



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 3 • Červen/Červenec | June/July 2024

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

Cor et Vasa

**Predictors of MACE in patients with
coronary artery perforation**

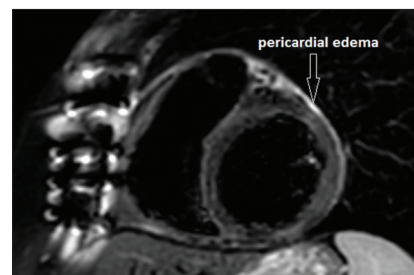
HALP score and pulmonary embolism

**Cancer Diagnosis in Hypertensive Heart
Disease Population**

Early-LVT Risk Score

**Kaválny filter a komplikácie súvisiace
s jeho používaním**

**Rizikové faktory a chronická onemocnění
spojená s rizikem onemocnění koronárních
tepen u dětí**



Cardiac magnetic resonance (CMR). Upper Fig.: T2-weighted imaging with depicted pericardial edema. Lower Fig.: late gadolinium enhancement (LGE) of inferior wall transmurular infarct scar. Other 2 arrows show pericardial enhancement. (Jedlička M, Fikrlé M, Panovský R, Masárová L. Sinus of Valsalva aneurysm – myocardial infarction perpetrator or silent bystander? Kazuistika, str. 366–369).

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

Časopis České kardiologické společnosti a České společnosti kardiiovaskulární chirurgie *Cor et Vasa* vychází šestkrát ročně a pokrývá všechny aspekty kardiologie, angiologie, kardiiovaskulární chirurgie, kardiiovaskulárního zobrazování, pediatrie kardiologie, hypertenze, kardiiovaskulární 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 kardiiovaskulární 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 Českoslovacca, 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-coreetvasa.cz/>. Příspěvky do *Kardia* můžete zasílat také na adresu vedoucího redaktora nebo odpovědné redaktorky.

Tento časopis je publikován v režimu tzv. otevřeného přístupu k vědeckým informacím (open access) a je distribuován pod licencí Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY-NC 4.0), jež umožňuje nekomerční distribuci, reprodukci a změny, pokud je původní dílo řádně ocitováno. Není povolena distribuce, reprodukce nebo změna, která není v souladu s podmínkami této licence.

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

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

Vychází 6x ročně (1 suplementum)
Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2024, ČKS.

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

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

WITH SUPPLEMENT **Kardio**

Cor et Vasa, the journal of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery, publishes 6 times a year and covers all aspects cardiology, angiology, cardiovascular surgery, cardiovascular imaging, pediatric cardiology, hypertension, cardiovascular prevention and some aspects of interventional radiology.

It features editorial, original articles, review articles, as well as short communications from clinical and experimental cardiology. Beginning 2012, *Cor et Vasa* has also been publishing summaries (5 000 words) of the European Society of Cardiology guidelines, developed by leading Czech experts in the field.

Its supplement, *Cor et Vasa Kardio* offers book reviews, abstracts from elected congresses and conferences, elections and discussions, polemics, commentaries, information from the Czech Society of Cardiology, Czech Society of Cardiovascular Surgery and European Society of Cardiology as well as topical international news items.

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

The journal publishes in two version with identical contents: online and printed versions. Fulltext *Cor et Vasa* is also available at the Czech Society of Cardiology website.

Cor et Vasa is indexed in the EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine databases, Emerging Sources Citation Index, the indexing database of Thomson and Reuters, and Web of Science.

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

This is an open access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY-NC 4.0), which permits non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original publication is properly cited. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

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.

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

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 Táborský, 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 Némec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , 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
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Kurt Huber , Vienna, Austria	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Jean-Luc Vachiery , Brussels, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Peter Kearney , Cork, Ireland	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Antoine Lafont , Paris, France	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Basil Lewis , Haifa, Israel	Dan Wichterle , Prague, Czech Republic
Aleš Linhart , Prague, Czech Republic	Jiří Widimský Jr. , Prague, Czech Republic
Hana Linková , Prague, Czech Republic	Adam Witkowski , Warsaw, Poland
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	Michael Želízko , Prague, Czech Republic

Obsah | Contents

Svazek | Volume 66

Číslo | Number 3

Původní sdělení | Original research articles

- Strednedobé výsledky dynamickej remodelácie koreňa aorty – štúdia jedného centra**
A. Kolesár, T. Toporcer, T. Molnár, L. Vajda, M. Polačková, J. Jevčáková, L. Mistríková,
Š. Mižáková, Š. Lukačin 302
- Predictors of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery perforation treated with covered stents**
U. Savur, A. Akhundova, B. Çatalbaş, İ. O. Karaca 307
- Prognostic importance of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score in patients with acute pulmonary embolism**
E. Taha Sert, K. Kokulu, H. Mutlu, M. Ö. Gönen 312
- Cancer Diagnosis in Hypertensive Heart Disease Population: A Cross Sectional Study in Soetomo General Hospital**
M. Ardiana, W. Widiarti, C. El C. Z. Multazam, H. A. Sulistya 318
- Early-LVT Risk Score – A new Clinical Risk Score for Early Left Ventricular Thrombus Prediction Following Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction**
J. L. Correia, V. D. Neto, J. G. Fiuza, L. Gonçalves 323
- The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in left ventricular hypertrophy development in patients with comorbid course of hypertension, diabetes mellitus, and obesity**
O. Babycheva, O. Sadoenko, I. Rodionova, I. Kutia, A. Bilchenko, B. Shelest, N. Sukhonos, Y. Kovalova 328

Přehledové články | Review articles

- Kaválny filter a komplikácie súvisiace s jeho používaním**
M. Hudák, M. Koščo, L. Dekanová, V. Pavlíková, E. Szabóová, M. Rašiová 335
- Ambulantní monitorování krevního tlaku, kvalita spánku a věrohodnost noční hypertenze**
S. Genzor, E. Kociánová, L. Stanke, M. Štýbnar, J. Mizera, M. Vykopal 345
- Tradiční rizikové faktory a chronická onemocnění spojená se zvýšeným rizikem onemocnění koronárních tepen. Možnosti stratifikace a snížení tohoto rizika od dětství**
V. Urbanová, J. Mrakava, K. Koubský, I. Aldhoon-Hainerová, K. Rücklová 349

Kazuistiky | Case reports

- Sinus of Valsalva aneurysm – myocardial infarction perpetrator or silent bystander?**
M. Jedlička, M. Fikrle, R. Panovský, L. Masárová 366
- Venous Thromboembolism, an Unusual Complication of Infective Endocarditis Caused by *Moraxella* species: a Case Report**
M. Ardiana, T. R. Mahmudah, B. Herwanto, I. M. Sufiyah 370

A patient with Duchenne muscular dystrophy and complete AV block undergoing a successful left bundle area pacing implantation R. Gündüz, B. S. Yıldız, S. Ozgur	375
A case of Turner's syndrome, factor 5 Leiden, and fibrinogen deficiency associated with congenital aortic stenosis complicated by aortic aneurysm and aortic regurgitation E. Oteyaka, L. Kaynar, H. E. M. Ugurlucan, H. Turkoglu.	378

Kardio Příloha I Supplement

Ze života společnosti

Paní profesorka Hana Rosolová slaví životní jubileum M. Aschermann	382
---	-----

Osobnosti

Odešel bojovník a vizionář doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D. J. Vítovec, M. Souček	384
Loučíme se s doc. MUDr. Tomášem Károu, Ph.D. M. Aschermann	385
Opustil nás pan profesor MUDr. Jiří Kvasnička, CSc. M. Aschermann	386

Zprávy o knize

Jan Václavík, Zdeněk Lys a kolektiv: Multimorbidita v klinické praxi J. Petrášek.	387
Jiří Kettner, Josef Kautzner a kolektiv: Akutní kardiologie J. Petrášek.	388

Seznam inzerentů



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



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



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

Strednedobé výsledky dynamickej remodelácie koreňa aorty – štúdia jedného centra

(Mid-term results of dynamic aortic root remodeling – a single center study)

Adrián Kolesár, Tomáš Toporcer, Tomáš Molnár, Lukáš Vajda, Martina Polačková, Jana Jevčáková, Lucia Mistríková, Štefánia Mižáková, Štefan Lukačín

Klinika srdcovej chirurgie, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., a Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 26. 1. 2024
Přepřacován: 26. 2. 2024
Přiját: 7. 3. 2024
Dostupný online: 15. 5. 2024

Klíčové slova:
Aortálna regurgitácia
Remodelácia koreňa aorty
Strednedobé výsledky

SÚHRN

Remodelácia aortálneho koreňa bola po prvý krát publikovaná v 80. rokoch minulého storočia. Dnešná remodelácia koreňa aorty je geometricky presne definovaná a indikovaná u každého pacienta s regurgitáciou aortálnej chlopne pri aneuryzme koreňa aorty. Cieľom práce je zhodnotiť strednedobé výsledky remodelácie koreňa aorty v našich podmienkach a rizikové faktory, ktoré majú na túto stabilitu vplyv. Do súboru bolo zaradených 103 pacientov podstupujúcich remodeláciu koreňa aorty od januára 2011 do decembra 2013. Sledovanie pacientov bolo uskutočnené echokardiografickou kontrolou v korelácii so odporúčaniami medzinárodného registra AVIATOR. Analýza prežívania pacientov zameraná na prežívanie bez reoperácie a nálezu aortálnej regurgitácie tretieho a vyššieho stupňa zaznamenala hemodynamickú stabilitu remodelácie koreňa aorty v horizonte 4 rokov na úrovni 89 % a v horizonte 6 rokov na úrovni 86 %. Univariačná regresná analýza neidentifikovala žiaden z porovnávaných vstupných a peroperačných parametrov ako faktor ovplyvňujúci stabilitu remodelácie a prežívanie. Remodelácia koreňa aorty a reimplantácia aortálnej chlopne dnes predstavujú pri vhodných anatomických pomeroch optimálnu terapeutickú stratégiu pre pacientov s aortálnou regurgitáciou a aneuryzmou koreňa aorty. Pri dodržaní požadovaných postupov prináša remodelácia koreňa aorty z hľadiska strednedobého, ale aj dlhodobého sledovania veľmi optimistické výsledky.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Aortic root remodeling was first published in the 1980s. Today's aortic root remodeling is geometrically precisely defined and indicated in every patient with aortic valve regurgitation in aortic root aneurysm. The aim of the work is to evaluate the medium-term results of aortic root remodeling in our conditions and the risk factors that have an impact on this stability. The work included 103 patients undergoing aortic root remodeling from January 2011 to December 2013. Patient follow-up was performed by echocardiographic control in correlation with the recommendations of the international AVIATOR registry. The analysis of patient survival focused on survival without reoperation and without the finding of aortic regurgitation of the third and higher degree recorded the hemodynamic stability of aortic root remodeling 4 years after surgery at the level of 89% and 6 years after the surgery at the level of 86%. Univariate regression analysis did not identify any of the compared factors and intraoperative parameters as factors affecting remodeling stability and survival. Remodeling of the aortic root and reimplantation of the aortic valve today represent an optimal therapeutic strategy for patients with aortic regurgitation and aortic root aneurysm in appropriate anatomical conditions. If the required procedures are followed, the remodeling of the aortic root brings very optimistic results from the point of view of medium-term as well as long-term follow-up.

Keywords:
Aortic regurgitation
Aortic root remodeling
Medium-term results

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Tomáš Toporcer, PhD., Klinika srdcovej chirurgie, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovensko, e-mail: topyto@gmail.com
DOI: 10.33678/cor.2024.021

Úvod

Voľba optimálnej terapie pacientov s aortálnou regurgitáciou a aneurysmou ascendentnej aorty je stále témou odbornej verejnosti. Zatiaľ čo ešte začiatkom tohto storočia bola štandardnou terapiou operácia Bentall De Bono, dnes guidelines Európskej asociácie pre srdcovú a hrudnú chirurgiu odporúčajú pri vhodnej anatómii a dostatočných skúsenostiach pracoviska ako prvú voľbu záchovnú operáciu aortálnej chlopne.^{1,2} Remodelácia aortálneho koreňa bola po prvý krát využitá v 80. rokoch minulého storočia. V deväťdesiatych rokoch sa začala realizovať aj reimplantácia aortálnej chlopne a tieto dve metódy tvoria významnú časť záchovných operácií aortálnej chlopne dodnes (obr. 1, obr. 2).¹ Vedecké práce postupne odhaľovali slabé miesta jednotlivých postupov a chirurgické techniky prešli množstvom modifikácií. Časom bola štandardizovaná odporúčaná geometrická výška cípov, kedy je záchovná operácia možná. Rôzni autori štandardizovali optimálnu efektívnu výšku a koaptačnú výšku, kedy je dlhodobá trvácnosť záchovej operácie optimálna. Posledné práce štandardizujú aj veľkosti využívaných protéz a extraaortálnych stabilizačných prstencov.³ Remodelácia koreňa aorty sa tak pri dodržaní všetkých odporúčaných postupov stáva ľahšie, štandardne vykonateľnou a možno povedať, že „umenie je nahradzované matematikou“.

Dnešná remodelácia koreňa aorty je tak prísne geometricky definovaná, čo robí túto metódu uskutočniteľnou v maximálne štandardnom prevedení opakovane.

Materiál a metódika

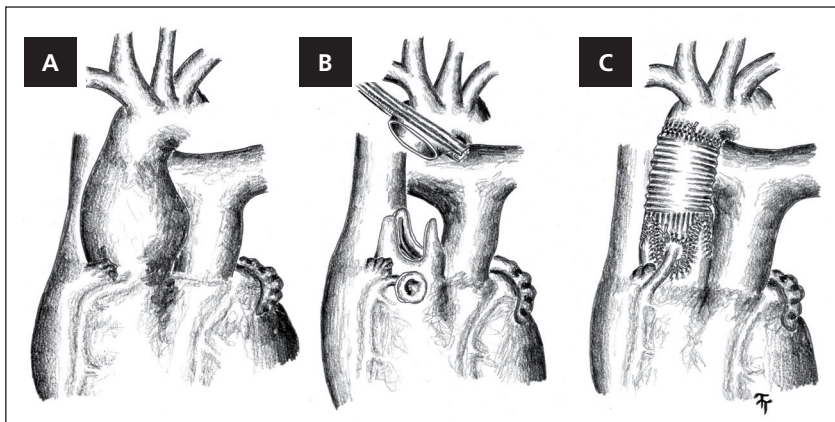
Do retrospektívnej analýzy bolo zaradených 103 pacientov, ktorí podstúpili od januára 2011 do decembra 2023 na Klinike srdcovej chirurgie Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., záchovnú operáciu aortálnej chlopne s remodeláciou koreňa aorty. Pacienti boli indikovaní k operácii z dôvodu dilatácie koreňa aorty a/alebo závažnej regurgitácie aortálnej chlopne v korelácii s platnými odporúčaniami Európskej asociácie pre srdcovú a hrudnú chirurgiu.²

U pacientov bola predoperačne, bezprostredne pooperačne, pri prepustení pacienta z nemocnice a následne v pravidelných intervaloch vykonávaná echokardiografická kontrola podľa protokolu medzinárodného registra AVIATOR.⁴ Do štúdie boli zaradené nasledujúce parametre hodnotené v čase operácie: vek pacienta, pohlavie pacienta, body mass index (BMI), NYHA, EuroSCORE, typ chlopne, ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF), endsystolický a enddiastolický rozmer ľavej komory (LVESD, LVEDD), závažnosť regurgitácie aortálnej chlopne, diameter prstenca aortálnej chlopne a diameter koreňa aorty, sinotubulárnej junkcie a ascendentnej aorty. Z peroperačných parametrov bolo zaznamenané trvanie mimotelového obehu, trvanie kardioplegickej zástavy, vykonanie, alebo nevykonanie centrálnej plikácie na cípoch chlopne, veľkosť použitého graftu a extraaortálneho prstenca a vykonanie ďalšej konkomitantnej kardiokiruragickej intervencie. Pri poslednej echokardiografickej kontrole boli zaznamenané LVEF, LVESD, LVEDD, stupeň regurgitácie, koaptačná výška, efektívna výška, stredný tlakový gradient na aortálnej chlopni, plocha aortálnej chlopne (AVA), prítomnosť a stupeň mitrálnej regurgitácie a NYHA. Ako primárny cieľový ukazovateľ boli stanované prežívanie, trvanlivosť plastiky (nepodstúpenie reoperácie) a stupeň regurgitácie do 2 (menej ako 3). Prežívanie bolo vyhodnotené Kaplanovou–Meierovou analýzou a vplyv vybraných vstupných parametrov a peroperačných parametrov na prežívanie bol vyhodnotený univariačnou regresnou analýzou.

