli léčeni kratší dobu, měli tendenci k častějším pravidelným kontrolním návštěvám (délka léčby do 3 měsíců/průměrná kontrola 1,7krát; 3–5 měsíců/0,9krát; 6–12 měsíců/0,7krát). U jednoho pacienta (55 let) s paroxysmální fibrilací síní a diagnózou TIA, který deklaroval nepravidelnost užívání NOAC po dobu 3–5 měsíců léčby, byla zjištěna recidiva TIA.

Závěr: Ve sledovaném souboru byla zjištěna vysoká zátěž dalšími komorbiditami spolu s nedostatečnou deklarací pravidelnosti užívání medikace NOAC a z toho plynoucích rizik. Vzhledem k narůstajícímu počtu předepsaných NOAC je nezbytná vhodná edukace pacientů, zejména u starších pacientů s vysokým rizikem cévní mozkové příhody.

ABSTRACT

Introduction: Continuous medication use is essential for patients with atrial fibrillation using new oral anticoagulants. Older age and polymorbidity may affect compliance related to the anticoagulation therapy.

Methods: An observational cohort study (STROBE) assessed patients' compliance with selected cardiovascular diagnoses and other comorbidities who received NOAC and outpatient care in specialized clinics in the Czech Republic in the questionnaire survey between April and May 2023.

Results: Patients meeting the study criteria were approached by the treating physician for inclusion (4 cardiology and 1 neurology clinic). A total of 274 patients (146 women, 128 men) with a primary diagnosis of atrial fibrillation and at least one confirmed secondary diagnosis of heart attack, cerebral infarction, transient cerebral ischemic attack (TIA), obesity, arterial hypertension, or diabetes mellitus participated. Statistical analysis confirmed that patients with a history of stroke or TIA had a higher number of regular follow-up visits (once every three months) ($p = 0.002492$). Furthermore, data analysis demonstrated that patients who had been on treatment for a shorter time tended to have more frequent regular follow-up visits (treatment duration up to 3 months/average check-ups 1.7 times; 3–5 months/0.9 times; 6–12 months/0.7 times). In one patient (55 years) with paroxysmal atrial fibrillation and a diagnosis of TIA, who declared irregularity of NOAC use for 3–5 months of treatment, a relapse of TIA was identified.

Conclusion: A high burden of additional comorbidities was identified in the observed sample, along with the inadequate declaration of the regularity of NOAC medication use and the resulting risks. Appropriate patient education is essential, especially among older patients at a high risk of stroke, considering the increasing prescription rates.

Keywords:

Atrial fibrillation

Compliance

New oral anticoagulants

Risk

Stroke

Address: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, Department of Cardiology, Olomouc University Hospital, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, the Czech Republic, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.095

Introduction

Arrhythmias can be one of the underlying causes of cardiovascular diseases, which can lead to cardiomyopathies and systemic embolism.¹ The incidence and prevalence of most cardiovascular diseases increase with age, and it has been confirmed that cardiovascular diseases are a leading cause of death worldwide.² Sudden cardiac death accounts for 15–20% of adult deaths.² Approximately 20–30% of patients with ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA) were confirmed to have atrial fibrillation before the onset of the disease. The other 70–80% of patients are diagnosed with atrial fibrillation after cardiac monitoring.^{3–5} Atrial fibrillation is the most common arrhythmia with a 1–2% prevalence, and its incidence increases with age.⁶

In the clinical guidelines for the treatment of atrial fibrillation (AF), new oral anticoagulants (NOACs) are globally recommended. Studies have demonstrated their high efficacy in long-term use for the prevention of recurrent ischemic events in individuals with stroke (associated with AF) and a lower risk of major bleeding.^{7–11} While the term “direct oral anticoagulants” (DOACs) is commonly used to refer to this class of medications, the abbreviation NOAC is still utilized nationally in the Czech Republic.¹² One advantage of using NOACs is eliminating the need for laboratory monitoring compared to vitamin K antagonists (VKA), along with removing drug-food interactions. Following the recommendations of the Czech Society of Cardiology in the Czech Republic, the prescription of NOACs has been expanded in clinical practice.¹³

Comprehensive care is crucial for patients diagnosed with atrial fibrillation, with the first step being the treatment and prevention of thromboembolic complications. This involves assessing the risk of thromboembolism and bleeding complications using scoring systems, followed by the selection of anticoagulation therapy.¹⁴ During the course of treatment, the patient's symptoms are monitored, and a long-term outpatient follow-up is conducted

to minimize additional cardiovascular risks. The treatment choice must be individualized for each patient, and the patient's tolerance should be regularly monitored. A vital component of treatment is providing sufficient education and promoting patient's compliance.

Methods

An observational cohort study was conducted to assess the compliance of patients with selected atrial fibrillation and other comorbidities (Table 1) receiving NOACs and outpatient care in specialized clinics. The patients meeting the inclusion criteria were approached directly by the treating physician from the selected specialized clinics (4 cardiology clinics and 1 neurology clinic) to participate in the study. The STROBE checklist guidelines for reporting observational (cohort) studies were used.

The research tool

Information from the respondents was obtained using a non-standardized questionnaire, which included items of demographic nature and items defining the settings of NOACs therapy and patient compliance (see Table 2). Completing the questionnaire required a time commitment of up to 10 minutes. The treating physician handed the questionnaire to the patient during a regular visit to the selected specialized clinic and labelled it with an assigned identification number. If needed, the questionnaire could be deanonymised by the treating physician of the respective clinic, and any missing information could be supplemented directly from the documentation.

Data collection

The questionnaire data collection was conducted from 17th April to 31st May 2023 by providing the questionnaire form to the patients by their treating physicians after meeting the inclusion and exclusion criteria in selected cardiology and neurology clinics. No follow-up assessments were conducted as part of the study.

Table 1 – Research criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Age >18 years	Age <18 years
Primary (main) diagnosis (according to ICD-10): I48.0 – Paroxysmal atrial fibrillation I48.1 – Persistent atrial fibrillation I48.2 – Chronic atrial fibrillation	Patients without diagnosed cardiovascular and endocrinological diseases
At least one secondary diagnosis (according to ICD-10): I10 – Essential (primary) hypertension E10, E11 – Diabetes mellitus (type 1 or type 2) E66 ^a – Obesity I21.0 ^a – Heart attack I64 – Cerebral infarction G45.9 – Transient cerebral ischemic attack	Therapy with NOACs in the period after 10/2022
NOACs therapy: – first group – factor Xa inhibitors (rivarobaxan, apixaban, edoxaban), – second group – thrombin inhibitors (dabigatran)	Disagreement to participate in research
Therapy NOACs from at least 10/2022	
Consent to participate in research	

Table 2 – Areas/batteries of items in the questionnaire

Sociodemographic data about the patient
Age (years)
Sex (M/W/not applicable)
Educational attainment (primary school, high school, university)
Occupation (student, working, retired, disabled)
Duration of atrial fibrillation (years since diagnosis)
Specification of primary (main) diagnosis – I48.0, I48.1, I48.2
Specification of secondary diagnosis – I10, E10, E11, E66*, I21.0*, I64, G45.9
Specific items for the use of NOACs
Frequency of check-ups in specialist outpatient clinic (cardiology, neurology)
Type of NOAC (rivarobaxan, apixaban, edoxaban, dabigatran)
Duration of treatment with NOAC (interval)
Consistency of use of NOAC (interval)

Data analysis

Data analysis involved conducting a descriptive analysis followed by statistical verification. Linear regression models and correlations, including Pearson's product-moment correlation, were used to test the hypotheses at a significance level of 0.05.

Data availability statement

The data supporting this study's findings are available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethical approach and data protection

All steps followed the relevant guidelines and regulations of the Declaration of Helsinki (DoH-Oct. 2008). The collected data were used solely for research purposes in the field of public health. They were neither disclosed nor utilized by any other institutions or for alternative objectives. The obtained data were processed and analyzed anonymously, adhering to the applicable law, specifically Act No. 110/2019 Coll. on the Protection of Personal Data in Information Systems, as amended. Ethical approval for the study was granted by the Ethics Committee blinded for review.

Ethical aspects – informed consent

Participation in the questionnaire study was entirely voluntary, and by completing the questionnaire, the patient provided an informed consent to participate in the research.

Results

A total of 5 outpatient clinics participated in the study, including 4 cardiology clinics and 1 neurology clinic, which provided care for both cardiology and neurology patients. The study approached 305 patients who met the inclusion and exclusion criteria, out of which 274 patients (146 women; 53%, 128 men; 47%) agreed to participate. The average age of the respondents in the study sample

was 69.2 years, ranging from 39 to 91 years. The largest representation of respondents was in the age category of 66–75 years ($N = 141$, 51.5%). Among other characteristics, the highest level of education attained was assessed. The majority of respondents reported having completed secondary education with higher education ($N = 139$; 50.7%), and in terms of occupation, the largest group consisted of retirees ($N = 188$; 68.6%). A summary evaluation of the sociodemographic characteristics is presented in Table 3.

Characteristics

The majority of respondents had been diagnosed with a cardiac rhythm disorder less than five years ago ($N = 132$, 48.2%). In comparison, 110 respondents (40.1%) had been identified within 5 to 10 years, and only 32 (11.7%) reported more than 10 years of follow-up for their cardiac rhythm disorder. The diagnosis I48.0 was reported in 199 cases (72.6%), I48.1 in 60 cases (21.9%), and I48.2 in 15 cases (5.5%). Other comorbidities were assessed to determine the burden of additional health conditions. Among the respondents, 66.1% had two or more additional comorbidities. In the study sample, the highest number of patients had a history of stroke ($N = 135$), with 18 of them having experienced recurrent events and simultaneously being diagnosed with obesity, arterial hypertension, and diabetes mellitus.

Management of NOAC therapy

The study monitored the frequency of follow-up visits based on the type of NOAC therapy. Out of the total participants, 84 patients (30.6%) visited the clinic every three months, while 163 patients (59.5%) had biannual visits. A smaller proportion of patients (27, 9.9%) had less than one visit annually. Among the different anticoagulant therapies, dabigatran was the most commonly prescribed medication (61.6%), followed by rivaroxaban (24.5%) and apixaban (13.9%). None of the patients in the study sample were prescribed edoxaban. Regarding the duration of NOAC use, 3.6% of patients reported using it for less than three months, 32.9% for 3–5 months, 49.3% for 6 months to 1 year, 9.5% for 2–4 years, and 4.7% for more than five years.

The frequency of regular follow-up visits was statistically analyzed concerning age, education, comorbidities, type of NOAC, and treatment duration. All the determinants were analyzed in the comprehensive model which was statistically significant, with a p -value of $<2.2e-16$ and a coefficient of determination of $p = 0.6672$. Testing confirmed that the patients with a history of stroke or TIA had a higher number of regular follow-up visits (once every three months) ($p = 0.002492$). Furthermore, data analysis demonstrated that patients who had been on treatment for a shorter time tended to have more frequent regular follow-up visits (p for the duration of NOAC use less than three months $p = 1.6969$, for 3–5 months $p = 0.8602$ and for 6 months to 1 year $p = 0.7187$). Patients with a NOAC treatment duration of up to 3 months generally attend check-ups 1.7 times, patients with a treatment duration of 3–5 attend check-ups on average 0.9 times, and patients with a treatment duration of 6–12 attend check-ups on average 0.7 times.

Table 3 – Sociodemographic characteristics

Characteristics	Total N/%	Mean	Min	Max
Gender				
Female	146/53.3%	70	39	91
Male	128/46.7%	68.4	49	89
Age				
40 years and younger	1/0.4%	39	39	39
41–55 years	17/6.2%	53.2	49	55
56–65 years	59/21.5%	62.6	56	65
66–75 years	141/51.5%	69.8	66	75
76 and older	56/20.4%	80.2	76	91
Level of education				
Primary education	12/4.8%	73.6	63	90
Secondary education	30/11.0%	70.3	49	91
Higher education (college)	139/50.7%	68	49	87
Bachelor's degree (EQF 6)	34/12.4%	72.1	61	82
Master's degree (EQF 7)	59/21.1%	69.1	39	89
Employment				
Student	0/0%	0	0	0
Employed	70/25.5%	64	39	82
Retirement pension	188/68.6%	71.7	62	91
Invalidity pension	15/5.5%	64.1	49	82
Unemployed	1/0.4%	60	60	60
Total	274/100%	69.2	39	91

Adherence to NOAC therapy

The adherence to NOAC therapy was investigated in the observed cohort, with only 75.9% of the participants reporting regular use of NOAC as prescribed by their attending physician. Approximately 21.7% responded “rather yes”, while 2.9% responded “rather no” or “no”. The correlations presented in Table 4 demonstrate a negative association when patients use NOACs for a period of 3–5 months. This suggests that if patients take the medication within the time frame of 3–5 months from the initiation of NOAC therapy, their adherence is less frequent. Similarly, if NOACs are used less frequently, and the treatment duration is 3–5 months, the direction of causality in the correlation is unknown. Among patients treated with NOACs for 6–12 months, the highest proportion indicated regular use of NOACs.

Among patients using NOACs, no statistically significant correlation was observed between the use of any specific medication within the NOAC group (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) and regular adherence to NOAC therapy. However, a statistically weak but significant correlation was identified between the regular use of NOACs and respondents who had experienced a myocardial infarction ($p = -0.1475506$) or a stroke ($p = 0.1665899$).

Discussion

Based on the conducted study, it was possible to identify the basic treatment characteristics among patients using NOACs and verify their compliance. A total of 274 respondents from five participating institutions (outpatient healthcare providers) were included in the study, where demographic characteristics were collected along with specifications of NOAC medication. Comparing the duration of atrial fibrillation with the duration of NOAC therapy, it was found that 100% of respondents using NOACs within the 0–6 months range had no prior history of anticoagulant therapy. Statistically, it was confirmed that the frequency of follow-up visits was higher at neurology clinics for patients with a history of stroke and TIA. A retrospective review of the care provided by the participating clinics revealed that among 24 patients who visited the clinic three times a year, changes in clinical condition were the reason for their visits. However, no adverse effects related to NOAC medication or changes in medication settings were identified in any patient in the observed cohort.

Regarding regular use of NOACs, the highest compliance was statistically confirmed in patients treated for 6–12 months ($p = 0.1795627$) following myocardial infarction or stroke. One patient (55 years old, master's degree,

employed) with paroxysmal atrial fibrillation (ICD-10 code I48.0) and concurrent TIA (ICD-10 code G45.9) without other comorbidities, who was treated for a period of 3–5 months, declared irregularity in NOAC (rivaroxaban) usage. During the follow-up, a TIA recurrence was confirmed in this patient, necessitating hospitalization. Studies focusing on NOACs demonstrate an effective reduction in the risk of stroke. However, continuous medication adherence is crucial due to the rapid decline in anticoagulant activity when doses are missed.^{15–17}

In the observed sample, predominantly older patients with atrial fibrillation were identified (average age 69.2 years), with additional comorbidities increasing cardiovascular risk (such as arterial hypertension, obesity, and diabetes mellitus). Advanced age and polymorbidity can affect compliance and adherence to anticoagulant therapy. Studies have demonstrated improved quality of life among patients who switched to NOAC therapy compared to previous anticoagulant regimens.¹⁸ However, for chronic prophylactic treatment, adherence is essential, and inconsistent NOAC use can lead to complications.¹⁹ Although NOACs do not require laboratory monitoring, patient education and adherence monitoring are necessary. Due to the increasing incidence of atrial fibrillation associated with age, stroke prevention is of great importance. After the introduction of NOACs into routine practice, the number of prescriptions issued to older individuals has increased. However, oral anticoagulation is still underutilized, with up to 30% of high-risk stroke patients not receiving adequate treatment.²⁰

In line with the implementation of the presented questionnaire survey, the attending physician approached approximately 20 respondents involved in the study to obtain additional information related to the use of NOAC medication. Studies analyzing the cost-effectiveness of NOACs compared to VKA treatment at the national level in the Czech Republic have found greater benefits in terms of overall survival, improved quality of life, prevention of cardiovascular events, and increased prescription rates of NOACs.¹²

Implications for practice

The results of our study provide information on the compliance of the observed cohort of patients with atrial fibrillation using NOACs in a pilot study in the Czech Republic, which has not been available so far. A high burden of additional comorbidities was identified in the observed sample, along with the inadequate declaration of regularity in NOAC usage and the resulting risks. Sufficient patient education is essential, especially among older patients at a high risk of stroke, considering the increasing prescription rates.

Conclusion

Currently, the Czech Society of Cardiology is preparing recommendations for general practitioners to optimize the management of NOAC therapy, as well as lay recommendations for knowledge transfer to support evidence-based

decision-making in healthcare at the national level in the Czech Republic.

Authors' contributions

PB, JB, AP, KD, MŠ, MH, DD, MT – study conception and design; PB, JB, KD – data collection; PB, JB, MD, MŠ, AP – data analysis and interpretation; PB, JB – drafting of the article; PB, JB, AP, KD, MŠ, MH, DD, MT – critical revision of the article; PB, JB, AP, KD, MŠ, MH, DD, MT – final approval of the version to be published.

Acknowledgements

None declared.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding

This work was carried out at Masaryk University within the project “A Comprehensive Approach to the Assessment of the Quality of Nursing Care” number MUNI/A/1560/2023, supported by the special purpose support for specific university research provided by the Ministry of Education in 2024.

Ethical statement

Ethical approval for the study was granted by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Masaryk University, under ID number 11/2023.

Data availability

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on a reasonable request.

References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:e1–e88.
2. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved?. *Integr Pharm Res Pract* 2019;8:1–11.
3. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:1887–1906.
4. Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE, et al. Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence. *Neurology* 2018;90:e924–e931.
5. Sposato LA, Chaturvedi S, Hsieh CY, et al. Atrial Fibrillation Detected After Stroke and Transient Ischemic Attack: A Novel Clinical Concept Challenging Current Views. *Stroke* 2022;53:e94–e103.
6. Marzec LN, Wang J, Shah ND, et al. Influence of Direct Oral Anticoagulants on Rates of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2475–2484.
7. Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2023;388:2411–2421.
8. Ko D, Lin KJ, Bessette LG, et al. Trends in Use of Oral Anticoagulants in Older Adults With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation, 2010–2020. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2242964.
9. Kupó P, Szakács Z, Solymár M, et al. Direct Anticoagulants and Risk of Myocardial Infarction, a Multiple Treatment Network Meta-Analysis. *Angiology* 2020;71:27–37.

10. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018;7:55–61.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962.
12. Táborský M, Tomek A, Čihák R, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line NOAC prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cor Vasa* 2019;61:e354–e369.
13. Fiala M, Haman L, Čihák R. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2021;63:135–161.
14. Pokorney SD, Bloom D, Granger CB, et al. Exploring patient-provider decision-making for use of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: Results of the INFORM-AF study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:280–288.
15. Holthuis E, Smits E, Spentzouris G, et al. Increased Risk of Stroke Due to Non-adherence and Non-persistence with Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Real-World Analyses Using a Nested Case-Control Study from The Netherlands, Italy and Germany. *Drugs Real World Outcomes* 2022;9:597–607.
16. Garcia C, Silva M, Araújo M, et al. Admission Severity of Atrial-Fibrillation-Related Acute Ischemic Stroke in Patients under Anticoagulation Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11:3563.
17. Akagi Y, Iketaki A, Nakamura R, et al. Association between Cerebral Infarction Risk and Medication Adherence in Atrial Fibrillation Patients Taking Direct Oral Anticoagulants. *Healthcare (Basel)* 2021;9:1313.
18. Serrao A, Lucani B, Assanto Manfredi G, et al. Satisfaction, quality of life and therapy adherence assessment in real life patients transitioning from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:718–723.
19. Garkina SV, Vavilova TV, Lebedev DS, et al. Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:807–810.
20. Táborský M, Kautzner J, Fedorco M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2023;65(Suppl. 1):23–75.

Clinical Outcomes of Isolated Non-Left Main Side Branch Ostial Stenosis: Medical Therapy versus Percutaneous Coronary Intervention (the ALP-SBO registry)

Serkan Kahraman, Ahmet Guner, Fatih Uzun, Ali Kemal Kalkan, Mustafa Ali Yavas, Mehmet Cicek, Taner Sahin, Cemalettin Akman, Omer Celik, Mehmet Ertruk

University of Health Sciences, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, Department of Cardiology, Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 16. 10. 2023

Revised: 19. 11. 2023

Accepted: 21. 11. 2023

Available online: 12. 2. 2024

Klíčová slova:

Léze v bifurkacích koronárních

tepen

Perkutánní koronární intervence

Postranní větev

Stenóza ostia

SOUHRN

Cíl: Stenóza ostia postranní větve (side branch, SB) je častou bifurkační lézí, přitom o optimální strategii její léčby se stále vede diskuse. Ačkoli je účinnost optimální farmakoterapie dobře známa, i nadále je srovnání farmakoterapie a perkutánní koronární intervence (PCI) předmětem sporu.

Metodika: Celkem bylo retrospektivně hodnoceno 357 po sobě následujících pacientů s izolovanou stenózou ostia SB (klasifikace 0.0.1 podle Mediny). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin; pacienti pouze s farmakoterapií (n = 305) a pacienti podstupující PCI (n = 52). Revaskularizace cílové tepny (target vessel revascularization, TVR), infarkt myokardu (IM) a mortalita byly hodnoceny jako závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (major adverse cardiovascular events, MACE).

Výsledky: Průměrný věk pacientů byl $58,2 \pm 10,3$ roku. Sto dva pacientů (28,6 %) byly ženy. Dvě stě sedmdesát devět pacientů (78,2 %) mělo lézi na diagonální větvi, zatímco 78 (21,8 %) jich mělo lézi na levé marginální větvi. Poměr stenóz SB (70 ± 16 ; 88 ± 13 ; $p < 0,001$) a délka léze SB ($7,5 \pm 6,6$; $14,7 \pm 6,0$; $p < 0,001$) byly větší ve skupině s PCI. Častou metodou PCI byla implantace stentu do ostia SB (38 pacientů [73,1 %]). Mezi skupinami nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly v četosti TVR (1,3 % vs. 1,9 %; $p = 0,277$; farmakoterapie vs. PCI), incidenci IM (8,2 % vs. 7,7 %; $p = 0,302$; farmakoterapie vs. PCI), v mortalitě (10,2 % vs. 9,6 %; $p = 0,095$; farmakoterapie vs. PCI), ani v incidenci MACE (18,0 % vs. 15,4 %; $p = 0,113$; farmakoterapie vs. PCI). Navíc Kaplanova–Meierova analýza dlouhodobého přežití nezjistila mezi skupinami žádné rozdíly v četosti TVR (log-rank $p = 0,247$), incidenci IM (log-rank $p = 0,295$), v mortalitě (log-rank $p = 0,086$) ani v incidenci MACE (log-rank $p = 0,107$).

Závěry: U pacientů se stenózou ostia postranní větve jiné cévy než hlavního kmene levé věnčité tepny se jako vhodná a optimální léčebná strategie jeví farmakoterapie místo PCI.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Aim: Side branch (SB) ostial stenosis is a frequent bifurcation lesion and its optimal treatment strategy is still debated. Although the efficacy of the optimal medical therapy is well known, the comparison of the medical treatment and percutaneous coronary intervention (PCI) is controversial.

Methods: A total of 357 consecutive patients with isolated SB ostial stenosis (Medina 0.0.1 classification) was evaluated retrospectively. Patients were divided into two groups; patients with only medical therapy (n = 305) and patients undergoing PCI (n = 52). Target vessel revascularization (TVR), myocardial infarction (MI), and mortality were evaluated as major adverse cardiovascular outcomes (MACE).

Results: The mean age of the patients was 58.2 ± 10.3 years. 102 patients (28.6%) were female. 279 patients (78.2%) had diagonal lesion while 78 (21.8%) had obtuse marginal lesion. The SB stenosis ratio (70 ± 16 ; 88 ± 13 , $p < 0.001$) and SB lesion length (7.5 ± 6.6 ; 14.7 ± 6.0 , $p < 0.001$) were higher in the PCI group. SB ostial stenting (38 patients [73.1%]) was the common PCI technique. There were no significant differences in terms of TVR (1.3%; 1.9%, $p = 0.277$, medical vs PCI groups, respectively), MI (8.2%; 7.7%, $p = 0.302$, medical vs PCI groups, respectively), mortality (10.2%; 9.6%, $p = 0.095$, medical vs PCI groups, respectively) and MACE (18.0%; 15.4%, $p = 0.113$, medical vs PCI groups, respectively) between groups. Additionally, in Kaplan–Meier long-term survival analysis, there were no differences in TVR (log-rank $p = 0.247$), MI (log-rank $p = 0.295$), mortality (log-rank $p = 0.086$), and MACE (log-rank $p = 0.107$) between groups.

Conclusions: Medical therapy instead of PCI seems to be an appropriate and optimal treatment strategy in patients with non-left main SB ostial stenosis.

Keywords:

Coronary bifurcation lesion

Percutaneous coronary

intervention

Ostial stenosis

Side branch

Address: Assoc. Prof. Serkan Kahraman, MD, University of Health Sciences, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, Department of Cardiology, Training and Research Hospital, Istasyon Mah. Turgut Ozal Bulvarı No:11 Küçükkçekmece, Istanbul, Turkey, e-mail: serkankahraman_86@outlook.com
DOI: 10.33678/cor.2023.085

Introduction

Coronary bifurcation lesion (CBL) is an intriguing disease on account of the uncertainty of the optimal treatment strategy. CBL account for almost 15–20% for all percutaneous coronary intervention (PCI)¹ while isolated side branch (SB) ostial stenosis is the rare form of bifurcation lesions which is encountered in <5% of all CBLs.² The treatment of isolated SB ostial disease (Medina 0.0.1 classification) is also debated. It is well known that the optimal medical therapy is indispensable for coronary artery disease. However, the role of the PCI for SB ostial disease is still controversial. On the other hand, the lack of a single proven PCI technique for the lesions of the Medina 0.0.1 classification further complicates the decision for percutaneous intervention.

There is a limited number of studies focused on treatment decision for the isolated non-left main coronary artery (non-LMCA) SB ostial disease.^{3,4} The heterogeneous features of the diseased SB as well as the different operator experiences and the advances of the techniques and technology limit the power of these studies to influence our clinical practice. So there is still a gap in the evidence of the optimal treatment decision for the Medina 0,0,1 CBL. In our study, we aimed to evaluate the clinical outcomes and Procedural characteristics of isolated non-left main Side Branch Ostial stenosis (the ALP-SBO registry). We also compared the long-term effect of the medical therapy and PCI treatment for the isolated non-LMCA SB ostial stenosis.

Materials and methods

Patient population and Medina classification

This study was conducted in a single tertiary high-volume heart center between 2010 and 2022. Patients were included if they were >18 years old and with isolated non-LMCA SB ostial disease. The Medina classification was used for the definition of the CBL.⁵ According to the Medina classification, the coronary tree was divided into three vessel segments; proximal main vessel (PMV), distal main vessel (DMV) and SB. This classification reflects the pattern of the atherosclerotic disease based on the angiographic appearance. Each segment is defined either 0 or 1 to indicate the absence or presence of a significant stenosis (>50%), respectively. The first number refers to PMV while the second and third refers to DMV and SB, respectively. In our study, we included patients with the only side branch (SB) ostial disease as the Medina 0.0.1 classification. Patients with proximal main vessel (PMV) and/or distal main vessel (DMV) disease (>50% stenosis) were excluded from the study. For study inclusion, all patients had Medina 0.0.1 coronary bifurcation lesion (CBL) and the SB reference diameter was >2 mm. Patients with reduced ejection fraction heart failure, moderate to severe valvular heart disease, hematological disorder, end-stage liver or renal failure, active bleeding history, pregnancy and life-expectancy of less than 1 year were excluded from the study. Additionally, patients having ostial circumflex disease (as a left main-SB ostial disease) were also excluded. For the patients with SB ostial lesion, it was required that the distal main vessel diameter was

at least as large as or more advanced than the SB branch. It was an important decision marker, especially for the obtuse marginal (OM) side branch. Additionally, for patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI), if the culprit lesion was the SB ostial lesion, they were also excluded from the study. The baseline clinical, laboratory, angiographic, and demographic parameters were recorded from the hospital database. The patient's follow-up visits were done at hospital admission for suitable patients within last 6 months and telephone follow-up visits were done for others who did not attend a follow-up visit. Peri-procedural and post-procedural clinical evaluation and time of clinical outcomes were recorded from all subjects.

In the present study, all side branches were prognostic relevant coronary arteries. According to the recent guidelines, the prognostic relevant SB is defined at least one criterion as follows;⁶ (A) the SB length is >73 mm, (B) SNUH score is ≥ 2 (referans vessel diameter >2.5 mm [1 point], ≤ 2 side branches [1 point], no SB below the target SB [1 point]), (C) if SB is a diagonal branch: size 2.5 mm, and single diagonal branch or dominant diagonal branch if >1, and nondominant circumflex artery (= high likelihood of diagonal branch myocardial territory >10%), (D) myocardial segmentation software: fractional myocardial mass >10%, (E) moderate-severe ischemia in the SB myocardial territory; echocardiography ≥ 3 segments stress-induced moderate or severe hypokinesia or akinesia or – myocardial perfusion SPECT $\geq 10\%$ left ventricle ischemia or ≥ 2 contiguous reduced perfusion segments on cardiac magnetic resonance perfusion imaging. If the SB was not a prognostic relevant artery according to the mentioned criterion above, the patient was excluded from the study.

The definition of clinical outcomes

Firstly, all patients included in the study were symptomatic patients and also received optimal medical therapy. The patients with at least Class 2 angina pectoris that had documented ischemia and prognostic relevant side branch were included in the study. Then the patients were divided into two groups; only medical therapy group (group 1) and patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) besides medical treatment (group 2). The selection of treatment strategy was made at the operator's discretion. Additionally, both transradial (TR) and transfemoral (TF) approaches were used. In the recent guidelines TR approach is recommended for coronary interventions. However, this study includes all patients since 2010. Thus, TF approach was used more frequently as a result of traditional habits due to the retrospective nature of the study.

The primary endpoint of the study was a major adverse cardiovascular event (MACE) defined as the composite outcome of target vessel revascularization (TVR), myocardial infarction (MI), and all-cause death. MI as defined as the 5-fold increase in the high-sensitive troponin level and patients with elevated pre-procedural troponin level, in whom they were stable or falling, meet the criteria for a 5-fold increase or at least >20% change from the baseline. And at least one of the following: (a) new onset ischemic electrocardiographic changes, (b) new pathological Q wave, (c) imaging evidence of loss of a viable myocardium, (d) angiographic findings of a procedural

flow-limiting complication. If they were present within 48 hours after the procedure, it was defined as the procedure-related MI. TVR was also defined as angina or ischemia referable to the coronary bifurcation lesion (CBL) requiring repeat PCI or coronary artery bypass grafting surgery (CABG). Additionally, the stroke rates were evaluated as the secondary endpoint. The death was defined as the composite outcome of both cardiac and non-cardiac death. The study was approved by the local Ethics Committee. Our study was conducted in accordance with Helsinki Declaration.

Statistical analysis

Statistical analysis was made using the computer software Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, IBM Corp., Armonk, New York, USA). Fisher's exact test and Pearson chi-square analyses were used for categorical variables. Fitness to normal distribution was analyzed with the Kolmogorov–Smirnov test. Data were expressed as "mean $\pm$ standard deviation (SD)" for normal

distribution, "median (25th–75th percentiles)" for variables without normal distribution and "n (%)" for categorical variables. Mann–Whitney U test was used for comparing quantitative variables without normal distribution while Student t-test was used for comparing the means between two groups with normal distribution. Cox regression analysis was also used to compare the differences in both primary and secondary endpoints, with outputs of hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI). The long-term survival curve was analyzed using the Kaplan–Meier method, and statistical assessment was performed with the log-rank test. A p -value <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 357 consecutive coronary bifurcation lesion (CBL) patients with the Medina 0.0.1 classification were included in this study. The mean age was 58.2 ± 10.3 years while 102 patients (28.6%) were female. The mean fo-

Table 1 – Baseline clinical and demographic parameters of the study population

	All patients (n = 357)	Medical group (n = 305)	PCI group (n = 52)	p
Age (years)	58.2 $\pm$ 10.3	58.4 $\pm$ 10.4	57.1 $\pm$ 9.7	0.386
Gender (female), n (%)	102 (28.6)	95 (31.1)	7 (13.5)	0.009
Diabetes mellitus, n (%)	103 (28.9)	85 (27.9)	18 (34.6)	0.321
Hypertension, n (%)	142 (39.8)	124 (40.7)	18 (34.6)	0.411
Chronic obstructive lung disease, n (%)	35 (9.8)	31 (10.2)	4 (7.7)	0.580
Previous CVA, n (%)	8 (2.2)	6 (2.0)	2 (3.8)	0.329
PAD, n (%)	8 (2.2)	8 (2.6)	0 (0)	0.280
Smoking, n (%)	67 (18.8)	51 (16.7)	16 (30.8)	0.016
Previous PCI, n (%)	40 (11.2)	30 (9.8)	10 (19.2)	0.047
Previous MI, n (%)	29 (8.1)	21 (6.9)	8 (15.4)	0.043
Atrial fibrillation, n (%)	15 (4.2)	14 (4.6)	1 (1.9)	0.330
Baseline symptom, n (%)				
CCS 2 angina	158 (44.3)	154 (50.5)	4 (7.7)	<0.001
CCS 3–4 angina	199 (55.7)	151 (49.5)	48 (92.3)	
Post-management symptom, n (%)				
CCS 1 angina	185 (51.8)	157 (51.5)	28 (53.8)	0.435
CCS 2–3 angina	172 (48.2)	148 (48.5)	24 (46.2)	
Syncope, n (%)	6 (1.7)	6 (2.0)	0 (0)	0.386
Acetylsalicylic acid, n (%)	258 (72.3)	209 (68.5)	49 (94.2)	<0.001
Clopidogrel, n (%)	108 (30.3)	82 (26.9)	26 (50.0)	0.001
Prasugrel, n (%)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.9)	0.270
Ticagrelor, n (%)	48 (13.4)	23 (7.5)	25 (48.1)	<0.001
Beta-blocker, n (%)	235 (65.8)	195 (63.9)	40 (76.9)	0.068
ACEI/ARB, n (%)	173 (48.5)	138 (45.2)	35 (67.3)	0.003
Statin, n (%)	231 (64.7)	189 (62.0)	42 (80.8)	0.009
Calcium channel blocker, n (%)	45 (12.6)	41 (13.4)	4 (7.7)	0.248
Oral anti-diabetic, n (%)	69 (19.3)	56 (18.4)	13 (25.0)	0.262
Insulin, n (%)	19 (5.3)	17 (5.6)	2 (3.8)	0.458

ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB – angiotensin receptor blocker; CCS – Canadian Cardiovascular Society; CVA – cerebrovascular accident; MI – myocardial infarction; PAD – peripheral arterial disease; PCI – percutaneous coronary intervention.

Follow-up time was 59 ± 39 months. The history of previous percutaneous coronary intervention (PCI) was 11.2% (40 patients). 305 patients (85.4%) were treated only with medical therapy and they were categorized as group 1 while 52 patients (14.6%) undergone PCI in addition to medical therapy were categorized as group 2. 279 patients (78.2%) had diagonal lesion while 78 (21.8%) had obtuse marginal (OM) lesion. For the patients treated with PCI, the major procedural technique was the side branch (SB) ostial stenting technique performed in 38 patients (73.1%). The inverted provisional/cross-over stenting was performed in 13 patients (25%).

The baseline, clinical, and demographic variables of the study population were demonstrated in Table 1. The incidence of female gender was higher in group 1 (95 [31.1%]; 7 [13.5%], $p = 0.009$) while the incidence of smoking (51 [16.7%]; 16 [30.8%], $p = 0.016$) and previous MI (21 [6.9%]; 8 [15.4%], $p = 0.043$) were higher in group 2. The incidence of acetylsalicylic acid (209 [68.5%]; 49 [94.2%], $p < 0.001$), clopidogrel (82 [26.9%]; 26 [50.0%], $p = 0.001$), ticagrelor (23 [7.5%]; 25 [48.1%], $p < 0.001$), angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker (138 [45.2%]; 35 [67.3%], $p = 0.003$), and statin (189 [62.0%]; 42 [80.8%], $p = 0.009$) usage was higher in group 2 patients.

The laboratory and echocardiographic evaluations were demonstrated in Table 2. There were no differences in terms of laboratory parameters between groups. The ejection fraction was similar in both groups (60 [50–60]; 60 [50–60], $p = 0.063$). Additionally, baseline angina severity was higher in the PCI group (class 3 angina 151 [49.5%]; 48 [92.3%], $p < 0.001$). Post-management angina severity was the same for both groups.

The clinical and angiographic variables were demonstrated in Table 3. 279 patients (78.2%) had a diagonal disease while 78 patients (21.8%) had an obtuse marginal (OM) disease. In patients undergoing percutaneous coronary

intervention (PCI), the incidence of a diagonal lesion (29 patients [55.8%]) was higher than OM lesion (23 patients [44.2%]). Similarly, in patients treated with medical therapy, the incidence of diagonal lesion (250 patients [82.0%]) was higher compared to OM lesion (55 patients [18.0%]). However, the incidence of PCI procedure was higher in patients with OM lesion (23 to 78 patients [29.4%]) compared to patients with a diagonal lesion (29 to 279 patients [10.3%]). The side branch (SB) stenosis ratio (70 ± 16 ; 88 ± 13 , $p < 0.001$), SB lesion length (7.5 ± 6.6 ; 14.7 ± 6.0 , $p < 0.001$), and SB reference vessel diameter (2.33 ± 0.29 ; 2.52 ± 0.33 , $p < 0.001$) were higher in patients undergoing PCI. The incidence of multivessel disease, bifurcation angle and Syntax score were similar in both groups.

The procedural characteristics of patients treated with PCI were demonstrated in Table 4. The femoral artery was the common access site in 49 patients (94.2%). No SB occlusion occurred. The SB ostial stenting technique was performed in 38 patients (73.1%) while the inverted provisional/cross-over stenting was performed in 13 patients (25%). Only 1 patient (1.9%) treated with planned 2-stent strategy. The final kissing balloon dilatation ratio was 13.5% (7 patients). The complication ratio was 1.9% (1 patient, contrast nephropathy). No peri-procedural MI or mortality occurred. The mean SB stent size was 2.56 ± 0.28 mm and length was 21.6 ± 5.8 mm. The mean main vessel (MV) stent size was 3.0 ± 0 mm and length was 19.0 ± 0 mm.

The primary endpoint of the study was the composite endpoint of TVR, MI and all-cause death (Table 5). There was no difference in MACE between groups. The incidence of MACE was 18.0% (55 patients) in patients treated with medical therapy alone (group 1) while it was 15.4% (8 patients) in patients who had undergone PCI (group 2) (HR: 1.852, 95% CI: 0.865–3.964, $p = 0.113$). The incidence of TVR was 1.3% in group 1 and 1.9% in group 2 (HR: 3.544, 95% CI: 0.363–34.630, $p = 0.277$). The incidence of MI was 8.2% and 7.7% (HR: 1.765, 95% CI: 0.600–5.186, $p = 0.302$).

Table 2 – Laboratory parameters of the patients

	All patients (n = 357)	Medical group (n = 305)	PCI group (n = 52)	p
Hemoglobin (g/dL)	14.5 (13.1–15.5)	14.3 (13.0–15.4)	14.9 (13.6–16.0)	0.082
Platelet ($10^9/L$)	248 (210–294)	248 (212–294)	242.5 (207.5–288.5)	0.689
Leukocyte ($10^9/L$)	8.8 (7.35–10.8)	8.7 (7.25–10.72)	9.59 (7.68–11.46)	0.183
Creatinine (mg/dL)	0.82 (0.70–0.97)	0.81 (0.70–0.97)	0.83 (0.74–0.97)	0.649
Total cholesterol (mg/dL)	195 (166–221)	195 (165–222)	189 (172–218)	0.968
LDL cholesterol (mg/dL)	116 (94–140)	116 (94–139.5)	116 (99–141)	0.998
HDL cholesterol (mg/dL)	41 (34–48)	42 (35–48)	39 (32–44)	0.052
Triglyceride (mg/dL)	156 (106–224.25)	155 (106–219)	185 (113–262)	0.417
C-reactive protein (mg/L)	3.88 (1.81–7.93)	3.54 (1.73–7.93)	4.06 (2.12–7.95)	0.365
Glucose (mg/dL)	119 (101.5–150.5)	117 (101–146)	128.5 (106–216)	0.055
Ejection fraction (%)	60 (50–60)	60 (50–60)	60 (50–60)	0.063
LVEDD (mm)	48 (45–50)	48 (45–50)	47 (45–51)	0.955
LVESD (mm)	30 (27–33)	30 (27–33)	31.1 (26–35)	0.841
LA diameter (mm)	36 (34–39)	36 (34–39)	36 (34–39)	0.792

HDL – high-density lipoprotein; LA – left atrium; LDL – low-density lipoprotein; LVEDD – left ventricle end-diastolic diameter; LVESD – left ventricle end-systolic diameter; PCI – percutaneous coronary intervention.