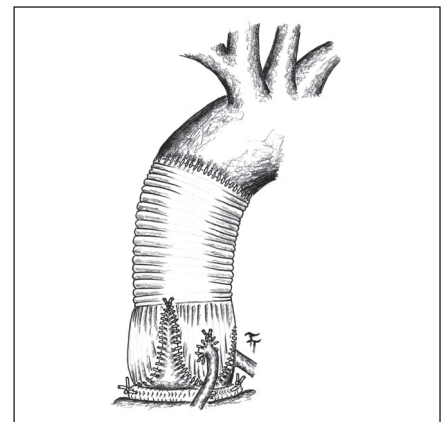
Získané údaje boli spracované programom Microsoft Excell a SPSS v. 20 na hladine štatistickej významnosti $p < 0,05$. Kvantitatívne údaje sú prezentované ako priemer $\pm$ štandardná odchýlka a kvalitatívne parametre sú prezentované v percentách výskytu v skupine.

Výsledky

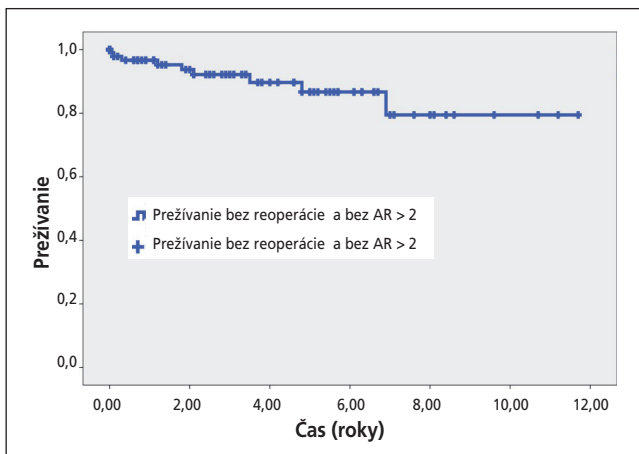
Súbor pacientov tvorilo 89 mužov a 14 žien vo veku $51,4 \pm 13,8$ roka. V čase operácie bolo BMI pacientov $28,6 \pm 4,9$ kg, NYHA $1,9 \pm 0,9$, EuroSCORE $2,3 \pm 2,3$, LVEF $54,6 \pm 6,8$ %, LVE-SD $46,3 \pm 6,5$ mm, LVEDD $60,2 \pm 7,7$ mm, diameter anulu aortálnej chlopne $28,8 \pm 4,1$ mm, diameter koreňa aorty $50,5 \pm$



Obr. 1 – Nákres remodelácie koreňa aorty. (A) Stav pred operáciou, dilatácia koreňa aorty a ascendentnej aorty. (B) Stav po excízii postihnutej časti aorty s ponechaním aortálnej chlopne a oblúka aorty, s viditeľným vypreparovaným odstupom pravej koronárnej artérie. (C) Stav po remodelácii koreňa aorty, excidovaná časť je nahradená protézou.



Obr. 2 – Nákres remodelácie koreňa aorty s implantovaným extraaortálnym stabilizačným prstencom



Obr. 3 – Kaplanova-Meierova analýza prežívania pacientov bez potreby reoperácie a bez prítomnosti aortálnej regurgitácie stupňa 3 alebo viac

8,4 mm, diameter sinotubulárnej junkcie (STJ) $43,5 \pm 9,7$ mm, diameter ascendentnej aorty $48,8 \pm 11,8$ mm. U 40 pacientov bola peroperačne identifikovaná bikuspidálna chlopňa, u všetkých ostatných pacientov bola chlopňa trikuspidálna. U troch pacientov nebola predoperačne zaznamenaná žiadna regurgitácia na aortálnej chlopni, u 4 pacientov bol stupeň regurgitácie 1, u 27 pacientov bola regurgitácia 2, u 63 pacientov bola regurgitácia 3. stupňa a u 3 pacientov 4. stupňa. Dĺžka kardiopulmonálneho bypasu bola 185 ± 46 minút a dĺžka kardioplegiej zástavy 168 ± 50 minút. Zárok na cípoch bol vykonaný u 84 % pacientov a extraaortálna stabilizácia bola vykonaná u 94 % pacientov. Priemerná veľkosť implantovanej valsalvovskej protézy bola $27,4 \pm 1,1$ mm a priemerná veľkosť prstenca $26,4 \pm 1,1$ mm. Konkomitantný výkon bol vykonaný u 37 % pacientov. Konkomitantný koronárny by-pass bol vykonaný u 6 pacientov, hemiarch u 2 pacientov, zárok na trikuspidálnej chlopni u 10 pacientov, zárok na mitrálnej chlopni u 12 pacientov, Cox-MAZE procedúra u jedného pacienta, frozen elephant trunk (FET) u 2 pacientov, oklúzia uška ľavej predsieňovej septa u 7 pacientov a oklúzia defektu predsieňového septa u jedného pacienta. Taktiež u jedného pacienta bola vykonaná extra-

anatomická spojka medzi ascendentnou a descendentnou aortou z dôvodu koarktácie aorty.

Priemerné sledovanie pacientov bolo $3,1 \pm 2,9$ roka. Pri poslednej kontrole bola zaznamenaná LVEF $54,5 \pm 6,2$ %, LVESD $42,3 \pm 7,2$ mm, LVEDD $53 \pm 5,5$ mm, regurgitácia na aortálnej chlopni stupňa $0,6 \pm 0,8$, koaptačná výška $8,3 \pm 1,6$ mm, efektívna výška $11,9 \pm 1,6$ mm, stredný gradient na aortálnej chlopni $6,3 \pm 4,8$ mm Hg, AVA $3 \pm 0,6$ cm², mitrálnej regurgitácia stupňa $0,8 \pm 0,6$ a NYHA $1,4 \pm 0,8$.

Na základe Kaplanovej-Meierovej analýzy prežívania pacientov, bez reoperácie a bez zaznamenania regurgitácie na aortálnej chlopni tretieho a vyššieho stupňa bola zistená hemodynamická stabilita remodelácie koreňa aorty v horizonte 4 rokov na úrovni 89 %, v horizonte 6 rokov na úrovni 86 % (obr. 3).

Univariačná regresná analýza neidentifikovala žiaden z porovnávaných vstupných a peroperačných parametrov ako faktor ovplyvňujúci prežívanie pacientov bez potreby reoperácie a bez nálezu aortálnej regurgitácie 3, alebo viac (tabuľka 1).

Diskusia

Záchovné operácie aortálnej chlopne s remodeláciou koreňa aorty zaznamenávajú aj v súčasnosti isté metodické posuny. Väčšina autorov sa dnes už prikláňa k stabilizácii aortálneho prstenca implantáciou extraaortálneho prstenca alebo stehu u všetkých pacientov s dilatovaným anulom aortálnej chlopne a veľká časť autorov prezentuje lepšie výsledky pri stabilizácii prstenca u každého pacienta.⁵ Napriek priblíženiu náročnosti so zahrnutím týchto modifikácií k operačného výkonu reimplantácie aortálnej chlopne sú dlhodobé výsledky dostatočné na obhájenie tejto modifikácie. Pri desaťročnom sledovaní je prezentované riziko reintervencie po reimplantácii na úrovni $16,2 \pm 6,1$ % a po remodelácii so stabilizáciou aortálneho prstenca na úrovni $6,6 \pm 3,3$ %.^{6,7} Ďalšou možnosťou modifikácie samotnej plastiky aortálnej chlopne je úprava cípov. Od rozsiahlejšej náhrady poškodených častí cípov perikardom sa dnes už ustupuje. To najmä z dôvodu horších dlhodobých výsledkov a rizika stenotizácie cípov v mieste jeho náhrady či už autológym, alebo heterológ-

Tabuľka 1 – Univariačná regresná analýza faktorov ovplyvňujúcich prežívanie pacientov bez potreby reoperácie a bez nálezu aortálnej regurgitácie 3 alebo viac

Parameter	p	Exp(B)	95% CI	
			Dolný	Horný
Vek	0,52	1,02	0,97	1,07
LVEF	0,15	0,98	0,94	1,01
LVESD	0,191	1,024	0,988	1,061
LVEDD	0,262	1,051	0,958	1,154
Typ chlopne (BAV vz. TAV)	0,827	1,16	0,307	4,374
Zásah na cípoch	0,452	25,292	0,005	119925
Anuloplastika	0,582	0,558	0,07	4,467
Iná konkomitantná operácia	0,362	0,481	0,1	2,318

BAV – bikuspidálna aortálna chlopňa; LVEDD – enddiastolický rozmer ľavej komory; LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory; LVESD – endsystolický rozmer ľavej komory; TAV – trikuspidálna aortálna chlopňa.

ným perikardom.⁸ Menšie zákroky s ohľadom na pohyblivosť cípu sú však v menšej, alebo väčšej miere realizované aj dnes. Tieto metódy zahŕňujú plastiku komisúr, centrálnu plikáciu cípu, alebo suture malých fenestrácií.⁹ Včasné výsledky týchto techník sú optimálne, na dlhodobú stabilitu môže vplyvať fibróza okolia šijacieho materiálu alebo samotný mechanický efekt cudzorodého materiálu v cípe chlopne.⁹ Hodges a spol. však napriek predĺženiu trvania kardiopulmonálneho bypassu pri konkomitantnom zásahu na cípoch chlopne prezentujú lepšie dlhodobé prežívanie týchto pacientov (98 % vz. 93 % pri 10-ročnom sledovaní), ako aj nižšie riziko vzniku aortálnej regurgitácie v horizonte 1, 5 a 10 rokov (6,4 %, 10 %, 12 % – bez zásahu na cípoch; 3,5 %, 7,5 %, 7 % – so zásahom na cípoch chlopne).⁹ Ideálne dodržanie požadovanej geometrie cípov, ako aj optimálne echokardiografické parametre bezprostredne po intervencii, sa tak javia byť kritické v dosiahnutí dlhodober stability chlopne, ktorá by mohla konkurovať v tomto parametri operácii Bentall De Bono. Na druhej strane, autori prezentujú vyššie riziko reziduálnej pooperačnej aortálnej regurgitácie pri zásahu na cípoch chlopne a pri reimplantácii aortálnej chlopne. Zároveň totožná práca identifikuje reziduálnu pooperačnú aortálnu regurgitáciu ako rizikový faktor neskoršej stredne závažnej alebo závažnej aortálnej regurgitácie.¹⁰

Viacere práce porovnávajú záchovnú operáciu aortálnej chlopne s operáciou Bentall De Bono. Niektoré práce dokumentujú podobné dlhodobé výsledky stability aortálneho koreňa. Záchovné operácie sa však vyznačujú významne nižším rizikom tromboembolických a krvácajúcich komplikácií.⁵ Aj práce zamerané na pacientov s poruchou spojivového tkaniva a prolapsom cípov aortálnej chlopne vedúcej k jej regurgitácii prezentujú optimistické pooperačné výsledky po remodelácii koreňa v horizonte sledovania 5 rokov.⁵ Aj strednodobé sledovanie pacientov po remodelácii koreňa aorty s Marfanovým syndrómom vykazujú stabilitu aortálnej chlopne 7,5 roka po operácii na úrovni 90 %.⁶ Totožní autori pri voľbe remodelácie u pacientov s Marfanovým syndrómom popisujú menšie riziko reintervencie v porovnaní s reimplantáciou. Napriek tomu operácia Bentall De Bono podľa autorov znamená stále najnižšie riziko nutnosti reintervencie. Osem rokov po operácii u pacientov s Marfanovým syndrómom autori popisujú rekurenciu regurgitácie závažnejšej ako dva u 25 % pacientov.⁶

Viacere práce dnes porovnávajú výsledky dvoch najčastejšie používaných záchovných operácií aortálnej chlopne: remodeláciu koreňa aorty a reimplantáciu aortálnej chlopne. Napriek tomu, že implantácia extra-aortálneho prstenca pri remodelácii koreňa vyžaduje podobne komplikovanú preparáciu ako reimplantácia aortálnej chlopne, publikované práce prezentujú kratší čas kardiopulmonálneho bypassu ($p = 0,0003$) aj kratší kľes aorty ($p < 0,0001$) pri remodelácii koreňa aorty.¹ Zatiaľ čo meta-analýzy nenachádzajú rozdiel v peroperačnej mortalite pri voľbe jednotlivých operačných stratégií, reimplantácia aortálnej chlopne je zatiaľ menšou neskorou mortalitou ($p = 0,004$). Remodelácia koreňa aorty predstavuje pre pacientov aj vyššie riziko reoperácie ($p = 0,01$), zatiaľ čo pri hodnotení incidencie stredne závažnej alebo závažnej aortálnej regurgitácie nebol medzi technikami nájdený rozdiel. Podľa meta-analýzy predstavujú obe metódy aj podobné riziko náhleho cievneho mozgového príhodu.¹

Vrodené vývojové chyby aortálnej chlopne sú veľmi častým podkladom pre manifestáciu funkčnej chlopňovej chyby v mladom veku.¹¹ Aj štúdie zamerané na záchovné operácie aortálnej chlopne pri jej bikuspidálnej konformácii prezentujú pozitívne výsledky týchto techník. Práce opakovane demonštrujú veľmi dobré dlhodobé prežívanie, minimálnu incidenciu reziduálnej aortálnej regurgitácie a minimálnu incidenciu reoperácií.¹² Dáta sú často podmienené skúsenosťou chirurga s pacientmi s bikuspidálnou aortálnou chlopňou (BAV). Anatómia BAV je mierne odlišná od fyziologickej anatomie a fúzané cípy zaberajú menšiu časť cirkumferencie aortálnej chlopne. Fúzaný cíp odstupuje v priemere z 55 % cirkumferencie aortálnej chlopne v porovnaní so 67 % pri dvoch cípoch fyziologickej trojcípej chlopne. Navyše fúzaný cíp odstupuje často vyššie od ventrikuloaortálneho prechodu, čo modifikuje koncovú geometriu chlopne.¹² Výber záchovných operácií aortálnej chlopne pri dilatácii aortálneho koreňa a BAV sa v 85 % prikláňa k reimplantácii aortálnej chlopne a len 15 % pacientov podstupuje remodeláciu koreňa aorty.¹² Reimplantácia ďalej úplne vylučuje biologické tkanivo, ktoré by mohlo na podklade svojich vlastností v spojitosti s prítomnosťou BAV v budúcnosti znamenať riziko dilatácie.

Jednou z posledných metód terapie aneurizmu vzostupnej aorty pri jej včasných štádiách je implantácia personalizovaného externého aortálneho stentu. Metóda bola zavedená do praxe v roku 2004 na stabilizáciu ascendentnej aorty u pacientov s Marfanovým syndrómom. Neskôr si našla svoje uplatnenie aj u pacientov s inými ochoreniami tkanív s predispozíciou ku vzniku aneurizmu aorty a s poruchou aortálnej chlopne, predovšetkým u pacientov s bikuspidálnou aortálnou chlopňou. Implantácia na mieru vyrobenej vonkajšej podpory ascendentnej aorty tak zastaví, alebo výrazne spomalí progresiu dilatácie aorty a zamedzí, alebo výrazne oddiali vznik poruchy aortálnej chlopne.¹³ Podmienkou pre indikáciu je však zachytenie pacienta v štádiu bez prítomnosti aortálnej regurgitácie, alebo stenózy.

Mitrálna regurgitácia je konkomitantnou diagnózou aortálnej regurgitácie či už z dôvodu spoločnej etiológie u pacientov s genetickou chorobou spojivových tkanív, alebo ako patofyziologický dôsledok zmien ľavej komory pri prítomnosti aortálnej regurgitácie. Pri vhodnej anatomii je tak konkomitantná záchovná operácia oboch chlopní logickým vyústením snahy chirurga o poskytnutie čo najlepšej pooperačnej kvality života pacientovi. Pri vhodnej anatomii aortálnej chlopne dovoľujúcej podstupenie reimplantácie alebo remodelácie sú potom výsledky takejto konkomitantnej operácie optimálne aj z dlhodobého hľadiska stability.¹⁴ Literatúra uvádza pri reimplantácii aortálnej chlopne a záchovnej operácii mitrálnej chlopne peroperačnú mortalitu 6,5 %, 10-ročné prežívanie 79,3 % a stabilitu reimplantácie bez nutnosti reintervencie na úrovni 85,7 %.¹⁴

Záver

Remodelácia koreňa aorty a reimplantácia aortálnej chlopne dnes predstavujú pri vhodných anatomických pomeroch optimálnu terapeutickú stratégiu pre pacientov

s aortálnou regurgitáciou a aneuryzmou koreňa aorty. Napriek celkovému ústupu od veľkých náhrad časti postihnutých cípov sú malé zákroky na cípoch za účelom optimalizácie geometrie aortálnej chlopne indikované a vyžadované. Aj naša predkladaná práca v korelácii s publikovanými prácami zaznamenáva vysokú incidenciu nutnosti tejto intervencie. Ďalšou neoddeliteľnou zložkou stabilizácie aortálneho koreňa je pri jeho remodelácii implantácia extraaortálneho prstenca, ktorá v predkladanom súbore tvorí taktiež väčšinové zastúpenie. Pri dodržaní požadovaných postupov prináša remodelácia koreňa aorty z hľadiska strednedobého, ale aj dlhodobého sledovania optimálne výsledky.

Prehlásenie autorov o možnom stretu záujmov

Autori deklarujú, že nemajú potencionálny konflikt záujmov.

Financovanie

Vypracovanie rukopisu nebolo podporené žiadnym grantom, ani externým financovaním.

Prehlásenie autorov o etických aspektoch publikácie a informovaný súhlas

Pacienti zahrnutí do práce podpísali informovaný súhlas s použitím klinických údajov, fotodokumentácie a videodokumentácie za účelom pedagogickej a vedeckej aktivity. Štúdia je v súlade s princípmi Helsinskej deklarácie a usmernení pre správnu klinickú prax.

Literatúra

1. Zhou Z, Liang M, Huang S, et al. Reimplantation versus remodeling in valve-sparing surgery for aortic root aneurysms: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 2020;12:4742–4753.
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561–632.
3. Giebels C, Ehrlich T, Schafers HJ. Aortic root remodeling. *Ann Cardiothorac Surg* 2023;12:369–376.
4. de Heer F, Kluin J, Elkhoury G, et al. AVIATOR: An open international registry to evaluate medical and surgical outcomes of aortic valve insufficiency and ascending aorta aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:2202.e7–2211.e7.
5. Danial P, Demondion P, Debauchez M, et al. Outcomes of aortic valve-sparing root replacement with cusp repair in connective tissue disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2023;116:453–459.
6. Accord RE, Mecozzi G, Aalberts JJJ, et al. Multicentre experience with valve-sparing aortic root replacement by means of combined remodelling and external aortic ring annuloplasty in patients with Marfan syndrome. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg* 2023;37:ivad200.
7. Chauvette V, Kluin J, de Kerchove L, et al. Outcomes of valve-sparing surgery in heritable aortic disorders: results from the AVIATOR registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022;62:ezac366.
8. Schneider U, Feldner SK, Hofmann C, et al. Two decades of experience with root remodeling and valve repair for bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:S65–S71.
9. Hodges K, Rosinski BF, Roselli EE, et al. Aortic valve cusp repair does not affect durability of modified aortic valve reimplantation for tricuspid aortic valves. *JTCVS Open* 2023;16:105–122.
10. Rosinski BF, Hodges K, Vargo PR, et al. Outcomes of aortic root replacement with tricuspid aortic valve reimplantation in patients with residual aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2024;167:101.e4–111.e4.
11. Gofus J, Fila P, Vobornik M, et al. Unicuspid Aortic Valve in Patients Undergoing the Ross Procedure. *Ann Thorac Surg* 2023;115:626–631.
12. Wilson-Smith AR, Wilson-Smith CJ, Strobe Smith J, et al. The outcomes of three decades of the David and Yacoub procedures in bicuspid aortic valve patients – a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2023;12:286–294.
13. Du T, Wang W, Wang Y, et al. Research Progress on Aortic Root Aneurysms. *Med Sci Monit* 2024;30:e943216.
14. Burns DJP, Rajeswaran J, Desai MY, et al. Survival and repair durability in patients undergoing concomitant aortic valve reimplantation and mitral valve repair. *JTCVS Tech* 2023;22:159–168.

Predictors of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery perforation treated with covered stents

Umeyir Savur, Aysel Akhundova, Başak Çatalbaş, İbrahim Oguz Karaca

Department of Cardiology, Medipol Mega University Hospital, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 14. 11. 2023

Revised: 29. 12. 2023

Accepted: 3. 1. 2024

Available online: 27. 5. 2024

Klíčová slova:

Krytý stent

Perforace koronární tepny

Perkutánní koronární intervence

Stenty potažené

polytetrafluorethylenem (PTFE)

Keywords:

Coronary artery perforation

Covered stent

Percutaneous coronary

intervention

Polytetrafluoroethylene

(PTFE)-coated stents

SOUHRN

Kontext: Perforace koronární tepny (coronary artery perforation, CAP) je vzácnou, život ohrožující komplikací perkutánní koronární intervence (PCI). Vysoce úspěšnou a život zachraňující metodou léčby CAP je implantace stentů potažených polytetrafluorethylenem (PTFE). Incidence trombózy a restenózy při použití stentů potažených PTFE je vyšší než při implantaci standardních stentů. Cílem této studie bylo zhodnotit klinické výsledky použití stentů potažených PTFE při řešení CAP.

Materiály a metody: Analyzovali jsme údaje celkem 38 pacientů s implantací stentů potažených PTFE po CAP provedenou v období mezi lednem 2012 a lednem 2022 na jednom pracovišti s vysokým objemem těchto výkonů (Medipol University Hospital v tureckém Istanbulu). Primárním sledovaným parametrem byl souhrn závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (major adverse cardiovascular event, MACE).

Výsledky: Hodnotili jsme jednoroční výsledky pacientů s implantací stentů potažených PTFE po CAP. Do studie bylo zařazeno celkem 38 pacientů; 22 (58 %) mužů a 16 (42 %) žen průměrného věku $69,7 \pm 11,4$ roku. Během sledování došlo ke vzniku MACE u 37 % daného souboru (14 pacientů). Do jednoho roku byla revaskularizace cílové tepny (target vessel revascularization, TVR) provedena u 36,8 % (14 pacientů) a revaskularizace cílové léze (target lesion revascularization, TLR) u 21 % (8 pacientů), incidence úmrtí dosáhla 10,5 % (4 pacienti) a infarktu myokardu 21,1 % (8 pacientů).

Závěry: I když se dnes většina případů perforace koronární tepny úspěšně řeší zavedením stentů potažených PTFE, je jednoroční incidence MACE u pacientů s implantací takových stentů vysoká. Naše výsledky tak prokázaly, že uvedené pacienty je nutno důsledně sledovat.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: Coronary artery perforation (CAP) is a rare, life-threatening complication of percutaneous coronary intervention (PCI). PTFE-coated stents are highly successful and lifesaving in the treatment of coronary perforation. The incidence of thrombosis and restenosis in the PTFE-covered stent is higher than in standard stents. The aim of this study was to evaluate the clinical outcomes of PTFE-covered stents for CAP.

Materials and methods: We evaluated a total of 38 patients who were treated with PTFE-coated stents for coronary perforation from January 2012 to January 2022 at a single high-volume center, Medipol University Hospital in Turkey. The primary endpoint was the composite of major adverse cardiovascular events (MACEs).

Results: The one-year outcomes of the patients who had PTFE-coated stents implanted after CAP were investigated. A total of 38 patients, 22 (58%) males and 16 (42%) females, were included. The mean age was 69.7 ± 11.4 years. MACE developed in 37% of the population (14 patients) in the follow-up. The target vessel revascularization (TVR) rate at one year was 36.8% (14 patients), the target lesion revascularization (TLR) rate at one year was 21% (8 patients), the incidence of death was 10.5% (4 patients), of myocardial infarction 21.1% (8 patients).

Conclusions: Today, although the majority of coronary perforation cases are successfully treated with PTFE-coated stents, the one-year outcome of MACE in CS implanted patients is high. These results showed that such patients should be closely monitored.

Introduction

Coronary artery perforation (CAP), is a rare (0.2–0.5%), life-threatening complication of percutaneous coronary intervention (PCI).^{1,2} The frequency of CAP increases according to the increasing number of complex PCI.^{3,4} Ellis Type III has a high mortality risk and results in tamponade and cardiac arrest if early emergency intervention is not performed. The coronary perforation mortality risk is as high as 5.9–7% in studies.⁵ PTFE-coated stents are highly successful and lifesaving in the threat of coronary perforation, especially in the proximal and mid-segment perforations of the vessel. However, its use is limited in tortuous, calcified vessels or distal perforation due to difficulty in advance and low flexibility. Unfortunately, potentially lifesaving covered stents have a thrombogenic problem and are associated with a relatively high restenosis rate of 31.6% at 6-month follow-up.^{6,7} Long-time outcome data for CS is limited. We aimed to evaluate the one-year clinical outcomes of a PTFE-covered stent for coronary artery perforation.

Materials and methods

We evaluated a total of 38 patients who were treated with PTFE-coated stents for coronary perforation from January 2012 to January 2022 at a single high-volume center in Turkey. Out of the 45,000 patients who underwent PCI, 70 patients experienced coronary perforation. We identified 38 patients with coronary artery perforation and treated them with a PTFE-coated GRAFMASTER stent (Abbott Vascular). The primary endpoint was the composite of major adverse cardiovascular events (MACEs). MACEs were defined as death in any case, myocardial infarction, target vessel revascularization, target lesion revascularization, and the requirement for surgical repair. The diagnosis of MI was defined according to the fourth universal diagnostic criteria of MI as abnormal cardiac biomarkers in the setting of evidence of acute myocardial ischemia. Target-vessel revascularization (TVR) was defined as any repeat PCI or CABG due to stenosis in another segment of the vessels treated with CS. Target-lesion revascularization (TLR) was defined as any revascularization (PCI/CABG) of the target lesion due to restenosis or reocclusion within the stent or within 5 mm of the distal or proximal segment of the stent.⁸ Patients with both type 1 and type 2 diabetes mellitus were included. Angiographic views of the coronary arteries of patients with perforation were classified according to the Ellis classification into I, II and III types. Patients with pericardial effusion and tamponade were detected on transthoracic echocardiography; clinical manifestations of tamponade – hypotension and tachycardia – were also evaluated, and patients who had undergone surgical procedures were screened. Data were collected from outpatient controls or phone calls. Patients receiving dual antiplatelet therapy after covered stent (CS) implantation – aspirin and clopidogrel or aspirin and prasugrel, or aspirin and ticagrelor – were screened. It was evaluated whether there was a relationship between MACE and choice of antiplatelet treatment. Total MACE, each component of MACE – death, myocardial infarction,

target vessel revascularization, target lesion revascularization, and requirement for surgical repair – were also evaluated. The investigation complied with the Declaration of Helsinki.

Statistical analyses

Statistical analyses were conducted using SPSS (version 26.0; SPSS, Chicago, Illinois). Data were expressed as percentages (%) for categorical variables and means $\pm$ SD for continuous variables. The data were tested by conducting the Shapiro–Wilk test to determine for distribution of the data. The student *t*-test was used for comparing continuous variables that showed a normal distribution. Non-normally distributed samples were compared with a Mann–Whitney *U* test based on MACE. A Chi-square test was used to test the associations between the categorical variables in each group. Statistical significance was defined as a *p*-value <0.05 for all comparisons. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to define the independent predictors of MACE after coronary perforation. Statistically significant (*p* <0.05) variables in the univariate model were entered in the multivariate analysis. Female gender, clinical presentation (ACS vs. CCS), previous PCI, coronary perforation type (Ellis type I–II vs. type III), and stent diameter were the independent variables, whereas the development of adverse events (MACE) was the dependent variable of the model. The results of the regression analyses were expressed as the *p*-value and hazard ratio (HR) with a 95% CI and presented in **Table 1**.

Results

Our study is a single-center, retrospective study. The one-year outcomes of the patients who had PTFE-coated stents implanted after CAP were investigated. All patients were successfully treated with covered stent implantation and followed for one year. A total of 38 patients, 22 (58%) males and 16 (42%) females, were included. The mean age was 69.0 ± 10 years. The baseline characteristics of study patients are shown in **Table 1**, and lesion and procedural characteristics are shown in **Table 2**. The most common perforated artery was left anterior descending (LAD), in 28 patients (73.7 %). Type III perforation was observed in the most of the patients in our study (22 patients, 58%). Coronary perforation was observed more frequently after stent deployment (12 patients, 31.6%) and balloon post-dilation after stent implantation (12 patients, 31.6%). Pericardial effusion was observed in 18 patients (47.3%), tamponade developed in 8 patients (21%), and pericardiocentesis was performed. Cardiogenic shock was observed in 4 patients, and mechanical circulatory support was required, two patients underwent surgical operations (5%). The 16 patients (42%) had a history of previous percutaneous coronary intervention (PCI). The 32 patients (84.2%) presented with acute coronary syndromes, and 6 patients (15.8%) had chronic coronary syndromes. There was not any periprocedural death or death after emergency cardiac surgery. MACE developed

Table 1 – Baseline characteristics of study patients

Clinical features	Overall (n = 38)	MACE (–) n = 24	MACE (+) n = 14	p-value
Age (years)	70.5±10	71.4±8.8	65.9±14.3	0.147
Sex (female), n (%)	16 (16/38)	8 (8%)	8 (57%)	0.048
Hypertension, n (%)	34 (89%)	20 (83%)	14 (100%)	0.106
Diabetes, n (%)	14 (36%)	6 (25%)	8 (57%)	0.048
Hyperlipidemia, n (%)	38 (100%)	18 (75%)	10 (71%)	0.809
Smoker, n (%)	34 (89%)	16 (67%)	8 (57%)	0.557
Previous MI, n (%)	10 (26%)	8 (33%)	2 (14%)	0.198
Previous CABG, n (%)	12 (32%)	8 (33%)	4 (29%)	0.761
Previous PCI, n (%)	16 (42%)	6 (25%)	10 (71%)	0.023
LVEF (%)	49±11	48.3±11.5	50.7±9.8	0.520
Clinical presentation				
ACS	32 (84%)	22 (92%)	10 (71%)	0.036
CCS	6 (16%)	2 (8%)	4 (29%)	0.036

Table 2 – Lesion and procedural characteristics

	MACE (–) n = 24	MACE (+) n = 14	p-value
Lesion-related artery, n (%)			0.102
LAD	14 (58%)	4 (29%)	
Cx	2 (8%)	0 (0%)	
RCA	6 (25%)	8 (57%)	
Ao-Cx SVG	2 (8%)	0 (0%)	
Ao-RCA SVG	0 (0%)	2 (14%)	
Perforation type, n (%)			0.032
Ellis I/II	14 (58%)	2 (14%)	
Ellis III	10 (42%)	12 (86%)	
Main vessel, n (%)	22 (92%)	12 (86%)	0.564
Cause of perforation, n (%)			0.080
Wire	4 (17%)	4 (29%)	
Predilatation	4 (17%)	4 (29%)	
Stent	6 (25%)	6 (43%)	
Postdilatation	10 (42%)	2 (14%)	
DAPT choice, n (%)			0.441
ASA + clop.	18 (75%)	12 (86%)	
ASA + pras./ticag.	6 (25%)	2 (14%)	
Pericardial effusion, n (%)	12 (50%)	6 (43%)	0.671
Pericardiosynthesis, n (%)	6 (25%)	2 (14%)	0.435
Cardiogenic shock, n (%)	4 (17%)	0 (0%)	0.106
Surgery, n (%)	2 (8%)	0 (0%)	0.267
Number of covered stents	1.2±0.3	1.4±0.7	0.147
Stent length (mm)	26.2±8.7	29.9±13.3	0.308
Stent diameter (mm ²)	3.34±0.65	2.73±0.28	0.002

Table 3 – Clinical outcomes of study patients

Duration	1-year
Myocardial infarction (%)	21
Target-vessel revascularization (%)	36.8
Target-lesion revascularization (%)	21
All-cause mortality (%)	10.5

Table 4 – Predictors of adverse events

Variable	Univariate analysis		
	Hazard ratio	95% confidence interval	p-value
Female gender	2.654	0.802–5.316	0.023
Clinical status	2.326	1.511–3.716	0.212
Previous PCI	2.011	1.268–2.754	0.039
Type-III perforation	0.767	0.327–1.798	0.541
Stent diameter	1.103	1.007–1.208	0.045
	Multivariate analysis		
	Hazard ratio	95% confidence interval	p-value
Female gender	1.252	1.012–1.492	0.036
Previous PCI	2.245	1.145–4.387	0.042
Stent diameter	0.960	0.936–0.994	0.135

in 37% of the population (14 patients) in the follow-up. The TVR rate at one year was 36.8% (14 patients), the TLR rate at one year was 21% (8 patients), the incidence of death was 10.5% (4 patients), and the myocardial infarction was 21% (8 patients). Two patients (5%) experienced emergent surgical repair after CP.