Table 3 – Angiographic evaluation of the patients

	All patients (n = 357)	Medical group (n = 305)	PCI group (n = 52)	p
Group, n (%)				
Diagonal	279 (78.2)	250 (82.0)	29 (55.8)	<0.001
OM	78 (21.8)	55 (18.0)	23 (44.2)	
Clinical presentation, n (%)				
Stable	143 (40.1)	133 (43.6)	10 (19.2) ^a	<0.001
USAP	21 (5.9)	17 (5.6)	4 (7.7)	
NONSTEMI	112 (31.4)	85 (27.9)	27 (51.9) ^b	
STEMI	39 (10.9)	30 (9.8)	9 (17.3)	
Silent ischemia	42 (11.8)	40 (13.1)	2 (3.8)	
SB stenosis ratio (%)	72.6±16.6	70±16	88±13	<0.001
MV proximal diameter (mm)	3.2±0.58	3.18±0.59	3.32±0.56	0.128
MV distal diameter (mm)	2.85±1.37	2.90±1.52	2.71±0.45	0.370
SB diameter (mm)	2.37±0.30	2.33±0.29	2.52±0.33	<0.001
SB lesion length (mm)	8.9±7.0	7.5±6.6	14.7±6.0	<0.001
Bifurcation angle (°)	58.9±11.5	58.4±11.5	61.3±11.4	0.257
SB ostial thrombosis, n (%)	5 (1.4)	4 (1.3)	1 (1.9)	0.547
Multivessel disease, n (%)				
Only SB	216 (60.5)	188 (61.6)	28 (53.8)	0.215
1-vessel	129 (36.1)	109 (35.7)	20 (38.5)	
2-vessel	10 (2.8)	7 (2.3)	3 (5.8)	
3-vessel	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.9)	
Syntax score	7.0±3.9	6.9±3.9	7.7±4.0	0.201

MV – main vessel; NONSTEMI – non-ST segment elevation myocardial infarction; OM – obtuse marginal; PCI – percutaneous coronary intervention; SB – side branch; STEMI – ST segment elevation myocardial infarction; USAP – unstable angina pectoris.

^a Significantly lower compared to medical group; ^b significantly higher compared to medical group.

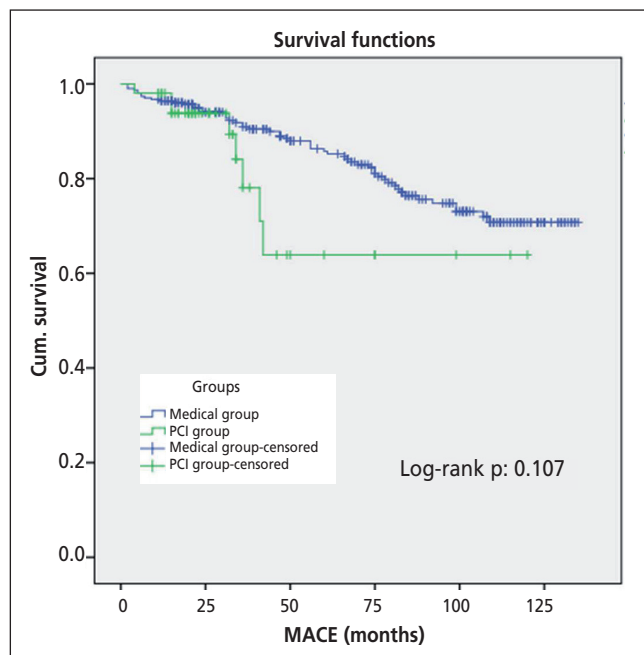


Fig. 1 – Kaplan–Meier survival curve for MACE. MACE – major adverse cardiovascular event.

and the incidence of mortality was 10.2% and 9.6% (HR: 2.298, 95% CI: 0.864–6.110, $p = 0.095$) in group 1 and 2, respectively. The stroke rate as a secondary endpoint was 1.3% (4 patients) in group 1 while it was 0% in group 2 (HR: 0.042, 95% CI: 0–540, $p = 0.740$).

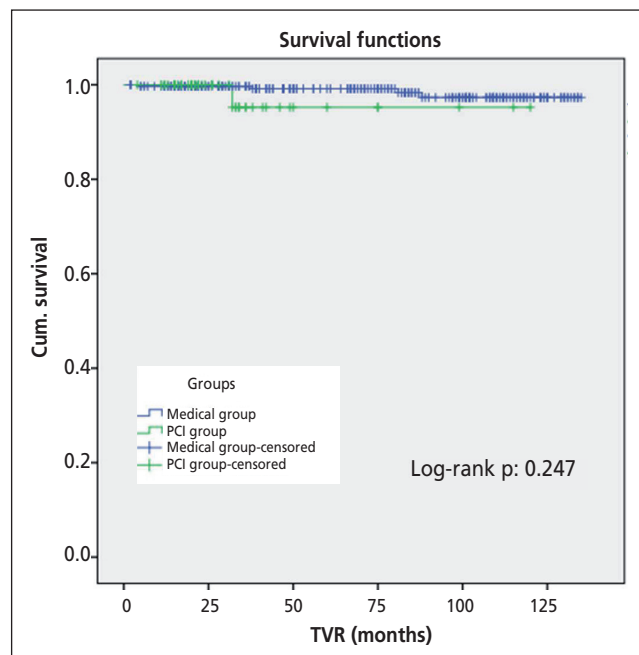


Fig. 2 – Kaplan–Meier survival curve for TVR. TVR – target vessel revascularization.

A Kaplan–Meier survival analysis also revealed that a long-term major adverse cardiovascular event MACE (log-rank $p = 0.107$) (Fig. 1), TVR (log-rank $p = 0.247$) (Fig. 2), MI (log-rank $p = 0.295$) (Fig. 3), and mortality (log-rank $p = 0.086$) (Fig. 4) were found to be similar in both groups.

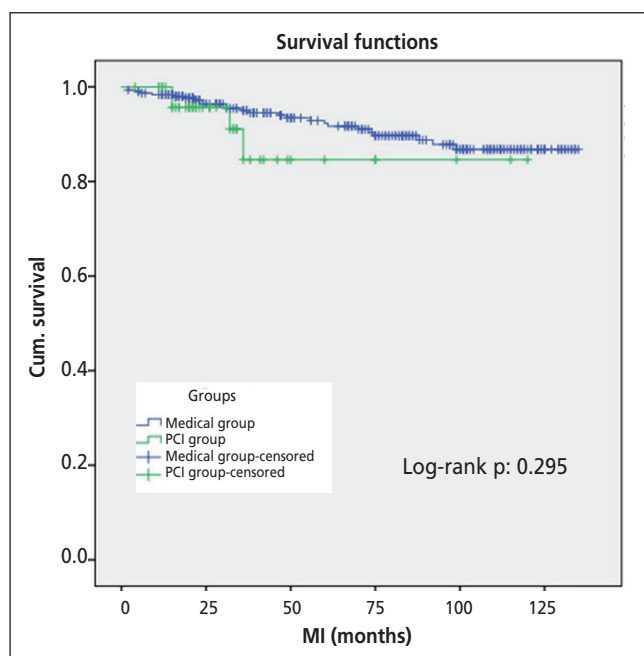


Fig. 3 – Kaplan–Meier survival curve for MI. MI – myocardial infarction.

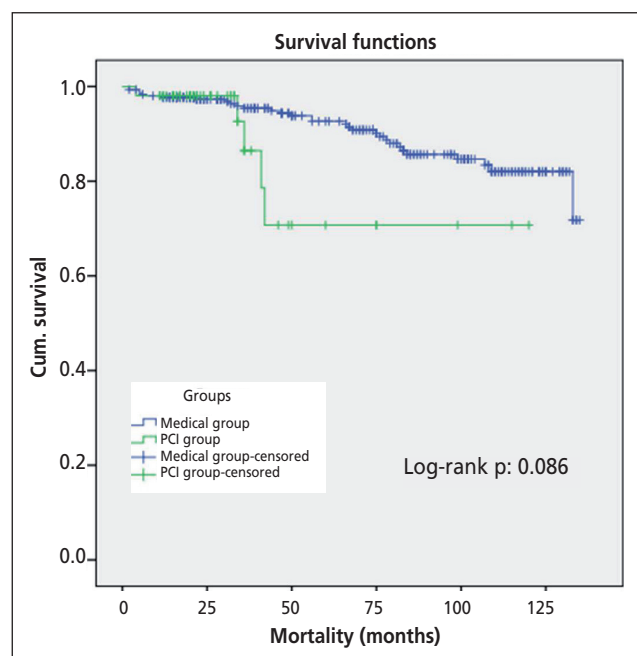


Fig. 4 – Kaplan–Meier survival curve for mortality.

Table 4 – Procedural characteristics of the patients undergoing percutaneous intervention

PCI group (n = 52)	n (%)	PCI group (n = 52)	Mean±std
Guiding catheter size, n (%)		MV stent size (mm)	3.0±0
6	22 (42.3)		
7	30 (57.7)		
Access site, n (%)		MV stent length (mm)	19.0±0
Femoral	49 (94.2)		
Radial	3 (5.8)		
IABP usage, n (%)	0 (0)	SB stent size (mm)	2.56±0.28
Acute SB occlusion, n (%)	0 (0)	SB stent length (mm)	21.6±5.8
Acute CABG, n (%)	0 (0)	MV predilatation balloon diameter (mm)	2.0±0
Gp IIb/IIIa receptor inhibitor, n (%)	1 (1.9)	MV predilatation balloon length (mm)	10.0±0
Stenting technique, n (%)		SB predilatation balloon diameter (mm)	2.0±0.33
• SB ostial stenting	38 (73.1)		
• Inverted provisional/cross-over stenting	13 (25.0)		
• Bail-out 2-stent	0 (0)		
• Planned 2-stent	1 (1.9)		
MV predilatation, n (%)	1 (1.9)	SB predilatation balloon length (mm)	15.0±3.41
SB predilatation, n (%)	28 (53.8)	MV FKBD diameter (mm)	3.1±0.28
Final kissing balloon dilatation, n (%)	7 (13.5)	MV FKBD length (mm)	13.4±3.86
Pre-procedural MV TIMI blood flow, n (%)	52 (100)	SB FKBD diameter (mm)	2.75±0.14
3			
Post-procedural MV TIMI blood flow, n (%)	52 (100)	SB FKBD length (mm)	12.7±4.38
3			
Pre-procedural SB TIMI blood flow, n (%)		Procedural time (min)	24.95±13.99
0	15 (28.8)		
1	1 (1.9)		
2	5 (9.6)		
3	31 (59.6)		
Post-procedural SB TIMI blood flow, n (%)	52 (100)	Radiation time (min)	10.2±5.3
3			
Complication, n (%)	1 (1.9)	Contrast volume (ml)	184.6±67.8

CABG – coronary artery bypass grafting; FKBD – final kissing balloon dilatation; Gp – glycoprotein; IABP – intra-aortic balloon pump; MV – main vessel; PCI – percutaneous coronary intervention; SB – side branch; TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Table 5 – Clinical outcomes of the patients

	Medical group (n = 305)	PCI group (n = 52)	Hazard ratio (95% CI)	p
Primary composite endpoint (MACE), n (%)	55 (18.0)	8 (15.4)	1.852 (0.865–3.964)	0.113
TVR, n (%)	4 (1.3)	1 (1.9)	3.544 (0.363–34.630)	0.277
MI, n (%)	25 (8.2)	4 (7.7)	1.765 (0.600–5.186)	0.302
All-cause mortality, n (%)	31 (10.2)	5 (9.6)	2.298 (0.864–6.110)	0.095
Secondary endpoint, n (%) Stroke	4 (1.3)	0 (0)	0.042 (0.0–0.540)	0.740

CI – confidence interval; MACE – major adverse cardiovascular outcome; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; TVR – target vessel revascularization.

Discussion

In our study, it was revealed that in patients with isolated non-left main coronary artery (LMCA) side branch (SB) ostial disease (Medina 0.0.1 classification), there was no difference in terms of MACE; TVR, MI, and mortality between patients treated with medical therapy alone and patients having undergone PCI in addition to medical therapy. On the other hand, PCI had a high procedural success and low complication rates in patients with coronary bifurcation lesion (CBL) with Medina 0.0.1 classification.

CBL is one of the most challenging diseases among invasive cardiologists. The optimal treatment strategy of CBL is still debated due to the improvement of medical therapy options and the advances in the PCI procedures and novel interventional strategies. Isolated SB ostial disease is the rare form of CBL. The incidence of CBL is approximately 15–20% in all PCI¹ while the incidence of SB ostial disease (Medina 0.0.1 classification) is less than 5% in all CBLs.² As it is a rare disease and is often excluded from the bifurcation trials, there is an uncertainty about the treatment strategy and stenting method of patients who had isolated SB ostial lesion.

The comparison of medical therapy and invasive strategy for coronary artery disease (CAD) was investigated in previous studies. In the COURAGE trial, 2287 patients with stable CAD were randomized to medical therapy and PCI group. There was no difference in 4.6-year cumulative primary-event rates between the PCI group (19.0%) and medical group (18.5%).⁷ However, the randomization was done after angiography in this trial and bare metal stent was also used in the PCI group. In the ISCHEMIA trial, 5179 patients with stable CAD and moderate to severe ischemia were evaluated over a median of 3.2 years.⁸ The primary study endpoint was a composite of cardiovascular death, MI, hospitalization for unstable angina pectoris, and resuscitated cardiac arrest. The cumulative event rate was 16.4% in the PCI group while it was 18.2% in the medical group without statistical significance. On the other hand, there was evidence of symptomatic benefit with PCI. Similarly, in our study there was no difference in terms of MACE, target vessel revascularization, MI, and mortality between medical therapy alone and PCI in addition to medical therapy. Additionally, in our

study, it was demonstrated that the ratio of TVR was relatively lower while the MI rates was higher. This showed us that the MI experienced by these patients in the long term was not related to the culprit SB. In a study by Brueck et al., medical therapy was compared to PCI in patients with isolated ostial lesions of diagonal branch.³ 233 patients treated with medical therapy and 69 with PCI. The risk of 12-month rehospitalization (22% and 55% in medical group and PCI group respectively, $p < 0.001$) and repeat PCI (8% and 23% in the medical group and the PCI group, respectively) were higher in the PCI group.

Percutaneous intervention for the culprit vessel is the recommended treatment strategy for patients with acute coronary syndrome.⁹ However, there is no randomized clinical trial for patients with side branch (SB) ostial disease in this population. There is a gap in the evidence for SB ostial disease for some reasons. The PCI of the SB ostium has a potential risk of compromise or injury to the MV.⁶ This may cause a larger amount of myocardial ischemia. It should also be recognized that an ostial lesion seems to be a fibrotic and calcific. This may cause an underexpansion or malapposition of stent struts and may result in restenosis. On the other a carina or plaque shift may also affect main vessel (MV) and make the disease more complex formation.⁶ Thus, there is a trend among interventional cardiologists to treat patients for isolated ostial lesions medically. In our study, supporting to this, PCI had no MACE benefit in patients with Medina 0.0.1 CBL. However, it should be noted that we excluded patients who presented with STEMI and the culprit lesion was the SB ostium. An uncertainty as an optimal stenting strategy is also effective on these conflicting results regarding PCI. Although inverted provisional strategy is the recommended strategy for Medina 0.0.1 coronary bifurcation lesion (CBL) in recent years,^{10,11} intervention of non-diseased main vessel and the risk of distal main vessel (DMV) compromise bring discussion on this strategy. In conclusion, medical therapy appears to be the primary treatment strategy for SB ostial disease.

In conclusion, medical therapy should be the first line therapy in non-left main side branch ostial stenosis. However, patients who are still symptomatic despite optimal medical therapy may be treated with PCI. On the other hand, these lesions should be treated as a culprit lesion in patients presented with acute coronary syndrome.

Conclusion

Medical therapy instead of PCI seems to be an appropriate and optimal treatment strategy in patients with non-left main side branch (SB) ostial stenosis. However, PCI seems to be a safe and successful treatment strategy in patients who are still symptomatic despite optimal medical therapy.

Limitations

The main limitation of the study was the relatively small sample size. Moreover, this was a retrospective and non-randomized trial. We did not have the exact reason of death. So we could not have the results of PCI procedure on cardiac death. Additionally, the inverted provisional stenting is the recommended PCI strategy for the Medina 0.0.1 classification in recent years, was performed on a small number of patients. This technique may change the results in future trials for these patients. This may be supported by the future large-scaled studies.

The abstract of the manuscript was presented in the Congress of the Turkish Society of Cardiology in 2023 in Turkey.

Conflict of interest

Authors declared that there is no conflict of interest.

Funding

None declared.

Ethical statement

The study was approved by the local Ethics Committee of Mehmet Akif Ersoy Training and Research Hospital local Ethics Committee (number: 2023.04-54 and date: 16. 5. 2023). Our study was conducted in accordance with Helsinki Declaration.

Informed consent

Informed consent was not obtained from the patients due to the retrospective nature of the study.

References

1. Burzotta F, Lassen JF, Lefèvre T, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation coronary lesions: the 15th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention* 2021;16:1307–1317.
2. Jim MH. Shoulder technique: a modified sleeve technique devised for treating isolated coronary stenosis at side branch ostium. *Int J Cardiol* 2014;171:94–95.
3. Brueck M, Heidt M, Kramer W, Ludwig J. Comparison of interventional versus conservative treatment of isolated ostial lesions of coronary diagonal branch arteries. *Am J Cardiol* 2004;93:1162–1164.
4. Weinstein JM, Cafri C, Wolak A, Ilia R. Medical treatment versus angioplasty for isolated ostial diagonal stenoses: a comparative clinical follow-up. *J Invasive Cardiol* 2012;24:222–223.
5. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:183.
6. Lunardi M, Louvard Y, Lefèvre T, et al. Definitions and Standardized Endpoints for Treatment of Coronary Bifurcations. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:63–88.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–1516.
8. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395–1407.
9. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
10. Albiero R, Burzotta F, Lassen JF, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions, part I: implanting the first stent in the provisional pathway. The 16th expert consensus document of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention* 2022;18:e362–e376.
11. Burzotta F, Lassen JF, Louvard Y, et al. European Bifurcation Club white paper on stenting techniques for patients with bifurcated coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;96:1067–1079.

Artificial intelligence in resting ECG: Higher accuracy in the interpretation of rhythm abnormalities

Štěpán Havránek^a, Barbora Steklá^a, Michaela Veselá^a, Josef Holub^a,
Michaela Zemková^a, Lucie Miksová^a, Karolína Kvasničková^a, Nikol Kubínová^a,
Jean-Claude Lubanda^a, Milan Dusík^a, Josef Marek^a, Vladyslava Čeledová^b,
Lenka Plačková^b

^a2nd Department of Internal Cardiovascular Medicine, The First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, the Czech Republic

^bBTL Industries Ltd., Stevenage, the United Kingdom

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 10. 12. 2023

Accepted: 15. 12. 2023

Available online: 29. 1. 2024

Klíčová slova:

Arytmie

Interpretace EKG

Kardiovaskulární onemocnění

Klidové EKG

Sinusový rytmus

Umělá inteligence

Keywords:

Arrhythmia

Artificial intelligence

Cardiovascular diseases

ECG interpretation

Resting ECG

Sinus rhythm

SOUHRN

Úvod: Cílem této studie je vyhodnocení výkonu nově vyvinutého rytmového modelu určeného pro interpretaci EKG a založeného na umělé inteligenci (AI-ECGRM) v binární klasifikaci mezi sinusovým rytmem a arytmiemi.

Metody: Interpretace EKG záznamů generované pomocí AI-ECGRM byly v rámci studie porovnány s diagnostickými závěry zkušeného kardiologa. Metodou použitou ke klasifikaci dat byla matice záměn, přičemž vyhodnocení zahrnuje senzitivitu, specifitu, pozitivní prediktivní hodnotu a negativní prediktivní hodnotu.

Výsledky: Testovací datová sada obsahuje 1 491 náhodně vybraných EKG záznamů (průměrný věk 65 ± 21 let; 54 % žen). Pro danou datovou sadu četla diagnostika kardiologa 1 271 záznamů se závěrem sinusový rytmus a 220 záznamů se závěrem arytmie. Oproti tomu interpretace generovaná pomocí AI-ECGRM četla 1 169 záznamů se závěrem sinusový rytmus a 322 záznamů se závěrem arytmie. Senzitivita a specifita AI-ECGRM byla 94 % a 91 %. Pozitivní prediktivní hodnota byla 64 %. Negativní prediktivní hodnota dosáhla 99 %, což značí velmi nízkou pravděpodobnost vynechání potenciální patologie.

Závěr: Výsledky ukazují na účinnost nově vyvinutého AI-ECGRM pro rozlišení záznamů se sinusovým rytmem a arytmií. Navíc metoda vykazuje vysokou negativní prediktivní hodnotu blížící se 100 %.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the performance of a developed novel AI-based ECG rhythm model (AI-ECGRM) in binary classification between sinus rhythm and arrhythmias.

Methods: The interpretations generated by the AI-ECGRM were compared to the diagnostic conclusions made by cardiologists. The confusion matrix was used to verify the AI-ECGRM's sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value.

Results: The testing dataset included 1,491 randomly selected ECGs (mean age 65 ± 21 years; 54% female). Out of the testing dataset, the highly advanced cardiologists diagnosed 1,271 ECGs as sinus rhythm and 220 as arrhythmia. The AI-ECGRM labelled 1,169 as sinus rhythm and 322 as arrhythmia out of the same ECGs. The sensitivity and specificity of the model were 94% and 91%, respectively. The positive predictive value was 64%. The negative predictive value was 99%, indicating a very low probability of missing any potential pathology.

Conclusion: The results demonstrated the efficacy of the developed AI-ECGRM in accurately discriminating between ECGs exhibiting normal sinus rhythm and those indicating cardiac arrhythmias. Moreover, the AI-ECGRM exhibited an exceptional negative predictive value, approaching 100%.

Address: Prof. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D., 2nd Department of Internal Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, the Czech Republic, e-mail: stepan.havranek@lf1.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.096

Introduction

Over the past decades, cardiovascular diseases have consistently remained the leading causes of mortality worldwide, and unfortunately, their prevalence continues to rise.¹⁻³ Cardiac arrhythmias often serve as the initial signs of clinically silent cardiovascular conditions and are associated with increased morbidity and mortality in numerous cases.⁴⁻⁶ The electrocardiogram (ECG) is a fundamental diagnostic tool for detecting arrhythmias (ARs). While not recommended for routine health check-ups in otherwise healthy individuals, the reality is quite different.^{7,8} Primary care professionals and non-cardiologist professionals routinely perform ECG examinations as part of their daily practice, leading to a significant number of false positive misinterpretations of the ECGs.⁹⁻¹¹ This situation not only places a burden on cardiologists but also results in increased healthcare costs.¹² Moreover, overlooking the presence of ARs due to false negative ECG interpretations exposes patients to the risk of AR related complications such as ischemic stroke, heart failure progression, or sudden cardiac death. Consequently, there is a need for new approaches to support non-cardiologist professionals in making accurate diagnostic conclusions.

The conventional interpretation of the ECG done by computer started back in the 1950s, but the results are still not satisfactory to fully realize its potential in clinical practice.¹³ In recent years, the medical field has increasingly embraced the implementation of artificial intelligence (AI) in diagnostic devices, and cardiology has been at the forefront of this trend.^{14,15} AI, with its ability to simulate human thinking processes, is emerging as a valuable tool in the evaluation of ECGs.¹⁶ Given that AI is a relatively new technology for ECG interpretation, it is essential to continue its development, conduct further research, and explore its potential from various perspectives.

To enhance and expand the concept of automated ECG interpretation and support non-cardiologist professionals, we have developed and tested a novel AI-based ECG rhythm model (AI-ECGRM). Our objective is to create a reliable and innovative tool for ECG interpretation that can be seamlessly integrated into daily clinical practice. This study aimed to assess the performance of the developed AI-ECGRM in the binary classification of ECGs, specifically distinguishing between sinus rhythm (SR) and ARs.

Materials and methods

Study design

We conducted a comparative study to assess the performance of the developed AI-ECGRM in binary classification between normal SR and ARs. The interpretations generated by the AI-ECGRM were compared to the diagnostic conclusions made by cardiologists. A confusion matrix, which allowed for measuring the sensitivity (SE), specificity (SP), positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the AI-ECGRM, was used to evaluate the performance.

AI-ECGRM description

The AI-ECGRM was specifically developed and trained to interpret 10-second recordings of 12-lead resting ECGs and to identify normal SR and various cardiac ARs. The ECG data from the dataset serves as input for the AI-ECGRM. The initial preprocessing stage involves filtering and noise reduction using the ECG device's built-in algorithms while baseline wandering is eliminated. Furthermore, the device extracts ECG features such as heart rate, R-peak positions, QRS width, J-point position, and more. The noise-free data is then converted into an image-like representation called a relief map, incorporating information from all 12 leads. Additionally, the ECG features are transformed into a Poincaré graph, from which a Poincaré vector is derived. These image-like ECG representations, Poincaré vectors, and other features are utilized as inputs for training the AI-ECGRM. The AI-ECGRM is designed to differentiate between normal SR and various ARs, including atrial fibrillation (AF), ventricular rhythm, supraventricular rhythm, narrow complex tachycardia, wide complex tachycardia, and other abnormal rhythms influenced by heart ectopy and other factors. BTL Industries Ltd. developed the AI-ECGRM, integrated into the BTL 4 and BTL 8 resting ECG devices, the BTL CONNECTin clinical information system, and the BTL CardioPoint unified software solution for comprehensive cardiopulmonary functional analysis.

To develop and internally validate the AI-ECGRM, a training dataset was compiled. This dataset comprised ECGs obtained from emergency rooms in Czech hospitals (with diagnoses assigned by hospital cardiologists) and publicly available ECGs with diagnoses assigned by cardiologists (published by Shaoxing People's Hospital and Ningbo First Hospital in collaboration with PhysioNet/CinC Challenge 2021).¹⁷ The dataset was expanded to include additional rare diagnoses collected from hospitals in the Czech Republic. ECGs were excluded based on several criteria, including patient age under 18 years, presence of a pacemaker, noisy or missing ECG signals, and unassigned diagnoses.

The final dataset was randomly divided into two groups: training the AI-ECGRM (80% of the ECGs) and internal testing (20% of the ECGs). The diagnoses distribution in both groups was balanced. The cardiologists' diagnostic conclusions served as the reference standard for comparison. The AI-ECGRM was trained and internally validated using this dataset to accurately differentiate between normal SR and ARs (Fig. 1).

Testing dataset

The testing dataset aimed to make an external validation of the AI-ECGRM and to determine its SE, SP, PPV, and NPV of the labelling of the ECGs in comparison to the cardiologists' diagnostic conclusions of the same input data (Fig. 1). Both the cardiologist and the AI-ECGRM had the same baseline: the ECGs were anonymized with no assigned diagnosis nor patient information, the cardiologist did not see the patient since that was not possible for the AI-ECGRM either, and the counterparties did not know the other party's evaluations. The cardiologists' evaluations of the ECGs were assessed in two steps. First, the ECGs were evaluated by a cardiologist (1- to 3-year prac-

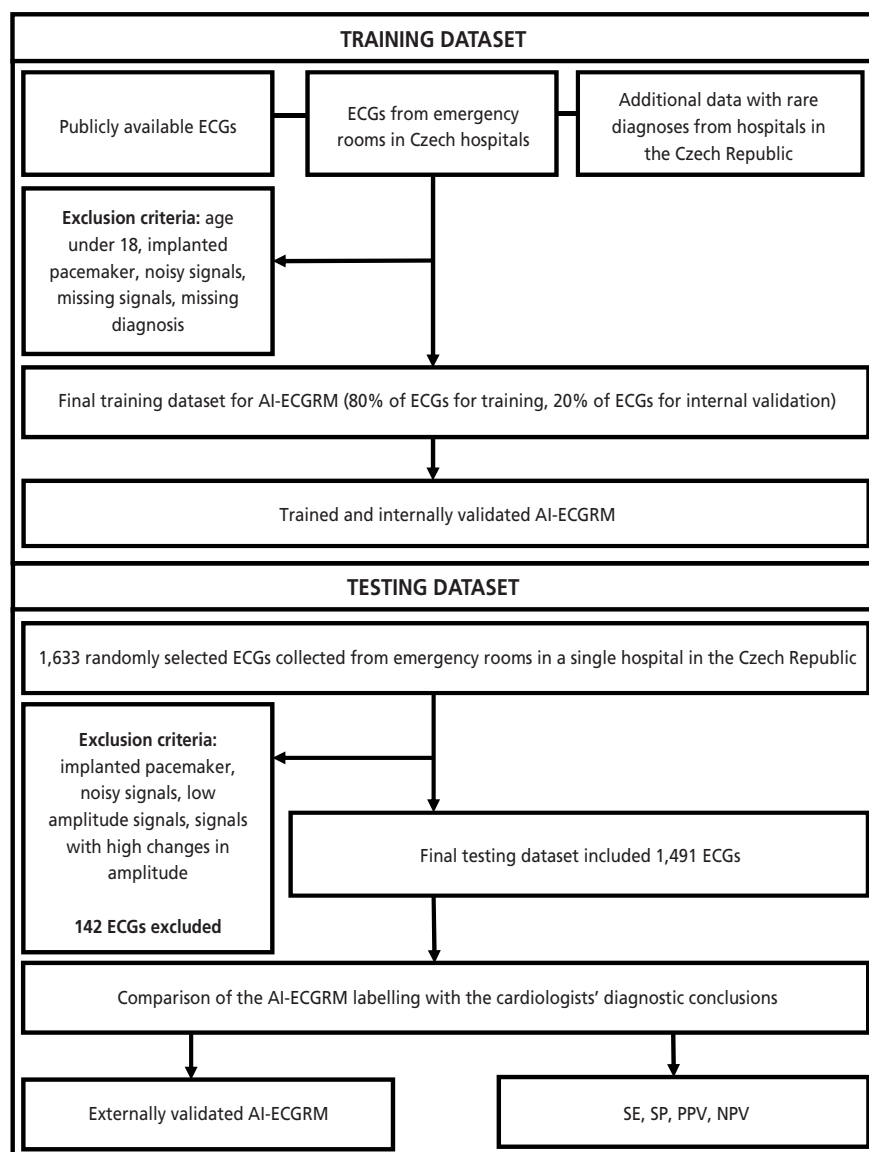


Fig. 1 – Study flow chart.

tice with ECG evaluation). Next, the diagnostic conclusions were confirmed by a cardiologist consultant (an experienced electrophysiologist) of the 2nd Department of Internal Cardiovascular Medicine, General University Hospital in Prague.

Statistics

To determine the values of SE, SP, PPV, and NPV for the AI-ECGRM, we utilized a confusion matrix.¹⁸ In this evaluation, we employed the statistical program "R" (version 3.0.2). The cardiologists' diagnostic conclusions were considered the reference standard for further assessment. When diagnosed by the cardiologists, the presence of normal SR or the presence of pathology other than the mentioned ARs was regarded as a negative test result, while the presence of the mentioned ARs was considered a positive test result. The AI-ECGRM classifies instances either as the mentioned ARs (considered a positive result) or as normal SR (considered a negative result).

Results

The testing dataset comprised 1,633 randomly selected ECGs, each unique ECG and none included in the training dataset. The ECGs were collected from emergency rooms in a single hospital in the Czech Republic. Based on the criteria outlined in Table 1, 142 ECGs were excluded from the dataset. Consequently, the final testing dataset consisted of 1,491 ECGs, with a mean age of 65 ± 21 years and 54% of the participants being female.

Cardiologists diagnosed 1,271 as normal SR and 220 as AR among the ECGs in the final testing dataset. The AI-ECGRM labelled 1,169 ECGs as normal SR and 322 as AR. Subsequently, a comparison was made between the AI-ECGRM's labelling and the diagnostic conclusions from the cardiologists.

The comparison between the AI-ECGRM results and the cardiologists' diagnostic conclusions yielded the following results. Out of the analyzed ECGs, 207 were true

Table 1 – Exclusion criteria for testing dataset, expressed as n (%)

Exclusion criteria	ECGs excluded (n = 142)
Implanted pacemaker	6 (4.2%)
Noisy ECGs	105 (73.9%)
Low amplitude ECGs	2 (1.4%)
ECGs with high changes in amplitude (caused by external conditions, e.g. electrode movement)	29 (20.4%)

Table 2 – The labelling from the AI-ECGRM compared with the diagnostic conclusions from the cardiologists in the confusion matrix, expressed as n

Labelling from the AI-ECGRM	Diagnostic conclusions from the cardiologists	
	Positive (n = 220)	Negative (n = 1,271)
Positive (n = 322)	TP (n = 207)	FP (n = 115)
Negative (n = 1,169)	FN (n = 13)	TN (n = 1,156)

Table 3 – Results, expressed as %

SE	SP	PPV	NPV
94%	91%	64%	99%

positive (TP), indicating that the AI-ECGRM correctly processed AR in accordance with the cardiologists' diagnoses. Additionally, 1,156 ECGs were true negative (TN), where both the AI-ECGRM and the cardiologists' conclusions agreed that these ECGs displayed normal SR. However, there were 115 false positive (FP) in which the AI-ECGRM labelling contradicted the cardiologists' diagnostic conclusions. Despite being diagnosed as normal SR by cardiologists, the AI-ECGRM incorrectly labelled these ECGs as ARs. Furthermore, there were 13 false negative (FN) where the AI-ECGRM labelling contradicted the cardiologists' diagnoses. In these cases, the AI-ECGRM incorrectly labelled the ECGs as normal SR while the cardiologists diagnosed them as ARs (Table 2 for a comprehensive summary of the results.).

The AI-ECGRM demonstrated a SE of 94% in correctly identifying patients with ARs. It exhibited an SP of 91% in correctly identifying patients with normal SR. The PPV, which represents the probability that the ECGs labelled as ARs were indeed ARs, was 64%. Notably, the high proportion of FP was primarily due to ECGs with pathologies other than ARs. The NPV, which indicates the probability of correctly labelled SR, was 99% (Table 3).

Discussion

In this study, we conducted an evaluation of the effectiveness of the developed AI-ECGRM. What sets this AI-ECGRM apart is its utilization of a relief map in conjunction with additional ECG features, such as heart rate, R-peak positions, QRS width, and J-point position, as inputs for the AI. This approach closely mimics the decision-making process of expert cardiologists, allowing the AI-ECGRM to engage in data evaluation from a similar starting point.

The primary outcome of this study revealed that the developed AI-ECGRM achieved a near-perfect NPV of almost 100%. This exceptional performance demonstrates the high accuracy and reliability of the AI-ECGRM in ruling out pathology. These findings highlight the tremendous potential of AI in ECG evaluation and indicate that further development and testing of this technology is a promising pathway to pursue.

Results evaluation

The high NPV of 99% demonstrates the reliability of the AI-ECGRM, indicating a very low probability of missing any potential pathology. In this study, only 13 cases out of 1,169 (1% of cases) were incorrectly labelled by the AI-ECGRM. Considering the potential for misinterpretation of ECGs by non-cardiologist professionals, the AI-ECGRM's quality becomes a significant advantage.

Upon further analysis of the 13 ECGs labelled as FN by the AI-ECGRM, we identified several potential confounders contributing to these misclassifications. In 4 ECGs, the FN labelling originated from the incorrect interpretation of noise or artifacts presented in the recordings (Fig. 2). To minimize the risk of FN labelling, it is crucial to strictly exclude noisy ECGs from the analysis conducted by the AI-ECGRM. In 2 ECGs, the misinterpretation of the P wave originating from the sinus node was the cause of FN labelling (Fig. 3). This situation typically represents abnormal atrial activation, often benign when asymptomatic. Although missing this condition usually does not lead to serious adverse events, it is still essential to consider it in the interpretation. For 4 ECGs, the cause of FN labelling was the interpretation of sporadic sinus beats that were interpolated between paroxysms of arrhythmias (Fig. 4). While such occurrences are rare, they can have potentially severe implications if AF is overlooked, as it may fail to initiate anticoagulation therapy. Two ECGs presented ambiguous interpretations and may ultimately be classified as normal SR after thorough evaluation. However, one ECG met the exclusion criteria due to an implanted pacemaker and should have been excluded from the dataset to avoid inaccuracies. These findings highlight the importance of addressing and minimizing confounders to improve the accuracy of the AI-ECGRM in differentiating between normal SR and ARs.

The PPV of 64% observed in this study reflects the primary focus of the AI-ECGRM on distinguishing between SR and various types of ARs. However, it should be noted that specific morphological pathologies of the heart, which are not true ARs, were incorrectly labelled as ARs (Fig. 5). Additionally, there may have been cases where the AI-ECGRM identified subtle or borderline changes of unknown clinical significance, such as sinus tachycardia, as abnormal, while cardiologists interpreted them as normal, leading to an increased number of FP results.

Regarding the FP results, it is crucial to consider the potential implications of over-diagnosing patients with conditions that may have no significant impact on their lives if they would not have otherwise been aware of them. This poses challenges from a personal perspective and places a burden on the healthcare system, both in terms of financial and human resources.¹⁹ It is crucial to

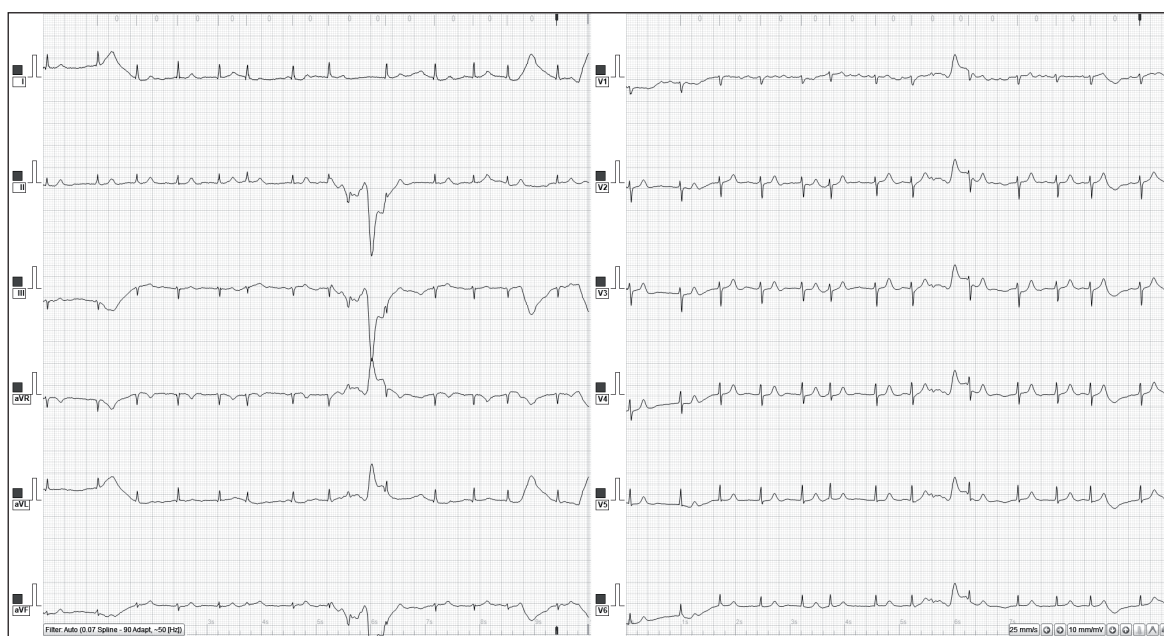


Fig. 2 – Example of FN result originating from wrongly interpreted noise or artefacts, AF.

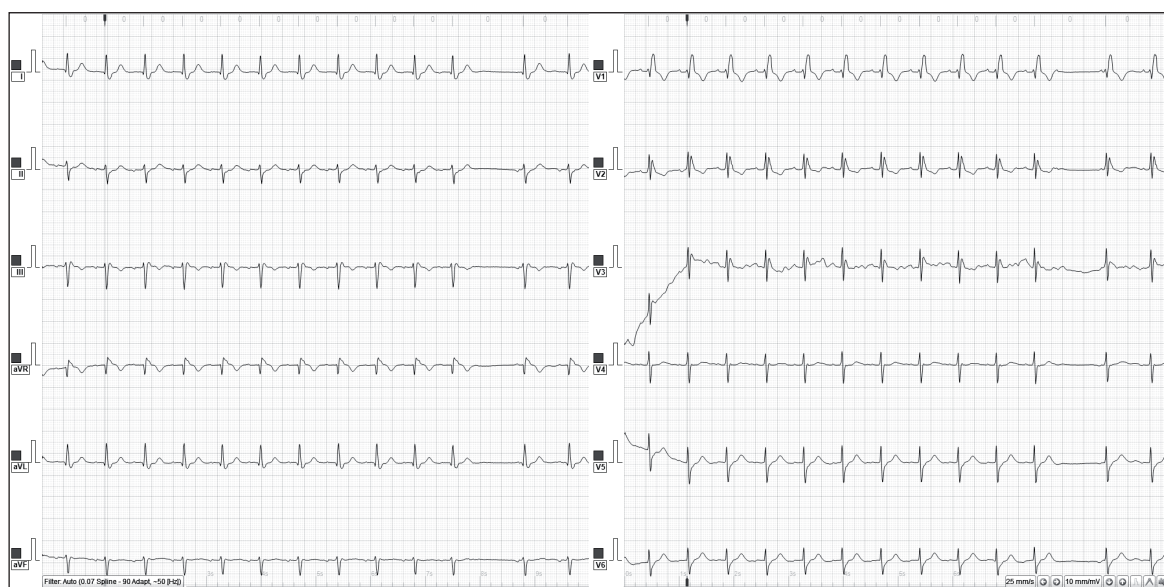


Fig. 3 – Example of FN result originating from wrongful interpretation of the P wave as SR.

carefully balance the contribution of newly developed diagnostic methods with their practical impact, an aspect that should be considered in future research.

In this study, the cardiologists' diagnostic conclusions were regarded as the reference standard for training and testing the AI-ECGRM. However, it is essential to acknowledge that the cardiologists themselves could have been mistaken in their interpretations, as evidenced by the two ECGs mentioned with ambiguous interpretations during the evaluation of the results. Although cardiologists generally exhibit higher accuracy in ECG evaluation than non-cardiologist professionals, errors are still possible.²⁰ Furthermore, it is worth noting that the comprehensive ECG evaluation conducted in this study

does not necessarily reflect the routine practices followed in clinical settings.