Table 3 shows clinical outcomes of study patients. The results of the logistic regression analysis are shown in **Table 4**. The univariate analysis revealed that female gender, previous PCI history, and stent diameter were correlated with major adverse cardiovascular events. On multivariate analysis, female gender and previous PCI history were independent predictors of major adverse cardiovascular events.

Discussion

We presented a one-year outcome after treatment of coronary artery perforation with PTFE-coated stents. In previous studies, the total MACE rate was found to be high in patients with CS implantation. Perforation is mostly seen in elderly patients; vascular structure is more fragile in elderly patients; and coronary artery disease is progressive over time. The covered stent consists of a polytetrafluoroethylene layer between two stainless steel sections, the endothelialization is difficult and the restenosis risk is higher than with conventional stents. In trials, the risk of thrombosis and restenosis was found to be higher in cover stents compared to other stents. Neoendothelialization is slower, and metal components are more common

in cover stents than in other drug-eluting stents.⁹ Optical coherence tomography (OCT) studies revealed that delay in endothelialization after covered stent implantation is an important factor in thrombosis.¹⁰ The studies showed that the frequency of coronary perforation increases over time. This is related to the development of invasive cardiology and the increase in complex PCI procedures.¹¹ Most of the patients included in our study were male, and most patients had a history of hypertension (HT), hyperlipidemia (HL), and smoking. In this study, the MACE rate was higher in females than in males. In other studies, patients of advanced age, female sex, and with renal impairment were found to have a higher risk of coronary perforation. Female sex was a predictor of adverse outcomes after PCI in studies. The small vessel diameters, reduced vessel compliance due to a stiffer vessel¹² in women, and the predisposition of cover stents to thrombosis support the high MACE result in women. This may also be due to the atypical course of the complaint of coronary syndrome in women, its confusion with anxiety, and the delay in admission to the hospital as observed in other studies.¹³

CP was observed more frequently in patients treated with acute coronary syndrome than in patients treated with chronic coronary syndrome in this study. However, MACE was significantly higher in patients with PTFE-coated stent implantation for chronic coronary syndrome than in acute coronary syndrome. As in our or other studies, this result was correlated to the more complex and diffuse lesions, complex PCI, or higher pressure balloon inflation in chronic coronary disease than acute coronary disease.¹³ MACE was found to be higher in patients with a previous history of PCI. Stent thrombosis is not only due to the CS itself. MACE was also found to be high in patients with previous stents in other trials.¹⁴ This is due to stent under expansion, strut malapposition, and edge dissections where cover stents overlap with previous stents. Post-procedure imaging with intravascular imaging with intravascular ultrasound (IVUS) or optical coherence tomography (OCT) can predict these situations.

Although the effect of stent length on MACE was not detected, stent diameter is affected by MACE. The MACE rate was found to be higher in patients with smaller PTFE-coated stents implanted than larger ones (2.73 ± 0.28 versus 3.34 ± 0.65 , $p = 0.002$). In previous studies, stent restenosis was a major complication in patients treated with CS implantation. IVUS examination revealed more restenosis in stent edges than in the center of CS.¹⁵

Our study has several limitations. It was conducted with a retrospective analysis and with a small number of patients. Although dual antiplatelet therapy is planned for 12 months, drug use information is limited, and the dual antiplatelet treatment duration and bleeding complications could not be established correctly. We did not have any intravascular imaging data during or after the procedure. One-year results of cover stents were investigated, but longer results were not considered.

Conclusions

Although the majority of coronary perforation cases are successfully treated with PTFE-coated stents, the one-year

outcome in CS-implanted patients is high. For this reason, such patients should be closely monitored.

Conflict of interest

None declared.

Funding

None.

Ethical statement

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

Reference

1. Shimony A, Joseph L, Mottillo S, Eisenberg MJ. Coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2011;27:843–850.
2. Harnek J, James S, Lagerqvist B. Coronary artery perforation and tamponade incidence, risk factors, predictors and outcomes from 12 years' data of the SCAAR Registry. *Circ J* 2019;84:43–53.
3. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation* 1994;90:2725–2730.
4. Stankovic G, Orlic D, Corvaja N. Incidence, predictors, in-hospital, and late outcomes of coronary artery perforations. *Am J Cardiol* 2004;93:213–216.
5. Shimony A, Zahger D, Van Straten M, et al. Incidence, risk factors, management and outcomes of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;104:1674–1677.
6. Mohammed Al-M, Prashanth P, Kadhim S. Coronary Perforation and Covered Stents: An Update and Review. *Heart Views* 2011;12:63–70.
7. Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Delayed Endothelialization After Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Implantation for Coronary Aneurysm. *Circ J* 2009;73:190–193.
8. von Korn H, Stefan V, van Ewijk R, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions: stent-covering of the side branch with and without PCI of the side branch: a retrospective analysis of all consecutive patients. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013;13:27.
9. Nagaraja V, Schwarz K, Moss S, et al. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;96:1360–1366.
10. Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Delayed Endothelialization After Polytetrafluoroethylene Covered Stent Implantation for Coronary Aneurysm. *Circ J* 2009;73:190–193.
11. Ford TJ, Khan A, Docherty KF, et al. Sex differences in procedural and clinical outcomes following rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;95:232–241.
12. Mozos I, Maidana JP, Stoian D, Stehlik M. Gender differences of arterial stiffness and arterial age in smokers. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:565.
13. Asghari E, Gholizadeh L, Kazami L, et al. Symptom recognition and treatment-seeking behaviors in women experiencing acute coronary syndrome for the first time: a qualitative study. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:508.
14. Wańha W, Januszek R, Kołodziejczak M, et al. Procedural and 1-year outcomes following large vessel coronary artery perforation treated by covered stents implantation: Multicentre CRACK registry. *PLoS One* 2021;16:e0249698.
15. Mikhail P, Howden N, Monjur M, et al. Coronary perforation incidence, outcomes and temporal trends (COPIT): a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2022;9:e002076.

Prognostic importance of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score in patients with acute pulmonary embolism

Ekrem Taha Sert^a, Kamil Kokulu^a, Hüseyin Mutlu^a, Mustafa Önder Gönen^b

^a Department of Emergency Medicine, Aksaray University Medical School, Aksaray, Turkey

^b Department of Emergency Medicine, Konya Meram State Hospital, Konya, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 24. 11. 2023

Revised: 27. 12. 2023

Accepted: 28. 12. 2023

Available online: 27. 5. 2024

Klíčová slova:

Akutní plicní embolie

Biomarker

Nemocniční mortalita

Skóre HALP

Keywords:

Acute pulmonary embolism

Biomarker

HALP score

In-hospital mortality

SOUHRN

Cíl: Zhodnotit prognostickou hodnotu skóre s použitím hodnot hemoglobinu, albuminu, lymfocytů a trombocytů (hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet, HALP) u akutní plicní embolie (APE).

Metody: Retrospektivně jsme vyhodnotili údaje pacientů ve věku 18 let a starších, u nichž CT angiografické vyšetření plic na oddělení urgentního příjmu v období mezi lednem 2019 a lednem 2023 prokázalo APE. Byly vyhodnoceny klinické a demografické údaje pacientů a následně vypočítán zjednodušený index závažnosti jejich plicní embolie. Skóre HALP se vypočítávalo z prvního krevního vzorku odebraného po přivezení pacienta na oddělení urgentního příjmu; přitom se používala rovnice HALP: hemoglobin × albumin × lymfocyty / trombocyty.

Výsledky: U 277 pacientů s APE, zařazených do studie, dosáhla nemocniční mortalita hodnoty 19,1 %. Skóre HALP zemřelých pacientů bylo statisticky významně vyšší než skóre přeživších ($p < 0,001$). Mezní hodnota skóre HALP na křivce ROC pro nemocniční mortalitu byla 3,21 (senzitivita: 81,13 %; specifita: 84,37 %; plocha pod křivkou ROC: 0,879; 95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,827–0,930; $p < 0,001$). Na základě těchto mezních hodnot byla provedena logistická regresní analýza a multivariační logistická analýza prokázala, že skóre HALP (poměr šancí: 0,24; 95% CI: 0,17–0,96) je nezávislým ukazatelem mortality.

Závěr: Zjistili jsme, že skóre HALP, zahrnující čtyři hematologické parametry, může sloužit jako cenný biomarker v predikci nemocniční mortality.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Objective: To investigate the prognostic value of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score in acute pulmonary embolism (APE).

Methods: We retrospectively evaluated patients aged 18 years and over who were diagnosed with APE by computed tomography pulmonary angiography at the emergency department (ED) between January 2019 and January 2023. The patients' clinical and demographic data were evaluated, and their simplified pulmonary embolism severity index values were calculated. The HALP score was obtained using the first blood sample measured after the patients were admitted to the ED. The HALP score was calculated according to the formula: HALP = hemoglobin × albumin × lymphocytes / platelets

Results: The in-hospital mortality rate was 19.1% in 277 patients with APE included in the study. The HALP score of the patients who died was significantly lower than the HALP score of those who survived ($p < 0.001$). The cut-off value of the HALP score on the receiver operating characteristic (ROC) curve for in-hospital mortality was 3.21 (sensitivity: 81.13%; specificity: 84.37%; area under the ROC curve [AUC]: 0.879, 95% confidence interval [CI]: 0.827–0.930, $p < 0.001$). A logistic regression analysis was performed based on these cut-off values, and the multivariate logistic regression analysis revealed that the HALP score (odds ratio: 0.24, 95% CI: 0.17–0.96) was an independent indicator of mortality.

Conclusion: Our findings showed that the HALP score, which comprises four hematological parameters, can be a valuable biomarker that can be used to predict in-hospital mortality.

Address: Assoc. Prof. Ekrem Taha Sert, MD, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Adana Yolu Üzeri E-90 Karayolu 7. Km Merkez, Aksaray, Turkey, e-mail: tahaekrem@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.099

Introduction

Pulmonary embolism (PE) is a disease characterized by increased mortality and morbidity, usually resulting from deep vein thrombosis in the lower extremities.¹ While APE progresses with mortality in 25–30% of cases if left untreated, this rate decreases to 2–8% among treated patients.² Therefore it is necessary to identify the patient group at risk. The risk assessment of APE and the detection of prognostic markers are very important for the closer follow-up of high-risk patients. Current guidelines recommend using the pulmonary embolism severity index (PESI) to predict prognosis in patients with APE.³ In addition, it is recommended to perform more detailed risk grading by evaluating the echocardiographic findings of certain biomarkers, such as right ventricular (RV) overload, B-type natriuretic peptide (BNP), and troponin.³ However, there is still an ongoing search for low-cost, simple, and easily accessible markers to be used together with the recommended risk scores for the prediction of the APE prognosis.

Previous studies have reported that markers of inflammation (such as platelet-to-lymphocyte ratio [PLR], systemic immune inflammation index [SII], and neutrophil-to-lymphocyte ratio [NLR]) are associated with in-hospital and short-term mortality in patients with APE.^{4–7} It has also been suggested that low levels of albumin, which is a negative acute phase reactant, may be a marker of inflammation and indicate an increased risk factor for venous thromboembolism.⁸ In recent years, the HALP score, calculated as hemoglobin $\times$ albumin $\times$ lymphocytes / platelets, has been defined as a new biomarker of systemic inflammation.^{9,10} In the literature, it has been reported that the HALP score can be used as a prognostic biomarker in various neoplasms.^{11,12} Considering that venous thromboembolism resulting in APE causes a series of inflammatory reactions in the pulmonary artery wall,³ the HALP score is also likely to be a prognostic factor for APE. Therefore, we aimed to evaluate the power of the HALP score to predict in-hospital mortality in patients with APE.

Material and methods

Study design and patient selection

In this study, patients who applied to our hospital's emergency department (ED) between January 1, 2019 and January 31, 2023 and received codes for pulmonary embolism (I26, I26.0, I26.9) according to the International Classification of Diseases-10 code system were retrospectively screened from the hospital's electronic database. Among these patients, patients aged ≥ 18 years and diagnosed with APE on computed tomography pulmonary angiography (CTPA) were included in the study. Ethical approval for this study was received from Aksaray University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee dated 27.04.2023 with an approval number 2023/08-03.

Patients with missing data, those whose CTPA images were without report, those with a history of hematological disease, inflammatory disease, trauma, empirical antibiotic use, active infection, and chronic renal or hepatic

diseases, and those receiving immunosuppressive or anti-coagulant therapy were excluded from the study.

Data collection and outcomes

Data on the clinical and demographic characteristics of the patients, physical examination findings, routine laboratory parameters, D-dimer, cardiac troponin I, and radiological imaging reports were obtained by reviewing the electronic medical records of the patients. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet values were recorded from the first blood sample measured after the patients were admitted to the ED. HALP score was calculated as follows: hemoglobin $\times$ albumin $\times$ lymphocytes / platelets. In addition, the simplified PESI (sPESI) was calculated for all patients using heart rate, chronic cardiopulmonary disease, history of cancer, age, systolic blood pressure and O₂ saturation parameters. CTPA was performed using a 128-slice computed tomography device (U.S.A., GE Revolution EVO). Right ventricular systolic dysfunction (RVD) was recorded from echocardiography data. The evaluated primary outcome was in-hospital mortality.

Data analysis

Statistical analysis was undertaken using the SPSS 22.0 program (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Frequency and percentage were used to evaluate categorical data. Chi-square test was used for the relationship between categorical variables. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the distribution of numerical variables. Data that did not show a normal distribution were compared using the Mann Whitney-U test and presented as median (25th–75th percentile) values. The Student's t-test was used if the data distribution showed a normal distribution, and these data were presented as mean $\pm$ standard deviation. A correlation analysis was carried out to identify the linear relationship between sPESI and the investigated variables. In the correlation analysis, Pearson's correlation test was used for continuous variables and the Spearman correlation test for categorical variables. A receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to identify the power of HALP to predict in-hospital mortality in APE. Optimal sensitivity, specificity, and cut-off values were determined. The determined cut-off values were used in a logistic regression analysis to predict in-hospital mortality. A univariate logistic regression analysis was undertaken to identify the relationship between in-hospital mortality after APE and possible confounding factors. Variables with a *p* value of <0.05 in this analysis were included in a multivariate logistic regression analysis. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) values were also determined.