Further perspectives and related research

In this study, we developed an AI-ECGRM specifically designed to distinguish between normal SR and ARs. The primary objective of this study was to assess the effectiveness of the AI-ECGRM in labelling and differentiating ARs from normal SR in a general context. However, there is further scope to explore the effectiveness of the AI-ECGRM in labelling and distinguishing between specific types of ARs, which could be the focus of future research.

Moreover, there is an opportunity for the AI-ECGRM to be further developed by expanding its labelling capabili-

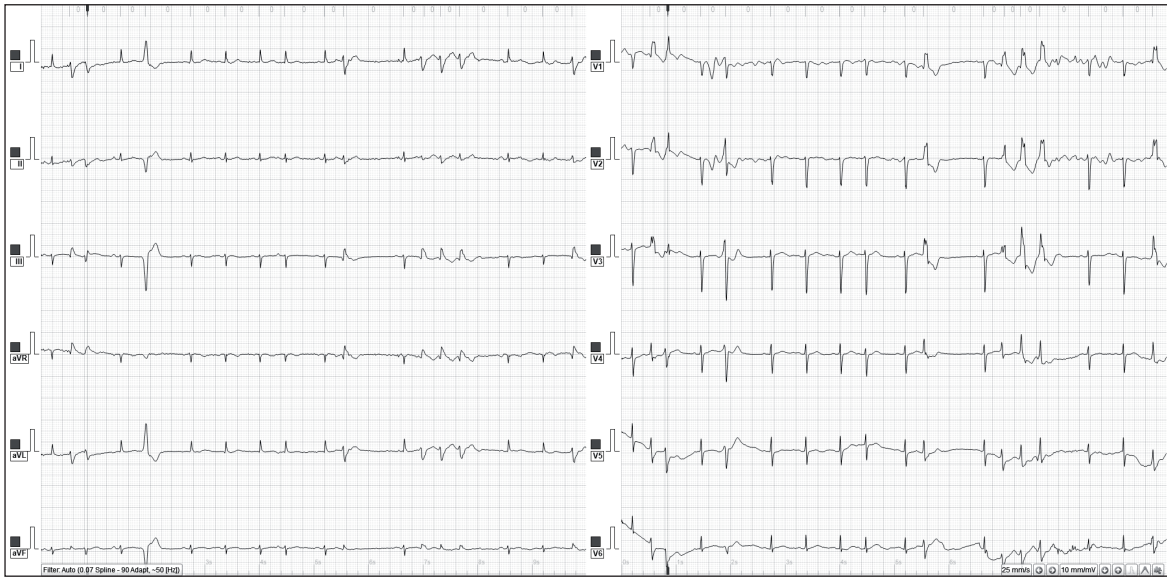


Fig. 4 – Example of FN result originating from prioritizing the sections of the ECG with SR above pathological sections in evaluation.

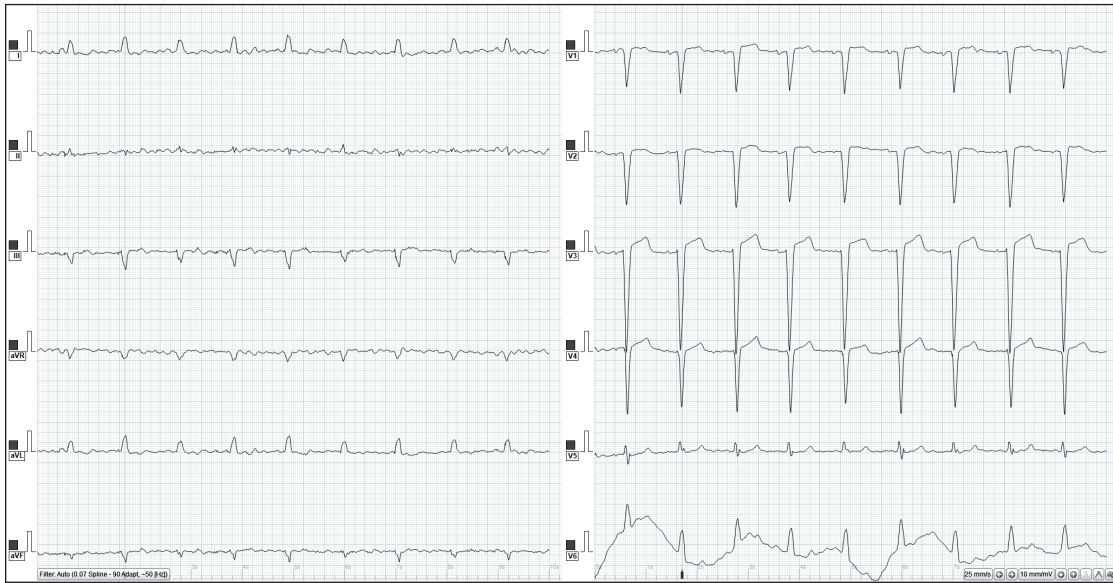


Fig. 5 – Example of FP result (labelled by the AI-ECGRM) showing SR and noise in limb leads, wider QRS complex, intraventricular conduction disturbance with secondary repolarization changes.

ties to include morphological abnormalities of the heart. It would introduce a more complex task for the AI-ECGRM in providing accurate labels. Exploring this aspect would contribute to the overall improvement and advancement of the AI-ECGRM.

It is important to note that this study is not the first exploration of AI-based ECG evaluation, as previous studies have already investigated various aspects of AI in this field. Some of these studies focused on AI's role in detecting heart failure with preserved ejection fraction, paroxysmal supraventricular tachycardia, or identifying patients with AF.^{21–24} The existence of a considerable body of research with positive outcomes regarding AI's performance suggests its promising potential as a valuable tool in ECG evaluation.

By building upon the existing knowledge and positive results from previous studies and addressing the opportunities for further development and exploration mentioned above, we can continue to advance the field of AI-driven ECG interpretation and harness its potential for improved diagnostic accuracy and patient care.

Limitations

One limitation of our study, which is also applicable to automated evaluation methods in general, is the need for actual patient data. While this provides a pristine baseline for data evaluation, devoid of patient-specific factors and distractions, it does not replicate the real-world clinical scenario. In clinical practice, ECGs are routinely assessed with the patient's clinical profile, symptoms, and

other diagnostic information, including laboratory tests and cardiac imaging. These additional pieces of information contribute to the final interpretation of the ECG.

Furthermore, there are additional limitations in our study. Most patients included in the study were older; therefore, the AI-ECGRM's applicability to younger populations is not reflected in our results. Additionally, the results cannot be extrapolated to patients with permanent pacing, as the AI-ECGRM was not explicitly trained or validated for this subgroup.

Conclusion

The results demonstrated the efficacy of the developed AI-ECGRM in accurately discriminating between ECGs exhibiting normal SR and those indicating cardiac ARs. Moreover, the AI-ECGRM exhibited an exceptional NPV, approaching 100%.

Conflict of interest

VC and LP are employees of BTL Industries Ltd. SH is an independent specialist having a contract with BTL Industries Ltd. He supervises the team composed of the rest of the authors. The products to be declared (developed and marketed) are resting ECG devices BTL 4 and BTL 8, the BTL CONNECTin, and the BTL CardioPoint.

Funding

This work was financially supported by BTL Industries Ltd.

Ethical statement

The study followed good clinical practice and adhered to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Approval for the study was obtained from the Ethics Committee of the General University Hospital in Prague (5/23 S). Since fully anonymized ECGs were used, the Ethics Committee did not require informed patient consent.

Author contributions

SH took care of the scientific integrity of the work and editing of the manuscript. VC and LP provided technical support and technical descriptions. BS, MV, JH, MZ, LM, KK, NK, JCL, MD, and JM were involved in annotating the underlying data and in making its comprehensive evaluation and analysis. All the authors approved the final version of the article.

Acknowledgements

None declared.

References

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circ J* 2011;123:933–944.
- Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future Cardiovascular Disease in China: Markov Model and Risk Factor Scenario Projections From the Coronary Heart Disease Policy Model–China. *Circ J* 2010;3:243–252.
- Odutayo A, Wong ChX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4482.
- Kavousi M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. *Front Cardiovasc* 2020;7:3.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circ J* 2013;129:837–847.
- Harmon KG, Zigman M, Drezner JA. The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: A systematic review/meta-analysis. *J Electrocardiol* 2015;48:329–338.
- Harskamp RE. Electrocardiographic screening in primary care for cardiovascular disease risk and atrial fibrillation. *Prim Health Care Res Dev* 2019;20:1–3.
- Goya JJ, Schlaepfer J, Stauffer JC. Competency in interpretation of the 12-lead electrocardiogram among Swiss doctors. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13806.
- Cook DA, Oh SY, Pusic MV. Accuracy of Physicians' Electrocardiogram Interpretations: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2020;180:1–11.
- Bhatia RS, Bouck Z, Ivers NM, et al. Electrocardiograms in Low-Risk Patients Undergoing an Annual Health Examination. *JAMA Intern Med* 2017;177:1326–1333.
- Valk MJ, Mosterd A, Broekhuizen BD, et al. Overdiagnosis of heart failure in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2016;66:e587–592.
- Schläpfer J, Wellens HJ. Computer-Interpreted Electrocardiograms: Benefits and Limitations: Review Topic Of The Week. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1183–1192.
- Šećkanović A, Šehovac M, Spahić L, et al. Review of Artificial Intelligence Application in Cardiology. In: 9th Mediterranean Conference on Embedded Computing (MECO), Budva, Montenegro, 2020. p.1–5. doi: 10.1109/MECO49872.2020.9134333
- Busnatu Ș, Niculescu AG, Bolocan A, et al. Clinical Applications of Artificial Intelligence – An Updated Overview. *J Clin Med* 2022;11:2265.
- Hughes JW, Olgin JE, Avram R, et al. Performance of a Convolutional Neural Network and Explainability Technique for 12-Lead Electrocardiogram Interpretation. *JAMA Cardiol* 2021;6:1285–1295.
- Kaggle. Shaoxing and Ningbo Hospital ECG Database. Available from: <https://www.kaggle.com/datasets/bjoernjostein/shaoxing-and-ningbo-first-hospital-database>. Accessed: 17 Mar 2023.
- Trevethan R, Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Plausibilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Health* 2017;5:307.
- Warriner D, Malhotra A, Apps A. An epidemic of overdiagnosis and overtreatment: getting to the heart of the problem. *J R Soc Med* 2017;110:390–391.
- Novotny T, Bond RR, Androva I, et al. Data analysis of diagnostic accuracies in 12-lead electrocardiogram interpretation by junior medical fellows. *J Electrocardiol* 2015;48:988–994.
- Kwon JM, Kim KH, Eisen HJ, et al. Artificial intelligence assessment for early detection of heart failure with preserved ejection fraction based on electrocardiographic features. *Eur Heart J – Digital Health* 2020;2:106–116.
- Jo YY, Kwon JM, Jeon KH, et al. Artificial intelligence to diagnose paroxysmal supraventricular tachycardia using electrocardiography during normal sinus rhythm. *Eur Heart J – Digital Health* 2021;2:290–298.
- Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* 2019;394:861–867.
- Baek YS, Lee SC, Choi W, Kim DH. A new deep learning algorithm of 12-lead electrocardiogram for identifying atrial fibrillation during sinus rhythm. *Sci Rep* 2021;11:12818.

How to invasively assess left ventricular function and its efficiency of work

Lukáš Povišer, Karol Čurila

Cardiocenter, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Královské Vinohrady, Prague, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:
Submitted: 20. 9. 2023
Revised: 22. 10. 2023
Accepted: 24. 10. 2023
Available online: 29. 1. 2024

Klíčová slova:
 dP/dt_{max}
Hemodynamika
Srdeční funkce
Tepová práce
Výkonnost srdce

SOUHRN

Efektivita práce levé komory vyžaduje udržení srdečního výdeje, který je nárokován systémem oběhem, a to bez vysokých metabolických nároků nebo nároků na kyslík ze strany myokardu levé komory. V tomto článku je levá komora uvažována jako pumpa a výkonost je založena na hodnocení měření jejich tlaků, objemů a průtoku. Analýza funkce komory z hlediska vztahů mezi tlakem a objemem umožňuje plně analyzovat globální a regionální dynamiku komory, kterou lze poměrně snadno a přesně získat pomocí vodivostního katétru. Maximální změna tlaku za jednotku času v levé komoře je považována za ukazatel kontraktility levé komory, za jistých situací může být alternativou arteriální dP/dt_{max} jakožto méně invazivní metoda. Při hodnocení nových kardiostimulačních technik a srdeční resynchronizační terapie se jako nejpraktičtější metoda jeví invazivní systolický krevní tlak s průměrováním více tepů a doplněním o několikrát opakované střídání stimulací.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Effective performance of the left ventricle requires the maintenance of a cardiac output as demanded by the systemic circulation without a high hemodynamic cost or pressure and without a high metabolic cost or oxygen demand by the left ventricular myocardium. In this article the left ventricle is considered as a pump and performance is based on evaluation of measurements of its pressure, volumes, and flow. Analysis of ventricular function in terms of pressure-volume relationships allows global and regional ventricular dynamics to be fully analyzed and relatively easily and precisely obtained with conductance catheter. The maximum rate of left ventricular pressure is classically considered as a marker of left ventricular contractility and in specific situation arterial dP/dt_{max} as minimally invasive method, can be an alternative. When assessing new pacing techniques and cardiac resynchronization therapy, invasive systolic blood pressure appears to be the most practical measure with multi-beat averaging and the addition of multiple spaced repeated alternations.

Keywords:
Cardiac function
 dP/dt_{max}
Hemodynamics
Performance of heart
Stroke work

Introduction

The main function of the left ventricle (LV) is to pump oxygenated blood from the lungs into the aorta for distribution to the rest of the body through systemic circulation. The LV function is believed to be optimized through thousands of years of evolution because the survival of the biological system depends on the efficient transport of blood.^{1,2}

Usually, in cardiology, the term ventricular function means parameters such as ejection fraction, long-axis shortening, myocardial systolic strain or strain rate, and

mitral annular systolic velocity. Left ventricular ejection fraction (LVEF) is still the most widely used parameter to evaluate overall left ventricular systolic function, but it has fundamental limitations for assessment of subclinical dysfunction and regional function. Hemodynamic parameters, like blood pressure, cardiac output (CO), left or right ventricular stroke volume (SV), ventricular stroke work (VSW) are used by physicians and scientists in order to evaluate cardiac function more accurately and at a given time.^{1,3}

Effective performance of the left ventricle requires the maintenance of a cardiac output as demanded by

Address: Ing. Lukáš Povišer, Cardiocenter, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Prague 10, the Czech Republic, e-mail: lukas.poviser@lf3.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.080

the systemic circulation without a high hemodynamic cost or pressure and without a high metabolic cost or oxygen demand by the left ventricular myocardium.⁴

In the recent years, new pacing modalities as His bundle (HBP), left bundle (LBBP), and left septal myocardial pacing entered clinical practise to treat patients with bradycardia and heart failure. They appear to be associated with a more physiological ventricular activation, and possibly a better clinical outcome of patients.⁵ Until the data from clinical studies will be available, we need other tools to assess their effect on the myocardial work effectivity. Hemodynamic measurements may appear as useful tools in assessing these methods, because it is a final common pathway through which cardiac function expresses itself. But the question remains, which hemodynamic measurements can accomplish this task best? The ideal method should combine precision, be easy to provide during the procedure and should allow determining acute changes in cardiac function.

There are two approaches to evaluation of the mechanical performance of the left ventricle. One of these is to consider the left ventricle as a muscle, the other is to consider the left ventricle as a pump and to base its evaluation on measurements of its pressure, volumes, and flow.^{4,6} For the sake of brevity and applicability in clinical practice, preferably view on the left ventricle as a pump will be discussed in this review.

Even though our knowledge in measuring efficiency of the work of the left ventricle and hemodynamics is still far from complete, many advances have been made and these are presented.

How can performance of the ventricle be assessed?

The performance of the ventricle as a pump can be assessed by measuring the pressure developed by the ventricle, the stroke volume ejected by the ventricle, or preferably, the stroke work generated by the ventricle. Stroke work gives credit to the ventricle for both pressure and shortening work in a single integrated index.^{7,8}

Left ventricular stroke work index

Left ventricular stroke work index (LVSWI) is often calculated in order to describe left ventricular function. LVSWI incorporates both LV systolic and diastolic function and dysfunction, respectively. This provides a broader assessment of overall LV function, particularly in the critical care patient in which preload and afterload are dynamic.^{7,8} The definition of work in classical physics, force multiplied by distance, is in case of heart function replaced by pressure multiplied by volume. When one takes into consideration that the mechanical work is performed during systole, it seems appropriate to use left ventricular mean systolic pressure (LVSP) minus left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) multiplied by stroke index (SI). This formula $LVSWI = SI \times (LVSP - LVEDP)$ is being used by cardiologists who can often measure left ventricular pressure during catheterization.^{8,9} LVSWI also reflects the increased workload of

the left ventricle in aortic stenosis, when there is a large pressure difference between the left ventricle and the aorta during systole.⁹ Another formula, $LVSWI = SI \times \text{mean arterial pressure (MAP) minus pulmonary artery capillary wedge pressure (PCWP)}$, is commonly used when access to left heart pressure is not possible. A third possible way to calculate LVSWI is to use peak systolic arterial pressure (SAP) instead of mean systolic.^{8,11} The fact that at least three different formulas to calculate LVSWI are in use simultaneously is not without problems and could cause misleading results across different studies.

Settergren showed that it is possible to calculate LVSP from pressure measurements in a peripheral artery with reasonable accuracy. Values obtained during normo- or hypertension and from patients with normal or depressed left ventricular function did not differ.^{8,12}

However, the different ways of calculating LVSWI mentioned above using SAP, LVSP or MAP are only approximations. As may be seen, the best approximation of the pressure-volume area is to use LVSP.^{8,12} But the correct estimation is the area of the pressure volume loop of the left ventricle in a pressure volume diagram.

Evaluating LV function through pressure-volume relationship

The gold standard for evaluating LV function and effect of afterload is through the relation of ventricular pressure and volume.¹³ The relationship between ventricular pressure and ventricular volume could be visualized as a closed left ventricular pressure-volume loop (LV-PVL), which is linear correlated to myocardial oxygen consumption and could quantify whole heartbeat's stroke work and contractility.^{14,15}

A classic ventricular function curve can be constructed by plotting coordinates of performance against preload. When contractility is increased, the stroke work versus preload relationship is shifted upward. When contractility is decreased, the stroke work versus preload relationship is shifted downward.¹⁶ Such a family of ventricular function curves credits the ventricle for pressure development and ejection, and it incorporates load and contractility. Thus, stroke work and end-diastolic volume (EDV) data allow construction of a Frank-Starling ventricular function curve or a preload recruitable stroke work relationship.^{17,18}

Stroke work

Stroke work refers to the work done by the left ventricle to eject the volume of blood during one cardiac cycle, called stroke volume (SV).¹⁴ The stroke work is best depicted using ventricular pressure-volume diagrams, in which stroke work is the area within the pressure-volume loop as depicted in Figure 1.

Therefore, the area within the pressure-volume loop is an example that mathematicians call a normal domain, from which the equation for the stroke work follows:

$$VSW = \int_{ESV}^{EDV} p_{systolic}(V)dV - \int_{ESV}^{EDV} p_{diastolic}(V)dV \quad (1)$$

In equation (1), $p_{\text{systolic}}(V)$ denotes the intra-ventricular pressure during the ejection phase, is the intra-ventricular pressure during the filling phase. The integral is the area below the integrand or here the pressure function $p(V)$. Therefore, the difference is the area within the loop, which equals the VSW.¹⁴

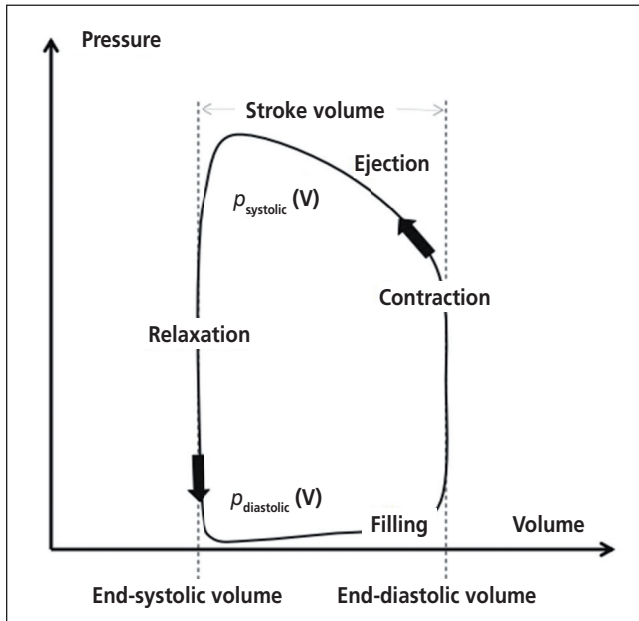


Fig. 1 – The pressure-volume loop for the ventricle is generated by plotting intraventricular pressure against ventricular volume during one cardiac cycle.

LV pressure-volume areas are representative of the total mechanical energy available to the LV to perform external work. These areas have the components of external work and potential energy.¹⁸ The latter can perform external work under the appropriate set of LV loading conditions.^{18–20}

How can be pressure-volume loops measured?

Regional ventricular wall motion could be measured by sonomicrometry and later by the development of sophisticated data acquisition and analysis based on contrast or radioisotopic angiography including first-pass angiography and biplane cineangiography.^{11,21–23} These methods have made it possible to obtain instantaneous pressure-volume relationships in patients and not only in experimental animals.¹⁴

But only with the development of conductance catheters, the interest and the scope for experimental and clinical studies have increased.²⁴ It has been possible, with very small conductance catheters, to obtain pressure-volume loops. These catheters provide a unique method for acquiring hemodynamic and contractile data directly from the heart. By inserting a pressure-volume catheter into the left or right ventricle, it is possible to measure all load-dependent data for every cardiac cycle from the moment you complete your instrument until the end of the experiment.^{25,26}

Moreover, pressure-volume (dimension) loops provide additional information regarding synchrony or dyssynchrony of contraction, segmental work, contractility, and diastolic function.²⁷

Pressure-volume loop measurements with conductance catheters

A multielectrode catheter that continuously measures instantaneous left ventricular conductance, from which left ventricular volume can be estimated.^{24–26} Studies in which this volume signal was compared with absolute volume in an isolated beating heart or with cardiac output measured independently have indicated a strong linear correlation between them.^{24,28} The catheter requires careful calibration since the total signal combines left ventricular cavity conductance with conductance of the ventricular wall and other structures outside the ventricle. The unique advantage of providing continuous instantaneous volume information, when combined with left ventricular pressure micromanometry, enables an easy and rapid determination of end-systolic pressure-volume relation (ESPVR).^{24–29}

PV catheters allow us to measure end-diastolic volumes and end-systolic volumes, and from these, calculate the stroke volume, ejection fraction, and cardiac output. It is also possible to calculate parameters such as stroke work, Tau , $\text{dP/dt}_{\text{max}}$, contraction time and relaxation time. All of which are associated with the contractility.³⁰

This type of catheter provides two important advantages over non-invasive techniques. First, it generates an instantaneous signal providing immediate information on ventricular performance, allowing rapid loading changes to be used, and enabling examination of quick-response phenomena. Second, it is essentially free from pure shape change influences, as have previously demonstrated.²⁸

The ESPVR measured by conductance catheter has showed a good degree of short-term reproducibility within a given subject, which has not been a uniform finding in previous studies.^{24,29} It is believed this relates to the rapid and reversible load alteration and improved accuracy of the volume signal.³⁰

Interaction of the left ventricle with the systemic arterial system

To fully comprehend the performance of the left ventricle it is necessary to understand the interaction of the LV with the systemic arterial system.³¹ End-systolic elastance (E_{es}) and arterial elastance (E_{a}) are parameters that best characterize LV pump function under varying loading and inotropic conditions. End-systolic elastance represents the slope of the end-systolic pressure volume relationship and arterial elastance is a measure of arterial load and is calculated as the simple ratio of ventricular end-systolic pressure to stroke volume.^{31,32} Arterial elastance is also possible to obtain by analysis of the peripheral arterial curve as the ratio of the pressure at the diastolic point to the pulse volume.³³

How to determine maximal stroke work and maximal efficiency?

Maximal LV stroke work occurs when the LV elastance and arterial elastance values are matched.^{34–36} Maximal efficiency is defined as the ratio of LV stroke work to myocardial oxygen consumption (MVO_2) and occurs when end-systolic elastance is approximately 2 times greater than arterial elastance.^{36,37} For normal physiologic LV pressures, end-diastolic volumes, stroke volumes, and ejection fractions to exist, the normal LV would probably operate

closer to maximal efficiency rather than to maximal stroke work.^{34–36} Despite linear relationship between oxygen consumption and pressure volume area, there is a basal energy requirement and therefore mechanical efficiency (SW/PVA) cannot be equated to myocardial efficiency (SW/MVO₂).^{38,39} But there are very strong correlations between the PVA and myocardial oxygen consumption for isovolumic ($r = 0.973$) and for ejecting contractions ($r = 0.989$) so that myocardial oxygen consumption may be calculated from the pressure-volume area.²⁵

Measure of left ventricular contractile state

Ventricular contractility refers to the contractile or inotropic state of the whole ventricle. Indices of ventricular contractility conventionally have been divided into isovolumic phase indices (peak positive dP/dt), ejection phase indices (systolic wall stress versus endocardial shortening), and those determined at the end of ejection (end-systolic elastance).^{16,40} The concept of ventricular contractility is similar to myocardial contractility, but ventricular contractility is not independent of loading conditions or ventricular remodeling. Peak positive dP/dt may be altered by an acute change in preload, whereas end-systolic elastance may be affected by chronic changes in LV volume and mass.^{41,42} Myocardial contractility refers to a basic property of heart muscle that reflects the intensity of cross-bridge activity and as a result, the extent and velocity of force development and fiber shortening. The contractile state of the myocardium represents a basic characteristic that is independent of loading conditions and remodeling. Such measurements can be made only in vitro in isolated cardiac muscle cells, muscle strips, or Langendorff-perfused hearts, but attempts to assess myocardial contractility in humans in vivo present a continuing challenge. This is the reason why ventricular contractility is superior to myocardial contractility in evaluation in cardiac function.^{42–45}

Left ventricular contractility influences global hemodynamic status directly. Therefore, it is an important element of the hemodynamic evaluation of the critically ill patients.⁴⁶ Impaired LV contractility is frequently seen in patients with acute coronary syndrome and sepsis.⁴⁷ Although LV end-systolic elastance is the reference method for assessing LV contractility, its bedside use is limited by its invasiveness and the technical difficulties associated with its estimation.^{21,48} The maximum rate of LV pressure during isovolumetric contraction (LV dP/dt_{max}) has been classically considered as a marker of LV inotropic state.⁴⁹

However, as LV dP/dt_{max} requires a direct measure of LV pressure, other approaches have been proposed using the arterial pressure waveform. Peripheral dP/dt_{max} as measured from catheters inserted into the femoral or radial arteries, have been suggested as feasible surrogates for LV dP/dt_{max}. However, as the arterial pressure results from the combined interaction of the LV ejection and the arterial system properties, other potential factors could also contribute to the peripheral dP/dt_{max}, possibly degrading its accuracy as a measure of LV contractile state.^{50,51}

Assessing left ventricle contractility through arterial blood pressure

Arterial dP/dt_{max} can be calculated from the arterial pressure waveform, obtained invasively from a peripheral ar-

terial line.^{51–53} It is available bedside and in patients with an arterial line already used for pressure monitoring and blood gas analyses and it does not require any additional invasive access. Moreover, arterial dP/dt_{max} can be measured on a beat-by-beat basis and continually monitored. On the other hand, arterial dP/dt_{max} is not only determined by LV contraction but is also influenced by various peripheral arterial factors and load conditions.^{50–53}

Recently, several experimental studies demonstrating a significant relationship between arterial dP/dt_{max} and LV contractility have been published.^{51–53} The values from continual arterial dP/dt_{max} monitoring were significantly correlated with LV dP/dt_{max} assessed. Linear regression revealed that LV dP/dt_{max} = 1.25 × arterial dP/dt_{max}. Also, arterial dP/dt_{max} was significantly correlated with CO. Monitoring LV contractility is most desirable in patients with heart failure with critical hemodynamic collapse, such as in cardiogenic shock, characterized by increased SVR and decreased CO and SV.⁵⁴ Several authors reported that the arterial dP/dt_{max} is significantly influenced by vascular filling conditions and is a relatively accurate method for obtaining left ventricular contractility only when adequate vascular filling is achieved.^{52–56} In contrast, in the subgroup of patients with lower SVR, higher CO, and higher SV, arterial dP/dt_{max} doesn't give accurate and reliable information about LV dP/dt_{max}.⁵⁴

Efficiency of the heart performance during different pacing settings: the precise measurement of the acute hemodynamic response

In recent years the delivery of pacing therapy has become more sophisticated, and the indications have expanded. But the fundamental aim has remained the same, to improve cardiac function by normalizing cardiac electrical activation in patients with conduction system disease.⁵⁷

Throughout the history of developing pacing therapy, hemodynamic assessment has provided a useful tool in guiding the development of new pacing approaches. Hemodynamic measurements allow determining acute changes in cardiac function and their quantification. Hemodynamic measurements can also guide optimal programming of pacemakers because it is a final common pathway through which cardiac function expresses itself.^{57,58}

Importance of precise hemodynamic measurement is that typical augmentation of systolic blood pressure with biventricular pacing in left bundle branch block is approximately 6 mmHg and is associated with approximately 20% mortality reduction.⁵⁹ The measurement protocol for a potential advance on CRT should be able to detect an increment about half this size (3 mmHg), since it might provide a corresponding approximately 10% mortality reduction. This means the 95% confidence interval must be <±3 mmHg.⁶⁰

Signal versus noise and reproducibility

Hemodynamic parameters fluctuate in response to numerous biological phenomena, including respiration and other autonomic phenomena. There are many processes

that are continuous and variable. All together they make the identification of the hemodynamic consequences of a change in pacing configuration more challenging. It is almost impossible to measure and subtract the contributions of these background biological phenomena on hemodynamics that is why they are treated as noise.⁶¹

The signal is the element that is consistent in every instance and the noise varies between repeated measurements. When an average of multiple measurements of effect is taken, the impact of noise shrinks with the square root of the number of repeat measurements consistently. Signal-to-noise ratio is an important feature of any measure. It is a simple way to characterize the efficiency of measurement. One simple definition of the signal-to-noise ratio is the range of values obtained for different pacing settings, divided by the standard error of the measurements at each pacing setting. By prolonging the optimization session, signal-to-noise ratio can be improved.⁶²

The second question that needs to be assessed is the degree of similarity of the optimal pacing configuration determined by the different hemodynamic measures. If the measures produce dramatically different optimum, then the use of hemodynamics for optimization is cast into doubt.^{60,62}

The third important characteristic of a measure put forward for use in optimization is reproducibility over time. If there is a large change in measured optimum, then either the physiological optimum is changing or the measuring method does not have sufficient reproducibility.^{60,62}

Which hemodynamic parameter to use in pacing optimization: Invasive blood pressure, non-invasive beat-to-beat blood pressure or LV dP/dt_{max} ?

Shun-Shin et al. have compared invasive systolic blood pressure, non-invasive systolic blood pressure and invasive LV dP/dt_{max} . They have found out that there was a strong correlation between assessment by invasive and non-invasive systolic blood pressure and a weaker correlation between LV dP/dt_{max} and invasive systolic blood pressure. For all three hemodynamic measures, the noise, quantified as percentage error in the quantifications of response, declined progressively as more alter-

nations were analyzed. Invasive blood pressure showed a smaller such noise than non-invasive blood pressure and LV dP/dt_{max} . Their results showed that invasive blood pressure is the best parameter which follows during implantation or optimization procedure. LV dP/dt_{max} is not sufficient to guarantee precise optimization because of the worst reproducibility, and even with the replicate measurements the level of uncertainty is wide, but the accuracy improves with each repetition.^{59,60,63}

What should the precise hemodynamic protocol look like for measuring acute hemodynamic response during various pacing types?

Clinicians and researchers designing protocols for optimization of pacing should start with their desired level of precision and then use standard methods to ensure that their protocols deliver it.⁶² Many widely used optimization protocols, even if conducted carefully, cannot deliver reproducible optimum. The driver of reproducibility of the optimum is the signal-to-noise ratio, namely the size of the changes caused by alterations in tested setting in relation to the size of the changes occurring spontaneously. Even performing invasive, intraventricular measurements does not grant immunity to biological noise, which is important to recognize in the design of optimization protocols.^{62,63}

Measure values relative to a reference setting

There are multiple biological intercurrent processes happening during pause between 2 hemodynamic measurements that will be displacing the blood pressure up and down. With longer time interval, the greater the variance between the first and second measurement appears. The solution of this problem is to only measure changes over a few seconds or minutes. To allow a wide range of settings to be tested, one can test each setting against a reference setting that is common to all.⁶²

Detecting the hemodynamic changes occurring at the time of transition between one tested setting and another is a useful approach if a rapid and reproducible process is sought, depicted on Figure 2. The reason for this is that these beats have the smallest opportunity for drift noise to develop between them.^{60,62}

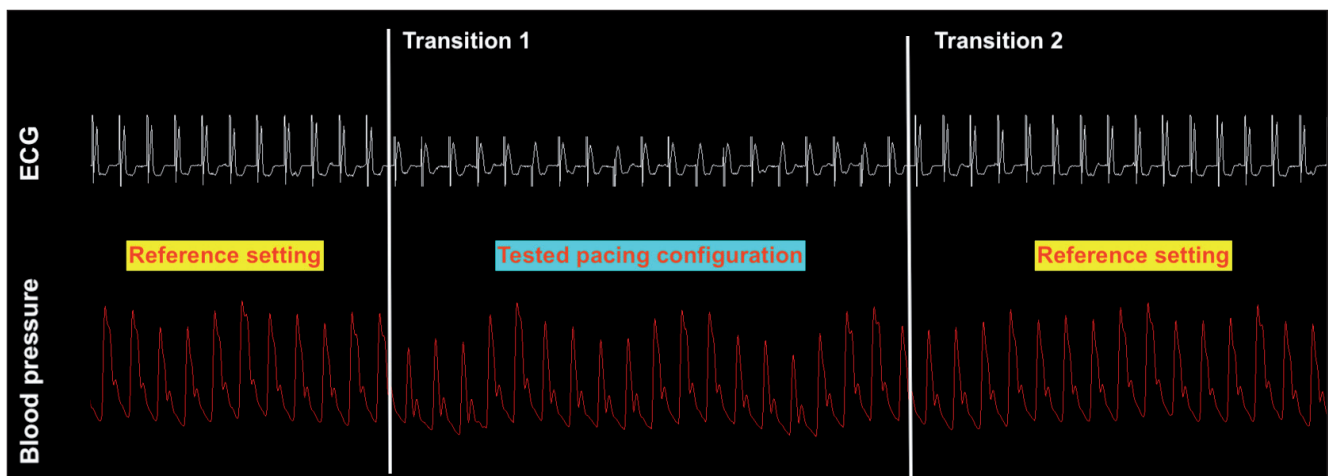


Fig. 2 – Hemodynamic protocol with reference and tested pacing configuration.

Miyazawa et al. have found that to maximize the efficiency of the optimization procedure, it is best to address the beats immediately before and immediately after the change in tested setting, not to skip any beats. They believe this is because the hemodynamic effect of (in their case) changing AV delay occurs immediately, whereas there is a more gradual homeostatic process of adaptation of peripheral tone that occurs when the initial change in hemodynamics is detected by cardiovascular reflexes. More efficient cardiac function would be expected to result in reflex reductions in vasoconstrictor tone, which would tend to reduce the measured increase in pressure. The fact that the blood pressure does not remain elevated should therefore not be considered to indicate a short-lasting physiological improvement.^{62,63}

What is the most efficient number of beats to average?

Fixed averaging window of six beats provides the best optimization efficiency, it provides a robust averaging window duration that can be used for a wide range of different patients and is easy to use. For greatest efficiency, the ideal window width appears to be directly related to the number of beats occurring within a one respiratory cycle (beats-per-breath). The reason for six beats being the most efficient fixed window width is that this value is close to the average number of beats-per-breath for the whole group of patients they tested.^{60,62} It is possible to further improve the optimization efficiency by tailoring the width of the averaging window to match the duration of one whole respiratory cycle. They believe the reason for this is that changes in blood pressure induced by respiration are the single largest source of noise within the signal. Alternatively, the effect of respiratory noise could be reduced by asking the patient to hold their breath or breathe at a fixed respiratory rate, at the time of the transition. However, both requests are difficult for the patient to comply with, particularly patients who have heart failure.^{62,63}

Perform repeated measurements and multi-beat averaging

A key step to avoid false positive detection of differences is the addition of multiple spaced repeated alternations to the hemodynamic protocol, even when the protocol includes multi-beat averaging.

Averaging of independent repetitions of the same measurement is the single most effective method of increasing precision. The number of repetitions required for any desired degree of precision can be calculated.⁶³ Experiments showed the dramatic decline in measurement imprecision with increasing numbers of replicates.⁶⁰ For example, using 8 replicates with 8 beats per replicate eliminates 90 % of the variance seen with a single beat.⁶²

Pacing heart rate importance

Pacing should be at 100 bpm rather than just above resting rate. The authors state three reasons for it. Firstly, to standardize the results between patients, so a rate higher than typical intrinsic rates should be used. Secondly, using a rate of 100 bpm as compared to 60 bpm, reduces the time taken by 40%. At higher heart rates, the magnitude

of changes is larger, increasing the signal-to-noise ratio. Nevertheless, it must be recognized that the magnitudes of differences observed at this elevated heart rate are likely to be larger than those in day-to-day life. The reason to choose this artificially magnified response is solely to make it easier to discern differences between configurations during a realistic protocol duration. As well, selecting a heart rate significantly above the intrinsic rate ensures that changes in the intrinsic heart rate would not cause breakthrough and require that the protocol is repeated.⁶⁰

Conclusion

In conclusion, there is no single invasive method that is suitable in all situations and procedures with respect to the patient's health status to assess the efficiency of the left ventricular function. Analysis of ventricular function in terms of pressure-volume relationships allows global and regional ventricular dynamics to be fully analyzed. In addition, this approach allows the relationships between muscle function (contractility, stiffness, potential energy) and pump function (stroke volume, stroke work) to be determined and predicted. Acquisition of pressure volume loops is precise and relatively easily obtained with conductance catheter inserted in the left ventricle.

Left ventricular end-systolic elastance is the reference method for assessing left ventricular contractility, its bedside use is limited by its invasiveness and the technical difficulties associated with its estimation. Instead of this method the maximum rate of left ventricular pressure is classically considered as a marker of left ventricular inotropic state – contractility. In recent years a new approach in assessing of contractility was examined. Arterial dP/dt_{max} is a minimally invasive method assessed from femoral or radial artery with fluid-filled pressure catheter and is a relatively accurate method for obtaining left ventricular contractility in patients with hemodynamic collapse and when adequate vascular filling is achieved.

Acute hemodynamic measurements have the potential to be a useful and precise tool for assessing whether a new pacing intervention improves acute cardiac function and what the magnitude of the improvement is. Testing of different pacing configurations requires precise measurements because of natural biological variability. Systolic blood pressure appears to be the most suitable measure and also shows advantages over the gold standard of left ventricular dP/dt_{max} in reproducibility and in signal-to-noise ratio. Multi-beat averaging and the addition of multiple spaced repeated alternations to the hemodynamic protocol is a key step to avoid false positive detection of differences. The most efficient way is to use an averaging window of one respiratory cycle, and not to skip any beats between the pretransition and posttransition averaging windows.

There is no direct comparison in the available literature of invasively assessed arterial systolic blood pressure and intra-ventricular systolic pressure using the precise hemodynamic protocol, so it needs to be still discovered, whether both provide the same accuracy and are both suitable for assessment of acute hemodynamic response.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

This paper was supported by the Charles University Research Program Cooperatio – Cardiovascular Science (KC), Ministry of Health of the Czech Republic, grant number NU21-02-00584 (KC), National Institute for Metabolic and Cardiovascular Research “CarDia” (project nr LX22N-PO5104) (KC).

Ethical statement

The authors declare that their work was carried out according to ethical standards.