Results

The mean age of the 277 patients included in the study was 63.9 ± 8.7 years, and 175 (63.2%) were male. In-hospital mortality occurred in 53 patients (19.1%). The mean HALP score was 4.75 ± 1.50 in the survivor group and 2.57 ± 1.09 in the mortality group. The HALP score of the patients who died was significantly lower than of those who survived ($p < 0.001$). Demographic data, laboratory

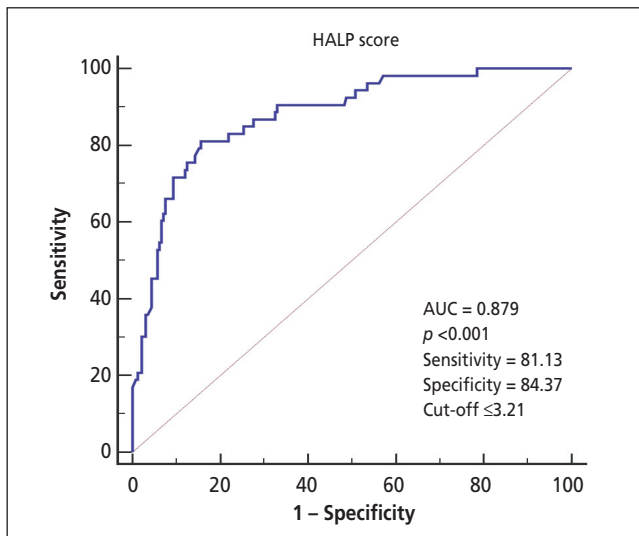


Fig. 1 – ROC curve analysis of the relationship between HALP level and in-hospital mortality.

results, and clinical outcomes of the patients are shown in **Table 1**. A statistically significant difference was found between the groups in terms of age, systolic blood pressure, hemoglobin, neutrophil count, lymphocyte count, albumin, lactate, RVD, and the sPESI score ($p < 0.05$). The linear correlation between the HALP score and other variables is summarized in **Table 2**. In the correlation test, a significant negative correlation was detected between the HALP score and the sPESI score ($r = 0.532$, $p < 0.001$).

Using the ROC curve, the cut-off value of HALP for the prediction of in-hospital mortality was determined to be 3.21 (sensitivity: 81.13%; specificity: 84.37%; area under the curve [AUC]: 0.879; 95% CI: 0.827–0.930; **Fig. 1**). The cut-off values of SII and NLR were found to be 1089.2 (sensitivity: 77.65%; specificity: 79.08%; AUC: 0.809) and 3.46 (sensitivity: 74.02%; specificity: 69.11%; AUC: 0.781), respectively. A logistic regression analysis was performed based on these cut-off values. According to the multivariate logistic regression analysis, RVD (OR: 1.87, 95% CI: 1.44–3.73), sPESI (OR: 1.83, 95% CI: 1.21–3.10), SII index

Table 1 – Comparison of clinical characteristics between the groups

Variables	Mortality (n = 53)	Survivor (n = 224)	p-value
Age (years)	71.3±6.8	62.1±8.2	0.034
Gender, male	34 (64.2%)	141 (62.9%)	0.870
Heart rate (bpm)	115±19	109±21	0.081
Systolic blood pressure (mmHg)	97±13	114±12	0.002
Diastolic blood pressure (mmHg)	64±9	70±7	0.054
Pulse oximetry (SpO ₂ , %)	87 (83–91)	89 (85–92)	0.066
Hypertension	23 (43.4%)	103 (46.0%)	0.734
Diabetes	16 (30.2%)	78 (34.8%)	0.522
Coronary artery disease	7 (13.2%)	15 (6.7%)	0.115
COPD	18 (34.0%)	70 (31.3%)	0.703
Heart failure	14 (26.4%)	62 (27.7%)	0.853
Malignancy	1 (1.9%)	0 (0%)	0.191
DVT	20 (37.7%)	81 (36.2%)	0.830
White blood cell, × 10 ⁹ /L	9.18±2.54	8.60±3.09	0.205
Hemoglobin, g/dL	11.5 (10.3–12.9)	13.2 (12.3–13.9)	<0.001
Neutrophils, × 10 ⁹ /L	8.04±2.25	6.35±1.70	<0.001
Lymphocytes, × 10 ⁹ /L	1.55±0.56	2.34±0.62	<0.001
Platelet count, × 10 ⁹ /L	233 (202–259)	239 (216–268)	0.053
Glucose, mg/dL	149±47	138±46	0.113
Creatinine, mg/dL	1.04±0.23	0.99±0.21	0.138
Albumin, g/L	31.0 (28.5–36.0)	37.5 (33.0–41.7)	<0.001
D-dimer, ng/mL	1145±842	987±742	0.385
Cardiac troponin, ng/mL	10.5±3.1	8.7±2.4	0.046
Lactate, mmol/L	5.1±1.9	3.5±0.8	0.008
sPESI score	2 (1.5–3)	1 (1–2)	<0.001
RVD	26 (49.1%)	59 (26.3%)	0.001
NLR	5.84±2.62	2.97±1.34	<0.001
SII index	1421±656	829±547	<0.001
HALP score	2.57±1.09	4.75±1.50	<0.001

Data are expressed as mean ± standard deviation (SD), median (25th–75th quartile) and percentiles or n (%). COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DVT – deep vein thrombosis; HALP – hemoglobin × albumin × lymphocytes / platelets; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; PA – pulmonary artery; RVD – right ventricular systolic dysfunction; SII – systemic immune-inflammation index; sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index.

Table 2 – Correlations between the HALP score and parameters associated with in-hospital mortality in acute pulmonary embolism

Variables	HALP score	
	r	p
sPESI score	–0.532	<0.001
RVD	–0.445	0.003
Hemoglobin	0.401	0.017
Lactate	–0.237	0.134
Albumin	0.458	0.006
SII index	–0.236	0.064
NLR	–0.191	0.218

HALP – hemoglobin × albumin × lymphocytes / platelets; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; RVD – right ventricular systolic dysfunction; SII – systemic immune inflammation index; sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index.

first study to examine the HALP score as a predictor of in-hospital mortality in APE. The results obtained showed a relationship between the HALP score and in-hospital mortality. The HALP score was found to be an independent predictor of in-hospital mortality in patients with APE. In addition, this score was significantly correlated with sPESI.

The localization of thrombi in the pulmonary vascular bed causes a series of inflammatory reactions that increase the release of inflammatory mediators responsible for the development and increase of systemic inflammation.³ Inflammation that develops secondary to thrombus causes endothelial damage, promotes the release of procoagulant factors, and suppresses anticoagulant and fibrinolytic activity.¹⁷ As a result of the acute inflammatory response, platelets are activated, and neutrophil count increases.¹⁸ It has been shown that lymphocytes decrease with the increase in cortisol levels in acute stress condi-

Table 3 – Multivariate regression results of in-hospital mortality for acute pulmonary embolism

Variables	Univariate logistic regression		Multivariate logistic regression	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age (per 1 year)	1.54 (1.09–2.94)	0.034	1.31 (0.89–2.41)	0.113
SBP	0.87 (0.26–0.93)	0.002	0.98 (0.34–1.08)	0.249
Lactate	1.46 (1.19–2.12)	0.008	1.21 (0.94–1.78)	0.073
Cardiac troponin	1.13 (1.04–2.64)	0.046	1.07 (0.89–3.16)	0.376
RVD	2.01 (1.24–4.09)	0.001	1.87 (1.44–3.73)	0.015
sPESI score	1.92 (1.45–3.87)	<0.001	1.83 (1.21–3.10)	<0.001
NLR cut-off	1.14 (1.06–1.18)	<0.001	1.01 (0.55–1.16)	0.473
SII index cut-off	1.49 (1.25–2.94)	<0.001	1.23 (1.09–2.33)	0.003
HALP score cut-off	0.43 (0.22–0.98)	<0.001	0.24 (0.17–0.96)	<0.001

CI – confidence interval; HALP – hemoglobin × albumin × lymphocytes / platelets; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; OR – odds ratio; RVD – right ventricular systolic dysfunction; SII – systemic immune-inflammation index; SBP – systolic blood pressure; sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index.

(OR: 1.23, 95% CI: 1.09–2.33), and the HALP score (OR: 0.24, 95% CI: 0.17–0.96) were independent indicators of mortality in patients with APE (Table 3).

Discussion

Appropriate treatment of APE after an accurate risk assessment can be life-saving, while inappropriate thrombolytic treatment may cause life-threatening major bleeding, such as intracranial hemorrhage.¹³ Clinical scores, such as PESI, are used in the assessment of the severity and prognosis of APE. However, previous studies have reported low positive predictive values for these tests.^{14,15} Therefore it has been shown that the use of these risk models together with laboratory examination and imaging findings in the prediction of prognosis increases the effectiveness of these clinical scoring systems.^{15,16} The current study aimed to investigate whether a simple and easily calculated parameter, such as the HALP score, could be used to predict mortality in APE. To the best of our knowledge, this is the

tions, such as APE.¹⁹ These hormonal and hematological parameters detected in the serum during this process can be used to predict prognosis. Recently, it has been shown that systemic inflammation resulting from APE can be determined using a ratio, such as NLR and PLR, and this can also help predict mortality in patients with APE.^{4,5,7} Wang et al. showed that NLR and PLR were associated with in-hospital and 30-day mortality in APE.²⁰ In another study, the authors found that low hemoglobin and lymphocyte values were parameters associated with mortality.⁴ Other studies in the literature have also reported low blood hemoglobin values increase mortality in APE.^{21,22} In a retrospective study of 14,276 patients with APE, Donzé et al. found that 38.7% of the patients had anemia. In the same study, the rate of 30-day mortality was determined to be 13.7% in patients with anemia and 6.3% in those without anemia. Anemia was reported to be independently associated with increased short-term mortality.²¹ In anemic patients, low hemoglobin values are associated with low blood viscosity, which may increase their tendency to develop thrombosis with endothelial dysfunction and

accompanying platelet activation.²³ These findings suggest that inflammation has a significant contribution to the pathology of APE and plays or may play an important role in predicting its prognosis. In the current study, we found that the HALP score, which comprises four hematological parameters, is a valuable biomarker that can be used to predict in-hospital mortality in APE.

Serum albumin is the most abundant circulating protein and is a negative acute phase protein that decreases in response to inflammation. At physiological concentrations, it exerts an anti-inflammatory effect by inhibiting adhesion molecules in endothelial cells.²⁴ Several theories have been proposed to explain the association between decreased albumin and increased thrombotic risks. Albumin has been found to have anticoagulant properties by inhibiting platelet aggregation and fibrin polymerization.²⁵ In addition, albumin shows a heparin-like effect by increasing the effect of antithrombin III.²⁵ Previous studies have reported that low serum albumin levels increase the risk of venous thromboembolism.^{25,26} In a study investigating the relationship between the serum albumin level and the severity of APE, lower albumin levels were detected in cases with massive APE than in those with non-massive APE, and each 1 g/dL decrease in the albumin level increased the probability of a massive APE by 75%.⁸ In another study, the acute and short-term mortality rates of patients with hypoalbuminemia (<3.5 g/dL) who were hospitalized with the diagnosis of APE were found to be 2.5 times higher than those with APE who had normal serum albumin levels.²⁷ In recent years, the prognostic role of the HALP score, which is a new composite index calculated using hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet counts, has been investigated in some malignant diseases, and it has been reported to be related to the survival of patients.^{9,10} The above-mentioned findings indicate that the HALP score, which is the combination of four hematological parameters, may play an important role in predicting the prognosis of APE.

Limitations

This study has some limitations. Firstly, it has a small sample size. Secondly, it was a retrospective single center study. Thirdly, the HALP score was calculated using the blood parameters measured at the time of the patients' first presentation to the ED, and changes in these parameters over time were not evaluated, although they may be altered during the course of the disease. Fourth, diagnostic evaluations were not performed to identify the causes of anemia and hypoalbuminemia. Depending on the underlying disease, there may be other confounding variables that affect hemoglobin and albumin levels, which may have affected our findings. Finally, we examined in-hospital mortality, but we were not able to conduct a long-term follow-up of patients after their discharge from the hospital.

Conclusions

We found that the HALP score in APE was significantly lower in the mortality group compared to the survivor

group. Our results showed that the HALP score was an independent predictor of mortality in APE. We consider that the HALP score can be a simple, easily calculated, and promising parameter that can be used in risk prediction for patients with APE. Large-scale, prospective, and randomized studies are needed to obtain clearer results on this subject and elucidate the pathophysiology of APE.

Author contributions

E. T. S. and H. M., M. Ö. G. researched literature and conceived the study. E. T. S. was involved in protocol development, gaining ethical approval, patient recruitment, and data analysis. E. T. S., K. K. wrote the first draft of the manuscript. All the authors reviewed and edited the manuscript and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

The authors thank all the participants in this study.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Funding

The authors declared that this study has received no financial support.

Ethical statement

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee. This study protocol was approved by Clinical Research Ethical Committee of Aksaray University Faculty of Medicine with a protocol number of 2023/08-03 and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practices.

Consent for publication

All authors have read and approved the final version of this manuscript and have consented for publication.

References

1. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, et al. Venous thrombosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15006.
2. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, et al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Derg* 2009;10:1–47.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
4. Ma Y, Mao Y, He X, et al. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:123.
5. Phan T, Brailovsky Y, Fareed J, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Predict All-Cause Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029619900549.
6. Soykan Sert Z, Bülbül R. Can the Systemic Immune-Inflammation Index Be a Useful Marker for the Prediction of a Missed Abortion in the First Trimester of Pregnancy? *Dubai Med J* 2023;6:14–19.

7. Ösken A, Çam N. The predictive value of systemic immune inflammation index on long-term outcomes among acute pulmonary embolism patients. *J Health Sci Med / JHSM* 2021;4:557–563.
8. Omar HR, Mirsaeidi M, Rashad R, et al. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:26.
9. Xu SS, Li S, Xu HX, et al. Haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet predicts postoperative survival in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2020;26:828–838.
10. Shen XB, Zhang YX, Wang W, Pan YY. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score in Patients with Small Cell Lung Cancer Before First-Line Treatment with Etoposide and Progression-Free Survival. *Med Sci Monit* 2019;25:5630–5639.
11. Cong L, Hu L. The value of the combination of hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in predicting platinum-based chemoradiotherapy response in male patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol* 2017;46:75–79.
12. Peng D, Zhang CJ, Gong YQ, et al. Prognostic significance of HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet) in patients with bladder cancer after radical cystectomy. *Sci Rep* 2018;8:794.
13. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276–2315.
14. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res* 2012;13:111.
15. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, et al. Cardiac troponin testing and the simplified pulmonary embolism severity index. The Swiss Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106:978–984.
16. Singanayagam A, Scally C, Al-Khairalla MZ, et al. Are biomarkers additive to pulmonary embolism severity index for severity assessment in normotensive patients with acute pulmonary embolism? *QJM* 2011;104:125–131.
17. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des* 2012;18:1478–1493.
18. Jo JY, Lee MY, Lee JW, et al. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients. *BMC Pulm Med* 2013;13:74.
19. Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. *Front Immunol* 2019;9:3143.
20. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol* 2018;37:4–11.
21. Donzé J, Labarère J, Méan M, et al. Prognostic importance of anaemia in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2011;106:289–295.
22. Chow W, Wong C, Lau JK, et al. Impact of persistent anaemia on mortality in patients hospitalised with acute pulmonary embolism: an Australian retrospective observational study. *BMJ Open* 2019;9:e027112.
23. Irace C, Scarinci F, Scorgia V, et al. Association among low whole blood viscosity, haematocrit, haemoglobin and diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2011;95:94–98.
24. Tanık VO, Çınar T, Karabağ Y, et al. The prognostic value of the serum albumin level for long-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J* 2020;14:578–585.
25. Chi G, Gibson CM, Liu Y, et al. Inverse relationship of serum albumin to the risk of venous thromboembolism among acutely ill hospitalized patients: Analysis from the APEX trial. *Am J Hematol* 2019;94:21–28.
26. Folsom AR, Lutse, PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2010;104:100–104.
27. Hoskin S, Chow V, Kritharides L, Ng ACC. Incidence and Impact of Hypoalbuminaemia on Outcomes Following Acute Pulmonary Embolism. *Heart Lung Circ* 2020;29:280–287.

Cancer Diagnosis in Hypertensive Heart Disease Population: A Cross Sectional Study in Soetomo General Hospital

Meity Ardiana^a, Wynne Widiarti^b, Chaq El Chaq Z. Multazam^c,
Hanif Ardiansyah Sulistya^b

^a Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Universitas Airlangga Hospital, Surabaya, Indonesia

^b Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

^c National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 9. 12. 2023

Accepted: 6. 1. 2024

Available online: 29. 5. 2024

Klíčová slova:

Hypertenze

Hypertenzní nemoc srdce

Nádorové onemocnění

SOUHRN

Hypertenze jako globální zdravotnický problém stále není dostatečně léčena; výsledkem jsou změny ve struktuře a funkci srdce, které jsou spojeny s hypertenzní nemocí srdce (hypertensive heart disease, HHD). Přitom se při nádorovém onemocnění s charakteristickou abnormální proliferací buněk začínají buňky chovat jinak a jinak odpovídat na léčebné strategie. Přes značné úsilí zůstávají některé druhy nádorů nevyléčitelné, což znamená, že kardiovaskulární onemocnění a nádorové onemocnění představují celosvětově hlavní příčiny úmrtí na nepřenositelná onemocnění. Ve snaze získat další informace o této shodě jsme provedli průřezovou studii incidence nádorových onemocnění u pacientů s HHD léčených ve všeobecné nemocnici dr. Soetoma. Průměrný věk hodnocené populace byl 58,1 roku a průměrná hodnota BMI 25,9. Nalezli jsme statisticky významnou spojitost mezi pohlavím a dobou od stanovení diagnózy hypertenze na jedné straně a přítomností nádorového onemocnění u populace s HHD na straně druhé. Získané údaje konkrétně ukazují, že u žen s HHD existuje vyšší pravděpodobnost vzniku některých typů karcinomů, zvláště prsu a gynekologických. Další typy nádorů byly nalezeny v prostatě, krvi a v lymfatickém systému, hlavě a krku, v plicích, štítné žláze a v ledvinách. Analýza nicméně neprokázala spojitost mezi dobou od stanovení diagnózy hypertenze a prevalencí nádorového onemocnění. Za zmínku stojí zvláště zjištění starších studií, že korelace mezi nádorovým onemocněním a hypertenzí nesouvisí s užíváním antihypertenziv, protože stejné riziko lze pozorovat i u neléčených pacientů. Několik rizikových faktorů společných pro hypertenzi a nádorové onemocnění ukazuje na překryv základních molekulárních patofyziologických mechanismů obou onemocnění. Budoucí, lépe navržené studie se musejí zaměřit na další společné faktory hypertenze a nádorových onemocnění u větších souborů pacientů.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Hypertension as a global concern remains inadequately controlled, ultimately leading to cardiac structural and functional changes associated with hypertensive heart disease (HHD). Simultaneously, cancer, characterized with abnormal cell proliferation, exhibits diverse behaviours and responses to treatment strategies. Despite extensive efforts, certain type of cancers remains incurable, making both cardiovascular diseases and cancer the leading causes of non-communicable disease mortality in the world. To investigate this association, we conducted a cross-sectional study, reporting the incidence of cancer in the HHD population at Soetomo General Hospital. The population is characterized by a mean age of 58.1 years and a mean BMI of 25.9. We found a significant association between sex and the duration of hypertension and the presence of cancer in the HHD population. Specifically, the data indicate that females with HHD have a higher likelihood of having certain cancer types particularly breast and gynaecologic cancers. Additional types of cancer included prostate, blood & lymphatic system, head & neck, lung, thyroid, and renal cancers. Unfortunately, the analysis failed to demonstrate the association between duration of hypertension and the presence of cancer. Notably, previous studies revealed that the correlation between cancer and hypertension is not linked to the administration of antihypertensive medications, as the risk is also observed in untreated patients. Several shared risk factors between hypertension and cancer imply the existence of overlap in molecular pathophysiological mechanisms underlying both conditions. Future studies shall be conducted to explore further regarding the association of hypertension and cancer incidence with larger population and better-designed research.

Keywords:

Cancer

Hypertension

Hypertensive heart disease

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

DOI: 10.33678/cor.2024.003

Introduction

Currently, the global prevalence of hypertension reaches 26.4% of the population, which accounts for 1.1 billion people. Unfortunately, only one in five people manages to adequately control their blood pressure. Prolonged hypertension eventually leads to cardiac structure and function changes that lead to heart failure.¹ Hypertensive heart disease (HHD) is a condition secondary to hypertension, that alters the cardiac structure and function.^{2,3} It was caused by the chronic elevation of blood pressure. In order to compensate for pressure overload, the main feature of HHD is left ventricular hypertrophy (LVH). The pathophysiology of HHD involved abnormal growth of cardiomyocytes, increased collagen production, and mechanical stress-induced neurohormonal agent production.⁴ Whereas cancer is an abnormal proliferation of any kind of cell in the body, it can be diverse in its behaviour and response to treatment strategies.⁵ Solid cancerous growth often develops from epithelial lining cells of various organs, including gastrointestinal tract, genitourinary tract, and the reproductive tract. Although there have been extensive medical and public health initiatives to develop numerous treatment strategies, the majority cancers still remain incurable and result in the premature death of millions of people annually.⁶

Unfortunately, both cardiovascular diseases and cancer are the leading mortality causes of non-communicable disease in the world.⁷ As the occurrence of both conditions continues to rise, there is an expanding demographic that is at risk of experiencing these conditions simultaneously.⁸ This condition may be confounded by similar risk factors such as age, physical inactivity, metabolic syndrome, tobacco use, alcohol consumption or just merely closer medical surveillance. In 1975, Dyer et al. initiated a prospective study to explore the potential association between hypertension and cancer, and this connection has since been a subject of ongoing discussion, with numerous cohort studies consistently reaffirming similar findings.^{9,10} Potential mechanisms include increased production of inositol triphosphate and increased levels of cytosolic calcium.¹¹ Two main hypotheses have been proposed to clarify this connection. First, antihypertensive medications were initially suspected of contributing to cancer by promoting carcinogenesis, enhancing other cancer-inducing factors, or hindering the body's defence mechanism. Alternatively, blood pressure regulation is also assumed to be related to cancer development, irrespective of hypertension treatment. It is also plausible that cancer itself could lead to hypertension.¹² Therefore, we aim to explore the association between hypertension and cancer through conducting a cross-sectional study to report the incidence of cancer at the HHD population in Soetomo General Hospital.

Methods

Research design

This retrospective cross-sectional study used secondary data from the medical records in the outpatient unit of Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia. We par-

ticularly used outpatients in the Department of Cardiology and Vascular Medicine. This study included all patients who were diagnosed with hypertensive heart disease (HHD) based on ICD 10. Then, we traced the collected data based on their visit to the outpatient unit. Thus, this study collected 90 samples.

From the medical records, we gathered several data including age, sex, body mean index (BMI), duration of hypertension, blood pressure, comorbidity factors, and a type of cancer. Comorbidity factors include coronary artery disease (CAD), diabetes mellitus, peripheral artery disease (PAD), stroke, and chronic kidney disease (CKD). We also sorted out the comorbidity factors with the ICD 10 diagnosis code. The subjectivity of writing the medical records would not affect our data since it did not involve any physical examinations or input from the attending physician. Therefore, all the data utilized in this research is considered reliable. In terms of validity, this study also deliberately left out incomplete medical records.

Data analysis

Statistical analysis was performed to determine the association between cancer and HHD, with IBM SPSS Statistics 26.0. The statistical significance level was set at 0.05. Continuous variables, presented as mean $\pm$ SD, were evaluated for normal distribution and compared using the chi square test, as appropriate.

Results

After gathering samples, we summarize the patients' characteristics in **Table 1**. We found that the mean age of our samples is 58.1 years. 57.1% of the samples that were included are female ($n = 52$). The mean BMI of our samples is 25.9 which can be categorized as overweight. Moreover, we categorized the duration of hypertension into <5 years and ≥ 5 years. Most patients were diagnosed with hypertension for less than 5 years ($n = 61$; 67.0%). The mean systolic and diastolic blood pressure of our samples are 141.5 and 81.2 mmHg, respectively. These values are categorized above the normal value.

The comorbidity factors of our samples showed that most patients had CAD and diabetes mellitus ($n = 30$; 33.0%), that was followed by stroke ($n = 6$; 6.6%), CKD ($n = 4$; 4.4%), and PAD ($n = 3$; 3.3%). We also classify the cancer based on the affected organ. Our samples showed that most patients had breast and gynaecologic cancer ($n = 10$; 28.6%), followed by prostate ($n = 5$; 14.3%), blood & lymphatic system ($n = 5$; 14.3%), head & neck ($n = 2$; 5.7%), lung ($n = 1$; 2.9%); thyroid ($n = 1$; 2.9%); and renal ($n = 1$; 2.9%).

We analyze the association between sex and duration of hypertension and the presence of cancer in the HHD population. The chi-square analysis suggests that there is a statistically significant association between sex and the presence of cancer in our sample, the HHD population. Specifically, the data indicate that females with HHD have a higher likelihood of having cancer compared to their male counterparts.

Table 1 – Baseline characteristics

No.	Description	n (%) or mean $\pm$ SD
1	Age (Years)	58.1 $\pm$ 12.0
2	Sex	
	Male	38 (41.8%)
	Female	52 (57.1%)
3	BMI	25.9 $\pm$ 5.2
4	Duration of hypertension	
	<5 years	61 (67.0%)
	$\geq$ 5 years	29 (31.9%)
5	Systolic blood pressure	141.5 $\pm$ 23.2
6	Diastolic blood pressure	81.2 $\pm$ 15.2
	Heart failure sign & symptoms	
7	Comorbidity factors	
	Coronary artery disease (CAD)	30 (33.0%)
	Diabetes mellitus	30 (33.0%)
	Stroke	6 (6.6%)
	Chronic kidney disease (CKD)	4 (4.4%)
	Peripheral artery disease (PAD)	3 (3.3%)
8	Classification of cancer	
	Breast	10 (28.6%)
	Gynaecologic	10 (28.6%)
	Prostate	5 (14.3%)
	Blood and lymphatic system	5 (14.3%)
	Head and neck	2 (5.7%)
	Lung	1 (2.9%)
	Thyroid	1 (2.9%)
	Renal	1 (2.9%)

Unfortunately, the chi-square analysis failed to demonstrate the association between duration of hypertension and the presence of cancer in HHD population. Details regarding analyzed data are presented in **Tables 2** and **3**.

Discussion

In this study, we included a population with a mean age of 58.1 years, with a majority of 57.1% being female (n = 52). The mean BMI of the population is 25.9. The most prevalent comorbidities are CAD and diabetes mellitus, affecting 33.0% of the population (n = 30). Statistical analysis revealed a significant association between sex and the prevalence of cancer in the hypertensive population. Unfortunately, no statistically significant association was observed between the duration of hypertension and cancer prevalence.

Coincidence of cancer and hypertension

Previous research has established a bidirectional relationship between hypertension and cancer.¹³ The relationship between hypertension and cancer was first discovered in a prospective study in 1975 by Dyer et al. There exists

Table 2 – Sex and cancer

Cancer	Sex		p-value
	Male	Female	
(–)	31 (34.4%)	24 (26.7%)	0.000662*
(+)	7 (7.8%)	28 (31.1%)	
Total	38 (42.2%)	52 (57.8%)	

*p < 0.05 significantly

Table 3 – Duration of hypertension and cancer

Duration of hypertension	Without cancer	With cancer	p-value
<5 years	36	25	0.554382
$\geq$ 5 years	19	10	
Total	55	35	

a positive correlation between the presence of cancer and the likelihood of developing hypertension.¹⁴ Hypertension has been linked to an elevated risk of developing certain types of cancer, with a higher cancer-related mortality.¹⁰ Hence indicating that the association between these two phenomena is not merely coincidence.¹⁴

Cancer and hypertension shared risk factors

Various mechanisms could potentially elaborate on the association between hypertension and cancer. It is important to note that hypertension and cancer share similar risk factors. Several hypertensive risk factors, such as advanced age, smoking, obesity, and a sedentary lifestyle, have been identified as contributors to the development of cancer incidence, mortality, and morbidity.^{10,15–17} Additionally, obesity has been identified as a notable predictor of endometrial, renal, and liver cancer in women.⁹ Moreover, it has been found that anticancer medications have the potential to elevate blood pressure levels.¹⁶ Nevertheless, it is important to note that antihypertensive therapy does not appear to be associated with an increased risk of cancer development. It is supported by the similar risk levels between hypertensive individuals who are treated and untreated.¹² However, other studies have observed statistically that antihypertensive therapy is a predictor of the development of kidney and pancreatic cancer in women, whereas no such association has been found in males.⁹

Several shared risk factors between hypertension and cancer imply the existence of overlap in molecular pathophysiological mechanisms underlying both conditions. Chronic inflammation is suggested to be potential basis for both diseases, given its association with underlying risk factors such as obesity, diabetes mellitus, smoking, and others.¹⁸ Oxidative stress also appears to be the pathogenesis associated with hypertension and cancer.¹³ The exact mechanisms have not been clear. Animal model studies have demonstrated that there appears to be dysregulation of apoptosis linked to hypertension. Furthermore, hypertensive individuals also showed elevated levels of angiotensin II, leading to the stimulation of

vascular endothelial growth factor (VEGF) production, which consequently initiates the angiogenesis process in patients with cancer.¹⁸

Cancer classification in hypertensive population

There are certain types of cancers that are suggested to be related to hypertension. The North Korean hypertension registry documented a higher incidence of kidney, pancreatic, and endometrial cancer among hypertensive patients. Conversely, there has been a decline in the prevalence of lung cancer.⁹ A meta-analysis also identified a significant link between hypertension and renal, colorectal, and breast cancer.¹⁹ In this study, the most prevalent types of cancer are breast and gynaecologic cancers, that are accountable for 28.6% of the population ($n = 10$). Other type of cancers that were found in this study are prostate cancer, blood & lymphatic system cancer, head & neck cancer, lung cancer, thyroid cancer, and renal cancer.

In terms of sex comparison, multiple research projects have identified a positive correlation between hypertension and cancer among male patients. However, certain studies have also demonstrated a similar association among female patients.^{10,20} The presence of hypertension in males has been found to be correlated with an increasing susceptibility to prostate cancer, whereas hypertension in females has been linked to an elevated risk of developing endometrial and breast cancer.²¹ However, the association between hypertension and prostate cancer remains considerably debatable. According to a registry study conducted in Sweden, there is evidence suggesting that hypertension may actually decrease the risk of developing prostate cancer. However, the underlying mechanism remains unclear.²⁰ Nevertheless, previous studies revealed a significant elevation in the likelihood of developing prostate cancer among individuals diagnosed with hypertension.²²

Among women, there is a well-known correlation between hypertension, along with other metabolic disorders, and the risk of developing breast cancer. The presence of hypertension is associated with an estimated increase in the risk of breast cancer, ranging from 14% to 23%. The correlation is not associated with the administration of antihypertensive medications, as the risk is also observed in non-treated patients.²³ In the context of urogenital cancer, a recent population-based study conducted in Taiwan has revealed a notable increase in the likelihood of uterine and kidney cancer occurrence among those with hypertension, as compared to normotensive patients. It also revealed that the aforementioned risk was more prominent among hypertensive individuals with a younger age and longer follow-up duration.²⁴

Strengths and limitation

The strengths of the present study are providing valuable descriptive data about the characteristics of the population with hypertension and cancer, including comorbidities and risk factors. There are also limitations to this work. Detection bias may play a crucial role because individuals with hypertension are under closer medical surveillance,

which leads to earlier detection of cancer compared to other untreated patients. Future studies shall be conducted to explore further regarding the association of hypertension and cancer incidence with larger population and better-designed research.