Literature

- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:351–455. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:734.
- Monahan-Earley R, Dvorak AM, Aird WC. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 1):46–66.
- Chengode S. Left ventricular global systolic function assessment by echocardiography. *Ann Card Anaesth* 2016;19(Suppl):S26–S34.
- Mitchell JH, Hefner LL, Monroe RG. Performance of the left ventricle. *Am J Med* 1972;53:481–494.
- Lewis AJM, Foley P, Whinnett Z, et al. His Bundle Pacing: A New Strategy for Physiological Ventricular Activation. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010972. Erratum in: *J Am Heart Assoc* 2019;8:e002310.
- Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:2306–2312.
- Jentzer JC, Wiley BM, Anavekar NS. Echocardiographic left ventricular stroke work index: An integrated noninvasive measure of shock severity. *PLoS One* 2022;17:e0262053.
- Settergren G. The calculation of left ventricular stroke work index. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:450–452.
- Boldt J. Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002;6:52–59.
- Maeder MT, Rickli H, Weber L, et al. Systemic blood pressure in severe aortic stenosis: Haemodynamic correlates and long-term prognostic impact. *ESC Heart Fail* 2023;10:274–283.
- Stephens JD, Dymond DS, Spurrell RA. Radionuclide and hemodynamic assessment of left ventricular functional reserve in patients with left ventricular aneurysm and congestive cardiac failure. Response to exercise stress and isosorbide dinitrate. *Circulation* 1980;61:536–542.
- Ross J Jr, Braunwald E. The study of left ventricular function in man by increasing resistance to ventricular ejection with angiotensin. *Circulation* 1964;29:739–749.
- Boudoulas KD, Triposkiadis F, Boudoulas H. Evaluation of Left Ventricular Performance: Is There a Gold Standard?. *Cardiology* 2018;140:257–261.
- Bastos MB, Burkhoff D, Maly J, et al. Invasive left ventricle pressure-volume analysis: overview and practical clinical implications. *Eur Heart J* 2020;41:1286–1297.
- Boldt J. Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002;6:52–59.
- Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation* 2006;113:296–304.
- Moss RL, Fitzsimons DP. Frank-Starling relationship: long on importance, short on mechanism. *Circ Res* 2002;90:11–13.
- Starling EH, Visscher MB. The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol* 1927;62:243–261.
- Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990;70:247–277.
- Chen CH, Fetters B, Nevo E, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2028–2034.
- Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation* 1981;63:1223–1227.
- Starling MR, Gross MD, Walsh RA, et al. Radionuclide determination of the relationship between left ventricular contractile state and ejection fraction. *Am Heart J* 1988;116:790–798.
- Redington AN, Gray HH, Hodson ME, et al. Characterisation of the normal right ventricular pressure-volume relation by biplane angiography and simultaneous micromanometer pressure measurements. *Br Heart J* 1988;59:23–30.
- Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, et al. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation* 1984;70:812–823.
- Foëx P, Leone BJ. Pressure-volume loops: a dynamic approach to the assessment of ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:84–96.
- Kass DA, Midei M, Graves W, et al. Use of a conductance (volume) catheter and transient inferior vena caval occlusion for rapid determination of pressure-volume relationships in man. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988;15:192–202.
- Monge García MI, Jian Z, Hatib F, et al. Relationship between intraventricular mechanical dyssynchrony and left ventricular systolic and diastolic performance: An in vivo experimental study. *Physiol Rep* 2023;11:e15607.
- Burkhoff D, van der Velde E, Kass D, Baan J, et al. Accuracy of volume measurement by conductance catheter in isolated, ejecting canine hearts. *Circulation* 1985;72:440–447.
- McKay RG, Spears JR, Aroesty JM, et al. Instantaneous measurement of left and right ventricular stroke volume and pressure-volume relationships with an impedance catheter. *Circulation* 1984;69:703–710.
- Kass DA, Yamazaki T, Burkhoff D, et al. Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique. *Circulation* 1986;73:586–595.
- Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol* 1983;245(5 Pt 1):H773–H780.
- Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng* 1984;12:163–189.
- Monge Garcia MI, Jian Z, Settels JJ, et al. Reliability of effective arterial elastance using peripheral arterial pressure as surrogate for left ventricular end-systolic pressure. *J Clin Monit Comput* 2019;33:803–813.
- Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res* 1985;56:586–595.
- Wilcken DE, Charlier AA, Hoffman JJ, Guz A. Effects of alteration in aortic impedance on the performance of the ventricles. *Circ Res* 1964;14:283–293.
- Little WC, Cheng CP. Left ventricular-arterial coupling in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991;261(1 Pt 2):H70–H76.
- Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* 1986;250(6 Pt 2):R1021–R1027.
- Suga H, Hayashi T, Shirahata M, et al. Regression of cardiac oxygen consumption on ventricular pressure-volume area in dog. *Am J Physiol* 1981;240:H320–H325.
- Starling MR, Mancini GB, Montgomery DG, Gross MD. Relation between maximum time-varying elastance pressure-volume areas and myocardial oxygen consumption in dogs. *Circulation* 1991;83:304–314.
- Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:2306–2312.
- Carabello BA. Evolution of the study of left ventricular function: everything old is new again. *Circulation* 2002;105:2701–2703.
- Quinones MA, Gaasch WH, Alexander JK. Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate

- on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. *Circulation* 1976;53:293–302.
43. Anand IS, Liu D, Chugh SS, et al. Isolated myocyte contractile function is normal in postinfarct remodeled rat heart with systolic dysfunction. *Circulation* 1997;96:3974–3984.
 44. Anand IS. Ventricular remodeling without cellular contractile dysfunction. *J Card Fail* 2002;8(6 Suppl):S401–S408.
 45. Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, et al. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:664–671.
 46. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1795–1815.
 47. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011;1:6.
 48. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 1974;35:117–126.
 49. Wallace AG, Skinner NS Jr, Mitchell JH. Hemodynamic determinants of the maximal rate of rise of left ventricular pressure. *Am J Physiol* 1963;205:30–36.
 50. Tartiere JM, Logeart D, Beauvais F, et al. Non-invasive radial pulse wave assessment for the evaluation of left ventricular systolic performance in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:477–483.
 51. De Hert SG, Robert D, Cromheecke S, et al. Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt(max). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:325–330.
 52. Morimont P, Lambermont B, Desaive T, et al. Arterial dP/dtmax accurately reflects left ventricular contractility during shock when adequate vascular filling is achieved. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:13.
 53. Monge Garcia MI, Jian Z, Settels JJ, et al. Performance comparison of ventricular and arterial dP/dt_{max} for assessing left ventricular systolic function during different experimental loading and contractile conditions. *Crit Care* 2018;22:325.
 54. Ostadal P, Vondrakova D, Krüger A, et al. Continual measurement of arterial dP/dt_{max} enables minimally invasive monitoring of left ventricular contractility in patients with acute heart failure. *Crit Care* 2019;23:364.
 55. Scolletta S, Bodson L, Donadello K, et al. Assessment of left ventricular function by pulse wave analysis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2013;39:1025–1033.
 56. Vaquer S, Chemla D, Teboul JL, et al. Influence of changes in ventricular systolic function and loading conditions on pulse contour analysis-derived femoral dP/dtmax. *Ann Intensive Care* 2019;9:61.
 57. Ali N, Shin MS, Whinnett Z. The Emerging Role of Cardiac Conduction System Pacing as a Treatment for Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2020;17:288–298.
 58. Padeletti L, Pieragnoli P, Ricciardi G, et al. Simultaneous His Bundle and Left Ventricular Pacing for Optimal Cardiac Resynchronization Therapy Delivery: Acute Hemodynamic Assessment by Pressure-Volume Loops. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003793.
 59. Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene D, et al. His Resynchronization Versus Biventricular Pacing in Patients With Heart Failure and Left Bundle Branch Block. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3112–3122.
 60. Shun-Shin MJ, Miyazawa AA, Keene D, et al. How to deliver personalized cardiac resynchronization therapy through the precise measurement of the acute hemodynamic response: Insights from the iSpot trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1610–1619.
 61. Buchner T. A quantitative model of relation between respiratory-related blood pressure fluctuations and the respiratory sinus arrhythmia. *Med Biol Eng Comput* 2019;57:1069–1078.
 62. Miyazawa AA, Francis DP, Whinnett ZI. Basic Principles of Hemodynamics in Pacing. *Card Electrophysiol Clin* 2022;14:133–140.
 63. Whinnett ZI, Davies JE, Nott G, et al. Efficiency, reproducibility and agreement of five different hemodynamic measures for optimization of cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2008;129:216–226.

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate



Dávkování 1x denně¹

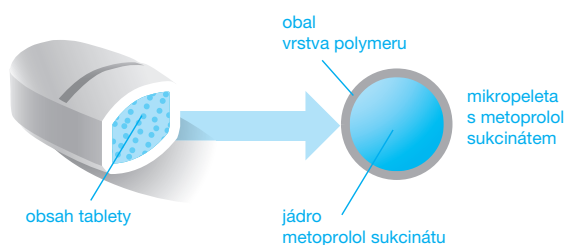
Podávání léku 1x denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

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

Stavba tablety Betaloc® ZOK¹



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

1. SPC Betaloc ZOK.
2. Plosker GL, Clissold SP. Drugs 1992;43:382-414.
3. Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28-32.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

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

Dávkování u 7 schválených indikací¹



Chronické srdeční selhání¹

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



Hypertenze¹

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



Udržovací léčba po infarktu myokardu¹

200 mg 1x denně



Angina pectoris¹

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



Srdeční arytmie¹

100–200 mg 1x denně



Funkční srdeční poruchy s palpitacemi¹

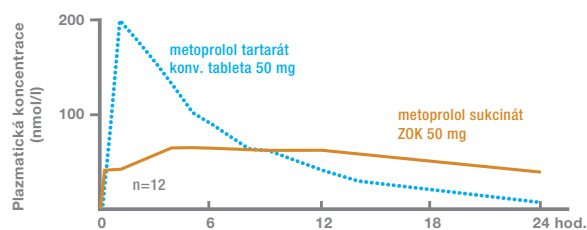
100 mg 1x denně, lze zvýšit na 200 mg



Profylaxe migrény¹

100–200 mg 1x denně

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



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

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

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.
Lék k vnitřnímu užití. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

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

MAH/Výhradní distributor:
Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika

Datum výroby materiálu: březen 2021
Kód materiálu:
CZ-BET-2021-05-inzerát
Tento materiál je určen pro odbornou veřejnost a interní účely společnosti.



Remodelace myokardu: Od mechanismů adaptace ke vzniku srdečního selhání

(Myocardium Remodelling: From Adaptation Mechanisms to Heart Failure Development)

Michal Laška, Marie Nováková, Tibor Stračina

Fyziologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 18. 10. 2023

Přepracován: 30. 11. 2023

Přijat: 4. 12. 2023

Dostupný online: 5. 2. 2024

Klíčová slova:

Adaptace srdce

Athletické srdce

Hypertrofie myokardu

Myokardiální fibróza

Remodelace myokardu

SOUHRN

Remodelace myokardu patří mezi základní adaptační schopnosti srdce. Umožňuje specificky reagovat na nejrůznější podněty a přizpůsobit se změněným podmínkám. Základními procesy remodelace jsou hypertrofie a fibróza. Remodelace zahrnuje změny na mnoha úrovních, jejichž výsledkem je strukturální a následně i funkční změna myokardu. Pokud je nový stav kompenzován, označuje se za fyziologický. Příkladem je normální hypertrofický růst při opakované, dostatečně intenzivní fyzické zátěži (tzv. fyziologická hypertrofie). U patologické hypertrofie nejsou změny způsobené remodelací dostatečně kompenzovány. Po adaptaci na hemodynamické změny nebo pod vlivem hormonů propagujících patologický fenotyp dochází k přestavbě myokardu, která může vést až k srdečnímu selhání. Další formou remodelace myokardu je fibróza. Dochází k ní typicky po infarktu myokardu s cílem zachovat strukturní celistvost srdce. Proces fibrózy se aktivuje také při hemodynamickém přetížení, je pozorován u toxického poškození srdce a obecně u stavů vedoucích k zániku kardiomyocytů. Tyto stimuly aktivují v myokardu přítomné fibroblasty, které vytvoří nové komponenty mezibuněčné hmoty formující se ve vazivovou strukturu. Tento přehledový článek si klade za cíl shrnout aktuální poznatky týkající se mechanismů remodelace srdce. Článek poskytuje komplexní pohled na současný stav výzkumu a jeho potenciální přínos pro klinickou medicínu.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Remodelling is one of the fundamental processes in the heart adaptation. It allows the heart to respond specifically to various stimuli and adapt to changed conditions. The basic remodelling processes involve hypertrophy and fibrosis. Remodelling is present at various levels and results in structural and subsequently functional changes in the myocardium. If the new state is compensated, it is referred to as physiological. Such remodelling includes so-called physiological hypertrophy induced by repeated sufficiently intense physical exertion. In pathological hypertrophy, the changes caused by remodelling are not sufficiently compensated. After adaptation to hemodynamic changes or under the influence of hormones promoting a pathological phenotype, the myocardium undergoes remodelling, which may lead to heart failure. Another form of myocardial remodelling is fibrosis. It typically occurs after a myocardial infarction in order to preserve the structural integrity of the heart. The process of fibrosis is also activated during hemodynamic overload, can be observed in toxic myocardial damage and in general in situations leading to the myocardial loss. These stimuli activate the fibroblasts present in the myocardium, which create new components of the intercellular mass forming a fibrotic structure. This review article aims to summarize the current knowledge of the mechanisms of cardiac remodelling. The article provides a comprehensive view of the current state of research and its potential contribution to clinical medicine.

Keywords:

Athlete's heart

Heart adaptation

Myocardial fibrosis

Myocardial hypertrophy

Myocardial remodelling

Úvod

Nejčastější příčinu úmrtí v celosvětovém měřítku představují onemocnění kardiovaskulárního systému. První příčku mezi nimi zaujímá ischemická choroba srdeční, která je zároveň nejčastější příčinou vzniku srdečního selhání. Srdeční selhání je vyústěním celé řady pochodů. Na je-

jích počátku stojí adaptace srdce, která představuje fyziologickou možnost myokardu reagovat na různé vlivy. Adaptace srdce často zahrnuje strukturní přestavbu tkáně, kterou označujeme jako remodelaci. Současná věda se snaží porozumět mechanismům jejího vzniku, včetně studia stavů, na jejichž pozadí k remodelaci dochází. Díky metodám molekulární biologie byla v posledních dvou

Adresa pro korespondenci: MUDr. Tibor Stračina, Ph.D., Fyziologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Kamenice 5, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: stracina@med.muni.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.090

dekádách popsána celá řada molekul a jejich vzájemných vztahů, které v procesech remodelace hrají významnou roli. Tento přehledový článek si klade za cíl shrnout aktuální poznatky týkající se mechanismů remodelace srdce. Článek poskytuje komplexní pohled na současný stav výzkumu a jeho potenciální přínos pro klinickou medicínu.

Remodelace

Schopnost odpovídat remodelací na specifické podmínky pro srdce představuje základní adaptační mechanismus. V minulosti se termín remodelace srdce užíval ve spojitosti s nahrazením nekrotické tkáně po infarktu myokardu. V současnosti tento termín zahrnuje širší soubor změn na subcelulární, celulární nebo extracelulární úrovni. Spouštěčem remodelace je ztráta kardiomyocytů různé etiologie – v důsledku ischemického, toxického nebo zánětlivého poškození – případně chronické tlakové a/nebo objemové přetížení srdce.¹ Za fyziologickou je možno považovat pouze takovou remodelaci, která vede k funkční adaptaci srdce. Pokud podnět překročí určitou hranici, může remodelace vést k dysfunkci srdce a vyústit až v srdeční selhání.²

Tsuda ve svém přehledovém článku³ popisuje fáze postupného vzniku patologické remodelace na příkladu tlakového přetížení myokardu. V iniciační fázi vyvine srdce adaptační mechanismy se zachovanou funkcí myokardu. Druhá fáze je také fyziologická, remodelační proces je stále plně reverzibilní, dobře koordinovaný a projevuje se na úrovni metabolismu i struktury. Poslední fáze je již patologická a je ireverzibilní. Srdeční tkáň je hypoxická a energeticky deficitní, funkce srdce jako pumpy je narušena.³

Hypertrofie

Kardiomyocyty dokončí proces terminální diferenciace v pozdním fetálním období nebo záhy po narození. Velmi nízká proliferační aktivita zůstává po dobu prvních dvou dekád života a ročně se tímto způsobem obnovuje pouze 0,3–1 % kardiomyocytů.^{4,5} V případě nutnosti adaptace proto myokard nemá jinou možnost než uplatnit hypertrofii. Hypertrofie mění strukturu buněk, elektrofyziologické vlastnosti tkáně a týká se i extracelulární matrix. Hlavním aspektem hypertrofie je tvarová změna svalové buňky, kardiomyocyty se stávají delšími a objemnějšími.³ Výsledný charakter hypertrofie závisí na typu, intenzitě a délce trvání stimulu.⁶

Hypertrofie nejčastěji vzniká na základě objemového a/nebo tlakového přetížení srdce. U objemového přetížení je srdce nuceno pracovat s vyšší náplní komor (preloadem). U tlakového přetížení komora vypuzuje krev proti vyššímu tlaku v oběhu (afterload). Při objemovém přetížení vzniká excentrická hypertrofie, kardiomyocyty vytvoří nové sarkomery a zapojí je sériově a kromě nárůstu srdeční hmoty se zvětší i objem komory. Při tlakovém přetížení se vyvine koncentrická hypertrofie, kardiomyocyty se individuálně rozšiřují zapojením nových sarkomer paralelně a tloušťka srdeční stěny se zvětší.^{2,7} Pro zachování funkce komor při tlakovém přetížení není ovšem

hypertrofie vždy potřeba. Za určitých podmínek může představovat adaptivní i maladaptivní typ remodelace.³ Komplexní pochopení reakce srdce na tlakové přetížení je tedy stále předmětem intenzivního výzkumu.

Parametr, který kvantifikuje případnou potřebu rozvinutí hypertrofie, označujeme jako napětí srdeční stěny („ventricular wall stress“). Tento parametr odráží jak myokardiální spotřebu kyslíku, tak srdeční výdej. Zvýšené napětí srdeční stěny signalizuje potřebu adaptace³ a je přímo úměrné poloměru a tlaku v levé komoře a nepřímo úměrné tloušťce stěny komory.⁶ Předpokládá se, že normalizace této veličiny je uskutečňována zpětnovazebně pomocí hypertrofie. Napětí srdeční stěny též určuje spotřebu kyslíku myokardem. Vzájemné vztahy mezi napětím srdeční stěny, geometrickými změnami a energetickým stavem myokardu jsou klíčové pro posouzení a pochopení mechanických vlastností myokardu komor.³

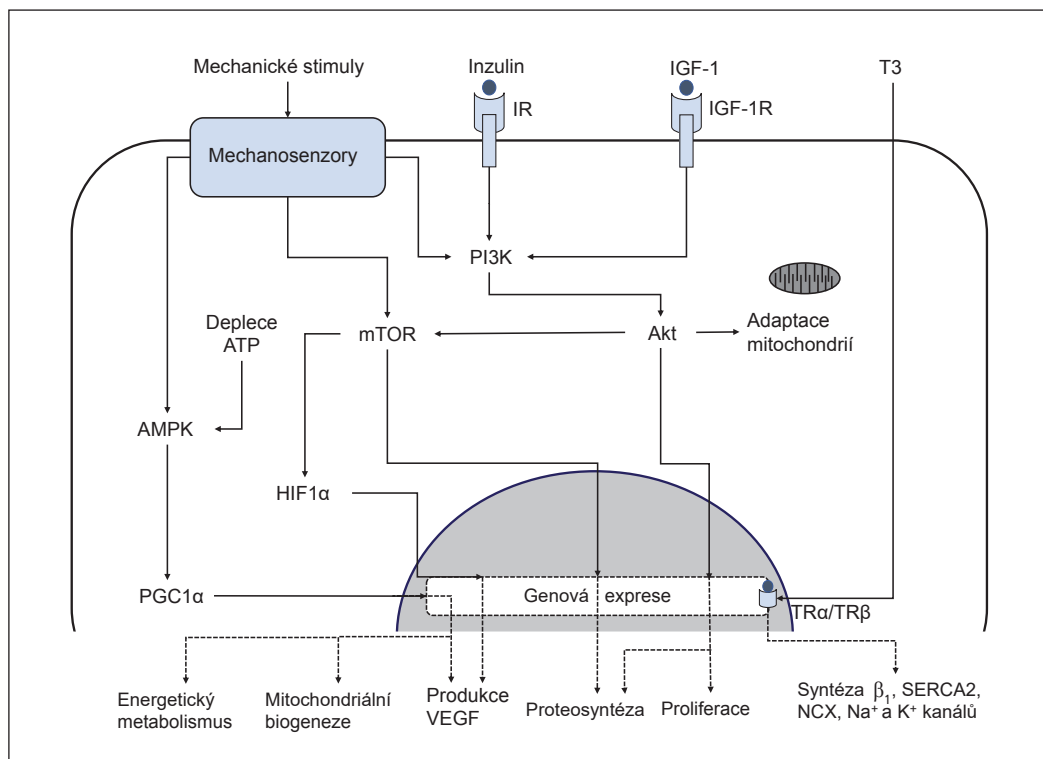
V tradičním pojetí rozlišujeme hypertrofii fyziologickou a patologickou. Liší se molekulárními mechanismy, fenotypem a prognózou,⁸ nicméně hranice mezi oběma typy je poměrně neostrá. U fyziologické hypertrofie působí jako centrální mechanismy signalizace přes Akt (proteinkináza B) a mechanotransdukce. U patologické hypertrofie je dráha Akt aktivní také, je ale společně s dalšími signalizacemi spuštěna chronickým mechanickým stresem a působením specifických hormonů. U tohoto typu je charakteristický nárůst srdeční hmoty, který není energeticky kompenzován.⁶

Lze tedy konstatovat, že patologickou hypertrofii popisujeme v situaci, kdy tato změna způsobuje pokles funkce srdce. U fyziologické hypertrofie je naopak funkce zachována.⁸ Předpokládá se, že základní mechanismus vytvářející posun procesu do patologické roviny představuje energetický mismatch způsobený nekontrolovaným nárůstem napětí srdeční stěny.³

Fyziologická hypertrofie

Jak bylo zmíněno výše, je hranice mezi tzv. fyziologickou a patologickou hypertrofii neostrá. Logicky vzato nelze vlastně žádnou hypertrofii označit za fyziologickou, protože hypertrofie je definována jako „nadměrný růst orgánu nebo jeho části“,⁹ což samo o sobě představuje protimluv ke slovu fyziologický, které je v širším kontextu chápáno jako normální.¹⁰ V současné době je však termín „fyziologická hypertrofie“ tak zaužíván, že používání korektních variant jako např. „normální hypertrofický růst“ by mohlo vést k nedorozuměním.

Fyziologická hypertrofie se objevuje v souvislosti s postnatálním vývojem organismu a je přirozenou součástí ontogeneze. S nárůstem tělesné hmotnosti se zvyšuje i hmotnost srdce: vývojem z novorozeneckého období do dospělosti zvětší kardiomyocyty svůj průměr téměř třikrát.⁶ Fyziologickou hypertrofii vykazuje rovněž srdce matky v těhotenství – myokard se adaptuje na objemové přetížení způsobené nárůstem objemu krve těhotné ženy. Těhotenská excentrická hypertrofie vzniká během 2. a 3. trimestru a do jejího rozvoje se kromě objemových faktorů zapojují i cirkulující hormony, především estrogény.³ Po ukončení těhotenství myokard spontánně regreduje. Hypertrofie v souvislosti s opakovanou fyzickou zátěží je



Obr. 1 – Intracelulární dráhy fyziologické hypertrofie v kardiomyocytu. Hypertrofii indukují jednak mechanické stimuly, jednak hormony. Z nich inzulín a IGF-1 aktivují dráhy Akt, mTOR a AMPK, které vedou k expresi genů pro proteiny zajišťující hypertrofii, přežití buňky, kompenzaci vyšší spotřeby ATP a angiogenezi. Stimulace T3 vyvolá syntézu některých iontově specifických kanálů a transportních proteinů pro vápník. Tvorba HIF1 α a na ni navázaná angiogeneze byla pozorována u atletického srdce. Další podrobnosti jsou uvedeny v kapitole Fyziologická hypertrofie. β_1 – β_1 -adrenergní receptor; Akt – proteinkináza B; AMPK – adenosinmonofosfát kináza; HIF1 α – transkripční faktor 1 α indukovaný hypoxií; IGF-1 – růstový faktor 1 podobný inzulínu (insulin-like growth factor 1); IGF-1R – receptor pro růstový faktor 1 podobný inzulínu; IR – inzulínový receptor; mTOR – mammalian target of rapamycin; NCX – Na⁺/Ca²⁺ výměník; PGC1 α – koaktivátor 1 α receptoru-gama aktivovaného peroxizomovým proliferátorem; PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza; SERCA2 – sarkoplazmatická/endoplazmatická Ca²⁺ ATPáza 2; T3 – trijodthyronin; TR α /TR β – α - a β -receptor thyroidního hormonu; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor).

pozorována především u atletů. Pokud se hypertrofie vyvíjí výlučně v souvislosti s fyzickou zátěží, je označována jako atletické srdce.²

Z výsledků řady studií na *in vivo* modelech vyplývá, že pro rozvoj tohoto typu remodelace je třeba určitá kombinace hormonálních a mechanických faktorů (obr. 1).² Hypertrofii provází změny genové exprese, snižuje se náchylnost kardiomyocytů k apoptóze, mění se jejich metabolismus a kontraktilita. Proto i původně adaptační hypertrofie může progredovat a vyústit až v patologickou formu.⁸

Mechanické stimuly

Myokard je schopen mechanotransdukce, tj. na mechanické podněty tkáň odpovídá aktivací specifických biochemických procesů. Síly vznikající stahem kardiomyocytů během systoly jsou propagovány mezi buňkami a zachycují je mechanosenzitivní struktury. Ty ovlivní biochemické procesy, elektrofyziologické vlastnosti a kontrakci svalu a jsou schopny spustit i hypertrofii. Jedná se o homeostatickou reakci, která zachovává funkci myokardu.¹¹ Proteiny zapojující se do tohoto fenoménu se vyskytují na sarkomemě, v sarkomeře a jsou součástí interkalárních disků, jádra a cytoskeletu. Mezi dráhy aktivované mechanicky patří signalizace PI3K (fosfatidylinositol-3-kináza),

Akt (dráha, jejíž klíčový protein je označován jako Akt), adenosinmonofosfátem (AMP) aktivované kinázy a dráha mTOR (mammalian target of rapamycin).⁶ Přesný popis signálních drah zapojených do mechanotransdukce je ovšem stále předmětem výzkumu.^{6,11}

Hlavními aktéry systolického stahu jsou sarkomery, které představují centrální mechanosenzitivní struktury. *In vitro* experimenty a počítačové modely srdce naznačují, že hypertrofická odpověď je spuštěna na základě anizotropie působení mechanických sil a zátěže na srdeční myofibrilární struktury. Síly, které sarkomera generuje, jsou propagovány do cytoskeletu kardiomyocytu, do skeletu jádra a do extracelulární matrix (ECM). Abnormality v sarkomeře nebo od ní přenášené abnormální mechanické informace mohou spustit remodelaci.¹¹

Charakter hypertrofie se mění na základě směru působení mechanických sil na myokard. Po zachycení anizotropně působících sil následuje hypertrofie anizotropního charakteru. Biomechanický model ventrikulární hypertrofie dokázal předpovědět vývoj excentrické nebo koncentrické hypertrofie v reakci na mitrální regurgitaci nebo aortální stenózu. Potvrdil, že specifická anizotropie mechanického působení na kardiomyocyt je následně přenesena do anizotropního vývoje remodelace v závislosti na povaze mechanické zátěže. Zvýšené napětí v podél-

ném směru je stimulem pro zapojení sarkomer do série a vzniká excentrická forma hypertrofie. Zvýšené příčné napětí stimuluje zapojení sarkomer paralelně a vzniká koncentrická forma. Není ovšem doposud známo, který z mechanotransdukčních proteinů v kardiomyocyту je za tento mechanismus zodpovědný.¹¹

Titin a svalový protein LIM (obsahující dvě specifické domény označované jako LIM) tvořící s dalšími proteiny síťovou strukturu byly identifikovány jako transdukční proteiny na úrovni sarkomery.⁶ Desmin pravděpodobně funguje jako transmisní struktura přenášející síly mezi myofibrilami. Mezi studované proteiny patří i filamin C tvořící spojnicí mezi sarkomerou a membránou kardiomyocytů. Reguluje přenos síly do cytoskeletu v reakci na anizotropní protažení. Roli pravděpodobně hrají i dystrofin, β -kardiální myozin a α -aktinin.¹¹ Kandidátními molekulami jsou dále N-kadherin lokalizovaný v interkalárním disku a některé proteiny sarkolemy, například integriny, kaveolin-3 nebo dystroglykan.⁶ Mezi detailněji popsané signalizace patří prohypertrofické dráhy spouštěné stretch sensor integrinem. Tyto dráhy jsou pravděpodobně schopny propagovat vznik hypertrofie i autokriní nebo parakriní signalizací s využitím angiotenzinu II nebo interleukinů. Mohou aktivovat i specifické iontové kanály a G-proteiny.³

Na mechanotransdukcii se podílejí i složky ECM, které se při stahu deformují a se sarkomery úzce spolupracují. Mechanické vlastnosti ECM se mění v rámci patologických stavů – u srdečního selhání, vrozených kardiomyopatií, systémové a plicní hypertenze, fibrózy a po infarktu myokardu. Kardiomyocyty pak pracují za mechanicky odlišných podmínek a dochází u nich ke stimulaci remodelace. Mezi mechanotransdukční proteiny patří především fibrilin 1.¹¹ Genetický deficit tohoto proteinu způsobil u myši dilataci a kontraktilní dysfunkci srdečních komor, přičemž byla registrována signalizace přes receptor angiotenzinu II typu 1 (AT₁) a aktivace dráhy proteinkinázy aktivované mitogenem (mitogen-activated protein kinase, MAPK).¹²

Vliv mechanotransdukce lze sledovat až na nukleární úrovni. Jádro je spojeno se zbylými strukturami buňky nukleárním skeletem, cytoskeletem, Z-diskem a kostamery. Mechanické síly jsou tak zachyceny až na úrovni jádra. Významnou roli v transmissi hraje spojení nukleárního skeletu a cytoskeletu – struktura pojmenovaná jako komplex LINC (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton). U komplexu LINC byla zjištěna asociace s chromatinem.¹¹ Experimenty na knock-outovaných myších v genech proteinů asociovaných s LINC, konkrétně v nesprinu 1 a 2, způsobily remodelaci do stavu kardiomyopatie, změnu morfologie jádra a narušenou mechanotransdukční reakci na protažení zvýšenou expresí genů *in vitro*.¹³ Předpokládá se, že výsledkem přenosu signálu mechanosenzitivními molekulami je ovlivnění genové exprese a následný vznik remodelace.¹¹

Hormonální stimuly

Hormony mají na rozvoj hypertrofie významný vliv. U fyziologické hypertrofie je diskutován především vliv inzulínu, růstového faktoru 1 podobného inzulínu (insulin-like growth factor 1, IGF1) a hormonů štítné žlázy.⁶

Inzulin má klíčový význam v ontogenetickém růstu a vývoji myokardu.⁶ IGF1 se syntetizuje především v jät-

rech, jeho syntéza ale probíhá i ve fibroblastech srdce.⁶ IGF1 je označován za kardioprotektivní látku, chrání myokard před oxidačním stresem a brání progresi dysfunkce srdečního svalu po infarktu myokardu. Nízké hodnoty IGF1 jsou spojeny s vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění, horší prognózou u pacientů po infarktu myokardu a s vyšším rizikem vzniku srdečního selhání.⁶ Insulin i IGF1 aktivují PI3K, která spustí dráhu kinázy Akt1. Akt1 má vliv na mitochondriální adaptaci, její aktivace podporuje proliferaci, proteosyntézu a další procesy, které zajistí přežití kardiomyocytů.⁸ V literatuře se dráha Akt proto označuje jako dráha přežití („survival pathway“).¹⁴ Nicméně některé studie ukazují, že dlouhodobá aktivace drah Akt za specifických podmínek vede k rozvoji patologické hypertrofie, hypoxie myokardu a srdečního selhání.⁶

Trijodthyronin (T3) je schopný ovlivnit strukturu myokardu, jeho elektrofyzilogické vlastnosti a kontraktilitu⁶ a hraje hlavní roli v rozvoji postnatální hypertrofie. Po porodu se hodnota thyroidních hormonů v krvi novorozence zvyšuje. Navázání T3 na jaderné receptory způsobí zvýšení transkripce genů pro β_1 -adrenergní receptor a významné transportní systémy kardiomyocytů. Zvyšuje se syntéza sarkoplazmatické/endoplazmatické Ca^{2+} -ATPázy 2 (SERCA2), sodných a draselných kanálů a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměníku 1 (NCX). Transkripce myokardiální formy fosfolambanu klesá. T3 tímto způsobem přispívá k rozvoji myokardiální hypertrofie, brání rozvoji patologické hypertrofie a rovněž chrání srdce před stavem objemového přetížení.⁸ Animální experimenty ukázaly, že kontinuální podávání T3 u potkanů nevyvolalo fibrózu a v případě tlakového přetížení zabránilo rozvoji srdečního selhání.¹⁵ Některé studie naznačují, že T3 dokáže změnit patologickou formu hypertrofie ve formu fyziologickou.⁶

Udržení stavu fyziologické hypertrofie

Limitujícím faktorem udržení stavu fyziologické hypertrofie je především dostatečná úroveň metabolismu a rozvoj mikrocirkulace odpovídající nárůstu hmoty. Vznik hypertrofie doprovází zvýšená proteosyntéza a snížená degradace proteinů. Tyto procesy v buňce koordinuje dráha serin-threoninové kinázy mTOR. Efektorová molekula mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) způsobuje zvýšení množství molekul mRNA aktivací ribosomální S6 proteinkinázy a inhibicí eIF4E-binding proteinu 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1).^{4,8}

Cílem metabolické adaptace hypertrofického srdečního svalu je produkce dostatku adenosintrifosfátu (ATP). Uplatňuje se při ní schopnost mitochondriální biogeneze. U fyziologické hypertrofie je denzita mitochondrií a jejich respirační aktivita dostatečná pro generování adekvátního množství ATP. Do syntézy proteinů klíčových pro biogenezi se kromě molekul lokalizovaných v rámci jaderného nebo mitochondriálního genomu zapojují též tzv. synchronizátory obou genomů (koaktivátor $1\alpha/\beta$ receptoru-gama aktivovaného peroxizomovým proliferátorem, peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator $1\alpha/\beta$, PGC1 α a -1 β). PGC1 α kontroluje stav mitochondrií a rozpozná, zda je třeba generovat více energie. Transkripce tohoto proteinu je přímo úměrná spotřebě kyslíku. Mitochondrie při změnách metabolismu mění i substráty využívané pro získání energie.¹⁴ U potkanů s kon-

striktci aorty bylo pozorováno, že oxidace glutamátu klesá úměrně s poklesem kontraktility a ejekční frakce.¹⁶ Snížení mitochondriální oxidace mastných kyselin predikuje následný pokles kontraktility.¹⁴

Další podmínkou zachování fyziologické hypertrofie je angiogeneze, která odpovídá nárůstu srdeční hmoty. Pokud při hypertrofii dochází k současnému růstu kapilární sítě, je tkáň zásobena živinami a kyslíkem dostatečně. Nedostatečná angiogeneze je krokem k rozvoji patologické hypertrofie. Angiogeneze je řízena parakinně secerovanými růstovými faktory, především vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem (vascular endothelial growth factor, VEGF). Tvorbu nových cév dále podporuje růstový faktor z destiček (platelet-derived growth factor, PDGF) a placentární růstový faktor (placental growth factor, PGF). Myši s kardiospecificky zvýšenou expresí genu pro PGF v reakci na tlakové objemové přetížení vyvinuly funkčně kompenzovanou hypertrofii, přičemž hustota kapilární sítě v myokardu byla zvýšena. Naopak knock-outovaní jedinci v genu pro PGF podléhali srdečnímu selhání a myokardiální kapilární síť nebyla adekvátní.¹⁷

Atletické srdce

Během sportovní zátěže reaguje srdce na požadavky periferie zvýšením tlaku a přečerpaného objemu, přičemž míra tohoto zvýšení závisí na druhu zátěže. Vytrvalostní sporty jsou izotonickým druhem práce, vyžadují rytmické kontrakce kosterních svalů a jejich nárok na srdce je objemový. Důvodem je zvýšená perfuze kosterních svalů. U silových sportů dochází ke krátkým a vysoce intenzivním izometrickým kontrakcím svalů, arteriální krevní tlak opakovaně významně narůstá a zatěžuje srdce. Většina sportovních aktivit kombinuje izotonický a izometrický druh svalové práce.^{7,18,19}

Pojem atletické srdce zahrnuje soubor remodelačních změn vzniklých v reakci na dlouhodobou opakovanou intenzivní fyzickou zátěž. Významný rozvoj atletického srdce byl popsán u osob věnujících se vytrvalostním sportům. Díky hypertrofii a funkčním změnám v myokardu se zvýší systolický objem, srdeční výdej a zlepší se výkon organismu.³ Pokud trénink probíhá tři a více hodin týdně, signifikantně se zvyšuje maximální spotřeba kyslíku (VO_{2max}) a tloušťka levé komory. Platí, že vyšší stupeň remodelace zajišťuje vyšší maximální výkon sportovce.¹⁸

Remodelace u atletického srdce zahrnuje kromě hypertrofie levé komory i dilataci pravé síně a pravé komory. Dobře popsáním funkčním důsledkem těchto změn je snížení klidové srdeční frekvence.¹⁸ Rozvoj remodelace vykazuje interindividuální variabilitu, závisí na typu prováděného sportu, intenzitě zátěže, věku jedince, pohlaví a tělesném povrchu.^{18,20} Pokud je srdce zatíženo pravidelnou fyzickou aktivitou již v mladším věku, častěji vyvine excentrickou formu hypertrofie, ve starším věku častěji koncentrickou hypertrofii.²¹

Hypertrofii levé komory u sportovců provází stejné intracelulární mechanismy jako fyziologickou hypertrofii způsobenou jinou příčinou. Aktivují se signalizace fosfatidylinositol-3-kinázy, proteinkinázy B (Akt), mTOR a oxidu dusnatého.⁴ Dále se zapojuje signalizace steroidních hormonů, androgenů a glukokortikoidů.¹⁸ Důležitou součástí

adaptace srdce na zátěž jsou metabolické změny. U myši došlo vlivem plaveckého tréninku ke změnám exprese genů spojených s metabolismem. V případě fyziologické hypertrofie dochází ke zvýšené expresi genů souvisejících s β -oxidací, genu pro lehký řetězec myozinu, angiotenzinogen a antioxidační enzymy mitochondrií.^{4,22} Rozvoj angiogeneze u atletického srdce je především podporován relativní hypoxií přes transkripční faktor 1α indukovaný hypoxií (hypoxia-inducible factor 1α , HIF1 α). Během cvičení se aktivuje dráha mTOR a prostřednictvím HIF1 α jsou produkovány angiogenní faktory, především VEGF.⁸

Zvětšení pravé komory je běžným úkazem u většiny atletů, a to především vytrvalostních. Vyskytuje se společně se změnami levé komory a jedná se o fyziologickou remodelaci. Remodelace levé síně je označována také za fyziologickou, protože není spojena s klinicky významnými důsledky. Dilatace pravé komory se objevuje více u vytrvalostních sportovců a sportovců s vyšší zátěží.²⁰

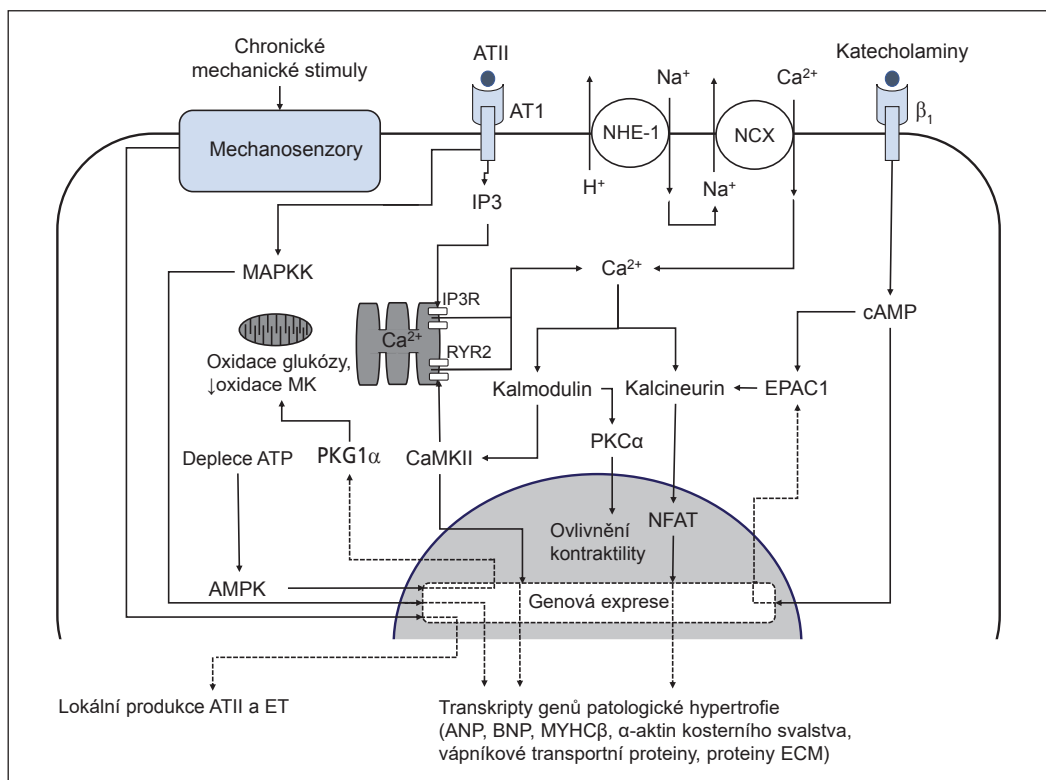
S ukončením pravidelné fyzické aktivity dochází u většiny jedinců k regresi remodelace. Nicméně není jasné, zda se regresivní změny projeví na strukturní nebo i funkční úrovni. Navíc u části jedinců k regresi nedojde.³ U devíti ze čtyřiceti zkoumaných elitních atletů byla pět let po ukončení jejich tréninku zjištěna nedostatečná regrese stěny levé komory do původního stavu.²³ Procesy regrese remodelace jsou obecně velmi málo prozkoumány. Navíc není známo, jak se v terénu atletického srdce projeví procesy fyziologického stárnutí. Bývalí atleti tak mohou být ve větší míře ohroženi rozvojem srdečních onemocnění a je vhodné těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost.

Opakované vystavení intenzivnímu tréninku může způsobit až patologickou hypertrofii. Dochází k inhibici exprese genů pro proteiny dráhy mTOR, zvyšuje se produkce interleukinů a objevuje se fibróza. Významně roste exprese genu pro β -izoformu těžkých řetězců myozinu, typická pro prenatální fázi vývoje srdce. Výsledkem je odlišná hydrolytická aktivita myozinové hlavy způsobující pomalejší kontrakci.²⁴ Bernardino zmiňuje, že náchylnější na maladadaptivní zvrat a vývoj fibrózy jsou právě srdeční oddíly kvůli vyšší expozici nárůstům tlaku.¹⁸

Patologická hypertrofie

Pokud je výsledkem remodelace funkčně selhávající srdce, jedná se o patologickou (maladaptivní) hypertrofii. Vyvolá ji chronické tlakové či objemové přetížení. Mezi etiologické faktory patří arteriální systémová nebo plicní hypertenze, mitrální nebo aortální regurgitace a aortální stenóza. Patologická hypertrofie může doprovázet kardiomyopatii či některá lysozomální stádávající onemocnění. Rizikovými faktory pro její rozvoj jsou obezita a diabetes mellitus.⁸

Patologická hypertrofie je asociována se specifickým působením neurohumorálních faktorů, poškozením myokardu a odumíráním kardiomyocytů (obr. 2). Růst kardiomyocytů překročí meze dané kapilární sítí, což vede k hypoxii a další remodelaci. Mění se struktura sarkomer a změny probíhají i na úrovni metabolismu. Od fyziologické hypertrofie se odlišuje aktivací a zvýšenou expresí určitých fetálních genů.^{6,8}



Obr. 2 – Intracelulární dráhy patologické hypertrofie v kardiomyocytu. Patologickou hypertrofii odstartuje dlouhodobá mechanická stimulace, která vyvolá lokální produkci angiotenzinu II a endotelinu. Angiotenzin II aktivuje dráhu MAPK a signalizaci IP3. IP3 přes svůj kanál IP3R otevře RYR2 a dochází k vylití vápníku z retikula. K dalšímu zvýšení cytoplazmatické dostupnosti vápníku přispějí výměníky NHE-1 a NCX. Vápník tvoří s kalmodulinem a kalcineurinem komplexy, které signalizaci hypertrofie propagují. Kináza CaMKII působí na expresi genů hypertrofie a dále napomáhá přenosu vápníku z retikula aktivací RYR2. PKCα mění kontraktilitu kardiomyocytu. Nukleární faktor aktivovaných T buněk (NFAT) je transkripčním faktorem pro geny patologické hypertrofie. Kináza PKG1α způsobuje v mitochondriích pokles oxidace mastných kyselin a preferenci oxidace glukózy. Katecholaminy zvyšují v buňce koncentraci cAMP, což aktivuje i zvyšuje transkripci EPAC1, a tento systém pak podporuje kalcineurinovou signalizaci. Další podrobnosti jsou uvedeny v kapitole Patologická hypertrofie. β₁ – β₁-adrenergní receptor; AMPK – adenosinmonofosfát kináza; ANP – atrální natriuretický peptid; ATII – angiotenzin II; AT₁ – angiotenzinový receptor 1; BNP – natriuretický peptid typu B; cAMP – cyklický adenosinmonofosfát; ECM – extracelulární matrix; EPAC1 – výměnný protein 1 přímo aktivovaný cAMP (exchange protein directly activated by cAMP); ET – endotelin; IP3 – inositol-3-fosfát; IP3R – receptor pro inositol-3-fosfát na sarkoplazmatickém retikulu; MAPK – proteinkináza aktivovaná mitogenem (mitogen-activated protein kinase); MYHCβ – izoforma těžkých řetězců myozinu; NCX – Na⁺/Ca²⁺ výměník; NFAT – nukleární faktor aktivovaných T buněk (nuclear factor of activated T-cells); NHE-1 – Na⁺/H⁺ výměník 1; PKCα – proteinkináza Ca; PKG1α – cGMP dependentní proteinkináza 1α; RYR2 – ryanodinový receptor 2.

Patologická hypertrofie obvykle vyústí v srdeční selhání a je asociována se zvýšeným rizikem vzniku arytmií. Hypoxie tkáně navíc vyvolává myokardiální fibrózu.^{6,8} Klinické studie ukazují, že farmakologické ovlivnění patologické hypertrofie by mohlo být kauzální terapií srdečního selhání.⁶

Mechanické stimuly

Pokud jsou mechanotransdukce a s ní související signální dráhy aktivovány dlouhodobě, může se vyvinout maladaptivní hypertrofie.⁶ Chronickou reakcí na mechanickou zátěž je lokální produkce angiotenzinu II a endotelinu. Signalizace obou cest vedou ke vzestupu kalcia v buňce, rozvoji hypertrofie a vzniku srdečního selhání.²⁵

Hormonální stimuly

Na vzniku patologické hypertrofie se nejvíce podílí adrenergní a renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS). Oba systémy mají v počáteční fázi rozvoje hypertrofie adaptační vliv. Při výrazném nárůstu tloušťky stěny komory ale převažují maladaptivní účinky. Inhibice těchto

systémů běžně dostupnými léčivými (betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] a blokátory angiotenzinového receptoru) má redukční efekt na tloušťku stěny levé komory.⁶ Inhibitory aldosteronového receptoru (spironolakton) u pacientů se srdečním selháním signifikantně snižují mortalitu a morbiditu.^{25,26} *In vitro* bylo prokázáno, že látky jako angiotenzin nebo noradrenalin jsou schopny samy o sobě vyvolat proces hypertrofie.²

K hypertrofii vyvolané katecholaminy dochází při dlouhodobé stimulaci β₁-adrenergních receptorů. Ta způsobuje receptorovou desenzitizaci β-arrestinu a zvýšení exprese výměnného proteinu 1 přímo aktivovaného cAMP (exchange protein directly activated by cAMP 1, EPAC1). EPAC1 indukuje patologickou hypertrofii aktivací kalcineurinové a kalmodulinové signalizace.²² Chronická aktivace β₁-receptorů je asociována se zvýšenou koncentrací angiotenzinu II v plazmě a levé komoře, dále se zvyšují i hodnoty reninu a aldosteronu.¹⁴ Prostřednictvím β₂-adrenergních receptorů katecholaminy způsobují zvýšený vstup vápníku do buňky L-typem vápenatých

kanálů a aktivaci kardioprotektivní dráhy Akt. Stimulace β_2 -receptorů tedy hypertrofii ani apoptózu nezpůsobuje, naopak působí protektivně.¹⁴ U pacientů se srdečním selháním byla zjištěna vysoká koncentrace catecholaminů v krvi a zvýšený tonus sympatiku. Koncentrace noradrenalinu v plazmě lze využít jako prediktivní faktor rozvoje patologické hypertrofie u hypertoniků.²⁷

Angiotenzin II stimuluje hypertrofii signalizací přes receptor AT_1 . To vede k aktivaci drah MAPK a kalmodulinového systému.¹⁴ Komplex kalmodulinu s vápenatými ionty aktivuje proteinkinázu $C\alpha$ (PKC α), která ovlivní kontraktilitu. Výzkumy u PKC α deficientních myší prokázaly hyperkontraktilní myokard a rezistenci ke vzniku srdečního selhání indukovaného tlakově objemovým přetížením. Zvýšená exprese PKC α naopak vedla ke kontraktilní dysfunkci.²⁸ Dále kalmodulinový systém aktivuje kalmodulin-dependentní kinázu II, která způsobuje uvolnění vápenatých iontů ze sarkoplazmatického retikula prostřednictvím ryanodinového receptoru 2 a uplatňuje se v procesu deacetylase specifických histonů, čímž zvyšuje genetickou expresi genů hypertrofie.⁸ Angiotenzin II také může ovlivnit mitochondriální biogenezi.¹⁴

Změny genové exprese u patologické hypertrofie

V případě fyziologické i patologické hypertrofie jsou zvýšeně exprimovány geny měnící strukturu a zlepšující funkci kardiomyocytů.²² U patologické hypertrofie se charakteristicky zvyšuje exprese tzv. fetálních genů – natriuretických peptidů (atriální natriuretický peptid [ANP] a natriuretický peptid typu B [BNP]), izoformy těžkých řetězců myozinu (MYHC β) a α -aktinu kosterního svalstva. Změny exprese byly zjištěny u vápníkových transportních proteinů.⁸ Za aktivaci fetálních genů stojí prozánětlivé prostředí, ve kterém se kardiomyocyty během remodelace nacházejí.¹ U myší s transversální aortální konstrikcí byly ve zvýšené míře exprimovány markery srdečního selhání – mozkový neurotrofní faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), prekursor pro ANP a BNP. Dále došlo k up-regulaci genů pro kolageny, prokolagen I, α 1 a III, osteopontin, fibronectin 1 a fibronektinový receptor integrin α 5. Zmíněné geny asociované s extracelulární matrix souvisejí s následným rozvojem fibrózy.²⁹

Animální experiment porovnávající hypertrofii vzniklou cvičením a tlakovým přetížením u myší ukázal v obou případech vyšší expresi genů kódujících součásti sarkomer, genů asociovaných s L-typem kalciových kanálů a genů souvisejících s proteolýzou.²²

Role mitochondrií v patologické hypertrofii

U patologické hypertrofie se nedostatečně syntetizuje ATP. Mitochondriální denzita je snižena.¹⁴ Aktivita značených mitochondriálních enzymů citrát syntázy a cytochrom-c-oxidázy získaná z tkání hypertrofických srdcí animálních modelů vystavených tlakově objemovému přetížení byla nezměněna stejně jako exprese genů oxidativní fosforylace.^{30,31}

U zdravého srdce je až 90 % ATP zajištěno katabolismem mastných kyselin. U patologické hypertrofie byla zjištěna snížená oxidace mastných kyselin a snížená schopnost změnit energetický substrát. U potkanů s tlakově-objemovým přetížením predikovalo snížení oxidace

mastných kyselin nastupující dysfunkci kontraktility. Patologicky hypertrofované srdce je více závislé na glukóze. Ke zvýšení katabolismu glukózy však nedochází. Navíc má glykolýza nižší výtěžnost ATP než oxidace běžných mastných kyselin. Předpokládá se, že za metabolický posun od oxidace mastných kyselin k oxidaci glukózy je odpovědná cGMP dependentní proteinkináza 1α (PKG- 1α). Její expresi podporuje zvýšená aktivita RAAS, MAPK a kalcineurinové signalizace a též kináza AMP aktivovaná při energetickém deficitu. Na narušení oxidativní kapacity mitochondrií navazuje systolická dysfunkce.¹⁴ Diastolická dysfunkce se v souvislosti s mitochondriální dysfunkcí dostavuje až v pozdějších fázích srdeční dekompenzace.³²

Role angiogeneze v patologické hypertrofii

Působením VEGF dochází k angiogenezi, která vede ke zvýšení dodávky kyslíku do tkáně ohrožené hypoxií. Deficit VEGF narušuje myokardiální angiogenezi, což omezuje funkci srdce. U patologické hypertrofie není angiogenní kompenzační mechanismus schopen dostatečně zvýšit hustotu kapilární sítě, což vede k hypoxii a nedostatku živin. Možným vysvětlením jsou zvýšené hodnoty proteinu p53, které podněcují ubiquitinaci a degradaci HIF1 α vedoucí ke snížení produkce VEGF.⁸

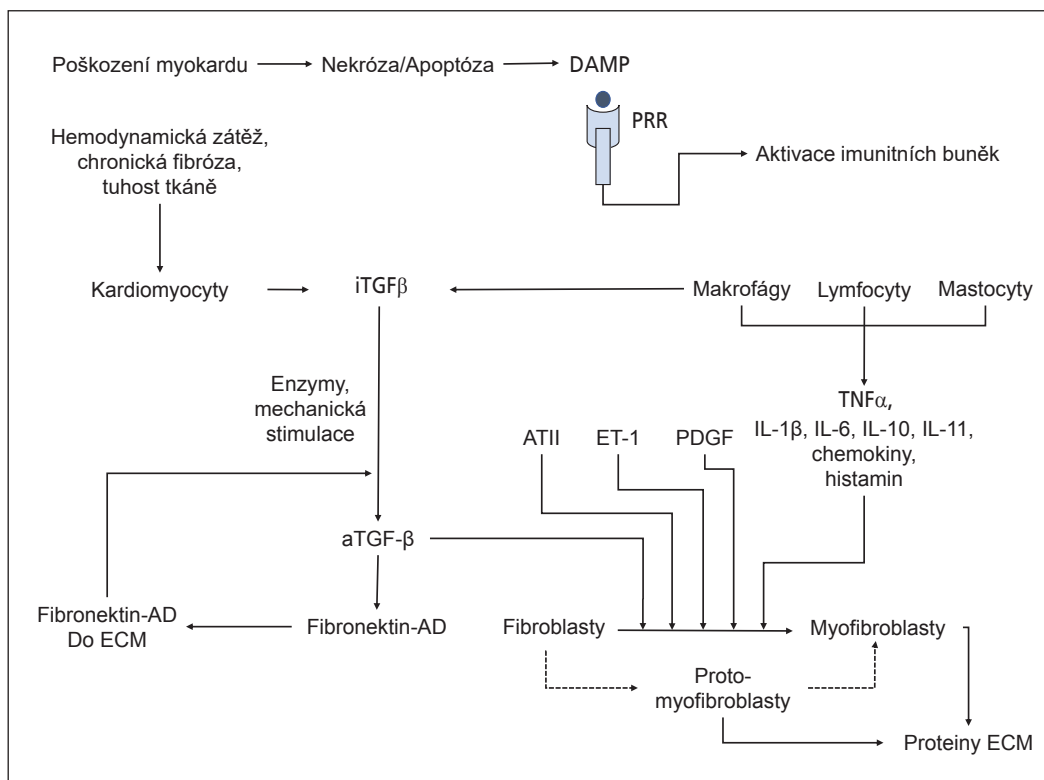
Role zvýšeného příjmu sodíku v patologické hypertrofii

Zvýšený příjem sodíku v potravě je asociován se zvýšeným výskytem hypertrofie a srdečního selhání. Kromě hypertrofie vzniklé v důsledku chronické hypertenze spojené se zvýšeným příjmem sodíku výzkumy naznačují i přímý vliv sodíku na rozvoj remodelace. V případě vysokého příjmu sodíku se prostřednictvím výměníku NCX (Na^+/Ca^{2+} výměník) snižuje eflux vápníku z buňky. Při extrémním příjmu sodíku se NCX chová až inverzně a způsobuje influx vápníku. Intracelulární akumulace vápníku (vápníkové přetížení) pak povede k energetické dysbalanci buňky. Navíc vzestup intracelulární koncentrace sodíku přímo způsobuje hypertrofii signalizací proteinkinázou C a kyslíkovými radikály.²⁵

Výměník NHE-1 (Na^+/H^+ výměník 1) se vyskytuje ve všech buňkách těla. Jeho základní funkcí je stabilizace pH v buňce exfluxem protonů a jeho zvýšená exprese byla pozorována u reperfuze poškození a hypertrofie myokardu. Potenciálními aktivátory NHE-1 jsou hormony, autokrinní i parakrinní působky, především angiotenzin II a endotelin 1. NHE-1 sekundárně zvyšuje influx kalcia a sodík vpuštěný do buňky je pak využit výměníkem NCX.²⁵

Myokardiální fibróza

Fibróza je patologická remodelace charakteristická zvýšenou produkcí fibroblasty aktivovanými extracelulární matrix. Pacienti s fibrózou jsou ohroženi zvýšeným rizikem komorových arytmií, náhlou srdeční smrtí a rychlou progresí do stavu srdečního selhání.³³ Depozice ECM narušuje architekturu a následně i funkci srdce. Na úrovni buněk dochází k přerušení mezibuněčných spojení, což vede k narušení mezibuněčné komunikace a snížení efektivity kontrakcí.³⁴



Obr. 3 — Schéma patogeneze myokardiální fibrózy. V důsledku poškození kardiomyocytů se z nekrotické tkáně vyplavují DAMP, které se na buňkách imunitního systému vážají na PRR. Po stimulaci zánětlivé odpovědi dochází k produkci mediátorů, které aktivují fibroblasty. TGFβ je významným působkem, který syntetizují makrofágy a kardiomyocyty v reakci na hemodynamickou zátěž, chronickou fibrózu a rigiditu (tuhost) tkáně. Je aktivován enzymaticky nebo mechanicky. Aktivní molekula má schopnost zabudovat izoformu fibronektinu-AD do ECM, který má aktivační efekt na TGFβ. aTGFβ aktivují fibroblasty, které se začínou diferenciovat. Proces kromě aTGFβ spouští i jiné působky, na zánětu nezávislé – angiotenzin II, endotelin, PDGF. Diferenciace probíhá přes mezistadium proto-myofibroblastu, který je producentem fibronektinu-AD a dalších složek ECM. Finální stadium se označuje jako myofibroblast, který pokračuje v syntéze proteinů ECM a myokard podléhá fibróze. Další podrobnosti jsou uvedeny v kapitole Myokardiální fibróza. ATII – angiotenzin II; aTGFβ – aktivní forma transformujícího růstového faktoru β; DAMP – molekulární vzory asociované s poškozením (danger-associated molecular patterns); ECM – extracelulární matrix; ET-1 – endotelin 1; fibronectin-AD – fibronectin extra domain A; IL-1β, IL-6, IL-10, IL-11 – interleukiny; iTGFβ – inaktivní (latentní) forma transformujícího růstového faktoru β; PRR – receptory rozeznávající molekulové vzory (pattern recognition receptors); TNFα – tumor nekrotizující faktor α.

Fibróza vzniká jak při poškození srdečních buněk, tak v situacích, kdy k úbytku kardiomyocytů nedochází. Fibróza je také součástí procesu stárnutí. Vyskytuje se u kardiomyopatií a je též součástí poškození srdce v důsledku diabetu a obezity. Intersticiální fibróza vzniká u tlakového přetížení srdce systémovou hypertenzí nebo stenózami chlopní a u objemového přetížení u regurgitací.^{35,36}

ECM v srdci a její role při fibróze

ECM myokardu je tvořena extracelulárními proteiny a fibroblasty. Proteinová složka ECM vytváří síť z kolagenů I a III, elastických vláken, fibronektinu, lamininu, proteoglykanů, glukosaminoglykanů a glykoproteinů. Tato vysoce odolná a mechanicky stabilní struktura tvoří základ pro správnou funkci srdce. Uplatňuje se ve fázi systoly, kdy přenáší kontrakční síly jednotlivých kardiomyocytů, i diastoly, kdy ovlivňuje rychlost relaxace a plnění komor.³⁴ Interakcí s kardiomyocyty ovlivňuje jejich migraci, proliferaci a diferenciaci.^{35,36} Prostřednictvím receptorů na povrchu buněk moduluje signální dráhy cytokinů a růstových faktorů.³⁶

Nejvýznamnější buněčnou složkou ECM jsou fibroblasty. Odhaduje se, že fibroblasty tvoří až 15 % ne-

myocytárních buněk myokardu.³⁷ Během prenatálního vývoje fibroblasty pravděpodobně regulují proliferaci kardiomyocytů prostřednictvím dráhy fibronektin/β₁-integrin. Jejich aktivita se zvyšuje v rámci adaptace srdce novorozence na postnatální zvýšení tlaku v levé komoře.³⁸ Fibroblasty syntetizují složky ECM, zejména secernují prokolagen. Zároveň se podílejí na homeostáze ECM – produkují matrixové metaloproteinázy, které matrixové proteiny degradují.³⁹ Výzkum na potkaních ukázal, že fibroblasty parakinně interagují s konexiny „gap junctions“, a tím mohou ovlivňovat elektrofyziologii myokardu.³⁴

Skupina molekul spojujících ECM a buňky je označována jako matricelulární proteiny. Jejich úkolem je transdukce cytokinových a růstových signálů. Regulují buněčné signalizace, moduluji aktivitu proteáz a regulují angiogenezi. Zapojují se do aktivace fibroblastů, makrofágů a dalších buněk imunitního systému.³⁶ Mezi matricelulární proteiny patří tenascin-C, růstový faktor pojivové tkáně (connective tissue growth factor, CTGF), periostin, osteopontin a sekretovaný protein bohatý na cystein (secreted protein acidic and rich in cystein, SPARC).³⁴ Při fibróze dochází k up-regulaci těchto pro-

teinů. Fibrózní myokard navíc obsahuje matricelulární proteiny, které se v srdci bez fibrózy nevyskytují. Z rodiny proteoglykanů byly u pacientů se srdečním selháním i u zvířecích modelů ve fibrotických oblastech detekovány proteoglykany s chondroitin-sulfátem, malé proteoglykany bohaté na leucin (small leucin-rich proteoglycan, SLRP) a biglykany.^{35,36}

Interakce mezi ECM a aktinovým cytoskeletem buněk umožňují integriny, které se účastní proliferace, migrace, adheze, diferenciace a apoptózy a jsou rovněž potřebné k aktivaci latentního transformujícího růstového faktoru β (transforming growth factor β , TGF β).³⁹

V ECM jsou v neaktivní formě uloženy růstové faktory a proteázy aktivovatelné poškozením.^{35,36} Nejčastěji zkoumanými proteázami jsou matrixové metaloproteinázy, které rozkládají matrixové proteiny. MMP jsou inhibovány tkáňovými inhibitory metaloproteináz. Rovnováha mezi proteolytickými a antiproteázovými molekulami odpovídá za celkový stav ECM. Bylo prokázáno, že MMP hrají roli v rozvoji kardiovaskulárních onemocnění.³⁴ U modelů myokardiální fibrózy byla zjištěna indukce a aktivace kolagenáz (MMP1, MMP8, MMP13), gelatináz (MMP2, MMP9), stromelyzinů/matrilysinů a membránových metaloproteináz. Inhibitory metaloproteináz byly také upregulovány.^{35,36}

Aktivace fibroblastů

Aktivace fibroblastů je hlavním mechanismem vzniku myokardiální fibrózy (obr. 3). Diferenciace fibroblastu do stadia myofibroblastu může být aktivována mechanickým stresem (přetížením), strukturálními změnami tkáně, působením cytokinů, TGF β , histaminu a dalších látek. K aktivaci dochází přímo na podkladě působení profibrotických působků nebo nepřímo prostřednictvím buněk imunitního systému.^{35,36} Na nukleární úrovni hraje roli ve spuštění exprese genů fibrózy protein p38 a transkripční sérový response faktor (serum response factor, SRF).³³

Při poškození myokardu dochází ke zvýšení permeability cév a z krve difundují fibrinogen a plazmatický fibronectin. Polymerizovaný fibronectin tvoří síť, po které migrují mezenchymální buňky a buňky zánětu.³⁶ Po iniciální zánětlivé odpovědi profibrotické molekuly začnou aktivovat rezidentní fibroblasty.^{33,40} Zdá se, že zdrojem fibroblastů mohou být i endotelie podstupující mezenchymální tranzici, cirkulující fibrocyty z kostní dřene nebo pericyty v případě perivaskulární fibrózy.³³ Makrofágy, mastocyty a lymfocyty infiltrují tkáň a secernují cytokiny, které modulují fibroblasty.^{35,36} Aktivaci fibroblastů podporuje tumor nekrotizující faktor α (tumor necrosis factor α , TNF α), interleukiny (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-11) a chemokiny.³⁶ Makrofágy produkují profibrogenní faktory po stimulaci poškozením, aldosteronem a angiotenzinem II. Prozápětivé cytokiny způsobují zvýšení transkripce IL-10, PDGF a proteinů rodiny TGF β .³⁴ Není jisté, zda jsou makrofágy klíčové pro rozvoj fibrózy nebo jen k jejímu rozvoji přispívají, protože jimi produkované mediátory tvoří i jiné buňky.³⁶ Na vzniku fibrózy se podílejí i kardiomyocyty, endotelální buňky a pericyty, přičemž všechny mohou produkovat profibrogenní faktory a mediátory.³⁶ V periférii myokardiálního poškození byly identifikovány mastocyty, jejichž degranulací se uvolňuje histamin. Ten akti-

vuje fibroblasty a podporuje syntézu kolagenu.³⁵ V případě fibrózy bez iniciálního poškození kardiomyocytů aktivuje fibroblasty přítomnost profibrotických faktorů jiné než zánětlivé etiologie.³³

Fibroblasty reagují diferenciací na mechanické změny prostředí, na změny v rigiditě tkáně, na výskyt stříhových sil a napětí. Fibroblasty reagují i na změny architektury ECM.³³ Mechanický stres dokáže přímo aktivovat receptor AT₁ pro angiotenzin II, který funguje jako mechanický senzor.³⁹

Klíčová je role TGF β . Je produkován kardiomyocyty, aktivovanými fibroblasty, endoteliemi i buňkami imunitního systému.³⁴ Buňky ho secernují v latentní formě do ECM, kde je následně aktivován enzymaticky nebo mechanicky. Aktivní TGF β během vývoje fibrózy spolupracuje s nově tvořenou komponentou ECM – fibronectinem ED-A (izoforma fibronectin extra domain A). Do ECM se fibronectin zabuduje, což způsobí další aktivaci latentního TGF β , jedná se tedy o pozitivní zpětnou vazbu. TGF β je mediátorem základních biologických pochodů, reguluje proliferaci buněk a apoptózu. V srdci se uplatňuje v hypertrofické a fibrotické remodelaci, aktivaci fibroblastů, depozici ECM a zánětlivých reakcích.³³ Inhibice TGF β způsobuje změnu aktivovaných fibroblastů na fibroblasty v klidovém stavu.³⁴

Angiotenzin II zásadně přispívá k rozvoji fibrózy tím, že přes receptor AT₁ podporuje signalizaci TGF β . Přes receptor AT₂ naopak působí kardioprotektivně a antifibroticky.³⁹ Je exprimován makrofágy i myofibroblasty, kardiomyocyty jej produkují v důsledku hemodynamické zátěže, chronické fibrózy a tuhosti tkáně po infarktu myokardu.³⁹ Angiotenzin II reguluje proliferaci, migraci a aktivaci fibroblastů, indukuje jejich apoptózu a syntézu proteinů ECM.³⁴ Nukleární faktor κ B (nuclear factor κ B, NF κ B), TNF α a některé interleukiny jsou schopny regulovat citlivost fibroblastů k angiotenzinu II indukci syntézy receptoru AT₁.³⁴

Endotelin-1 prostřednictvím svého receptoru ET_A podporuje fibrózu a zánětlivý stav. Induktory exprese endotelinu jsou angiotenzin II a TGF β . Up-regulace endotelinu-1 byla potvrzena u infarktu myokardu, srdečního selhání a hypertenzního poškození srdce.³⁴

PDGF prostřednictvím tyrosinkinázového receptoru v profibrogenním prostředí podporuje proliferaci buněk, aktivuje fibroblasty, stimuluje produkci proteinů ECM a jejich depozici. Stimulace PDGF β má vliv i na cévy ve stěně myokardu, studie na srdcích postižených infarktem naznačují, že má význam pro nárůst mikrocirkulace po ischemii.³⁴

V konverzi fibroblastů do stadia myofibroblastů hrají roli i vápnaté kanály typu transient receptor potential (především TRPM7, TRPV4 a TRPC6). Aktivují se mechanicky a/nebo změnami v koncentraci intracelulárního vápníku. U atriálních fibroblastů je hlavním zdrojem vápníku v TGF β dependentní diferenciaci do fenotypu myofibroblastu kanál TRPM7. Kanál TRPV4 se chová jako mechanosenzor komorových fibroblastů.³³ Ztráta jeho signalizace neumožňuje transformaci do fenotypu myofibroblastu pomocí TGF β a tenze.⁴¹ Kanál TRPC6 nejvíce ze všech indukuje expresi genů podporujících fenotyp myofibroblastu.³³ U myši bez TRPC6 dokonce ani po podání profibrotických molekul angiotenzinu II

a TGF β nebyly schopny fibroblasty diferenciaci do stavu myofibroblastu.⁴²

Vznik myofibroblastů

Po aktivaci z fibroblastu nejprve vzniká proto-myofibroblast, který obsahuje stresová vlákna („stress fibers“). Tento aktinový cytoskelet je klíčový pro přenos mechanických signálů do transkripční odpovědi, která umožní vývoj do stadia myofibroblastu. Pomocí Ras homologous guanosin trifosfatáz (Rho GTPáz) jsou stresová vlákna přetvořena ve vlákna obsahující izoformy proteinů typických pro hladké svaly – hladkosvalový aktin α (α -SMA) a hladkosvalový myozin. Oba proteiny vytvářejí v cytoplazmě kontraktilní tělíska. Proto-myofibroblast dále syntetizuje nové komponenty ECM včetně fibronektinu ED-A (izoforma fibronectin extra domain A).³³

Během maturace myofibroblastu dojde k zabudování α -SMA do stresových vláken. Současně se tvoří s integriny asociované fokální adheze, které umožňují spojení myofibroblastů s ECM. Zralý myofibroblast tak má schopnost kontrakce, migrace a přenosu trakčních sil do ECM. Díky schopnosti retrakce má vazivová tkáň vzniklá po infarktu myokardu schopnost uzavřít defekt.³³

Myofibroblasty jsou vysoce sekrečně aktivní, obsahují zvětšené endoplazmatické retikulum a Golgiho komplex. Produkují kolagen I, III, IV, fibronektin, osteopontin, syntetizují matricelulární proteiny a další makromolekuly ECM. Mohou ovlivňovat remodelaci produkci proteáz, MMP a jejich inhibitorů. Akumulace myofibroblastů byla pozorována u infarktu myokardu, myokarditidy, tlakového a objemového přetížení a alkoholické kardiomyopatie.^{33,35,36} Myofibroblasty záhy podléhají apoptóze a vzniká vazivová jizva.³⁴

Typy fibrózy

Z hlediska lokalizace se fibróza rozděluje na intersticiální, perivaskulární a náhradovou (replacement) fibrózu.

Intersticiální fibróza je rozšířením endomysia a perimysia depozicí ECM. Fibrózní tkáň zvyšuje tuhost myokardu, což limituje diastolickou relaxaci. Systolická funkce je snížena poruchou vedení excitace a transdukcí mechanické energie kontrakcí jednotlivých kardiomyocytů.³⁶

Perivaskulární fibróza je rozšířením periadventiciální vrstvy kolagenu cév. Fibrózní tkáň v okolí cév snižuje dostupnost kyslíku a živin a vede k progresi patologického stavu myokardu.³⁴ Intersticiální a perivaskulární fibróza se vyskytují v terénu hypertenze, k úbytku kardiomyocytů zde nedochází. Jejím typickým projevem je diastolická dysfunkce komor.³⁶

Replacement fibróza je reparativním procesem nekrotické tkáně především po infarktu myokardu nebo po toxickém poškození.^{35,36} Ve zvýšeném množství se tvoří kolagen typu I a typická je systolická dysfunkce komor.^{35,36}

Dlouhodobou stimulací fibroblastů profibrogenními faktory se z intersticiální nebo perivaskulární fibrózy může vyvinout reaktivní fibróza. Není spojena se ztrátou kardiomyocytů. Jejím podkladem je tlakové či objemové přetížení. Rovněž se vyskytuje v souvislosti s diabetem. V terminálních fázích srdečního selhání je obtížné rozlišit reaktivní a replacement fibrózu, která vzniká na podkladě malých lézí (infarktů) způsobených ischemizací tkáně.³⁴

Tabulka 1 přináší seznam zkratk a jejich vysvětlení.

Tabulka 1 – Seznam zkratk používaných v textu

Klasifikace	Zkrácený název	Celý název / poznámka
Hormonální působky a růstové faktory	ANP	Atriální natriuretický peptid
	BDNF	Mozkový neurotrofní faktor
	BNP	Natriuretický peptid typu B
	CTGF	Růstový faktor pojivové tkáně
	IGF1	Růstový faktor 1 podobný inzulinu
	PDGF	Růstový faktor z destiček
	PGF	Placentární růstový faktor
	RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteronový systém
	T3	Trijodthyronin
	TGF β	Transformující růstový faktor β
Receptory	TNF α	Tumor nekrotizující faktor α
	VEGF	Vaskulární endoteliální růstový faktor
Transportní systémy iontů	AT ₁	Receptor angiotenzinu II typu 1
	AT ₂	Receptor angiotenzinu II typu 2
	PDGF β	Receptor typu β pro růstový faktor z destiček
Faktory transkripce a translace	NCX	Na ⁺ /Ca ²⁺ výměník
	NHE-1	Na ⁺ /H ⁺ výměník 1
	SERCA2	Sarkoplazmatická/Endoplazmatická Ca ²⁺ -ATPáza 2
	TRPM	Vápenatý kanál typu transient receptor potential
Signální dráhy a molekuly účastníci se signálních drah	eIF4E-binding protein 1	Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1
	HIF1 α	Transkripční faktor 1 α indukovaný hypoxií
	NF κ B	Nukleární faktor κ B
	PGC1 α/β	Koaktivátor 1 α receptoru-gama aktivovaného peroxizomovým proliferátorem
	Faktor SRF	Sérový responzivní faktor
Signální dráhy a molekuly účastníci se signálních drah	Dráha Akt	Dráha, jejíž klíčový protein je označován jako Akt
	Kináza Akt1	Kináza 1 dráhy Akt
	Kináza aktivovaná AMP	Kináza aktivovaná adenosinmonofosfátem
	EPAC1	Výměnný protein 1 přímo aktivovaný cAMP
	mTOR	Mammalian target of rapamycin
	mTORC1	Mammalian target of rapamycin complex 1
	MAPK	Proteinkináza aktivovaná mitogenem

Tabulka 1 – Seznam zkratk používaných v textu

Signální dráhy a molekuly účastníci se signálních drah	PI3K	Fosfatidylinositol-3-kináza
	PKC α	Proteinkináza C α
	Rho GT-Pázy	Ras homologous guanosintrifosfatázy
Molekuly extracelulární matrix	α -SMA	Hladkosvalový aktin α
	Fibronectin ED-A	Izoforma fibronectin extra domain A
	MMP	Matrixové metaloproteinázy
	SLRP	Malé proteoglykany bohaté na leucin
Proteiny kardiomyocytu	SPARC	Sekretovaný protein bohatý na cystein
	MYH β	Izoforma těžkých řetězců myozinu
	Komplex LINC	Linker of nucleoskeleton and cytoskeleton
	Svalový protein LIM	Svalový protein obsahující dvě specifické domény označované jako LIM

Závěr

Remodelace srdce zahrnuje procesy, které jsou součástí mnoha kardiovaskulárních onemocnění, včetně srdečního selhání. Výzkum myokardiální remodelace je proto klíčem k nalezení nových přístupů v léčbě onemocnění srdce. Řada dílčích mechanismů remodelace již byla detailně popsána. Zdá se, že pro další směřování výzkumu tohoto fenoménu je důležité definovat okamžik, kdy se remodelace myokardu stává dysfunkčním mechanismem. Ovlivnění remodelace srdečního svalu právě v tomto okamžiku by mohlo znamenat významný zvrat v terapeutických strategiích srdečního selhání. Již nyní je ale jasné, že hranice mezi fyziologickou adaptací a patologickou remodelací myokardu je přinejmenším neostrá a interindividuální variabilita zde hraje významnou roli.

Prohlášení autorů o možném střetě zájmů

Žádný z autorů nemá konflikt zájmů týkající se dané problematiky.

Financování

Tento článek vznikl za podpory projektu Specifického výzkumu číslo MUNI/A/1343/2022.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Zpracování článku bylo provedeno v souladu s etickými standardy.

Literatura

- Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, et al. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol* 2016;106:62–69.
- Harlev I, Holmes JW, Cohen N. The influence of boundary conditions and protein availability on the remodeling of cardiomyocytes. *Biomech Model Mechanobiol* 2022;21:189–201.
- Tsuda T. Clinical Assessment of Ventricular Wall Stress in Understanding Compensatory Hypertrophic Response and Maladaptive Ventricular Remodeling. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:122.
- Schuttler D, Clauss S, Weckbach LT, et al. Molecular Mechanisms of Cardiac Remodeling and Regeneration in Physical Exercise. *Cells* 2019;8:1128.
- Mollova M, Bersell K, Walsh S, et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:1446–1451.
- Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97:245–262.
- Youtz DJ, Isfort MC, Eichenseer CM, et al. In vitro effects of exercise on the heart. *Life Sci* 2014;116:67–73.
- Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:387–407.
- Dictionary M-Wc. s.v. "hypertrophy". Navštíveno: 17. 10. 2023. Dostupné z: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/hypertrophy>
- Rakusan K, Ostadal B. "Physiological hypertrophy of the heart" is misnomer. *Curr Res Cardiol* 2016;3:32.
- Powers JD, McCulloch AD. Biomechanical signals regulating the structure of the heart. *Curr Opin Physiol* 2022;25:100482.
- Cook JR, Carta L, Benard L, et al. Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2014;124:1329–1339.
- Banerjee I, Zhang JL, Moore-Morris T, et al. Targeted Ablation of Nesprin 1 and Nesprin 2 from Murine Myocardium Results in Cardiomyopathy, Altered Nuclear Morphology and Inhibition of the Biomechanical Gene Response. *PLoS Genetics* 2014;10:e1004114.
- Rosca MG, Tandler B, Hoppel CL. Mitochondria in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2013;55:31–41.
- Chang KC, Figueredo VM, Schreur JHM, et al. Thyroid hormone improves function and Ca²⁺ handling in pressure overload hypertrophy – Association with increased sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and alpha-myosin heavy chain in rat hearts. *J Clin Invest* 1997;100:1742–1749.
- Doenst T, Pytel G, Schrepper A, et al. Decreased rates of substrate oxidation ex vivo predict the onset of heart failure and contractile dysfunction in rats with pressure overload. *Cardiovasc Res* 2010;86:461–470.
- Accornero F, van Berlo JH, Benard MJ, et al. Placental Growth Factor Regulates Cardiac Adaptation and Hypertrophy Through a Paracrine Mechanism. *Circ Res* 2011;109:272–280.
- Bernardino G, de la Garza MS, Domenech-Ximenes B, et al. Three-dimensional regional bi-ventricular shape remodeling is associated with exercise capacity in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 2020;120:1227–1235.
- Wasfy MM, Weiner RB, Wang F, et al. Myocardial Adaptations to Competitive Swim Training. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1987–1994.
- Dores H, Goncalves PD, Monge J, et al. Cardiac remodeling induced by exercise in Caucasian male master athletes: a cross-sectional study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022;38:69–78.
- Finocchiaro G, Dhutia H, D'Silva A, et al. Effect of Sex and Sporting Discipline on LV Adaptation to Exercise. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:965–972.
- Sheehy SP, Huang S, Parker KK. Time-Warped Comparison of Gene Expression in Adaptive and Maladaptive Cardiac Hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:116–124.
- Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation* 2002;105:944–949.
- da Rocha AL, Teixeira GR, Pinto AP, et al. Excessive training induces molecular signs of pathologic cardiac hypertrophy. *J Cell Physiol* 2018;233:8850–8861.
- Karmazyn M, Pierce GN, Fliegel L. The Remaining Conundrum of the Role of the Na⁺/H⁺ Exchanger Isoform 1 (NHE1) in Cardiac Physiology and Pathology: Can It Be Rectified? *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:284.
- Young MJ, Funder JW. Mineralocorticoid receptors and pathophysiological roles for aldosterone in the cardiovascular system. *J Hypertens* 2002;20:1465–1468.

27. Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens* 2006;24:905–913.
28. Braz JC, Gregory K, Pathak A, et al. PKC- α regulates cardiac contractility and propensity toward heart failure. *Nat Med* 2004;10:248–254.
29. Maisel AS, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:24–34. Erratum in: *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:288.
30. Villani G, Attardi G. In vivo control of respiration by cytochrome C oxidase in human cells. *Free Radic Biol Med* 2000;29:202–210.
31. Kadenbach B, Huttemann M, Arnold S, et al. Mitochondrial energy metabolism is regulated via nuclear-coded subunits of cytochrome c oxidase. *Free Radic Biol Med* 2000;29:211–221.
32. Dai DF, Johnson SC, Villarin JJ, et al. Mitochondrial Oxidative Stress Mediates Angiotensin II-Induced Cardiac Hypertrophy and Galphaq Overexpression-Induced Heart Failure. *Circ Res* 2011;108:837–846.
33. Stempien-Otero A, Kim DH, Davis J. Molecular networks underlying myofibroblast fate and fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97:153–161.
34. Maruyama K, Imanaka-Yoshida K. The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *Int J Mol Sci* 2022;23:2617.
35. Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis – A short review of causes and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 2019;146:77–82.
36. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* 2019;65:70–99.
37. Pinto AR, Illykh A, Ivey MJ, et al. Revisiting Cardiac Cellular Composition. *Circ Res* 2016;118:400–409.
38. Banerjee I, Fuseler JW, Price RL, et al. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1883–H1891.
39. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac Fibrosis The Fibroblast Awakens. *Circ Res* 2016;118:1021–1040.
40. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res* 2016;119:91–112.
41. Adapala RK, Thoppil RJ, Luther DJ, et al. TRPV4 channels mediate cardiac fibroblast differentiation by integrating mechanical and soluble signals. *J Mol Cell Cardiol* 2013;54:45–52.
42. Davis J, Burr AR, Davis GF, et al. A TRPC6-Dependent Pathway for Myofibroblast Transdifferentiation and Wound Healing In Vivo. *Dev Cell* 2012;23:705–715.



RALBIOR

NOVĚ
HRAZENO
A DOSTUPNÉ

RAMIPRIL & BISOPROLOL

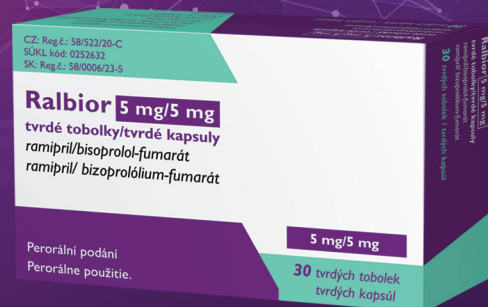
Unikátní fixní kombinace

Dostupná balení:

- 2,5 mg/2,5 mg x 30 tbl.
- 5 mg/2,5 mg x 30 tbl.
- 5 mg/5 mg x 30 tbl.
- 10 mg/5 mg x 30 tbl.
- 10 mg/10 mg x 30 tbl.