Conclusion

After conducting a cross-sectional study at Soetomo General Hospital, we found that the patients' characterized with mean age of 58.1 years and mean BMI of 25.9, which can be categorized as overweight. Moreover, the mean systolic and diastolic blood pressure of our samples is 141.5 and 81.2 mmHg, respectively. These values are categorized above the normal value. We found a significant association between sex and duration of hypertension and the presence of cancer in the HHD population. Specifically, the data indicate that females with HHD have a higher likelihood of having certain cancer types, particularly breast and gynaecologic cancers. Additional types of cancer included prostate, blood & lymphatic system, head & neck, lung, thyroid, and renal cancers.

Authors' contributions

We confirmed that we have contributed significantly to this study. All listed authors have reviewed and approved the final version of the manuscript, also agreed to the submission. Conceptualization & drafting, MA, WW, and ZZ; data collection and analysis ZZ, WW and HA; manuscript writing MA, WW, ZZ, HA; evaluation MA, WW, ZZ, and HA; supervision & editing MA and ZZ.

Conflict of interests

The authors declare no competing interests.

Funding

We disclose any potential conflicts of interest, financial or otherwise, that might be perceived as influencing the content of this study.

Ethics approval and consent to participate

This research received an approval from Soetomo General Hospital. The research protocol was submitted to the committee, and all ethical considerations, potential risks, and protection of participants' rights were thoroughly evaluated.

Availability of data and material

We agree to make the relevant data and materials of the case report available to the journal and readers, upon reasonable request, to ensure transparency and reproducibility.

References

1. Moreno MU, González A, López B, et al. Hypertensive Heart Disease. *Encycl Cardiovasc Res Med* 2023;1-4:517-526.
2. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4:18014.
3. Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:1-10.

4. Magyar K, Gal R, Riba A, et al. From hypertension to heart failure 2015;5:85–92.
5. Cooper GM. The Development and Causes of Cancer. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
6. Harris RE. Global Epidemiology of Cancer. Google Books. 2021. Available from: https://books.google.co.id/books?hl=en&lr=&id=3lbUCQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=worldwide+epidemiology+of+cancer&ots=1lJsaK-7Wy&sig=TAB8HQugfRnVTFGm8TpAtlCf0hk&redir_esc=y#v=onepage&q=worldwide+epidemiology+of+cancer&f=false
7. ReFaey K, Tripathi S, Grewal SS, et al. Cancer Mortality Rates Increasing vs Cardiovascular Disease Mortality Decreasing in the World: Future Implications. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2021;5:645.
8. Vincent L, Leedy D, Masri SC, Cheng RK. Cardiovascular Disease and Cancer: Is There Increasing Overlap? *Curr Oncol Rep* 2019;21:1–13.
9. Lindgren AM, Nissinen AM, Tuomilehto JO, Pukkala E. Cancer pattern among hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hum Hypertens* 2005;19:373–379.
10. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. *Cardio-Oncology* 2021;7:1–13.
11. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med* 2002;112:479–486.
12. Harding JL, Sooriyakumaran M, Anstey KJ, et al. Hypertension, antihypertensive treatment and cancer incidence and mortality: A pooled collaborative analysis of 12 Australian and New Zealand cohorts. *J Hypertens* 2016;34:149–155.
13. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, et al. Cancer Therapy-Related Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2023;80:E46–E57.
14. Hamet P. Cancer and Hypertension. *Hypertension* 1996;28:321–324.
15. Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking – 50 years of progress": a paradigm shift in cancer care. *Cancer* 2014;120:1914–1916.
16. Arem H, Moore SC, Patel A, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959–967.
17. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:36–46.
18. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation* 2016;133:1104–1114.
19. Seretis A, Cividini S, Markozannes G, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Reports* 2019;9:1–12.
20. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the metabolic syndrome and cancer project. *Hypertension* 2012;59:802–810.
21. Tini G, Sarocchi M, Tocci G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol* 2019;281:133–139.
22. Liang Z, Xie B, Li J, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Reports* 2016;6:1–7.
23. Peeters PHM, Van Noord PAH, Hoes AW, et al. Hypertension and breast cancer risk in a 19-year follow-up study (the DOM cohort). Diagnostic investigation into mammarian cancer. *J Hypertens* 2000;18:249–254.
24. Sun LM, Kuo HT, Jeng LB, et al. Hypertension and subsequent genitourinary and gynecologic cancers risk: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e753.

Early-LVT Risk Score – A new Clinical Risk Score for Early Left Ventricular Thrombus Prediction Following Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Joana Laranjeira Correia^{a,*}, Vanda Devesa Neto^{a,b,*}, João Gouveia Fiuza^a,
Luísa Gonçalves^a

^a Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

^b Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

* Both authors contributed equally to this work.

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 12. 2023

Revised: 3. 1. 2024

Accepted: 6. 1. 2024

Available online: 4. 6. 2024

Klíčová slova:

Infarkt myokardu přední stěny

Infarkt myokardu s elevací

úseku ST

Levokomorový trombus

Skóre rizika

SOUHRN

Kontext: Přes veškerý pokrok v léčbě infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) je riziko vzniku trombu v levé komoře (left ventricular thrombus, LVT) i nadále zdrojem značných obav vzhledem k možným embolickým komplikacím. Pro vedení léčebných intervencí a zlepšení klinických výsledků je proto naprosto nezbytné časné vyhledání pacientů s vysokým rizikem vzniku LVT.

Cíl: Cílem této studie bylo vypracovat praktické a v klinické praxi použitelné skóre rizika (Early-LVT Risk Score), které by s použitím snadno dostupných demografických, klinických a echokardiografických parametrů umožnilo předpovídat časný vznik LVT po STEMI přední stěny.

Metody: Byla provedena subanalýza údajů monocentrické randomizované kontrolované studie, které byly získány od pacientů po STEMI přední stěny a s echokardiografickým vyšetřením v prvních sedmi dnech po příhodě. Byly shromážděny demografické, klinické a diagnostické údaje. Pro každého pacienta bylo po identifikaci proměnných významně spojených se vznikem LVT vypočteno nové navržené skóre (s postupně přičítanými body pro každou proměnnou podle poměru šancí). Pro výpočet skóre se používá věk, klinické projevy (klasifikace podle Killipa a Kimballa), infarkt myokardu v anamnéze a nález z echokardiografického vyšetření (apikální aneurysma). Pro posouzení predikční hodnoty skóre byla provedena analýza křivky ROC.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 68 pacientů průměrného věku $66,1 \pm 13,5$ roku; 81 % účastníků představovali muži. Apikální trombus byl nalezen u 19 % hodnocené populace. Vypracované skóre rizika prokázalo jednoznačnou spojitost se vznikem trombu (16 % vs. 3 %; $p < 0,01$; $\chi^2 7,07$). Analýza křivky ROC prokázala spolehlivost skóre v predikci časného vzniku trombu (plocha pod křivkou 0,83; 95% CI 0,71–0,95; $p < 0,01$).

Závěr: Z uvedených údajů lze usuzovat, že skóre rizika časného vzniku levokomorového trombu účinně stratifikuje pacienty podle jejich rizika po STEMI přední stěny a lze jej používat v každodenní praxi při vyhledávání pacientů vyžadujících důkladnější vyšetření.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: Despite advancements in the management of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), the risk of left ventricular thrombus (LVT) remains a significant concern due to its potential for embolic complications. Early identification of patients at high risk for LVT is crucial for guiding therapeutic interventions and improving clinical outcomes.

Aim: This study aimed to develop a practical and clinically applicable risk score (Early-LVT Risk Score) that integrates readily available demographic, clinical, and echocardiographic parameters to predict the likelihood of early LVT formation post anterior STEMI.

Methods: A sub-analysis of a single-center randomized controlled trial was conducted among patients with anterior STEMI and performed echocardiography in the first seven days following the event. Demographic, clinical, and diagnostic data were collected. The newly designed score was calculated for each patient, after identification of the variables significantly associated with LVT formation (points attributed for each variable according to odds ratio). The score incorporates age, clinical presentation (Killip–Kimball classification), history of previous myocardial infarction and echocardiographic findings (apical aneurysm). ROC curve analysis was performed to evaluate the predictive value of the score.

Address: Vanda Devesa Neto, Cardiology Department, Tondela-Viseu Hospital Centre, Av. Dom Duarte, 3504-509 Viseu, Portugal, e-mail: vandadevesaneto@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.004

Keywords:

Anterior myocardial infarction

Left ventricular thrombus

Risk score

ST-elevation myocardial infarction

Results: A total of 68 patients were included in the study; mean age was 66.1 ± 13.5 years, with 81% of patients being male. Apical thrombus was identified in 19% of the population. The developed risk score demonstrated a clear association with thrombus formation (16% vs 3%; $p < 0.01$; $\chi^2 7.07$). ROC curve analysis revealed that the score had a robust predictive performance for early thrombus detection (area under the curve 0.83, 95% CI 0.71–0.95 $p < 0.01$).

Conclusion: These findings suggest that the Early-LVT Score effectively stratifies patients based on their risk of developing LVT following anterior STEMI and could be used in daily practice to determine which patients should be aggressively investigated.

Introduction

The introduction of primary percutaneous coronary has resulted in a reduction in mortality rates associated with acute myocardial infarction (AMI). However, post-infarct complications continue to contribute to worse prognosis. Despite significant advances in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases, the management of left ventricular thrombus (LVT) remains challenging.¹ Although its incidence has decreased significantly due to advancements in reperfusion techniques and antithrombotic therapies, the presence of LVT still poses a substantial risk of embolic events.^{1–3} In fact, the one-year risk of stroke associated with LVT can reach up to 10% of cases, even with anticoagulation therapy.⁴

The development of thrombus following an AMI, particularly in cases of anterior ST-elevation myocardial infarction (STEMI), is influenced by three primary factors: endothelial injury resulting from myocardial infarction, blood stasis caused by LV dysfunction, and hypercoagulability induced by the inflammatory state.^{1,2} Anterior STEMI typically occurs due to occlusion of the left anterior descending artery and is associated with a worse prognosis compared to other coronary territories, primarily due to the larger area of myocardial supplied.^{3,5} One common complication of anterior STEMI is LV apical akinesia, which leads to blood stasis and subsequent thrombus formation. This often occurs within 24 hours after AMI and mostly within the first 2 weeks.^{1–3,6,7}

Early identification of patients at high risk for LVT is crucial for guiding appropriate anticoagulant treatment and improving clinical outcomes.^{8,9}

To the best of our knowledge and based on the conducted research, there are currently no validated scores for predicting which patients will develop LVT following anterior STEMI. This study aimed to develop a practical and clinically applicable risk score (Early-LVT Risk Score) that integrates readily available demographic, clinical, and echocardiographic parameters to predict the likelihood of early LVT formation post anterior STEMI.

Methods

Study design and participants

A sub-analysis of a randomized control trial population that included patients admitted to the Cardiac Intensive Care Unit at a Portuguese Center, due to anterior STEMI, between November 2021 and January 2023. The study received approval from the institution's ethics committee. Anterior STEMI definition was in accordance with

the 4th universal definition of myocardial infarction with ST-segment elevation by the European Society of Cardiology. The exclusion criteria were patients younger than 18 years who did not undergo echocardiographic or coronary angiographic evaluation, cardiogenic shock, and previously known thrombus or allergic contrast reaction. Informed consent was obtained from all patients enrolled in this study.

Patients were submitted to a contrast TTE procedure or a conventional TTE as part of their initial diagnostic assessment and when doubts persisted, based on the attending physician's judgment, a subsequent contrast TTE could be performed.

For the contrast TTE procedure, the SonoVue® ultrasound agent and the GE i9® echocardiograph machine was utilized. The procedure was conducted by a team of four cardiologists specialized in ultrasound imaging, who were aware of the study protocol. The minimum amount of ultrasonographic contrast necessary for effective opacification of the left ventricle was employed.

Demographic and clinical information for each participant was collected by reviewing the electronic medical records, following the research protocol approved by our institution. This information included age, anthropometric data, cardiovascular risk factors, family history of cardiovascular disease or sudden death at a young age, history of cerebrovascular disease, history of atrial flutter/fibrillation, and bleeding history.

Late presentation of myocardial infarction was defined as more than 12 hours after symptom onset of symptoms and admission. Echocardiographic LV function was assessed using Simpson's biplane method. LV thrombus was defined as an echo dense mass in the LV, distinct from the endocardium and adjacent to an area of hypokinetic or akinetic myocardium, with a complete absence of contrast uptake after injection of ultrasound contrast (when indicated).

Statistical analysis and score creation

We reviewed and analyzed data from this cohort of patients to develop a score to predict the early LVT following anterior STEMI.

General characteristics were reported as mean $\pm$ standard deviation (SD) and frequencies (percentages) for continuous and categorical variables, respectively. Comparisons between groups were performed using the Chi-square test and the Student's t-test or Mann-Whitney test for independent groups, for categorical, and continuous variables, respectively, where appropriate. Logistic binary regression analysis was run, taking LVT formation as the outcome. Statistically significant variables at univariate analysis were included in a multivariate analysis. The

strength of the association between variables and LVT was reported as odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (95% CI). Early-LVT Score was constructed based on the coefficients from the logistic model, as the sum of each variable multiplied by its own OR. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was used to determine the accuracy of the Early-LVT Score in predicting LVT and to find the corresponding cut-off value (Table 1). A ROC analysis was also performed to assess Early-LVT Score accuracy in predicting LVT formation. *P* values <0.05 were considered significant for all the tests. SPSS statistics version 29 (IBM Corp., Armonk, NY) was used for statistical analyses.

Results

Features of the enrolled population

A total of 68 patients were included in the study, with 13 patients with LVT detection.

Demographic, clinical, and procedural data demonstrated similarity between the two groups (Table 1). Among the enrolled patients, the mean age was 66.1 (± 13.5) years, 80.9% (*n* = 55) were male, 20.6% (*n* = 14) had diabetes, 58.8% had arterial hypertension, 51.5% (*n* = 35) had dyslipidemia, and 50% (*n* = 34) had history of smoking (30.9% with active smoking and 19.1% of former smokers). Late presentation occurred in 6.7% and 10.5% of the patients in the study and control group, respectively.

Fibrinolysis was performed in 18% of the overall population and was associated with fewer cases of thrombus, although not statistically significant (24% vs. 5.5%; *p* = 0.08; χ^2 2.912). Across the entire patient cohort, successful reperfusion was observed in 92.6% of cases, with primary percutaneous coronary intervention (PCI) performed in 67.6% of patients, rescue PCI after thrombolysis in 11.8%, and bypass surgery in 1.5%. Patients with thrombus were

treated with anticoagulation, namely, 31% with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, 46% with vitamin K antagonists, and 23% with enoxaparin.

The overall mortality rate was 1.5% (*n* = 1), corresponding to a patient who died due to nosocomial pneumonia.

Score creation and validation

Multivariate regression analysis showed that age > 65 years, Killip–Kimball class at admission, late presentation, previous myocardial infarction and LV apical aneurysm were associated with a higher rate of LVT (Table 2).

Early-LVT Score, based on the multivariable regression, showed a good predictive power in prediction of LVT in setting of acute myocardial infarction (area under a receiver operating characteristic curve [AUC] = 0.83, 95% CI 0.71–0.95 *p* <0.01) (Fig. 1).