Maximální doplatek*:

- 38 Kč pro
všechna balení



Zkrácené informace o přípravku

Název: Ralbior 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 1,25 mg bisoprolol-fumarátu/ 2,5 mg ramiprilu a 2,5 mg bisoprolol-fumarátu/ 5 mg ramiprilu a 2,5 mg bisoprolol-fumarátu/ 5 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu/ 10 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu/ 10 mg ramiprilu a 10 mg bisoprolol-fumarátu. Pomocné látky se známými účinkem: monohydrát laktózy. **Indikace:** Ralbior je indikován jako substituční léčba hypertenze, hypertenze se současným chronickým koronárním syndromem: u pacienta s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetes s alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem a/nebo chronické srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklé dávkování je jedna tobolka denně. Pacienti mají být stabilizováni ramiprelem a bisoprololem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Ralbior se užívá v jedné dávce jednou denně ráno před jídlem. Pro perorální podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1; akutní srdeční selhání; kardiogenní šok; druhý nebo třetí stupeň AV bloku; sick sinus syndrom; sinoatriální blok; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo závažná chronická obstrukční plicní choroba; závažné formy periferního onemocnění tepen nebo Raynaudova syndromu; nekontrolovaný feochromocytom; metabolická acidóza; anamnéza angioedému související s předchozí léčbou ACE inhibitory; angioedém; druhý nebo třetí trimestr těhotenství; současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren; současné použití se sakubitrilem/valsartanem; mimotělná léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem; významná oboustranná stenóza renální tepny. **Zvláštní upozornění:** Zvýšené opatrnosti je zapotřebí u pacientů s mimořádným rizikem hypotenze, tedy pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem; pacientů s přechodným nebo trvalým srdečním selháním po infarktu myokardu; pacientů ohrožených při akutní hypotenzii srdeční nebo mozkovou ischemií; u starších pacientů. Sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin. Beta-blokátory mají být podávány s opatrností u pacientů s AV blokádou prvního stupně; u pacientů s diabetem; u pacientů, kteří mají přísný půst. **Interakce:** sakubitril/valsartan, cyklosporin, heparin, antihypertenziva, alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další, soli lithia, antidiabetika, nesteroidní protizánětlivé léky a kyselina acetylsalicylová, racecadotril, tricyklická antidepresiva, sympatomimetika, centrálně působící antihypertenziva, antiarytmika, kalcioví antagonisté typu verapamilu, kalcioví antagonisté typu dihydropyrimidinu, parasympatomimetika, lokálně působící beta-blokátory, digitalisové glykosidy, meflochin, inhibitory monoaminooxidázy. **Těhotenství a kojení:** Ralbior se nedoporučuje během prvního trimestru a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Ralbior není doporučen během kojení. **Nežádoucí účinky:** Časté: hyperkalemie, bolest hlavy, závratě, synkopa, zhoršení srdečního selhání, hypotenze, pocit chladu nebo necitlivosti končetin, kašel, dušnost, bronchitida, sinusitida, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, svalové křeče, myalgie, astenie, únava, bolest na hrudi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Bausch Health Ireland Limited, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** 58/519/20-C; 58/520/20-C; 58/521/20-C; 58/522/20-C; 58/523/20-C; 58/524/20-C. **Balení dostupná na trhu:** 30 tablet. **Datum první registrace:** 27. 4. 2023. Před předepsáním se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku. Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku získáte na adrese:** PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

* Údaje platné k 1.2.2024 na základě aktuální prodejní ceny, maximální možné přírůžky a stanovené úhrady.

 **PharmaSwiss**
Choose More Life

BAUSCH Health

PharmaSwiss ČR, s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7
E-mail: czech.info@bauschhealth.com
www.pharmaswiss.cz

Receptor CD36 – spojnice mezi zánětem, lipidovým metabolismem a kardiovaskulárním onemocněním

(The CD36 receptor – the link between inflammation, lipid metabolism, and cardiovascular disease)

Rudolf Poledne, Ivana Králová Lesná

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 9. 1. 2024
Přijat: 10. 1. 2024
Dostupný online: 31. 1. 2024

Klíčová slova:
Ateroskleróza
Receptor CD36
Zánět

SOUHRN

CD36/FAT (translokáza mastných kyselin) hraje centrální roli v kardiovaskulárních onemocněních, má nezměněnou strukturu u různých živočišných druhů. Jeho vyjádření v tukové tkáni, kosterním svalu, játrech a makrofázích arteriální stěny zdůrazňuje tento význam. Kromě fagocytace oxidovaných LDL (oxLDL) receptor CD36 akceleruje prozánětlivý proces v celém organismu. Specifická mikroprostředí tukové tkáně s vysokou koncentrací volných mastných kyselin, inzulínu a glukózy indukuje polarizaci specifickými metabolickými cestami k produkci metabolicky aktivovaných prozánětlivých makrofágů (MAPIM) s výraznou expresí CD36. Proporce MAPIM v lidské tukové tkáni výrazně koreluje se dvěma hlavními rizikovými faktory kardiovaskulárních nemocí – hypercholesterolemií a obezitou. Polarizace MAPIM v tukové tkáni je dána složením mastných kyselin fosfolipidů celulární membrány a vzrůstá s proporcí palmitátu a palmitoleátu a naopak klesá s proporcí n-3 mastných kyselin, zejména kyseliny α -linolenové a eikosapentaenové. Při analýze tohoto vlivu odděleně v adipocytech a makrofázích jsme prokázali, že adipocyty tvoří vhodné mikroprostředí polarizace (s podobnými vztahy k mastným kyselinám celulární membrány). Naproti tomu polarizace vlastních makrofágů je určena kompeticí nasyceného palmitátu a cholesterolových molekul v raftu celulární membrány. CD36 hraje klíčovou roli v rozvoji aterosklerózy pohlcováním oxLDL, tvorbou tukových proužků a pěnových buněk až ke vzniku komplikovaných lézí. Nedostatek receptorů CD36 brzdí atherogenní proces jak v experimentu, tak u osob s jeho genetickým snížením. Komplexní role CD36 v zánětu, lipidovém metabolismu a angiogenezi hraje klíčovou roli v celulární a orgánové komunikaci s aktivací atherogenního procesu.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

The CD36/FAT (fatty acid translocator) receptor is a crucial player in cardiovascular diseases, featuring a consistent structure across species. Its expression in adipose tissue, skeletal muscle, liver, and arterial wall macrophages underscores its importance. Beyond scavenging oxidized LDL (oxLDL), CD36 accelerates the pro-inflammatory processes in all these organs. Specific microenvironments of adipose tissue with high concentrations of free long-chain fatty acids, insulin, and glucose induce polarization by tissue-specific pathways producing metabolically activated pro-inflammatory macrophages (MAPIMs) with high CD36 expression. The proportion of MAPIMs in human adipose tissue correlates significantly with the two main risk predictors of cardiovascular diseases – hypercholesterolemia and obesity. Polarization of MAPIMs in adipose tissue is defined by the fatty acid composition of cell membrane phospholipids, and increases with the proportion of palmitic, and mainly palmitoleate, fatty acids and decreases with the presence of n-3 polyenic fatty acids, specifically α -linolenic and eicosapentaenoic fatty acids. When analysing this effect separately for adipocytes and macrophages, we found that adipocytes create a microenvironment (with a relationship similar to the effects of individual fatty acids of membrane phospholipids) beneficial for pro-inflammatory polarization. On the contrary, macrophage polarization is related to the competition of unsaturated palmitate and cholesterol molecules in the membrane raft.

CD36 is crucial for the development of atherosclerosis within the arterial wall, scavenging oxLDL producing fatty streaks and foam cells until the formation of complicated atherosclerotic lesions. CD36 deficiency attenuates atherosclerotic lesion development both in experimental models and individuals with genetic defects of this receptor. The complex role of CD36 in inflammation, lipid metabolism, and angiogenesis makes it a key player in cell- and organ-level communication, activating the atherogenic process.

Keywords:
Atherosclerosis
CD36 receptor
Inflammation

Adresa pro korespondenci: Prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc., Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: rudolf.poledne@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.005

Úvod

Jedním z mnoha specifických receptorů na povrchu buňky je scavengerový receptor CD36, který je také nazýván translokáza mastných kyselin (fatty acid translocase, FAT). Domníváme se, že tato molekula hraje významnou roli v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a je pro kardiologii zajímavá. CD36 má velmi konzistentní strukturu od mušky drozofila přes myš až k člověku. Tato významně dlouhá neměnnost struktury naznačuje mimořádný význam této molekuly. CD36 se skládá ze 471 aminokyselin, z nichž je převážná část umístěna mimo buňku a jen deset je ve vnitřním cytoplazmatickém prostoru. Převážná většina dat výzkumu receptoru CD36 je získána v *in vitro* studiích a experimentech na zvířecích modelech. Již nejstarší data z počátku 90. let minulého století dokumentují účast tohoto receptoru při přeměně monocytu vstupujícího do arteriální stěny na pěnovou buňku typickou pro aterosenní plát. Receptor CD36 se vyskytuje na cirkulujících monocitech a v endoteliálních buňkách, najde se ale v řadě orgánů, z nichž nejvíce je v tukové tkáni, kosterním svalu, játrech a makrofázích v arteriální stěně.

Receptor CD36 v játrech

Nealkoholické ztukovatění jater (non-alcohol fatty liver disease, NAFLD) je v současné době nejčastější jaterní chorobou¹ a při současné přítomnosti obezity a diabetu dosahuje prevalence této choroby až 55 %. Zánět endoplazmatického retikula při hromadění mastných kyselin intracelulárně je způsoben oxidačním stresem a peroxidací.² Základní příčinou je zvýšená koncentrace volných mastných kyselin v cirkulaci a jejich akcelerovaný transport do hepatocytů receptorem CD36/FAT.³ Význam tohoto receptoru je zdůrazněn tím, že různá koncentrace mastných kyselin v játrech odpovídá koncentraci volného cirkulujícího receptoru.^{4,5} Akcelerovaný transport mastných kyselin do hepatocytů, jejich lokální syntéza a omezený výdej ve formě VLDL jsou příčinou jaterní steatózy postupující k jaterní steatohepatitidě a při negativním průběhu výsledně až ke karcinomu jater. Přitom prokázané změny nejsou omezeny pouze na hepatocyty, ale také na Kupferovy buňky a makrofágy zachycené v játrech z cirkulace.⁶ Na rozdíl od prosté steatózy s probíhajícím oxidačním stresem a zánětu vede k progresi na NAFLD spojení s hepatopoptózou a fibrózou.⁷ K patologii vedle transportu volných mastných kyselin prostřednictvím receptoru CD36 přispívají také lokálně syntetizované volné mastné kyseliny. Vedlejší negativní vlivem hromadění volných mastných kyselin v hepatocyty je snaha buňky se zbavit nadbytku hromaděných triglyceridů zvýšenou produkcí VLDL. Bohužel za této situace zvýšený intracelulární obsah triglyceridů vede k tvorbě VLDL bohatých na triglyceridy a jejich následný intravazální metabolismus je zpomalen za vzniku remnantních lipoproteinů. Recentně bylo prokázáno, že právě kombinace zvýšené koncentrace remnantních lipoproteinů a prozánětlivého stavu je největším rizikem kardiovaskulárního onemocnění.⁸

Receptor CD36 v kosterním svalu a srdci

Význam receptoru CD36 v angiogenezi a lipidovém metabolismu byl popsán již na začátku tisíciletí.⁹ Klíčová role této translokázy mastných kyselin a současně specifického receptoru pro CD36 na povrchu makrofágů byla recentně souhrnně popsána.¹⁰ CD36 v první fázi přenáší volné mastné kyseliny z cirkulujícího komplexu s albuminem do intracelulárního prostoru svalové buňky.¹¹ Intracelulární transport mastných kyselin je zajišťován dvěma proteiny – proteinem vázajícím mastné kyseliny (fatty acid binding protein, FABP) a proteinem transferujícím mastné kyseliny (fatty acid transfer protein, FATP).¹⁰ Transport dlouhých řetězců mastných kyselin k vnější membráně svalových mitochondrií zajišťují tyto dva proteiny. V místě vnější membrány mitochondrií pak exprimovaný receptor CD36 přesouvá zdroj energie do vnitřního prostoru mitochondrií.¹² Expresí CD36 ve svalové buňce je stimulována vysokotukovou dietou a fyzickou aktivitou.^{13,14} Vliv těchto rozdílných fyziologických podnětů na expresi FAAS/CD36 ve svalové buňce je spojen se zvýšením koncentrace volných mastných kyselin účinkem lipoproteinové lipázy na chylomikrony a současně vlivem hormon-senzitivní lipázy mobilizující volné mastné kyseliny z adipocytů. Syntéza, aktivita a lokalizace proteinu CD36 ve svalové buňce akceleroje transport mastných kyselin do svalu a dodává substrát mitochondriím pro tvorbu adenosintrifosfátu (ATP). Řada metabolických studií ukazuje zvýšení mRNA receptoru CD36 po cvičení a vysokotukové dietě rozdílné mezi štíhlými a obézními jedinci, je tedy pravděpodobné, že regulace syntézy receptoru CD36 na povrchu svalové buňky může přispívat k patologii lidské obezity.

Nejsou pochopitelně žádná data prokazující vliv cvičení na expresi receptoru CD36 v lidském myokardu. Není ale důvod předpokládat, že transport mastných kyselin a jejich oxidace se v srdci člověka výrazně liší od kosterního svalu a v případě myokardu reprezentuje až 80 % jeho potřebné energie. Je zajímavé, že reakce žen na zvýšení fyzické zátěže vykazuje výrazně nižší odpověď mRNA receptoru CD36,¹⁵ což autoři vysvětlují rozdíly v typu svalových vláken mužů a žen.¹⁶ Údaje o vlivu proteinu CD36 v srdečním svalu jsou omezeny prakticky pouze na studium experimentálních modelů. Obecně platí, že 70–90 % energie normálně fungujícího srdce v experimentálním modelu pochází z mastných kyselin.¹⁷ Transport mastných kyselin přes celulární membránu myocytů zajišťuje i zde právě receptor CD36 (jako translokáza). Na myším CD36 KO (knock-out) modelu byl prokázán výrazně snížený transport mastných kyselin do myokardu se současným zvýšením utilizace glukózy v srdci.¹⁸ Nedostatek mastných kyselin v myokardu u této genetické poruchy způsobuje změnu produkce katecholaminů a snižuje rozsah experimentálně vyvolaného srdečního selhání. Na obdobném modelu potkana se ukázalo, že vysokotuková dieta snižuje množství receptoru CD36 v srdci a akceleroje transport glukózy do srdečního svalu.¹⁹ Základní význam receptoru CD36 v srdečním svalu je v úzké spolupráci s FATP při transportu volných mastných kyselin z albuminu do intracelulárního prostoru.²⁰ Mastná kyselina ve formě acetylkoenzymu A (acylCoA) je pak na vnější membráně mitochondrií pomocí karnitinu přenesena do vnitřního prostoru mitochondrie k oxidaci a produkci ATP.

Receptor CD36 v tukové tkáni

Vzhledem k významu receptoru CD36 pro lipidový metabolismus a výměnu mastných kyselin mezi buňkou a intercelulárním prostředím je exprese tohoto receptoru v tukové tkáni věnována velká pozornost. Právě v této tkáni je patrná duální funkce tohoto receptoru: probíhá zde jak vychytávání mastných kyselin s dlouhým řetězcem (zejména adipocyty) a vychytávání LDL (zejména oxidativně změněných), tak stimulace imunitních drah se vztahem k metabolickým komplikacím obezity. Receptor CD36 i na povrchu adipocytů funguje jako translokáza mastných kyselin akcelerující transport mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Zvýšený intracelulární obsah těchto mastných kyselin může alternativně vést k patologické oxidaci a vzniku volných radikálů²¹ v tukové tkáni.

Jak již bylo uvedeno, CD36 se s vysokou afinitou váže na oxidativně změněné lipoproteiny a na povrch apoptotických buněk. Je zapojen do signalizace vrozeného imunitního systému tzv. DAMPS (danger associated molecular patterns), kdy přítomnost těchto molekulárních sekvencí (glykované, oxidované) informuje o výskytu potenciálně nebezpečných endogenních struktur. Spuštění kaskády imunitních dějů vedoucí k aktivaci nukleárního faktoru kappaB (NFκB) a k uvolnění cytokinů, jako jsou tumor nekrotizující faktor alfa (TNFα), interleukin 6 (IL-6) a další, mění mikroprostředí tukové tkáně, narušuje fyziologické signalizační dráhy a přispívá k rozvoji inzulinové rezistence. Tyto cytokiny prozánětlivě stimulují adipocyty a zvyšuje se nejen extracelulární koncentrace volných mastných kyselin,²² ale rozvíjí se i dysfunkce lysozomů v adipocytech a další prozánětlivé změny.²³ Prozánětlivé cytokiny uvolněné z makrofágů i adipocytů dále stimulují migraci imunitních buněk do tukové tkáně. Tím dochází k další akceleraci patologické parakrinní smyčky mezi adipocyty a makrofágy podporující rozvoj dysfunkce tukové tkáně.

V *in vitro* studii byl prokázán význam CD36 pro diferenciaci preadipocytů do zralých adipocytů,²⁴ což je děj významný pro funkci tukové tkáně. Vzhledem ke komplexnosti receptoru CD36 a jeho expresi na endotelových buňkách je pravděpodobné, že se spoluúčastní i neovaskularizace nezbytné pro narůstající metabolické nároky hypertrofované tukové tkáně.²⁵ Na zvířecím modelu bylo také prokázáno, že se CD36 aktivně podílí na zajištění metabolických nároků hnědé tukové tkáně.²⁶

Lze tedy shrnout, že CD36 je klíčový multifunkční receptor, jenž propojuje v tukové tkáni metabolismus lipidů, zánět a angiogenezi, a je pravděpodobné, že se spolupodílí na komunikaci na buněčné i orgánové úrovni. Dysfunkce tukové tkáně spojená s obezitou a inzulinovou rezistencí je spojena i s vysokou expresí markeru CD36.

Receptor CD36 v arteriální stěně

Je velmi nepravděpodobné, že by aterosklerózu indukovaly za fyziologické situace LDL částice nesoucí molekuly cholesterolu z jater do extrahepatálních tkání. Podobně jako u jiných patologií hrají i v ateroskleróze hlavní roli volné radikály indukující oxidaci LDL (oxLDL). Za fyziologických podmínek je malé množství vznikajících oxLDL

fagocytováno v Kupferových buňkách, sinusoidálních endotelálních buňkách a cirkulujících makrofázích.²⁷ OxLDL jsou dokonce považovány za signální molekuly,²⁸ které v cirkulujících monocitech mění genovou expresi a stimuluji jejich adhezi k endotelialním buňkám a následně migraci do arteriální stěny. Zda je oxLDL skutečně signální spouštěcí molekula, však lze pouze spekulovat, protože ani jejich intravazální koncentrace, ani koncentrace protilátek proti oxLDL nebyly prokázány jako rizikový faktor aterosklerotické srdeční choroby a ani preventivně podávané antioxidanty (alfa-tokoferol) neprokázaly pozitivní vliv na snížení klinických komplikací aterosklerózy.²⁸

Vše se totiž odehrává až v subendotelialním prostoru velkých a středně velkých arterií s klíčovou rolí receptoru CD36. Ta je prokázána jak na experimentálním modelu CD36 KO myši,²⁹ tak u defektu CD36 u takto postižených subjektů.³⁰ Základem aterosklerotického procesu³¹ je interakce oxLDL a receptoru CD36 na makrofázích a jejich přeměna na pěnové buňky, podobně distálním orgánům,²⁸ jak je popsáno v přechozích částech.

Hyperlipoproteinemie, sterilní zánět, migrace makrofágů a jejich fagocytóza oxLDL vedou ke vzniku tukových proužků pěnových buněk, k aktivaci svalových buněk cévních stěn a finálně ke vzniku komplikovaných lézí. Je velmi pravděpodobné, že scavengerový receptor CD36 odstartuje v subendotelu arterie vychytávání nejen oxLDL částic, ale také současně cholesterolu z remnantních částic vznikajících z lipoproteinů bohatých na triglyceridy. U pacientů s kombinovanou hyperlipoproteinemií koncentrace triglyceridů určuje riziko klinických komplikací aterosklerózy lépe než vlastní koncentrace LDL cholesterolu.³² Kombinace zvýšené koncentrace remnantních lipoproteinů a zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) se recentně ukazuje jako největší riziko aterosklerotické choroby srdeční.⁸

CD36 hraje také podstatnou roli v metabolismu tuků v dietě, což je prokázáno na osobách s deficiencí CD36. Tyto osoby mají v důsledku nižší koncentrace CD36 v hypothalamu³³ zvýšenou preferenci k tučným jídlům.³⁴ Navíc nejsou schopny vytvořit zásobní pohotovost triglyceridů v srdci³⁵ a signalizují změny celkových triglyceridů v tkáních a snížení koncentrace volných mastných kyselin v séru.³⁶

Navíc k funkci scavengerových receptorů CD36 eliminujících oxidované LDL částice z mezibuněčných prostor cévních stěn se projevuje i regulační vliv tohoto receptoru. Akcelerovaný transport volných mastných kyselin do makrofágů v cévní stěně mění oxidační cestu v mitochondriích těchto buněk. Místo oxidační cesty produkující energii v mitochondriích se metabolická cesta mění na produkci peroxidu vodíku a volných radikálů.⁷ Tato změna vede k akceleraci prozánětlivé charakteristiky v subendotelialním prostoru arteriální stěny. Současně oxidované LDL částice stimulují eozinofily ve stejném prostředí, což prokazatelně mění polarizaci makrofágů z protizánětlivého fenotypu M2 na zánětlivý M1.³⁷

V rámci studia role prozánětlivého stavu v iniciálních fázích aterosklerózy jsme v několika návazných studiích analyzovali polarizaci makrofágů v tukové tkáni osob bez klinických manifestací aterosklerózy. Jednoznačně jsme prokázali existenci specifické subpopulace makrofágů s velmi vysokou expresí znaku CD36. Specifické mikro-

prostředí v tukové tkáni s vysokou koncentrací volných mastných kyselin, inzulínu a glukózy indukuje polarizaci tkáňově specifickou cestou vedoucí ke vzniku tzv. metabolicky aktivovaných makrofágů (metabolically activated proinflammatory macrophages, MAPIM). Proporce těchto makrofágů s vysokou expresí CD36 v tukové tkáni významně koreluje s přítomností nejvýznamnějších rizikových faktorů KVO – hypercholesterolemie a obezity.³⁸ Tento děj je zřejmě reverzibilní, neboť užívání statinů vedlo k snížení zastoupení takto stimulovaných makrofágů.³⁹ Na druhou stranu intercelulární prostředí tukové tkáně s vysokým zastoupením makrofágů s vysokou expresí CD36 tukové tkáně neovlivnilo v *in vitro* experimentu kapacitu reverzního transportu cholesterolu.

Zejména vztah proporce MAPIM ke koncentraci cirkulujících lipoproteinů byl prokázán jak ve viscerální, tak v perivaskulární tukové tkáni.^{40,41} Je velmi pravděpodobné, že na tomto vztahu participuje zejména přímý přenos volného cholesterolu na celulární membránu.⁴² Celulární membrána hraje v polarizaci makrofágů tukové tkáně významnou roli, jak ukázala analýza spektra mastných kyselin ve fosfolipidech celulárních membrán celé tukové tkáně. Proporce MAPIM signifikantně vzrůstá s proporcí kyseliny palmitové a zejména palmitolejové a naopak klesá s přítomností n-3 polyenových mastných kyselin – kyselinou α -linolenovou a eikosapentaenovou a proporcí n-3/n-6 PUFA.⁴³ V následujícím experimentu jsme hledali odpověď na otázku, zda tato polarizace souvisí s celulární membránou adipocytu nebo makrofágů. Ukázalo se, že vlastní prostředí adipocytů může ovlivňovat polarizaci obdobně jako v celé tukové tkáni. Zcela jiná situace byla u buněčných membrán makrofágů, kde nebyly nalezeny žádné podobné vztahy k polarizaci makrofágů jako v celé tukové tkáni a adipocytech. Naopak, proporce MAPIM signifikantně klesala se zastoupením nasycené mastné kyseliny palmitové bez dalšího vlivu ostatních analyzovaných mastných kyselin. Na základě současných znalostí o struktuře raftů celulární membrány lze tato data vysvětlit vytěsňováním palmitátu molekulami cholesterolu. Tento model předpokládá kompetici molekuly nasycené mastné kyseliny a volného cholesterolu, dvou molekul, které jsou určující pro současnou koncepci raftu celulární membrány.⁴² Naše studie chování tukové tkáně *in vivo* však neposkytuje dostatečné údaje pro potvrzení tohoto modelu.

Role receptoru CD36 v chronickém zánětu

I když není znám mechanismus, kterým CD36 stimuluje aktivaci toll-like receptorů (TLR), je prokázáno, že komplex CD36 – TLR4 – TLR6 aktivuje transkripci nukleárního faktoru κ B.⁴⁴ Tato aktivace spustí sterilní zánětlivé změny makrofágů a jejich stimulaci proteinem 3 vázajícím nukleotid (inflamazomem) a vysvětluje účast receptoru CD36 v centrálním zánětu.

Na druhou stranu monocyty periferní krve zdravých jedinců mají intracelulární jistý obsah důležitého protizánětlivého cytokinu IL-10 a jeho produkce je v lineárním vztahu k expresi CD36 na povrchu monocytů.⁴⁵ To znamená, že receptor CD36 má vedle důležité prozánětlivé aktivity současně také vliv protizánětlivý. Řada experimen-

tálních modelů (pro přehled)³¹ skutečně ukazuje, že CD36 v návaznosti na různé ligandy může mít jak zánětlivý, tak protizánětlivý vliv. Jeho fyziologická funkce fagocytovat oxLDL a dalších prozánětlivých molekul v určitém fyziologickém rozmezí a až akcelerace růstu volných radikálů vede k proaterogennímu vlivu receptoru CD36.

Závěr

Receptor CD36/FAT hraje důležitou kardiometabolickou roli v mnoha orgánech. Vede ke kumulaci lipidů v játrech, ovlivňuje energetický mechanismus srdce a svalů a indukuje prozánětlivou aktivitu tukové tkáně. Jeho přítomnost je klíčová v subendoteliálním prostoru arterií, kde za fyziologických okolností, při nepřítomnosti rizikových faktorů aterosklerózy, může hrát i protektivní antioxidantní roli. Při zvýšeném kardiovaskulárním riziku a vyšší nabídce oxLDL je fagocytóza makrofágy prostřednictvím CD36 pozitivní proces, který ale finálně vede k iniciaci a propagaci aterogenního procesu, vzniku komplikovaných lézí a klinickým komplikacím.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že neexistuje žádný střet zájmů.

Financování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-01-00022. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden podle etických standardů. Výzkum byl schválen Etickou komisí při Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní Thomayerovou nemocnicí s multicentrickou působností pod jednacím číslem G-19-29 dne 12. 6. 2019.

Informovaný souhlas

Účast pacientů ve studii byla dobrovolná a anonymní. Pacienti podepsali informovaný souhlas.

Literatura

1. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793–801.
2. Chen Z, Tian R, She Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2020;152:116–141.
3. Hajri T, Abumrad NA. Fatty acid transport across membranes: relevance to nutrition and metabolic pathology. *Annu Rev Nutr* 2002;22:383–415.
4. Koonen DP, Jacobs RL, Febbraio M, et al. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *Diabetes* 2007;56:2863–2871.
5. Aguer C, Mercier J, Man CY, et al. Intramyocellular lipid accumulation is associated with permanent relocation *ex vivo* and *in vitro* of fatty acid translocase (FAT)/CD36 in obese patients. *Diabetologia* 2010;53:1151–1163.
6. Niu B, He K, Li P, et al. SIRT1 upregulation protects against liver injury induced by a HFD through inhibiting CD36 and the NF- κ B pathway in mouse kupffer cells. *Mol Med Rep* 2018;18:1609–1615.

7. Hirsova P, Gores GJ. Death Receptor-Mediated Cell Death and Proinflammatory Signaling in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015;1:17–27.
8. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Dual elevated remnant cholesterol and C-reactive protein in myocardial infarction, atherosclerotic cardiovascular disease, and mortality. *Atherosclerosis* 2023;379:117141.
9. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest* 2001;108:785–791.
10. Ramos-Jiménez A, Zavala-Lira RA, Moreno-Brito V, et al. FAT/CD36 Participation in Human Skeletal Muscle Lipid Metabolism: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022;12:318.
11. Schenk S, Horowitz JF. Coimmunoprecipitation of FAT/CD36 and CPT I in skeletal muscle increases proportionally with fat oxidation after endurance exercise training. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E254–E260.
12. Smith BK, Jain SS, Rimbaud S, et al. FAT/CD36 is located on the outer mitochondrial membrane, upstream of long-chain acyl-CoA synthetase, and regulates palmitate oxidation. *Biochem J* 2011;437:125–134.
13. Baker PR, 2nd, Boyle KE, Koves TR, et al. Metabolomic analysis reveals altered skeletal muscle amino acid and fatty acid handling in obese humans. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2015;23:981–988.
14. Frandsen J, Sahl RE, Rømer T, et al. Extreme duration exercise affects old and younger men differently. *Acta Physiol (Oxf)* 2022;235:e13816.
15. Kiens B, Roepstorff C, Glatz JF, et al. Lipid-binding proteins and lipoprotein lipase activity in human skeletal muscle: influence of physical activity and gender. *J Appl Physiol* (1985) 2004;97:1209–1218.
16. Lundsgaard AM, Kiens B. Gender differences in skeletal muscle substrate metabolism – molecular mechanisms and insulin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:195.
17. Ritterhoff J, Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovasc Res* 2017;113:411–421.
18. Umbarawan Y, Syamsunarno M, Koitabashi N, et al. Myocardial fatty acid uptake through CD36 is indispensable for sufficient bioenergetic metabolism to prevent progression of pressure overload-induced heart failure. *Sci Rep* 2018;8:12035.
19. Zhang H, Xiao Y, Nederlof R, et al. NLRX1 Deletion Increases Ischemia-Reperfusion Damage and Activates Glucose Metabolism in Mouse Heart. *Front Immunol* 2020;11:591815.
20. Muscella A, Stefàno E, Lunetti P, et al. The Regulation of Fat Metabolism During Aerobic Exercise. *Biomolecules* 2020;10:1699.
21. Matsuzawa-Nagata N, Takamura T, Ando H, et al. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism* 2008;57:1071–1077.
22. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2062–2068.
23. Luo X, Li Y, Yang P, et al. Obesity induces preadipocyte CD36 expression promoting inflammation via the disruption of lysosomal calcium homeostasis and lysosome function. *EBioMedicine* 2020;56:102797.
24. Christiaens V, Van Hul M, Lijnen HR, et al. CD36 promotes adipocyte differentiation and adipogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:949–956.
25. Bou Khzam L, Son NH, Mullick AE, et al. Endothelial cell CD36 deficiency prevents normal angiogenesis and vascular repair. *Am J Transl Res* 2020;12:7737–7761.
26. Silhavy J, Mlejnek P, Šimáková M, et al. CD36 regulates substrates utilisation in brown adipose tissue of spontaneously hypertensive rats: In vitro study. *PLoS One* 2023;18:e0283276.
27. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963–20966.
28. Zingg JM, Vlad A, Ricciarelli R. Oxidized LDLs as Signaling Molecules. *Antioxidants (Basel)* 2021;10:1184.
29. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest* 2000;105:1049–1056.
30. Nozaki S, Kashiwagi H, Yamashita S, et al. Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects. *J Clin Invest* 1995;96:1859–1865.
31. Zhao L, Varghese Z, Moorhead JF, et al. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis. *Br Med Bull* 2018;126:101–112.
32. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777–2782.
33. Le Foll C, Dunn-Meynell A, Musatov S, et al. FAT/CD36: a major regulator of neuronal fatty acid sensing and energy homeostasis in rats and mice. *Diabetes* 2013;62:2709–2716.
34. Pepino MY, Love-Gregory L, Klein S, et al. The fatty acid translocase gene CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. *J Lipid Res* 2012;53:561–566.
35. Tanaka T, Nakata T, Oka T, et al. Defect in human myocardial long-chain fatty acid uptake is caused by FAT/CD36 mutations. *J Lipid Res* 2001;42:751–759.
36. Love-Gregory L, Abumrad NA. CD36 genetics and the metabolic complications of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:527–534.
37. Qin M, Wang L, Li F, et al. Oxidized LDL activated eosinophil polarize macrophage phenotype from M2 to M1 through activation of CD36 scavenger receptor. *Atherosclerosis* 2017;263:82–91.
38. Kralova Lesna I, Petras M, Cejkova S, et al. Cardiovascular disease predictors and adipose tissue macrophage polarization: Is there a link? *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:328–334.
39. Kauerova S, Bartuskova H, Muffova B, et al. Statins Directly Influence the Polarization of Adipose Tissue Macrophages: A Role in Chronic Inflammation. *Biomedicines* 2021;9:1–13.
40. Poledne R, Kralova Lesna I, Kralova A, et al. The relationship between non-HDL cholesterol and macrophage phenotypes in human adipose tissue. *J Lipid Res* 2016;57:1899–1905.
41. Poledne R, Králová Lesná I. Adipose tissue macrophages and atherogenesis – a synergy with cholesterolaemia. *Physiol Res* 2021;70(Suppl4):S535–S549.
42. Paukner K, Králová Lesná I, Poledne R. Cholesterol in the Cell Membrane – An Emerging Player in Atherogenesis. *Int J Mol Sci* 2022;23:533.
43. Poledne R, Malinska H, Kubatova H, et al. Polarization of Macrophages in Human Adipose Tissue is Related to the Fatty Acid Spectrum in Membrane Phospholipids. *Nutrients* 2019;12:8.
44. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol* 2010;11:155–161.
45. Barrett L, Dai C, Gamberg J, et al. Circulating CD14-CD36+ peripheral blood mononuclear cells constitutively produce interleukin-10. *J Leukoc Biol* 2007;82:152–160.

Tumor srdce jako vzácná příčina teplot nejasného původu

(Cardiac tumour presenting as fever of unknown origin)

Lenka Hartmanová^a, Juraj Hrečko^a, Monika Fialová^a, Karel Mědílek^a,
Pavel Žáček^b, Václav Stejskal^c, Petr Pařízek^a

^a I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

^b Kardiochirurgická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

^c Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 14. 9. 2023

Přijat: 1. 10. 2023

Dostupný online: 24. 1. 2024

Klíčová slova:

Echokardiografie

Horečka nejasného původu

Myxom

Nádory srdce

SOUHRN

Srdeční myxomy jsou nejčastější primární nádory srdce. Kazuistika popisuje případ 46letého muže, který byl vyšetřován pro progredující únavu, námahovou dušnost a subfebrilie s elevací známek zánětu. Echokardiografické vyšetření prokázalo přítomnost tumoru v oblasti levé síně. Pacient podstoupil exstirpaci tumoru, histologicky byl potvrzen srdeční myxom.

© 2024, ČKS.

Keywords:

Cardiac tumour

Echocardiography

Fever of unknown origin

Myxoma

ABSTRACT

Cardiac myxoma is the most common primary tumour of the heart. We present a case of a 46-year-old man with a 3-month history of progressive fatigue, exertional dyspnoea, fever, and elevated inflammatory markers. Echocardiography revealed left atrial tumour. The patient underwent successful surgical resection of the tumour; the histological study of the mass confirmed the diagnosis of myxoma.

Úvod

Nádorová onemocnění srdce jsou vzácná. Ačkoliv je většina primárních srdečních nádorů histologicky benigních, všechny nitrosrdeční útvary mohou být potenciálně letální. Závažné komplikace mohou vznikat na podkladě arytmií, nitrosrdeční obstrukce nebo periferní embolizace. Velmi často se však srdeční nádory projevují pouze nespecifickými systémovými příznaky a jejich diagnostika je poté velmi obtížná. Prezentujeme případ mladého pacienta se srdečním myxomem, který byl několik měsíců vyšetřován řadou specialistů pro nespecifické celkové příznaky a elevaci závažných parametrů.

Popis případu

Šestačtyřicetiletý, doposud plně aktivní muž léčený pouze pro arteriální hypertenzi byl přijat na naše pracoviště na doporučení ambulantního kardiologa pro nově zjištěný nitrosrdeční útvar. V posledních třech měsících před přijetím byl vyšetřován pro pozvolna progredující intoleranci fyzické zátěže.

V době před počátkem obtíží prodělal běžný respirační infekt, následně začal pozorovat neobvyklou únavu a přetrvávající dráždivý kašel. Po čtyřech týdnech progredujících obtíží navštívil praktického lékaře. Základní fyzikální vyšetření bylo s normálním nálezem, laboratorně byla nale-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Lenka Hartmanová, I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Česká republika, e-mail: lenka.hartmanova96@gmail.com

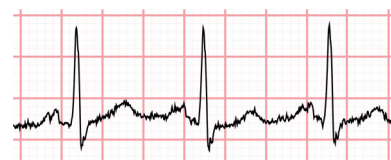
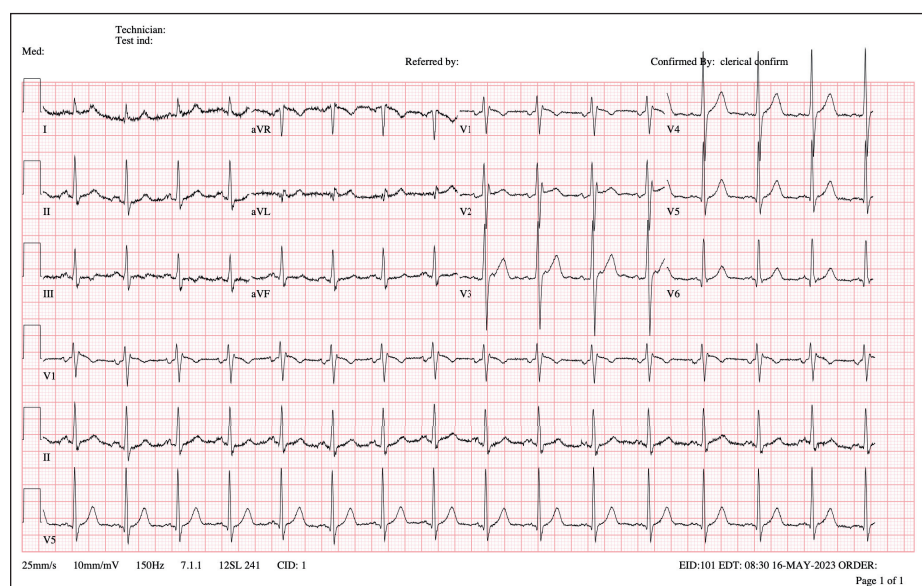
DOI: 10.33678/cor.2023.073

zena lehká mikrocytární anémie (hemoglobin [Hb] 129 g/l, střední objem erytrocytů [MCV] 81 fl, střední množství hemoglobinu v erytrocytu [MCH] 27,9 pg) a mírná elevace C-reaktivního proteinu (CRP) (28,7 mg/l), ostatní základní biochemické a hematologické parametry byly v mezích normy. Vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) na základní respirační viry bylo negativní, kultivační vyšetření sputa neprokázalo patologické agens. Stav byl uzavřen jako protrahovaný poinfekční kašel, byla nasazena antitusika a doporučen klidový režim. Vzhledem k nálezu mikrocytární anémie byl pacient o několik dnů později na vlastní žádost vyšetřen hematologem. Koncentrace železa, vitaminu B₁₂ i kyseliny listové v séru byly v normě, nebyly zaznamenány žádné laboratorní známky hemolýzy. Anémie byla vyhodnocena jako reaktivní při probíhající respirační infekci.

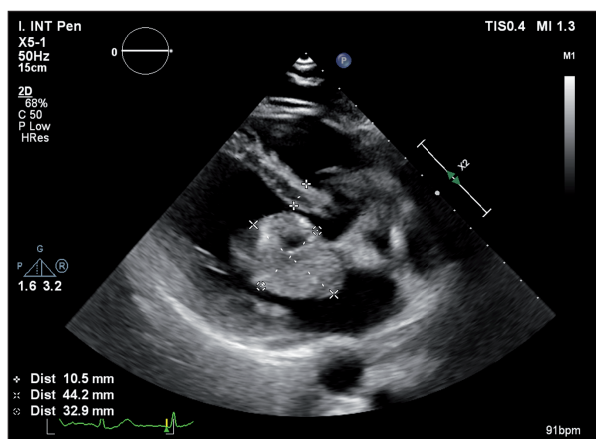
Pro přetrvávající obtíže byl v dalších dnech proveden rentgenový snímek hrudníku a ultrazvuk břicha, oboje bez patologického nálezu. Následně byly stomatologem a otorinolaryngologem vyloučeny infekční fokusy v oblasti hlavy a krku. Pro diagnostické rozpaky byla praktickým lékařem zahájena antibiotická terapie clarithromycinem. Po sedmi dnech antibiotické terapie však nedošlo ke zlepšení subjektivních obtíží pacienta ani k poklesu laboratorních známek zánětu.

V následujícím měsíci se nově objevují zvýšené teploty, horečky a zimnice. Nově se též rozvíjí mírná námahová dušnost. Po třech měsících od vzniku prvních obtíží byl pacient odeslán praktickým lékařem na interní ambulanci urgentního příjmu. Zde byla zopakována laboratorní vyšetření s nálezem CRP 135 mg/l, sedimentace erytrocytů (FW) 78/116, Hb 124 g/l, ostatní základní laboratorní hodnoty v normě. Pacient byl subfebrilní, ostatní fyzikální nález byl fyziologický. Dále byla popsána fyziologická EKG křivka s chronickou inkompletní bloádou pravého Tawarova raménka (obr. 1). Následující den byl pacient vyšetřen ambulantním kardiologem, při echokardiografii byl nalezen objemný útvar v oblasti levé síně, k došetření byl odeslán na naši kliniku.

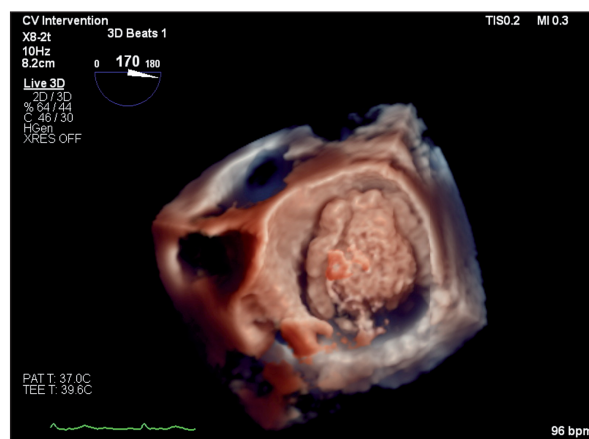
Při přijetí na lůžkové oddělení byl pacient kardiopulmonálně stabilní, febrilní, při základním fyzikálním vyšetření byl jedinou odchylkou od normy tichý diastolický šelest s maximem na srdečním hrotu, lépe slyšitelný v poloze na levém boku. Nebyly přítomny žádné klinické známky periferní embolizace. Pacient negoval bolesti na hrudi, palpitace, presynkopy, synkopy, otoky, nechutenství nebo hubnutí. Byly provedeny standardní laboratorní odběry a široký kultivační screening včetně série hemokultur k vyloučení infekční endokarditidy. U pacienta přetrvávala elevace CRP (99,4 mg/l) bez leukocytózy či elevace prokalcitoninu. Následně bylo provedeno transezofageální echokardiografické vyšetření s nálezem nehomogenní laločnaté tumorózní hmoty v oblasti levé síně prolábující do levé komory s oválnou stopkou 3–4 mm od aortomitrální kontinuity k laterálnímu aspektu síně. Útvar byl echokardiograficky obtížně diferencovatelný od předního cípu mitrální chlopně, nicméně cíp se jevil spíše jako volný. Velikost útvaru naměřená při jícnové echokardiografii byla 43 × 47 × 39 × 26 mm. Levá síň byla mírně dilatovaná (index objemu levé síně [LAVi] 35 ml/m²), aparát samotné mitrální chlopně byl bez patologického nálezu, výše popsaný útvar způsoboval střední až významnou mitrální stenózu a malou insuficienci na mitrální chlopně (obr. 2–5). Vzhledem k velikosti a charakteru útvaru při ultrazukovém vyšetření jsme na prvním místě zvažovali myxom jakožto nejčastější nitrosrdeční tumor. Možnost objemné vegetace při infekční endokarditidě jsme hodnotili jako nepravděpodobnou, antibiotická terapie nebyla zahajována, výsledky všech hemokultur byly negativní. Následující den bylo v rámci stagingu a diferenciální diagnostiky tumoru provedeno vyšetření trupu výpočetní tomografií (CT), které kromě již známého útvaru nezobrazilo jiné patologické nálezy (obr. 6). Heart týmem byla indikována exstirpace tumoru. Před plánovanou operací byla doplněna selektivní koronarografie s normálním nálezem na větších tepnách.



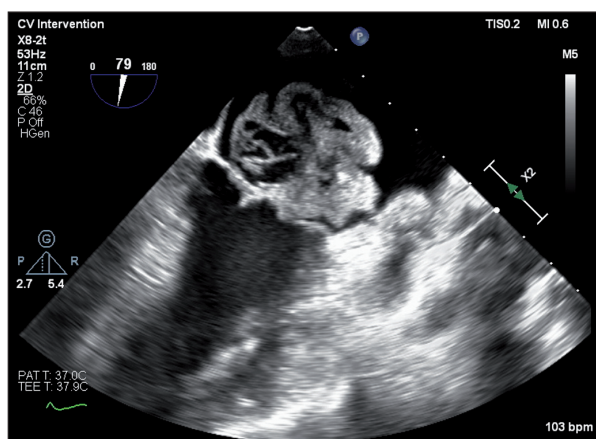
Obr. 1 – EKG před operací. Kromě iRBBB staršího data je zde patrná bifázická vlna p trávající 120 ms jako známka dilatace levé síně. iRBBB – neúplná blokáda pravého Tawarova raménka.



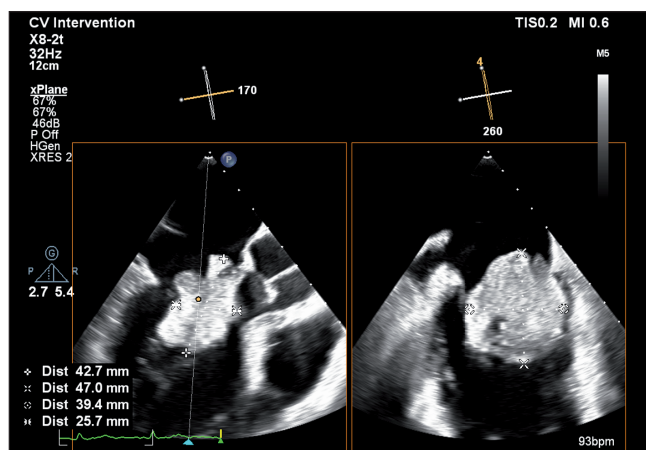
Obr. 2 – Transthorakální echokardiogram, parasternální projekce v dlouhé ose levé komory. Myxom prolabující mitrální chlopní do levé komory na konci diastoly.



Obr. 5 – Transezofageální echokardiogram. Srdeční myxom v 3D zobrazení TrueVue.

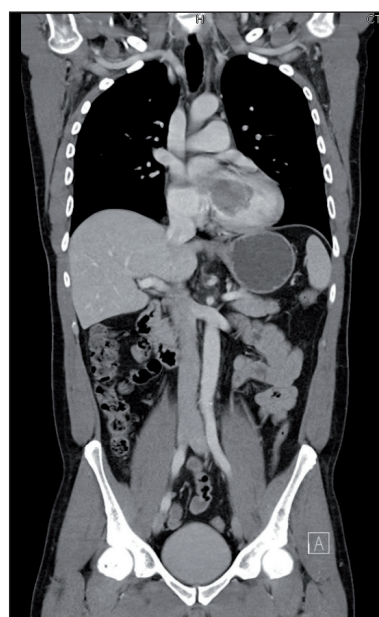


Obr. 3 – Transezofageální echokardiogram. Nehomogenní laločnatý útvar v oblasti levé síně.



Obr. 4 – Transezofageální echokardiogram. Rozměry útvaru naměřené při echokardiografii 43 × 47 × 39 × 26 mm.

Operační výkon byl proveden přístupem z mediální sternotomie, v mimotělním oběhu, s použitím studené krevní kardioplegie. Po otevření levé síně byl nalezen laločnatý útvar vyplňující téměř celou levou síň s krátkou fibrózní stopkou k aortomitrální kontinuitě v místě A2 (obr. 7). Byla provedena enukleace tumoru bez poruše-

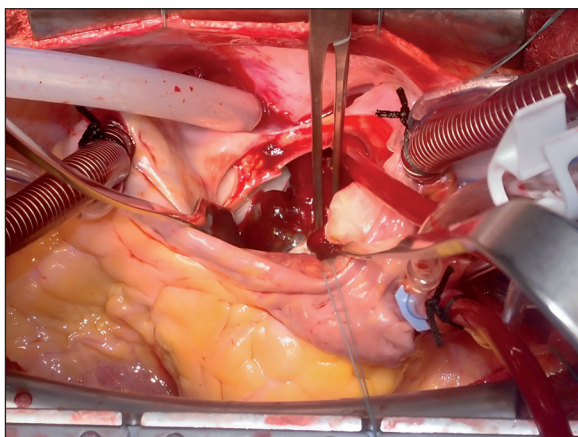


Obr. 6 – CT trupu s podáním kontrastní látky. Zobrazen tumor v oblasti levé síně.

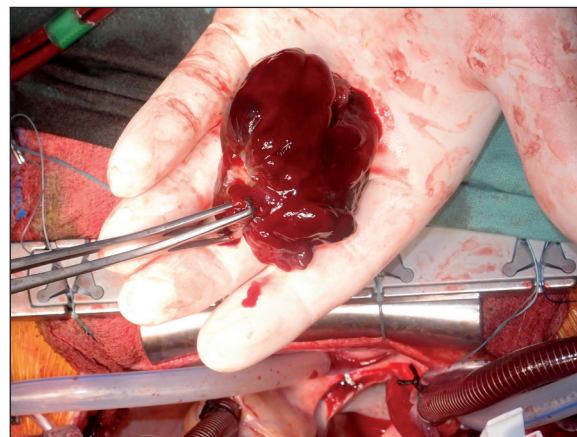
ní jeho celistvosti (obr. 8). Při perioperační jícnové echokardiografii po exstirpaci tumoru nebylo patrné zřejmé reziduum, mitrální chlopeč byla zcela kompetentní, mezisíňové septum bylo intaktní. Chirurgický výkon proběhl bez komplikací, pacient byl po operaci časně extubován. Od třetího dne po výkonu docházelo k poklesu CRP oproti hodnotám při přijetí do nemocnice, pacient byl propuštěn do domácího ošetřování šestý pooperační den.

Veškerý odstraněný materiál byl odeslán k histologickému vyšetření. Makroskopicky byl popsán laločnatý stopkatý tumor o velikosti 50 × 40 × 30 mm a hmotnosti 35 g, na řezu výrazně prokrvácený. Mikroskopicky byly zastiženy struktury klasického srdečního myxomu tvořícího četné cystické prostory (obr. 9, 10). Nádorové elementy zasahovaly do resekčního okraje stopky. Patologem byl myxom hodnocen jako vysoce rizikový stran možné embolizace.

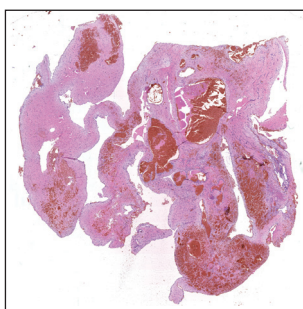
Pacientovi bylo doporučeno sledování ambulantním kardiologem a pravidelná echokardiografická vyšetření k časnému zastižení případné recidivy myxomu.



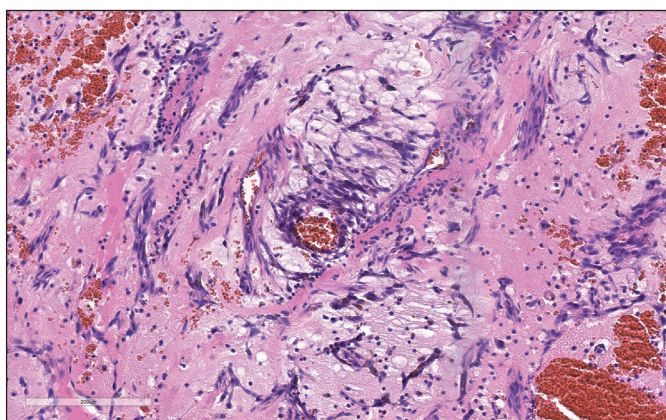
Obr. 7 – Perioperační nález po otevření levé síně. Laločnatý tumor vyplňující téměř celou síň.



Obr. 8 – Makroskopický nález. Tumor byl odstraněn en bloc.



Obr. 9 – Histologický nález. Přehledový snímek zobrazující nápadně členitý povrch myxomu.



Obr. 10 – Histologický nález. Detail na myxomové buňky, akcentace jejich výskytu v okolí cévních struktur.

Diskuse

Primární nádory srdce jsou vzácné. Jejich incidence v ne-selektovaných pitevních nálezech se pohybuje v rozmezí 0,0017 % až 0,19 %.¹ Zhruba jedna čtvrtina z těchto primárních nádorů je maligní, z nichž nejčastější jsou srdeční sarkomy a lymfomy.² Z benigních nádorů tvoří více než polovinu srdeční myxomy, mezi vzácnější nezhoubné nádory srdce patří lipomy, papilární fibroelastomy a hemangiomy.^{3,4} U dětí je nejčastějším primárním srdečním tumorem rhabdomyom.^{1,5} Sekundární nádory srdce jsou 20–40× častější než primární. U mužů i žen je nejčastější malignitou sekundárně postihující srdce karcinom plic.^{6,7}

Srdeční myxomy se ve většině případů vyskytují v srdečních síních, 75 % všech myxomů vyrůstá v levé síni, 15–20 % v pravé síni. Jen zřídka jsou postiženy srdeční komory. Nejčastěji se jedná o stopkaté útvary vyrůstající z oblasti mezisíňové přepážky a její těsné blízkosti. Myxomy se častěji vyskytují u žen, nejvíce mezi třetí a šestou dekadou.³ U pacientů se srdečním myxomem v oblasti levé síně je popisována klasická trias symptomů, která zahrnuje známky nitrosrdeční obstrukce (dušnost, arytmie a synkopy), klinické známky embolizace do systémového nebo koronárního řečiště a nespecifické celkové příznaky (bolesti svalů a kloubů, subfebrilie, horečky, nechutenství, hubnutí).⁸

Embolizace vlastních nádorových hmot nebo trombů vznikajících na povrchu nádorů může mít závažné klinické následky. Vzhledem k výrazné fragilitě srdečních myxomů je jejich emboligenní potenciál výrazně vyšší v porovnání s jinými nitrosrdečními tumory. Následkem embolizace může být cévní mozková příhoda, mezenterická ischemie, infarkt myokardu nebo akutní končetinová ischemie. Vícečetné systémové embolizace mohou napodobovat vaskulitidu nebo infekční endokarditidu, především ve spojení se systémovými příznaky typickými pro srdeční myxom. Všechny emboligenní příhody u mladých pacientů se sinusovým rytmem by měly vzbudit podezření na možný nitrosrdeční útvar.⁹ Vzácnou komplikací srdečních myxomů je vznik aneurysmat na podkladě embolizace nádorových hmot. Nejčastěji se jedná o vícečetná fusiformní aneurysmata mozkových tepen, která se mohou prezentovat bolestmi hlavy, vertigem, křečemi nebo jako cévní mozková příhoda.¹⁰

Subfebrilie a horečky vyskytující se u pacientů se srdečním myxomem mohou mít různý původ. Méně častou příčinou je infekce vlastního nádoru, poté se jedná o obdobu infekční endokarditidy, která je diagnostikována na podkladě positivity hemokultur nebo z histologického a kulturačního vyšetření nádoru samotného. Častější příčinou zvýšení tělesné teploty u pacientů s myxomem je systémová zánětlivá odpověď. Ta je spojena se zvýše-

nou hodnotou interleukinu 6 (IL-6), který je produkován nádorovými buňkami a je jedním z hlavních mediátorů horečky.^{8,9,11} Koncentrace IL-6 u pacientů se srdečním myxomem koreluje se závažností nespecifických celkových příznaků a krátce po chirurgickém odstranění tumoru klesá. Mezi další imunologické abnormality u pacientů se srdečním myxomem patří elevace CRP, FW, gamaglobulinů, revmatoidního faktoru nebo antinukleárních protilátek.^{11,12}

Nejčastější arytmií související se srdečním myxomem je fibrilace síní, která se vyskytuje zhruba u 15 % pacientů s nádorem lokalizovaným v levé síni. Výrazně méně časté jsou komorové arytmie.¹³ Nález na EKG u pacientů se srdečním myxomem bývá ve většině případů nespecifický, mohou být přítomny známky dilatace levé síně.¹⁴

Vzhledem k nespecifické symptomatologii je diagnostika nitrosrdečních tumorů založena na echokardiografickém vyšetření, případně doplněném o CT či magnetickou rezonanci (MR). Ve většině případů je transtorakální echokardiografické (TTE) vyšetření doplňováno také o transezofageální vyšetření (TEE). TEE lépe umožňuje zhodnocení emboligenního potenciálu tumoru na základě jeho velikosti, tvaru, morfologie a pohyblivosti. TTE a TEE také umožní zhodnocení souvislosti myxomu se srdečními chlopněmi a naplánování vhodného operačního přístupu. Definitivní diagnóza je poté stanovena na základě histologického vyšetření.¹²

Při podezření na srdeční myxom je vzhledem k riziku embolizace a vzniku kardiovaskulárních komplikací včetně rizika náhlé smrti indikován časný kardiochirurgický výkon. Výsledky chirurgické resekce jsou obecně velmi dobré, operační mortalita je nízká. Recidiva myxomů byla popsána ve 2–5 % případů, častěji v případě multicentrických tumorů. Dispenzarizace kardiologem a pravidelné echokardiografické vyšetření se doporučuje všem pacientům po chirurgickém odstranění srdečního myxomu.^{9,12,15}

Závěr

V našem sdělení popisujeme případ mladého pacienta s objemným srdečním myxomem, který byl tři měsíce vyšetřován pro neobvyklou únavu, námahovou dušnost, subfebrilie a elevaci zánětlivých parametrů. Srdeční myxomy se v některých případech projevují pouze nespecifickými celkovými příznaky a jejich diagnostika je poté zdoluhavá. Diferenciálně diagnosticky zvažujeme řadu infekčních onemocnění včetně infekční endokarditidy nebo systémová autoimunitní onemocnění. V případě diagnostických rozpaků je u pacientů s horečkou či elevací zánětlivých parametrů nejasného původu zásadní provedení echokardiografického vyšetření, které může

odhalit přítomnost nitrosrdečního útvaru nebo prokázat infekční endokarditidu.

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.

Informovaný souhlas

Pacient vyjádřil souhlas se zpracováním dat za vědeckovýzkumným účelem.

Literatura

1. Reynen K. Cardiac Myxomas. *N Engl J Med* 1995;333:1610–1617.
2. Patel J, Sheppard MN. Pathological study of primary cardiac and pericardial tumours in a specialist UK Centre: surgical and autopsy series. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:343–352.
3. Roever L, Casella-Filho A, Dourado PMM, et al. Cardiac Tumors: A Brief Commentary. *Front Public Health* 2014;2:264.
4. Hoffmeier A, Sindermann JR, Scheld HH, Martens S. Cardiac tumors – diagnosis and surgical treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:205–211.
5. Tao TY, Yahyavi-Firouz-Abadi N, Singh GK, Bhalla S. Pediatric Cardiac Tumors: Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics* 2014;34:1031–1046.
6. Lam K, Dickens P, Chan. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:1027–1031.
7. Al-Mamgani A, Baartman L, Baaijens M, et al. Cardiac metastases. *Int J Clin Oncol* 2008;13:369–372.
8. Lin JN, Lai CH, Lu LF, Lin HH. Fever of unknown origin from a left atrial myxoma: an immunologic basis and cytokine association. *South Med J* 2011;104:360–362.
9. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. *Braunwald's Heart Disease*. Elsevier Health Sciences; 2007.
10. Alrohani A, Putko BN, Jeffery D, et al. Cerebral Aneurysm in Association with Left Atrial Myxoma. *Can J Neurol Sci* 2019;46:637–639.
11. Mendoza C, Rosado M, Bernal L. The role of interleukin-6 in cases of cardiac myxoma. Clinical features, immunologic abnormalities, and a possible role in recurrence. *Tex Heart Inst J* 2001;28:3–7.
12. Keeling I. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:971–977.
13. Kusano KF, Ohe T. Cardiac tumors that cause arrhythmias. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:174–177.
14. ElBardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. Analysis of benign ventricular tumors: Long-term outcome after resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1061–1068.
15. D'Alfonso A, Catania S, Pierri MD, et al. Atrial myxoma: a 25-year single-institutional follow-up study. *J Cardiovasc Med* 2008;9:178–181.

Post-infarction ventricular septal rupture; a case report: An insight to the Americas

David Jacobo Sánchez Amaya^a, Nancy Gabriela Rodríguez Murillo^b, Daniel Sánchez Amaya^c, Haroldo López García^d

^a Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

^b Hospital General ISSSTE “Dr Darío Fernández Fierro”, Mexico City, Mexico

^c Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Honduras

^d Instituto Cardiopulmonar de Honduras, Honduras

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 21. 6. 2023

Revised: 26. 7. 2023

Accepted: 20. 8. 2023

Available online: 12. 2. 2024

Klíčová slova:

Kardiovaskulární onemocnění
v Severní a Jižní Americe
Mechanická komplikace infarktu
myokardu
Ruptura mezikomorového septa

SOUHRN

Ruptura mezikomorového septa (ventricular septal rupture, VSR) představuje jednu z možných mechanických komplikací po akutním infarktu myokardu (AIM). I když se s ní nelze setkat často, je spojena se zvýšenou mortalitou. U většiny pacientů lze pozorovat aktivní klinické projevy, u menšího procenta z nich však místo toho dochází k dalšímu tichému rozvoji s nástupem subakutního srdečního selhání (heart failure, HF) nebo s dekompenzací. Po stanovení diagnózy je naprosto nezbytné urychleně zahájit léčbu. Nutná je léčba farmakologická (tzn. podávání anti-ischemické medikace včetně léčiv snižujících afterload) spolu s definitivní korekcí, buď intervenční, nebo chirurgickou, protože neprovedení korekce VSR vede neodvratně k úmrtí. Mnoho rozvojových zemí nicméně trpí omezeným přístupem ke zdravotní péči; výsledkem je opožděná nebo nedostatečná lékařská péče. Popisujeme případ starší ženy s dekompenzovaným HF v důsledku ruptury apikálního septa, u níž se v důsledku několika problémů – nesouvisejících se zdravotní péčí – prováděla pouze farmakologická léčba a která uvedenou komplikaci nakonec podlehl.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Ventricular septal rupture (VSR) constitutes one of the possible mechanical complications following an acute myocardial infarction (AMI), even though very infrequent, it bears an elevated high mortality rate. Although most patients develop florid clinical manifestations, a minority might have a silent evolution, experiencing a subacute heart failure (HF) onset or decompensation instead. Once identified, prompt treatment is mandatory. Management, consistent of medical therapy (i.e.; anti-ischemic and afterload reducing medications) along with definite repair, either through interventional or surgical technique, is necessary, since if uncorrected, VSR ultimately leads to death. However, many developing countries face an inadequate healthcare access, resulting in delayed and impoverished medical attention. We present the case of an elderly woman with decompensated HF due to an apical VSR, and as a result of several extra-medical issues, only medical therapy was established, and as feared, she succumbed to the disease.

Keywords:

Cardiovascular diseases in the Americas
Mechanical complication of myocardial infarction
Ventricular septal rupture

Learning points

- Every patient diagnosed with heart failure should undergo an intense evaluation, ensuring a thorough assessment of the etiology, differential diagnosis, appropriate imaging tests, and guideline-based medical therapy. This approach aims to enhance both the quality of life and overall survival.
- Although infrequent, post-myocardial infarction mechanical complications still imply a fatal evolution. Thus, their prompt diagnosis and correction become imperative.

The presence of a solid healthcare system with universal access is essential to ensure timely reperfusion and effective management of affected patients.

Introduction

Since the reperfusion era (i.e.; thrombolysis and percutaneous coronary angiography) post-AMI mechanical complications incidence has constantly declined, from 1–2% to 0.17–0.31%.^{1,2} This mortality reduction is partially ex-

Address: David Jacobo Sánchez Amaya, Juan Badiano #1 Street, Sección XVI neighbourhood, 14080, Tlalpan district, Mexico City, Mexico,

e-mail: davidjacobosanchez@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.065

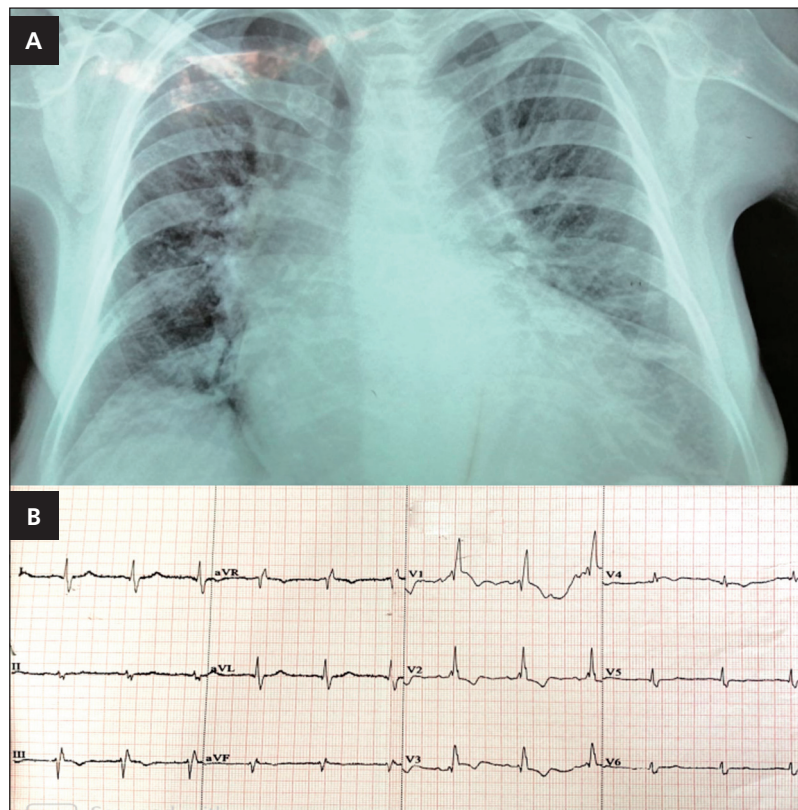


Fig. 1 – (A) Chest roentgenogram shows significant cardiac silhouette enlargement and bilateral interstitial fluid retention. (B) Twelve leads electrocardiogram reveals sinus rhythm and right bundle branch block along with expected repolarization alterations.

plained by a more aggressive approach towards risk factors together with more efficient anti-ischemic strategies in AMI management. When corrective treatment is neg

Case presentation

A 64-year-old woman, previously diagnosed with arterial hypertension referred progressive dyspnea, bilateral lower limb edema, non-productive cough, and a significant non-painful abdominal circumference enlarging. Physi-

cal examination confirmed symmetrical bilateral edema, painless ascites, and an outward and slightly left displacement of the apex impulse. Chest X-ray (Fig. 1A) revealed cardiomegaly and moderate congestion; the electrocardiogram (ECG) (Fig. 1B) only showed right bundle branch block. After establishing HF diagnosis, medical treatment composed of diuretics, spironolactone, enalapril, and digoxin led to clinical improvement, and was latter referred for outpatient follow-up. An initial transthoracic echocardiogram (TTE) revealed left ventricular (LV) chamber dilatation, moderate LV dysfunction (ejection fraction of

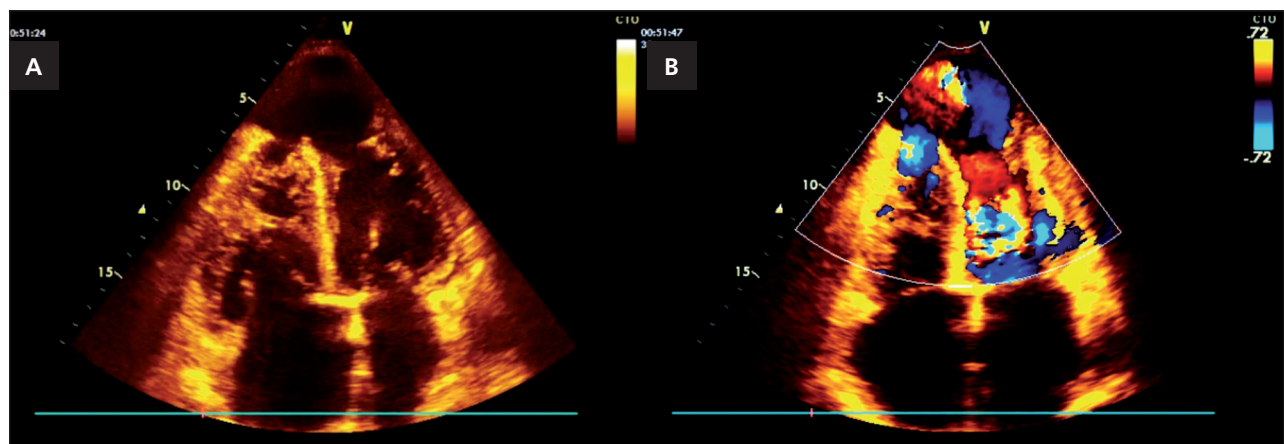


Fig. 2 – Transthoracic echocardiogram, 4-chamber apical view shows an apical septal bulging secondary to an aneurysmatic formation (A) along with VSR with a left to right shunt appreciated thanks to aliasing presence (B).

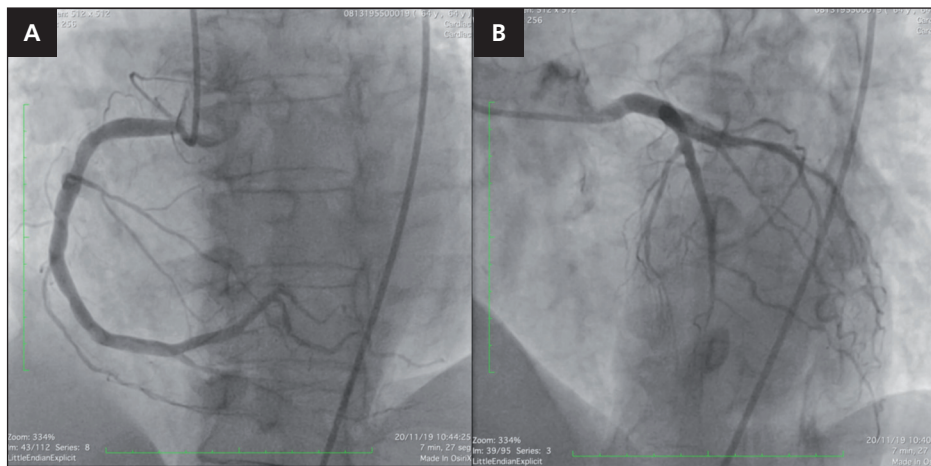


Fig. 3 – (A) Coronary angiography – anteroposterior cranial view shows multiple non-significant lesions in the right coronary artery. (B) Significant and diffuse left anterior descending artery disease.

35%), mild to moderate mitral regurgitation, besides anterior, septal, and apical hypokinesis. Therefore, ischemic cardiomyopathy was considered, with statin and aspirin prescription, as well as ongoing etiological and therapeutic approach. The follow-up was interrupted for eight months and she visited the emergency department again due to worsening functional class and marked systemic venous congestion. Upon evaluation, she had stable vital signs and bilateral lung crackles, and a harsh holosystolic murmur grade III/VI was noted in the mesocardium. Routine paraclinical tests did not reveal major abnormalities, but a new TTE (Fig. 2A, 2B) showed the presence of an apical septal aneurysm with 21 mm wide left-to-right shunt VSR, and a 47.6 mmHg gradient, as well as right chambers pressure overload. Coronary angiography was performed, revealing right coronary artery compromise and significant diffuse disease of the left descending anterior (LAD) coronary artery (Fig. 3A, 3B). Right heart catheterization (RHC) recorded a mean pulmonary arterial pressure of 40 mmHg. VSR was classified as Type III secondary to its association with an aneurysm along an unknown evolution (the patient never recalled any acute chest pain). Due to these findings, surgical closure of the VSR was proposed; however, the patient declined the treatment due to the high costs and perceived surgical risk. Unfortunately, three months later, the patient passed away due to decompensated HF.

Discussion

VSR along free wall rupture, aneurysmatic (a severely scarred and non-mobile portion of the myocardium) formation and acute mitral regurgitation, are post-AMI mechanical complications. Risk factors include older age, female sex, prior stroke, chronic kidney disease and HF, as well as ST segment elevation AMI, cardiogenic shock (CS), and longer reperfusion time.^{1,2} It is well established that VSR is less likely to occur in patients with previous diabetes, hypertension, MI or smoking history.^{1,3} Usually it develops in the first three to five days after AMI and rarely can be presented two weeks later. Apical location

(LAD disease) is the more frequent presentation, up to 70% of cases in opposition with inferolateral (inferior or lateral infarcts).^{2,4} Regardless of location, a left-to-right shunt appears, leading to myriad of manifestations, ranging from a minimal symptomatic syndrome to a frank circulatory collapse. Clinical manifestations include congestive HF, hypoperfusion signs along ongoing anterior or inferior ischemia on the ECG; at least half of patients will debut with CS.^{1,4} According to Beckerand and Mantgem, VSR can be classified onto three different subtypes, where Type III is usually related to concomitant anterior or inferior aneurysms, associated to older infarcts. Further classification divides VSR in simple (through-and-through defect) or complex (serpiginous trajectory). Diagnosis relies on echocardiography assessment, whether 2-D or through Doppler techniques, other imaging methods (cardiac magnetic resonance, cardiac tomography and ventriculography) are quite useful along with RHC. Optimal medical therapy in combination with an adequate reperfusion strategy is mandatory, and reparation/closure should always be pursued, since if untreated, VSR mortality might reach up to 94% at 30 days¹ which is similar to the natural history of VSR itself.⁵ Afterload reduction might lead to an increased effective LV stroke volume and also increases intracoronary perfusion, henceforth the use of vasodilatory medications along with mechanical support is necessary. LV assistant devices have not shown any survival augmentation,² however, their use is generally recommended. During the acute phase, is difficult to distinguish upon bare-eye inspection, viable from necrosed myocardium; early surgery (<7 days) mortality reaches up to 54% and decreases up to 18% if delayed (7 days). Therefore, emergency surgery is reserved to patients with CS and refractory pulmonary edema. Percutaneous device closure may represent a valuable alternative to surgical repair, with the advantage of immediate shunt reduction to prevent hemodynamic deterioration and its minimally invasive nature, with 80–100% success rate, which depends on CS presence and delaying time. A defect is considered suitable for percutaneous closure when it has less than 15 mm diameter, along an anterior and simple configuration.

Conclusion

Cardiovascular disease is one of the leading causes of death worldwide, and mortality due to AMI has fallen substantially during the last decades. However, in many developing countries, universal health care access is simply unreachable. Our case reflects the sorrowful evolution of many patients in the Americas, and remind us the need to constantly improve our health politics in order to ensure a more human and integral medical assistance.

Acknowledgements

None

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

None.

Ethical statement

Approval for the publication was granted by the Ethical Committee of the hospital where the patient underwent evaluation.

Informed consent

We obtained the patient's relative consent in order to publish the article. Any information concerning the patient's identity has been omitted.

References

1. Jones B, Kapadia SR, Smedira NG, et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review, *Eur Heart J* 2014;35:2060–2068.
2. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, et al. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients with Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1825–1836.
3. Damluji AA, van Diepen S, Katz JN, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ* 2021;144:e16–e35.
4. Bajaj A, Sethi A, Rathor P, et al. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *J Investig Med* 2015;63:844–855.
5. Schlotter F, de Waha S, Eitel I, et al. Interventional post-myocardial infarction ventricular septal defect closure: a systematic review of current evidence. *EuroIntervention* 2016;12:94–102.

Differentiating between Exercise-Induced ST-Segment Abnormalities Secondary to Wolff–Parkinson–White (WPW) Syndrome and Acute Myocardial Infarction

Meity Ardiana, Putu Dwipa Krisna Devi, Ryan Enast Intan, Inna Maya Sufiyah

Medical Faculty of Airlangga University – Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 22. 6. 2023

Revised: 17. 10. 2023

Accepted: 29. 10. 2023

Available online: 12. 2. 2024

Klíčová slova:

Preexcitační syndrom

Wolffův–Parkinsonův–Whiteův

syndrom

Zátěžové vyšetření

SOUHRN

Kontext: Zátěžové vyšetření (exercise stress testing, EST) může u jedinců s Wolffovým–Parkinsonovým–Whiteovým (WPW) syndromem vést ke stanovení falešně pozitivní diagnózy infarktu myokardu (IM).

Kazuistika: Třicetiletý pacient měl v anamnéze dva měsíce před vyšetřením palpitace a presynkopální stav. Skóre pravděpodobnosti před vyšetřením (pre-test probability, PTP) bylo 1 % a vstupní EKG záznam vykazoval typické znaky WPW syndromu. Dodatečně byla provedena stratifikace rizika formou EST s použitím Bruceova protokolu. V prekordiálních svodech byla při 4. stupni zátěže zaznamenána perzistentní komorová preexcitace (ventricular preexcitation, VPE) s ascendentní 3mm depresí úseku ST, přičemž svod aVR vykazoval 3mm elevaci úseku ST.

Závěr: Pro odlišení IM od abnormální repolarizace u jedinců s WPW syndromem je naprosto zásadní znalost primárních abnormalit ST-T. Pro zjištění příčiny změn vlny ST-T je nezbytná nejdříve „identifikace“ pacienta na základě klinických charakteristik a skórování rizika podle PTP. U pacientů s nízkým rizikem a se zátěží vyvolanými změnami úseku ST v kontextu WPW syndromu je nutno uvažovat o falešně pozitivním výsledku vyšetření. Pro odlišení změn během EST v přítomnosti preexcitace je zapotřebí použít holistický přístup, při němž se berou v úvahu výsledky klinického vyšetření, skórování rizika PTP a znalost EKG charakteristik pacienta.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: Exercise stress testing (EST) can cause false-positive diagnoses of myocardial infarction (MI) in individuals with Wolff–Parkinson–White (WPW) syndrome.

Case: A 30-year-old male had a history of palpitation and near syncope 2 months before examination. The pre-test probability (PTP) score was 1 % and baseline ECG showed typical features of WPW syndrome. Additionally, risk stratification was performed with EST using the Bruce protocol. Persistent ventricular preexcitation (VPE) with upsloping 3.0 mm ST-segment depression was found in precordial leads at the fourth stage, while the aVR lead showed a 3.0 mm ST-segment elevation.

Conclusion: Understanding the primary ST-T abnormalities was essential to differentiate MI from abnormal repolarization in individuals with WPW syndrome. Initial identification based on clinical characteristics and PTP risk scoring is crucial for distinguishing the cause of ST-T wave changes. Low-risk patients with exercise-induced ST changes in the context of WPW syndrome should be considered to have received a false-positive exercise test result. A holistic method by clinical investigation, PTP risk scoring, and the identification of ECG characteristics are needed to distinguish the changes during EST in the presence of preexcitation.

Keywords:

Exercise stress test

Preexcitation syndrome

Wolff–Parkinson–White syndrome

Address: Putu Dwipa Krisna Devi, Medical Faculty of Airlangga University – Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia,

e-mail: putu.dwipa.krisna-2020@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2023.081

Background

The interpretation of exercise stress testing (EST) in patients with Wolff–Parkinson–White (WPW) syndrome and preexcitation is often challenging and shows false-positive results in the diagnosis of myocardial infarction (MI). The abnormal activation sequence through electrocardiography (ECG) may mimic the characteristic features of MI.¹ ST-elevation in aVR during narrow QRS complex tachycardia suggests atrioventricular reentry through an accessory pathway (AP).² Conversely, this phenomenon during EST increases the likelihood of having left main (LM) or ostial left anterior descending (LAD) stenosis.³ This study presented a case of WPW syndrome with ECG changes mimicking acute MI during EST. The initial identification based on clinical characteristics and pre-test probability (PTP) scoring is crucial for distinguishing ST-T wave changes during EST.

Case presentation

A 30-year-old male visited the outward patient clinic with a history of palpitation and near syncope about two months before the examination. There were no complaints of chest pain, dyspnea, or history of smoking. Upon examination, the patient was conscious, with a regular resting heart rate of 100 bpm and blood pressure of 120/80 mmHg. There were no abnormalities found in the cardiovascular system examination. Other system examinations were normal and the PTP score showed only a 1% likelihood of having obstructive coronary artery disease (CAD).

Chest X-rays, the whole blood count, and biochemical markers were normal, while echocardiography showed normal cardiac function and anatomy. ECG at baseline (Fig. 1) showed a sinus rhythm with a short PR interval and delta waves at the QRS complex, a typical feature in

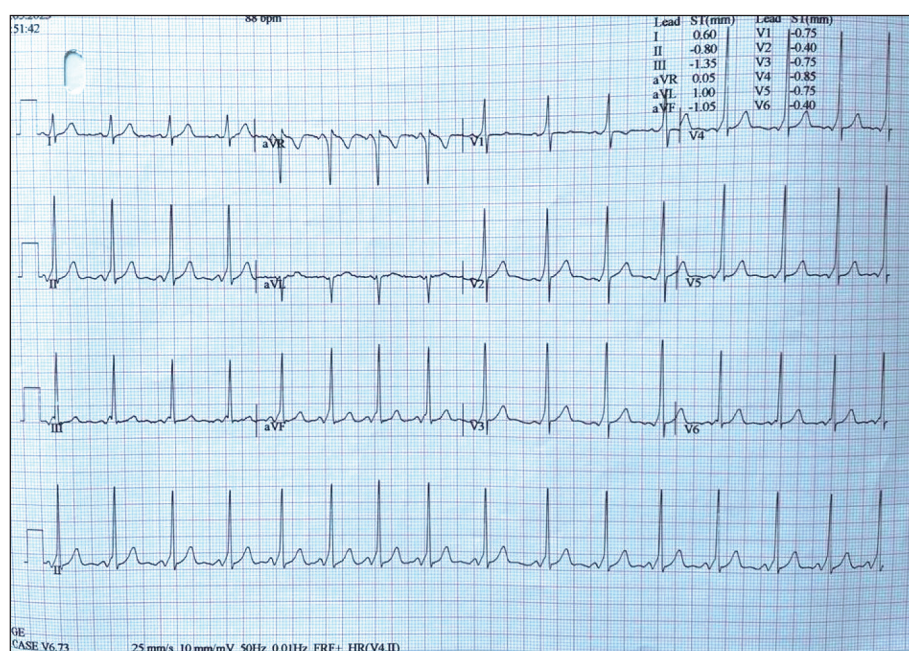


Fig. 1 – ECG baseline showed a sinus rhythm with a short PR interval and delta waves at QRS complex, a typical ECG results in WPW syndrome.

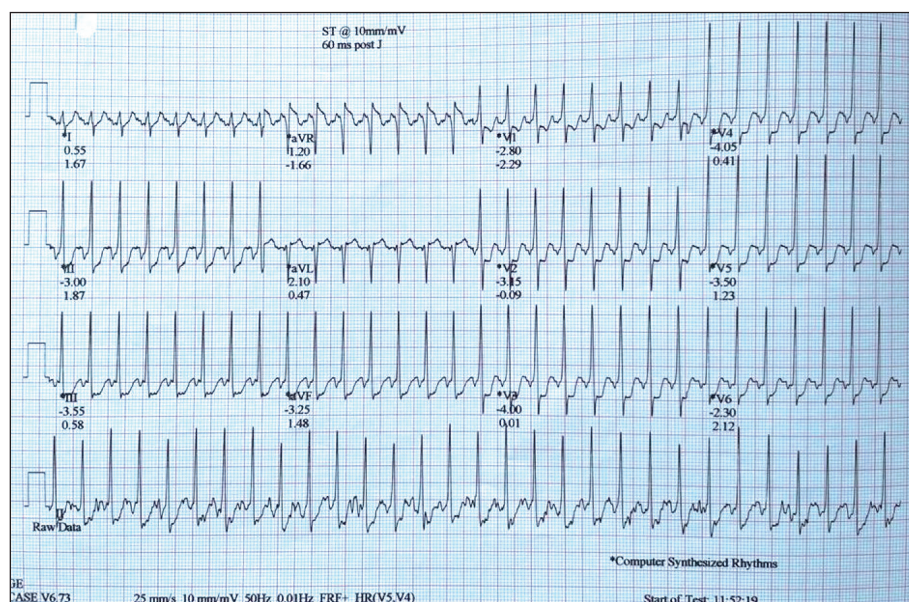


Fig. 2 – ECG during EST showed persistent VPE with upsloping 3.0 mm ST-segment depression in precordial leads; the aVR lead showed a 3.0 mm ST-segment elevation.

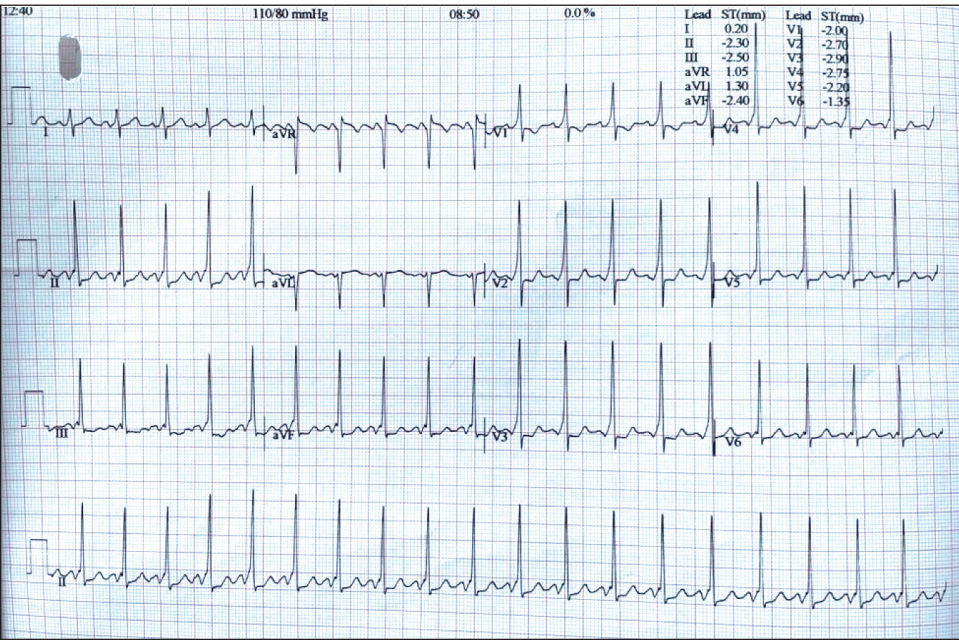


Fig. 3 – ECG at recovery stage. The ECG showed a reduction of ST-segment elevation at the aVR lead and ST-segment depression at the precordial leads; VPE was still persistent.

WPW syndrome. The patient was examined to stratify the risk of WPW syndrome with exercise stress test (EST) using the Bruce protocol. ECG during EST showed persistent ventricular preexcitation (VPE) with an upsloping 3.0 mm ST-segment depression appearing in precordial leads at the fourth stage of the test, while the aVR lead showed a 3.0 mm ST-segment elevation (Fig. 2). EST terminated in the fourth stage since the patient complained of dizziness. During the recovery stage, ECG showed a reduction in ST-segment elevation at the aVR lead and depression at the precordial leads, while VPE was still persistent (Fig. 3).

To exclude the probability of ischemic cause, CT-angiography was performed. The epicardial coronary arteries were normal as shown in Figure 4. Due to the persistent presence of VPE during exercise, it was concluded that the patient had a high risk of WPW syndrome. Consequently, a referral was made to the electrophysiology (EP) division for further invasive investigation, including EP study and/or catheter ablation.

Discussion

ECG pattern of WPW syndrome occurs due to the presence of an AP, known as the bundle of Kent, which by-

passes the connection between the atrial and ventricular myocardium. In the absence of a documented tachyarrhythmia or related symptoms, the ECG features alone are referred to as the pattern of WPW syndrome. These features are (i) shortened PR interval (<120 ms) resulting from bypassing the AV nodal delay, (ii) slurred QRS upstroke (delta wave) due to VPE, (iii) prolonged QRS duration (>120 ms), caused by the sum of normal ventricular activation and preexcitation through the AP, and (iv) secondary repolarization changes appearing as ST segment-T wave discordant to major delta waves.⁴

EST can stratify the risk of sudden cardiac arrest/death in patients with WPW syndrome. The persistence of VPE during EST has a sensitivity of 96%, specificity of 17%, as well as a positive and negative predictive value of 40% and 88% in predicting the AP effective refractory period (APERP) of ≤250 ms. This shows a high risk of WPW syndrome, thereby warranting further invasive investigation.^{4,5} ST-segment depression in the presence of delta waves during EST is generally false positive for ischemia. In patients with WPW syndrome, ischemic and injury-induced ST-T waves can be masked and/or mimicked by secondary ones due to aberrant depolarization and repolarization through AP. The depression generally normal-



Fig. 4 – CT angiography shows normal coronary arteries.

izes after a loss of the delta wave and with the return of normal ventricular repolarization through AV-node conduction. When a loss of the delta wave occurs close to peak exercise, accompanied by complete resolution of ST-segment depression, further examination is unnecessary as this confirms false positive results.⁶

The ECG manifestation of secondary ST-T wave changes due to WPW syndrome can be identified by several key features. These include ST-T wave deviating in the opposite direction to the delta wave vector, a positive correlation between the degree of preexcitation and ST-T wave changes, as well as a nonhorizontal, nonsymmetrical T-wave inversion. Previous studies reported that manifest preexcitation caused 1.0–4.0 mm of ST depression.^{7,8} In this study, EST showed ST-segment depression in precordial leads and elevation at aVR, potentially mimicking acute MI. However, the ECG showed likely features of secondary wave changes, and the diagnosis was confirmed by clinical characteristics, PTP scoring, and CT angiography with normal coronary results. ST-segment elevation in aVR during narrow QRS complex tachycardia suggested AVRT as the possible mechanism. The observed changes were presumably due to distortion caused by the retrogradely conducted P-wave.²

Understanding the primary ST-T abnormalities is essential for differentiating acute MI from abnormal repolarization in WPW syndrome. ECG features of primary ST-T wave changes are as follows: concordant or discordant with the delta wave vector, horizontal depression, symmetrical T-wave inversion, and ST-T changes in 2 or more contiguous leads in the presence of clinical ischemic symptoms.¹ Initial identification based on clinical characteristics and PTP risk scoring is crucial for distinguishing the cause of these wave changes. A PTP risk score <15% shows a low likelihood of CAD and further investigation is either unnecessary or deferred.⁹ In this study, the patient had no clinical symptoms related to typical angina with no associated risk factors. Therefore, low-risk patients with exercise-induced ST changes in the context of WPW syndrome should be considered to have received a false-positive exercise test result.

Conclusion

In conclusion, this case report showed that a high index of clinical suspicion must be maintained when interpreting ECGs in the preexcitation phase to avoid overlooking the associated CAD. A holistic method comprising clinical investigation, PTP risk scoring, and the identification of ECG characteristics is needed to distinguish between changes during EST in the preexcitation phase. Under-

standing ECG features related to secondary ST-T wave changes is essential for differentiating between abnormal repolarization in WPW syndrome and acute MI.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

The authors did not receive any funding for this study.

Ethical statement

Ethical approval for this case study was provided by Dr. Soetomo General Hospital.

Informed consent

A written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review with the Editor-in-Chief of this journal.

References

1. Chin CG, Chen WT, Lin YK, et al. Electrocardiographic abnormalities in a patient with preexcitation and acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention and ablation. *J Chinese Med Assoc* 2022;85:804–807.
2. Haghjoo M, Bahramali E, Sharifkazemi M, et al. Value of the aVR lead in the differential diagnosis of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Europace* 2012;14:1624–1628.
3. Hirapur I, Mantgol RV, Agrawal N. Isolated ST elevation in lead aVR during TMT at high workload as a marker of ostioproximal LAD occlusion. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2013203171.
4. Vijay Y, Sanjeev T, Ratna Mani G, et al. A Wolff-Parkinson-White (WPW) electrocardiographic pattern in asymptomatic patients – State-of-the-art-review. *J Cardiol Cardiovasc Med* 2022;7:45–52.
5. Kashou A, Wackel P, Kowlgi GN. Asymptomatic ventricular preexcitation (Wolff-Parkinson-White Pattern): When to Be Concerned. 2022. Available at: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/02/17/13/25/Asymptomatic-Ventricular-Preexcitation>. Visited: 11. 2. 2024.
6. Kanwal A, Bustin KM, Delasobera BE, Shah AB. Ischemia during exercise stress testing in an athlete with Wolff-Parkinson-White pattern. *BMJ Case Rep* 2020;13:2–3.
7. Ozaydin M, Dogan A, Altinbas A, Varol E. False-positive exercise test secondary to Wolff-Parkinson-White syndrome in the absence of manifest preexcitation and disappearance of ST depressions after accessory pathway ablation. *Jpn Heart J* 2004;45:1043–1047.
8. Liu R, Chang Q. The diagnosis of myocardial infarction in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Int J Cardiol* 2013;167:1083–1084.
9. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.

Non-conducted premature atrial complexes: a silent culprit of atrial fibrillation onset

Armando Lo Savio^a, Giampaolo Vetta^a, Antonio Parlavecchio^a, Rodolfo Caminiti^a, Michele Magnocavallo^b, Lorenzo Pistelli^a, Olga Mariarita La Cognata^a, Domenico Giovanni Della Rocca^c, Gianluca Di Bella^a, Pasquale Crea^a

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

^b Arrhythmology Unit, Cardiology Division, S. Giovanni Calibita Hospital, Isola Tiberina, Rome, Italy

^c Heart Rhythm Management Centre, Postgraduate Program in Cardiac Electrophysiology and Pacing, Universitair Ziekenhuis Brussel-Vrije Universiteit Brussel, European Reference Networks Guard-Heart, Brussels, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 12. 8. 2023

Revised: 25. 12. 2023

Accepted: 2. 1. 2024

Available online: 5. 2. 2024

Klíčová slova:

Elektrokardiogram

Fibrilace síní

Holterovské monitorování

Předčasné síňové komplexy

Keywords:

Atrial fibrillation

Atrial premature complexes

Electrocardiogram

Holter-monitoring

SOUHRN

Fibrilace síní (FS) je nejčastější srdeční arytmií u dospělých a příčinou značné morbidity a mortality. Ve srovnání s běžnou populací zvyšuje FS riziko cévních mozkových příhod pětinašobně, přičemž základem prevence vzniku cévních mozkových příhod je perorální antikoagulační léčba. Aby bylo možno vyhledávat pacienty s vysokou pravděpodobností vzniku FS, je třeba zjistit faktory predikující vznik FS. Popisujeme případ 69letého pacienta s asymptomatickou palpitací, u něhož 24hodinové holterovské monitorování prokázalo několik nepřevedených předčasných síňových komplexů (non-conducted premature atrial complex, ncPAC) vedoucích ke vzniku FS.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in adults with substantial morbidity and mortality. AF increases the risk of stroke 5-fold compared to the general population and oral anticoagulant therapy represents the cornerstone for stroke prevention. Therefore, it is necessary to identify predictive factors for the onset of AF in order to screen patients with a high probability of AF development. We report the case of a 69-year-old patient asymptomatic for palpitation with a 24-hour Holter ECG showing several ncPACs (non-conducted premature atrial complexes) leading to AF onset.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia in adults.¹ AF is associated with substantial morbidity and mortality and therefore carries a significant burden on patients, societal health and the health economy.¹ AF increases the risk of stroke 5-fold compared to the general population and oral anticoagulant therapy represents the cornerstone for stroke prevention.¹ Therefore, it is necessary to identify predictive factors for the onset of AF in order to screen patients with a high probability of AF development. Frequent premature atrial complexes (PACs) are a well-known electrocardiographic (ECG) predictor of AF onset, as proven in cohort studies of both

stroke patients and asymptomatic individuals.² Moreover, in a recent study, non-conducted premature atrial complexes (ncPACs) proved to be an independent predictor of AF onset in cryptogenic stroke patients.³ We report the case of a 69-year-old patient asymptomatic for palpitation with a 24-hour Holter ECG showing several ncPACs leading to AF onset.

Case report

An asymptomatic 69-year-old male patient was admitted to the emergency room of our hospital following evidence of tachycardia on blood pressure measurement with

Address: Rodolfo Caminiti, MD, FISC, Cardiology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy,

e-mail: rodolfocaminiti@msn.com

DOI: 10.33678/cor.2024.001

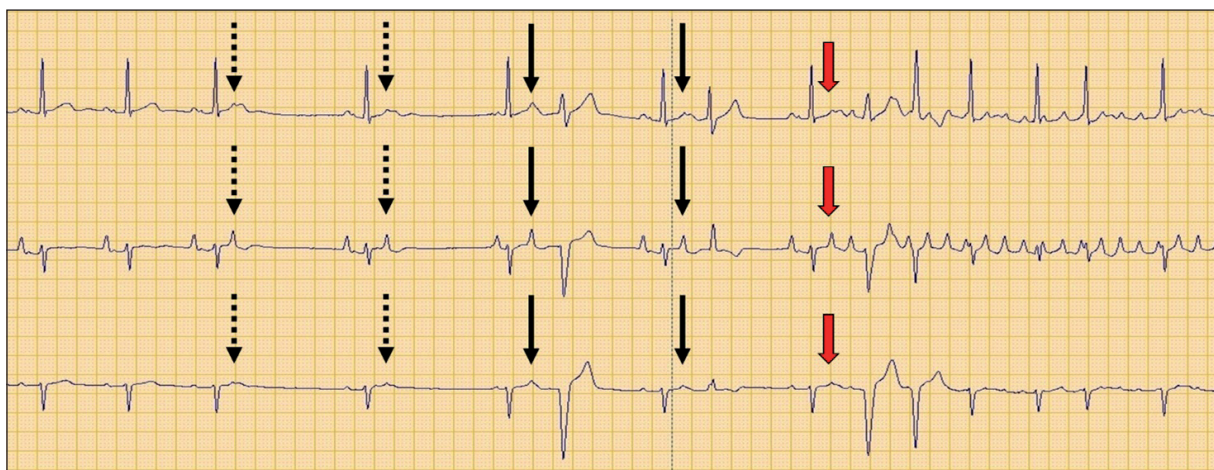


Fig. 1 – Atrial fibrillation induction by non-conducted premature atrial complexes. Sinus rhythm interrupted by ncPACs (dot arrows) and PACs (black arrows) conducted with alternating left bundle branch block and right bundle branch block aberrancy. The red arrow points to the ncPAC causing the AF onset. AF – atrial fibrillation; ncPACs – non-conducted premature atrial complexes; PACs – premature atrial complexes.

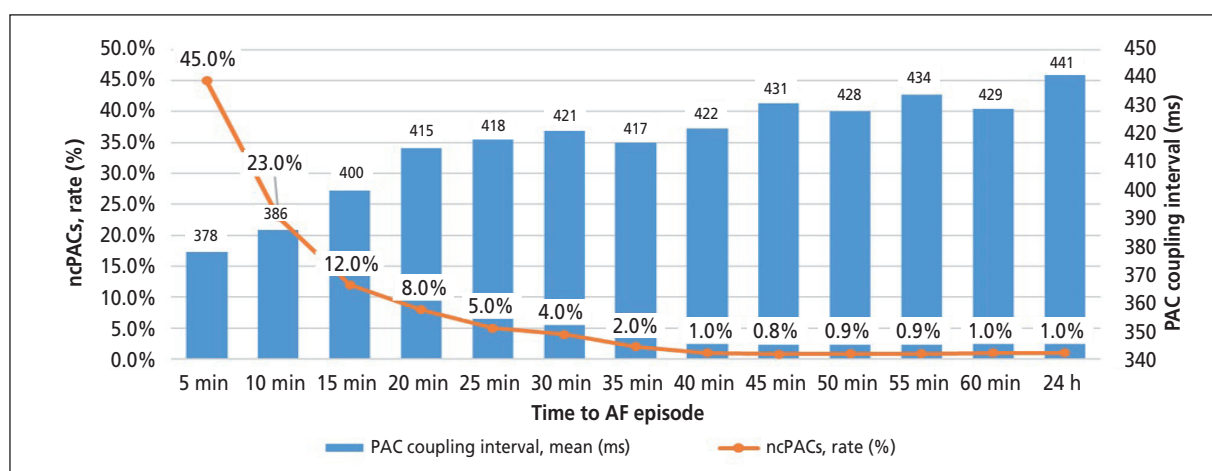


Fig. 2 – Relationship between time to AF onset, ncPACs rate, and PAC coupling interval. AF – atrial fibrillation; ncPACs – non-conducted premature atrial complexes; PACs – premature atrial complexes.

automatic home blood pressure monitor (heart rate 170 bpm). The patient suffered from hypertension treated with telmisartan. There were no other cardiovascular risk factors. Cardiopulmonary examination showed bilateral air entry and normal heart sounds. There was no peripheral oedema. Blood tests were normal. A 12-lead ECG was performed, which showed sinus bradycardia with a heart rate of 55 bpm and a first-degree atrioventricular block. Transthoracic echocardiography revealed no significant organic cardiopathy. The patient underwent a 3-lead 24-hour Holter ECG monitoring during hospitalization. Holter ECG showed sinus rhythm interrupted by a single AF episode, the longest one lasting about 3 hours with an average frequency of 150 bpm. There were 15489 isolated PACs with 154 ncPACs. Figure 1 displays the onset of the AF episode. The Holter ECG tracing shows an initial sinus rhythm, interrupted by ncPACs and PACs conducted with alternating left bundle branch block and right bundle branch block aberrancy. In the end, last ncPAC leads to the AF onset. In the 5 minutes preceding the AF episodes compared to the average recording of the remaining

24 hours there was an increased ncPACs burden (45.0% vs 1%) and a reduced average PAC coupling interval (378 ms vs 441 ms) (Fig. 2). The CHA₂DS₂-VASc Score was 3 points. The patient started therapy with Edoxaban 30 mg daily, Flecainide 100 mg twice a day and Bisoprolol 2.5 mg once daily. The patient was discharged with an outpatient cardiology follow-up appointment.

Discussion

ncPACs were defined as PACs not followed by a QRS complex because, due to their shorter coupling interval, the impulse found the atrioventricular node within the absolute refractory period.

The possible link between the PACs burden at the 24-hour Holter ECG and AF occurrence was investigated in several studies.^{2,4,5} Wallmann and colleagues proved the association of frequent PACs and AF occurrence in patients with acute ischaemic stroke and no known history of AF.⁴ Indeed, after a mean follow-up of 22.4 months,

33% of patients with frequent PACs (>70 PACs/day) developed new AF compared with only 5% of those without frequent PACs. In our prospective study in a population of 112 patients with cryptogenic stroke, we proved that ncPACs burden ≥ 7 in the 24-hour Holter ECG recordings was an independent predictor of AF onset at 6-month follow-up (HR 12.4; 95% CI 4.8–32.8; $p < 0.0001$).³ Furthermore, ncPACs showed statistically higher diagnostic accuracy compared to PACs in predicting AF onset at follow-up (AUC: 0.80 vs 0.67; $p = 0.029$).³ Thus, in our patient's Holter ECG, the number of ncPACs increased closer to AF onset (Fig. 2). NcPACs could lead to the AF onset due to the dispersion of atrial refractory periods. The ncPACs, occurring early during a dispersion of refractory period of nearby atrial cells, results in a slower conduction velocity of the stimulus that propagates through partially repolarized cells, allowing the genesis of unidirectional blocks and the appearance of multiple re-entries, leading to the triggering and maintenance of AF.^{6–8} Our case report highlights the importance of the presence of ncPACs in the 24-hour Holter ECG as a predictor and trigger for AF onset.

Acknowledgements

None.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Ethical statement

Ethical approval was waived by the local Ethics Committee of Policlinico G. Martino of Messina in view of the retrospective nature of the study and all the procedures being performed were part of the routine care.

References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
2. Tao Y, Xu J, Gong X, Sun J, Yang D. Premature atrial complexes can predict atrial fibrillation in ischemic stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2021;44:1599–1606.
3. Vetta G, Parlavecchio A, Caminiti R, et al. Non-conducted premature atrial complexes: A new independent predictor of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Electrocardiol* 2022;74:46–53.
4. Wallmann D, Tüller D, Kucher N, et al. Frequent atrial premature contractions as a surrogate marker for paroxysmal atrial fibrillation in patients with acute ischaemic stroke. *Heart* 2003;89:1247–1248.
5. Kolb C, Nürnberger S, Ndrepepa G, et al. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *Am J Cardiol* 2001;88:853–857.
6. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200–220.
7. Lee S, Khrestian CM, Sahadevan J, Waldo AL. Reconsidering the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2020;17:1976–1983.
8. Bagnato G, Imbalzano E, Aragona CO, et al. New-Onset Atrial Fibrillation and Early Mortality Rate in COVID-19 Patients: Association with IL-6 Serum Levels and Respiratory Distress. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:530.

Komentář ke článku *The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in heart failure and cardiomyopathies*

(Commentary to the article *The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in heart failure and cardiomyopathies*)

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 25. 4. 2023

Přijat: 8. 5. 2023

Dostupný online: 4. 2. 2024

Jak uvádějí autoři v úvodu článku,¹ rok 2022 byl z pohledu srdečního selhání „vzrušující“. Byly totiž publikovány výsledky hned několika zásadních prací, které ovlivní budoucí doporučení odborných společností a klinickou praxi v péči o pacienty se srdečním selháním.

Významné jsou výsledky studií s glifloziny, kde je nutné zmínit studii EMPULSE u pacientů s akutním srdečním selháním a studii DELIVER u pacientů s chronickým srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory (EF LK) > 40 %. Empagliflozin u pacientů s akutním srdečním selháním přinesl významný klinický benefit ve srovnání s placebem, včetně snížení rizika úmrtí a rehospitalizace. Dapagliflozin u pacientů s EF LK > 40 % významně snížil ve srovnání s placebem riziko úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin a riziko hospitalizace pro srdeční selhání. Společná analýza studie DAPA-HF (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, HFrEF) a DELIVER pak ukázala mortalitní benefit dapagliflozinu: ve srovnání s placebem dapagliflozin snížil riziko úmrtí z KV příčin i riziko úmrtí z jakékoli příčiny.

Další publikované práce zahrnovaly studie zaměřené na funkci ledvin, diurézu a minerály.

Zklamáním byly výsledky studie SODIUM-HF, která ukázala, že snížení příjmu soli není u pacientů se srdečním selháním spojeno se snížením klinických příhod (kombinace hospitalizace z KV příčin, návštěva pohotovosti z KV příčin a celková mortalita). Pozitivní výsledky naopak přinesla studie DIAMOND s patiomerem u pacientů se srdečním selháním a hyperkalemií. Patiomer významně snížil koncentraci draslíku a umožnil titraci antagonistů mineralokortikoidních receptorů a blokátorů systému renin-angiotenzin do cílové dávky.

Zajímavé výsledky přinesla studie ADVOR, která se zabývala problematikou diuretické rezistence u akutní

dekompenzace chronického srdečního selhání. Přidání parenterálně podávaného acetazolamidu ke kličkovému diuretiku bylo spojeno s úspěšnou dekonkescí významně častěji než při podání placeba. Léčba byla bezpečná, bez zhoršení funkce ledvin, bez zvýšení rizika hypokalemie nebo hypotenze.

Negativní výsledky přinesla studie CLOROTIC, která testovala efekt přidání hydrochlorothiazidu k intravenóznímu furosemidu u pacientů s dekompenzací srdečního selhání. Léčba s hydrochlorothiazidem sice vedla k významnějšímu poklesu hmotnosti, nedošlo však ke zlepšení symptomů. Naopak došlo k významnému vzestupu koncentrace kreatininu ve srovnání s placebem.

Jedna z dalších dvou studií se týkala revaskularizace pomocí perkutánní koronární intervence (PCI) u pacientů s ischemickou kardiomyopatií a druhá rychlé optimalizace farmakoterapie u srdečního selhání. Překvapující výsledek přinesla studie REVIVED: PCI u pacientů s EF LK ≤ 35 % a koronární nemocí s možností revaskularizace nebyla lepší než optimální farmakoterapie v ovlivnění rizika úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Studie STRONG-HF ukázala, že časná optimalizace farmakoterapie rychlou titrací dávek léků po akutní dekompenzaci srdečního selhání je spojena s významně nižším rizikem úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání než standardně vedená léčba během šesti měsíců po propuštění z nemocnice.

Literatura

1. de Boer RA, Bauersachs J. The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in heart failure and cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44:342–344.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, FHFA, Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, Česká republika, e-mail: Filip.Malek@homolka.cz

© 2024, ČKS.

DOI: 10.33678/cor.2023.040



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Osobnosti

Zprávy o knize

Zemřel pan profesor MUDr. Ivan Vaněk, DrSc.



Dne 8. 12. 2023 zemřel ve věku 81 let výborný cévní chirurg, kardiochirurg, transplantační chirurg, přednosta II. chirurgické kliniky – kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze, pan profesor MUDr. Ivan Vaněk, DrSc.

Pan profesor Ivan Vaněk byl známý především jako chirurg, vědec inovátor, hledající nové věci, ale byl také lékař, pro kterého byl pacient vždy na prvním místě, a výborný učitel, který vždy zdůrazňoval studentům a mladým lékařům: „Poslouchej pacienta, on ti říká diagnózu.“

Pan profesor se narodil 26. 6. 1942 v Praze. Na Fakultě všeobecného lékařství, dnešní 1. LF UK promoval v roce 1966. Po promoci nastoupil na chirurgickém oddělení Krajské nemocnice v Ústí nad Labem a pracoval tam do roku 1969. Po konkursu v roce 1969 byl přijat do IKEM, kde působil do roku 1992 na Klinice kardiovaskulární a transplantační chirurgie. Kromě plného rozsahu kardiovaskulární chirurgie absolvoval pětiletou přípravu na transplantaci jater a od roku 1980 experimentální přípravu transplantace srdce a následně se podílel i na klinické realizaci transplantací srdce od roku 1984. Připravoval experimentální transplantace pankreatu a následně i s týmem provedl první transplantaci pankreatu u nás. Podílel se na vypracování taktiky a techniky multiorgánového odběru orgánů pro naši republiku.

Tématem jeho kandidátské disertační práce bylo: Prokrvení kostní tkáně a jeho význam pro léčení chronické osteomyelitidy. Praha: ČSAV, 1975. Doktorskou disertační práci obhájil v roce 1986 na téma: Chirurgická problematika transplantace slinivky břišní.

Atestaci z oboru chirurgie I. stupně složil v roce 1969, atestační zkoušku z chirurgie II. stupně absolvoval v roce 1974, dále pak z cévní chirurgie v roce 1984 a kardiochirurgie v roce 1987.

Docentem pro obor chirurgie byl habilitován v roce 1989 a jmenován profesorem pro obor chirurgie byl 15. 10. 1999.

Na 1. LF UK přišel v roce 1992, nejprve jako docent a externí učitel I. chirurgické kliniky, kde byl současně vedoucím oddělení kardiovaskulární chirurgie. Po restrukturalizaci Všeobecné fakultní nemocnice v roce 1995, působil ve funkci primáře na II. chirurgické klinice do roku 1997 a od roku 1998 do roku 2002 byl přednostou II. chirurgické kliniky – kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN a zásadním způsobem se zasloužil o její přestavbu na moderní špičkové kardiovaskulární chirurgické pracoviště.

Po odchodu z čela kliniky se nejprve na 2 roky vrátil do IKEM (2004–2006), poté vedl oddělení kardiovaskulární chirurgie 2. LF UK a FN Motol. Od roku 2009 působil jako profesor chirurgické kliniky 3. LF UK. Ve své praxi se zaměřil na kardiovaskulární a transplantační chirurgii a patří mezi jejich nejuznávanější představitele nejen u nás, ale i v zahraničí. V roce 1984 se svým týmem jako první ve východní Evropě transplantoval slinivku břišní.

Navštívil řadu světových pracovišť a absolvoval dlouhodobé stáže, roční pobyt v USA v Oschner Hospital, New Orleans a v Dánsku v Kodani. Byl členem řady odborných společností, European Society for Organ Transplantation, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, čestným členem České společnosti kardiovaskulární chirurgie, členem vědecké rady 1. LF UK.

Byl autorem více než 500 přednášek doma i v zahraničí, autorem řady výukových filmů a učebních textů, autorem tří monografií a pěti kapitol v monografiích, podílel se na 13 výzkumných úkolech a grantech.

Na pana profesora Vaňka si často vzpomenete, kdo jste ho znali, i díky jeho osobitému humoru a trefnému pojmenování situací a řešení problémů.

Vážený pane profesore,

nikdy na Vás nezapomeneme.

Čest jeho památce,

*prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc., FICS,
II. chirurgická klinika – kardiovaskulární chirurgie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
e-mail: jaroslav.lindner@vfn.cz*



Za prof. MUDr. Ivanem Vaňkem, DrSc. (26. 6. 1942–8. 12. 2023)

Na konci minulého roku zemřel jeden z nejvýznamnějších kardiovaskulárních chirurgů české historie prof. MUDr. Ivan Vaněk, DrSc. Ve svém životě udělal mnohé. Byl skvělým operátorem, transplantačním chirurgem, cévním chirurgem a posléze i kardiochirurgem. Vedl dvě kardiovaskulárně zaměřené kliniky, napsal stovky odborných textů, vychoval několik dalších slavných chirurgů.

Pokud by se člověk spokojil i jen s tímto úctyhodným výčtem, jistě by to zcela stačilo na dlouhý a naplněný život kohokoliv, kdo někdy přičichl k medicíně. Jenže Ivan Vaněk byl a znamenal mnohem více.

Lámal jsem si hlavu nad tím, jak jeho osobnost nejlépe charakterizovat pro ty, kterým byl už generačně vzdálen. A tak trochu také nad tím, co mne vlastně vede k tomu, abych coby kardiolog napsal vzpomínku na kardiovaskulárního chirurga. Myslím, že tím hlavním důvodem bylo jeho charisma.

Pro ty, kteří se s ním nikdy nepotkali, je tato jeho vlastnost obtížně popsatelná. Ivan Vaněk byl totiž člověkem, jemuž podobného jsem nikdy nepotkal. Vždy energický, plný silných výroků, rychlých gest, jednoznačných názorů a nekompromisních rozhodnutí. Byl diskutérem, s nímž jste se nikdy nechtěli dostat do sporu, protože jeho argumentace byla jako lavina, která smete vše, co jí stojí v cestě. A v podobných situacích nikdy nespekuloval, zda

právě hovoří s mladým lékařem anebo třeba s váženým akademikem. Vždy si stál za svým.

Není tedy divu, že Ivan Vaněk ve svém profesionálním životě vyvolával vždy krajní emoce. Na jeho někdejší příchod na I. chirurgickou kliniku VFN se občas vzpomíná i po třiceti letech. Jenže právě i v tom byla jeho neopakovatelnost. Byl štikou v rybníku nejen v IKEM a VFN, ale po šedesátce i ve FN Motol, kde jsme spolupracovali nejvíce.

Podobná povaha se však v naší zemi příliš necení. Proto se domnívám, že svým způsobem zůstal nedoceněn i Ivan Vaněk. Jsem přesvědčen, že českou medicínu posunul díky své energii, pracovitosti a skvělým schopnostem mnohem více než někteří jeho mediálně slavnější soupeřníci.

Pokud na nás tedy odněkud z výšky Ivan hledí (patrně má na sobě bílý plášť, pod ním košili a džíny, v prstech drží cigaretu a ve tváři má mírně ironický úsměv), pak by měl slyšet, že po sobě nechal nejen řadu svých žáků, ale i obdivovatelů. Počítám se mezi ně. Je to proto, že prof. MUDr. Ivana Vaňka, DrSc., považuji nejen za zcela mimořádného lékaře, ale především za zdaleka nejcharismatičtějšího člověka, s nímž jsem měl tu čest pracovat.

Ivane, ať je Ti země lehká.

Prof. MUDr. Josef Veselka, CSc.



Petra Hátlová, Roman Šmucler a Štěpán Svačina: Debaty bez cenzury 3

Praha: Axonite, 2023. Edice Postřehy, 143 stran.

První vydání, formát 125 × 200 mm, měkká vazba (brožovaná),
černobílý text, barevné fotografie.

ISBN: 978-80-88046-37-0.

Cena: 270 Kč.

Brožuru s názvem *Debaty bez cenzury 3* vydalo v edici *Postřehy* nakladatelství Axonite. Je v pořadí již třetí, předešlé brožury (*Debaty bez cenzury 1* a *2*) vyšly v minulých letech. Obsahem je přepis debat, které se uskutečnily v Lékařském domě jako výraz aktivity Clubu J. E. Purkyně. Předsednictvo České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (Česká kardiologická společnost mezi jeho odborné společnosti nepatří) se tak snaží rozvíjet tradici Clubu J. E. Purkyně. Cílem Clubu J. E. Purkyně není ani doškolování lékařů, ani platforma pro výhradně medicínská témata. Organizaci těchto besed (výběr témat, výběr a pozvání debatujících odborníků a vždy jedna měsíčně) mají na starosti předseda České lékařské společnosti prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., a doc. MUDr. Roman Šmucler, CSc., který obnovení purkyňovských besed Clubu J. E. Purkyně navrhl.

V roce 2023 se konalo devět besed s těmito tématy: 1. Zahraniční zdravotníci v České republice, 2. Umělá inteligence v medicíně, 3. Historie a budoucnost plastické chirurgie, 4. Vývoj evropské populace v interakci genů a prostředí, 5. Zdravotnictví po Mnichovu – kus české historie, 6. Jaké reálné jsou změny zdravotního pojištění, 7. O historii fotografie, 8. Zdravotnické zákony – je jich hodně, nebo málo?, 9. Má dnes ještě smysl preventivní podání antibiotik? To jsou témata obsahové části brožury. Vlastní text je bohatě ilustrován barevnými fotografiemi Michala Stavinyho, jichž bylo zařazeno celkem 98.

Přepis elektronických záznamů všech besed byl proveden velmi citlivě, týkal se výhradně jazykové úpravy, obsahově nebylo nic měněno. Byla dodržována zásada bez cenzury. V rozpravách se během těchto devíti besed vystříдалo celkem 48 diskutujících. Ti byli z různých oborů, podle právě probíraného tématu (organizátoři zdravotnictví, zástupci zdravotních pojišťoven, fotografové, právníci, lékaři ad.). Jejich výběr a pozvání zajišťovali profesor Svačina a docent Šmucler. Účastnil jsem se několika besed. Protože diskutující byli vybíráni mezi odborníky příslušných oborů, byla i úroveň besed na vysoké úrovni.

Za tento počín – navázat na purkyňovskou tradici – je nutné oba organizátory pochválit. A protože na besedu je pozváno většinou asi dvacet hostů, umožnilo předsednictvo nepřítomným zájemcům sledovat průběh besed a klást eventuální otázky přes webové rozhraní České lékařské společnosti.

Komu brožuru doporučit?

Protože diskutovaná témata jsou velmi pestrá, vždy se najde některé, které upoutá zájem čtenáře. A nemusí to být vždy lékař.

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



Martin Polák: Urgentní příjem. Nejčastější znaky, příznaky a nemoci na oddělení urgentního příjmu. 3., přepracované a doplněné vydání

Praha, Grada Publishing a.s., 2023, 860 stran.

Vydání třetí, formát 185 × 120 mm, vázaná vazba, dvoubarevný výtisk.

ISBN: 978-80-271-6901-6 (pdf).

ISBN: 978-80-271-3506-6 (print).

Cena: 1 299 Kč.

Recenzi na první vydání tohoto velmi úspěšného titulu přinesl náš časopis jako Zprávu o knize v roce 2015 (Cor Vasa 2015;57(2):266). Tenkrát byla mnohem útlejší, měla jen 645 stran a mohl jsem o ní napsat, že má tu výhodu, že „se vejde do kapsy lékařského pláště“. Druhé vydání v roce 2016 mělo 675 stran. To současné, které má 866 stran, by se už do kapsy lékařského pláště nebo haleny nevešlo. Je vhodné předeslat, že obě předchozí vydání byla rychle rozebrána. Tento úspěch autor jistě neočekával. To bylo pro eventuelní zájemce výrazem kvality i potřeby.

Referovaná kniha se věnuje problematice, s níž se lékaři na oddělení akutního příjmu/emergency setkávají nejčastěji. V těchto situacích je nutné se rozhodnout nejen rychle, ale i kvalifikovaně. A především k tomu má tato monografie sloužit. Obsah je rozdělen do devíti částí: I. Obecná část (40 stran), II. Nejčastější znaky a příznaky A–Z (188 stran), III. Nejčastější nemoci a nosologické jednotky A–Z (2 strany), IV. Poruchy acidobazické rovnováhy a vnitřního prostředí (64 strany), V. Nejčastější otravy na urgentním příjmu (56 stran), VI. Psychiatrický a agresivní pacient na urgentním příjmu (22 stran), VII. Vybrané diagnostické a léčebné metody používané na urgentním příjmu (62 stran). Jako poslední odborné téma je zařazena kapitola VIII. Speciální témata (42 stran). Následují: Historie (4 strany), až příliš rozsáhlý seznam doporučené literatury (11 stran), použité zkratky (9 stran), třísloupcový rejstřík (7 stran). Krátký český a anglický souhrn (1 strana) knihu ukončují. Převážná většina textu není ilustrována. Výjimku tvoří 39 několikabarevných algoritmů v kapitole IX na stranách 723–767.

Třetí vydání knihy má sice stejný obsah jako vydání předešlá, ale některé kapitoly byly přepracovány a mají aktualizovaný obsah, několik kapitol bylo přidáno. Kniha tak splňuje požadavek na „přepracované vydání“. Systematiku podtrhuje, že hesla jsou psána podle jednotné šablony: definice, klasifikace, příčina, klinický obraz, diagnostika, diferenciální diagnostika, kritéria pro hospitali-

zaci a kritéria pro propuštění z nemocnice. Na konci textu některých kapitol je odstavec Varovný příznak, vytištěný červeně a označený červeným symbolem (obměna *red flags* anglických učebnic). Vlastní text je psán úspornou formou – heslovitě, ale tak, aby věty neztrácely smysl. Někdy obsah reflektuje principy medicíny založené na důkazech (EBM) a/nebo doporučení odborných společností (světových, evropských, českých). Pro knihu také platí výhoda „textu jednoho autora“, takže se informace ani neopakují, ani si neprotiřečí.

Od druhého vydání Urgentního příjmu se mnohé změnilo. Významnou roli sehrála pandemie covidu-19. Nejen naše, ale globální zdravotnictví, vzniklé a organizované, aby plnilo úlohu „zdravotnictví klidných časů“, bylo konfrontováno s problémy, na něž nebylo připraveno. Stačí vzpomenout na katastrofální průběh počátku pandemie v severní Itálii. Doslova ze dne na den narostl význam epidemiologie, hygienické služby, farmaceutického průmyslu: vznikly nové léky, nové očkovací látky. Nemocnice byly nuceny změnit standardní oddělení v covidová, musely se změnit znalosti i dovednosti všech zdravotníků jak v ambulanci, tak v nemocniční péči.

Nepochybuji, že i toto třetí vydání bude úspěšné. Přesto upozornění pro autora: oproti prvnímu vydání má toto o 250 stran víc. Další zvětšení je již nežádoucí.

Komu knihu doporučit?

Samozřejmě především těm, kteří pracují na oddělení akutního příjmu a emergency. Ale s akutní situací se může setkat každý lékař. Kniha by neměla chybět na příjmových ambulancích a ve vozech záchranné lékařské služby. Konečně poučit se někdy může každý.

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



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

B | R | N | O



4.-7. KVĚTNA 2024 | VELETRHY BRNO



VÝROČNÍ SJEZD
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ
SPOLEČNOSTI

Registrace a podrobné informace na www.cksonline.cz Těšíme se na vás!