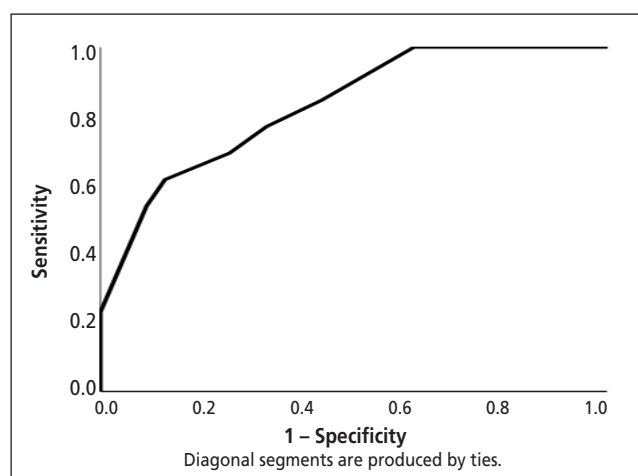


Fig. 1 – Receiver operating characteristic (ROC) analysis of Early-LVT Score in predicting LVT after anterior ST-segment elevation myocardial infarction.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics

	LVT formation (<i>n</i> = 13)	No LVT formation (<i>n</i> = 55)	<i>p</i> -value
Male gender – <i>n</i> (%)	12 (92)	43 (78.2)	0.23
Age – median (IQR) (years)	63 (13)	66.8 (14)	1.00
Hospitalization days – median (IQR) (days)	11 (9)	7.3 (4)	0.81
BMI – median (IQR) (kg/m ²)	27 (18)	33 (25)	0.49
Arterial hypertension – <i>n</i> (%)	5 (38.5)	35 (64)	0.09
Diabetes – <i>n</i> (%)	3 (23.1)	11 (20)	0.23
Dislipidemia – <i>n</i> (%)	5 (38.5)	30 (55)	0.80
Alcohol abuse – <i>n</i> (%)	3 (23.1)	7 (12.7)	0.29
Family history of cardiovascular disease in young age or sudden cardiac death – <i>n</i> (%)	1 (7.7)	3 (5.5)	0.58
Prior stroke – <i>n</i> (%)	0	2 (3.6)	0.65
Chronic kidney disease – <i>n</i> (%)	0	4 (7.3)	0.42
Chronic liver disease – <i>n</i> (%)	0	3 (5.5)	0.52
Chronic obstructive pulmonary disease – <i>n</i> (%)	2 (15.4)	2 (3.6)	0.9
Heart failure – <i>n</i> (%)	1 (7.7)	0	0.19
Atrial fibrillation/flutter – <i>n</i> (%)	0	4 (7.3)	0.25

% – percentage; BMI – body mass index; IQR – interquartile range; *n* – number.

Table 2 – Multivariate regression model for predicting left ventricular thrombus

Variables	Odds ratio (95% CI)	p-value
Age > 65 years	1.856 (1.093–3.149)	0.02
Killip–Kimball class	1.247 (1.130–1.376)	<0.01
Late presentation	5.212 (3.373–8.054)	<0.01
Previous myocardial infarction	1.099 (1.039–1.235)	0.05
Left ventricular apical aneurysm	6.796 (3.622–12.753)	<0.01

Table 3 – Early-LVT Score

Variables	Points
Age >65 years	1
Killip–Kimball class	0.5
Late presentation	2.5
Previous myocardial infarction	0.5
Left ventricular apical aneurysm	3.5

The ROC analysis allowed defining 3 points as the most accurate cut-off in predicting LVT (sensitivity of 100% and a specificity of 62%. LVT Score >3 was significantly associated with LVT formation (16% vs 3%; $p < 0.01$; χ^2 7.07).

No association was found regarding 12 months mortality and Early-LVT Score > 3 ($p = 0.37$).

Discussion

Despite advancements in the management of STEMI, the risk of LVT formation remains considerable. The presence of LVT significantly elevates the risk of embolic complications and is correlated with higher intra-hospital and overall mortality rates.^{1–3,10} Timely identification of patients with a high risk of developing LVT is crucial for guiding therapeutic interventions and enhancing clinical outcomes.

Numerous factors contribute to the development of LV thrombus in this scenario, including blood stasis, which is more pronounced in cases of LV aneurysms, large infarct areas, and reduced LV ejection fraction. Furthermore, sub-endocardial damage resulting from prolonged ischemia and a hypercoagulable state induced by the inflammatory response also contribute to thrombus formation.^{7,11–14} The detection of LV thrombus is paramount for initiating suitable anticoagulant treatment and enhancing clinical outcomes.^{8,9}

In this study, we aimed to develop a practical and clinically applicable risk score, termed the Early-LVT Risk Score, to predict the likelihood of early LVT formation in post anterior STEMI. The developed Early-LVT Risk Score incorporates readily available demographic, clinical, and echocardiographic parameters, providing a comprehensive tool for risk stratification. The variables included in the score were age, clinical presentation (Killip–Kimball classification), history of previous myocardial infarction, and the presence of an echocardiographic finding – an apical aneurysm.

Our analysis revealed no substantial differences in demographic and clinical characteristics between the two groups (with LVT formation and without LVT formation), suggesting a reasonable baseline comparability.

The results of this study demonstrated a clear association between the Early-LVT Risk Score and LVT formation. Patients with a higher Early-LVT Score had a significantly higher incidence of LVT compared to those with a lower score (16% vs. 3%; $p < 0.01$; χ^2 7.07). The robust predictive performance of the score was further confirmed by ROC curve analysis, with an AUC of 0.83 (95% CI 0.71–0.95; $p < 0.01$). This suggests that the Early-LVT Risk Score effectively stratifies patients based on their risk of developing LVT following anterior STEMI.

The individual components of the Early-LVT Risk Score also provided valuable insights. Age (higher than 65 years), higher Killip–Kimball class at admission, late presentation, history of previous myocardial infarction, and the presence of a LV apical aneurysm were identified as independent predictors of LVT formation. These findings align with the known pathophysiology of LVT development following anterior STEMI.

The clinical applicability of the Early-LVT Risk Score is highlighted by its ability to guide early intervention strategies. Patients identified as high risk by the score may benefit from more aggressive investigation and timely initiation of anticoagulant therapy. This proactive approach could potentially reduce the incidence of embolic events associated with LVT, ultimately improving clinical outcomes.

Importantly, the Early-LVT Risk Score provides a valuable contribution to the field as, to the best of our knowledge, there are currently no validated scores for predicting LVT specifically following anterior STEMI. Our study addresses this gap and offers a practical tool that can be readily employed in daily clinical practice.

Limitations

Interpreting our study's results requires careful consideration of its limitations that need to be considered.

The research was conducted at a single center, which may limit the applicability of our findings to other healthcare environments. The results may not be universally applicable to diverse populations treated in different clinical settings. Therefore, caution should be exercised when extrapolating these findings to a broader patient population. The authors emphasize the imperative need for the score to undergo validation in a larger external cohort.

Our center experiences a significant number of cases involving fibrinolysis therapy. This is attributed to our status of Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Center that serves a vast territorial area. Moreover, we provide support to two non-PCI centers located more than 120 minutes away. This might introduce variations in the clinical characteristics and management strategies, potentially influencing the generalizability of our findings to centers with different reperfusion rates and patient demographics.

Additionally, the study included a relatively small sample, which may not fully capture the complexity and

diversity of clinical and demographic factors influencing LVT development post anterior STEMI. Larger cohorts are necessary to enhance the robustness and generalizability of the Early-LVT Risk Score.

The Early-LVT Risk Score, although showing promise in this study, lacks external validation in independent cohorts. Further validation in external populations is crucial to confirm the score's performance and reliability across different healthcare settings.

Lastly, our study exclusively concentrated on the acute phase of the disease. The relatively short time gap between AMI and the TTE performance could potentially affect the detectability of the LV thrombi.

To obtain more meaningful results, further research using larger, multicenter studies with long-term follow-up is necessary to validate our findings and determine the clinical benefits and cost-effectiveness of incorporating ultrasound contrast into routine management for patients with anterior STEMI.

Conclusion

In conclusion, the Early-LVT Risk Score exhibited robust predictive performance for early LVT detection following anterior STEMI and holds potential utility in daily practice for identifying patients who warrant aggressive investigation. Through the integration of age, clinical presentation, history, and echocardiographic findings, this score offers a comprehensive and practical tool for identifying individuals at a heightened risk of LVT formation. However, further validation studies in diverse populations are essential to confirm the generalizability and effectiveness of the Early-LVT risk score in various clinical settings.

Conflict of interest

The authors have nothing to declare.

Funding sources

The authors have nothing to declare.

References

1. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, et al. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e205–e223.
2. Camaj A, Fuster V, Giustino G, et al. Left Ventricular Thrombus Following Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1010–1022.
3. Rehan A, Kanwar M, Rosman H, et al. Incidence of post myocardial infarction left ventricular thrombus formation in the era of primary percutaneous intervention and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. A prospective observational study. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:20.
4. Ali Z, Isom N, Dalia T, et al. Direct oral anticoagulant use in left ventricular thrombus. *Thromb J* 2020;18:29.
5. Gianstefani S, Douiri A, Delithanasis I, et al. Incidence and Predictors of Early Left Ventricular Thrombus After ST-Elevation Myocardial Infarction in the Contemporary Era of Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:1111–1116.
6. Kobayashi N, Maehar A. Left anterior descending artery wrapping around the left ventricular apex predicts additional risk of future events after anterior myocardial infarction. *Anatol J Cardiol* 2019;21:259–260.
7. Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2019;98:1743–1749.
8. Habash F, Vallurupalli S. Challenges in management of left ventricular thrombus. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11:203–213.
9. Abdelmoneim SS, Pellikka PA, Mulvagh SL. Contrast echocardiography for assessment of left ventricular thrombi. *J Ultrasound Med* 2014;33:1337–1344.
10. Huang L, Tan Y, Pan Y. Systematic review of efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in left ventricular thrombus. *ESC Heart Fail* 2022;9:3519–3532.
11. Rodriguez JBC, Okajima K, Greenberg BH. Management of left ventricular thrombus: a narrative review. *Ann Transl Med* 2021;9:520.
12. Massucci M, Scotti A, Lip GYH, et al. Left ventricular thrombosis: new perspectives on an old problem. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;7:158–167.
13. Niazi AK, Kassem H, Shalaby G, et al. Incidence and Predictors of Left Ventricular (LV) Thrombus after ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) in the Holy Capital of Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc* 2021;33:101–108.
14. Albaeni A, Chatila K, Beydoun HA, et al. In-hospital left ventricular thrombus following ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2020;299:1–6.

The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in left ventricular hypertrophy development in patients with comorbid course of hypertension, diabetes mellitus, and obesity

Oleksandra Babycheva^a, Olga Sadovenko^a, Iulia Rodionova^b, Inna Kutia^b, Anton Bilchenko^b, Borys Shelest^a, Nataliia Sukhonos^c, Yuliia Kovalova^d

^a Department of Internal and Occupational Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

^b Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

^c Municipal research institution "City Development Institute", Kyiv, Ukraine

^d Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 31. 12. 2023

Accepted: 30. 1. 2024

Available online: 6. 6. 2024

Klíčová slova:

Diabetes

Esenciální hypertenze

Hypertrofie levé komory

Obezita

Poměr neutrofilů k lymfocytům

SOUHRN

Cíl: Současná hypertenze, diabetes mellitus a obezita patří v nynější klinické praxi k nejčastějším přidruženým onemocněním. Zásadní význam má vyšetření rozvoje hypertrofie levé komory (LVH) u výše uvedených komplikovaných komorbidních pacientů. Souvislost poměru neutrofilů a lymfocytů (NLR) s rozvojem LVH není dostatečně prozkoumána. Cílem práce bylo studovat roli NLR při vzniku hypertrofie levé komory u hypertoniků zatížených diabetem 2. typu a obezitou.

Materiál a metoda: Do studie bylo zařazeno 297 hypertoniků s diabetes mellitus 2. typu a obezitou. Byly vytvořeny dvě skupiny: první skupina – LVH, $n = 153$, s hypertrofií levé komory a druhá skupina, $n = 144$, bez přítomnosti LVH. Výpočet hmotnosti LK použil modifikovaný Devereuxův vzorec, kde hodnoty přesahující 95 g/m^2 (ženy) a 115 g/m^2 (muži) byly indikativní pro LVH. Analýza dat byla provedena pomocí statistického softwaru MedCalc verze 20.111. K prozkoumání rizikových faktorů pro LVH byla použita logistická regresní analýza.

Výsledky: NLR byl významně zvýšen ve skupině LVH $3,21 \pm 1,33$ vs $2,65 \pm 1,19$, $p = 0,0002$ a trvání esenciální hypertenze bylo také významně delší ve skupině LVH $17,87 \pm 7,23$ roku vs. $15,35 \pm 6,41$ roku, $p = 0,0017$. Procento cirkadiálního rytmu krevního tlaku „non-dipperů“ bylo významně vyšší ve skupině LVH 53 (34,64 %) oproti 31 (22,92 %), $p = 0,0263$. Zvýšené hodnoty NLR byly spojeny s vyšším rizikem LVH s poměrem šancí (OR) 1,570, 95% interval spolehlivosti (CI) = 1,080–2,911, $p = 0,019$. Multivariační logistická analýza odhalila, že NLR spolu s délkou trvání hypertenze jsou nadále významnými prediktory rozvoje LVH u jedinců s EH, DM a obezitou OR – 1,299; 95% CI: 1,009–2,105; $p = 0,037$ a OR – 1,089; CI: 1,019–3,539; $p = 0,043$.

Závěr: Výsledky studie zjistily vliv poměru neutrofilů a lymfocytů na progresi hypertrofie levé komory u jedinců s esenciální hypertenzí spojenou s diabetem a obezitou. Lze navrhnout, že NLR by se mohl objevit jako nový indikátor LVH ve stratifikaci rizika esenciální hypertenze. Identifikace NLR u hypertoniků s diabetem a obezitou by mohla být nápomocná v efektivnější léčbě těchto pacientů.

© 2024, ČKS.

ABSTRACTS

Objective: The patients with concurrent hypertension, diabetes mellitus (DM), and obesity are among the most common associated conditions in contemporary clinical practice. It is of crucial importance to investigate the development of left ventricular hypertrophy (LVH) in above mentioned complicated comorbid patients. The association of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) with the development of LVH is not researched enough. The aim of the work was to study the role of NLR in the development of LVH in hypertensive patients burdened with type 2 diabetes and obesity.

Methods: 297 hypertensive patients with diabetes mellitus type 2 and obesity were enrolled into the study. Two groups were created: the first group – LVH, $n = 153$, with left ventricular hypertrophy and the second one, $n = 144$, without the presence of LVH. The calculation of LV mass employed the modified Devereux formula, where values exceeding 95 g/m^2 (females) and 115 g/m^2 (males) were indicative of LVH. Data analysis

Address: Borys Shelest, MD, 6, Trinklera street, 61022 Kharkiv, Ukraine, e-mail: borisshelestt@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.008

Keywords:

Diabetes
Essential hypertension
Left ventricular hypertrophy
Neutrophil-to-lymphocyte ratio
Obesity

was conducted using MedCalc version 20.111 statistical software. Logistic regression analysis was utilized to explore the risk factors for LVH.

Results: The NLR was significantly elevated in LVH group 3.21 ± 1.33 vs 2.65 ± 1.19 , $p = 0.0002$, and duration of essential hypertension (EH) was also significantly longer in LVH group 17.87 ± 7.23 years vs 15.35 ± 6.41 years, $p = 0.0017$. The percentage of “non-dippers” blood pressure circadian rhythm was significantly higher in LVH group 53 (34.64%) vs 31 (22.92%), $p = 0.0263$. The increased NLR levels were associated with higher risk of LVH with odds ratio (OR) 1.570, 95% confidence interval (CI) = 1.080–2.911, $p = 0.019$. The multivariate logistic analysis revealed that NLR together with duration of hypertension continued to be substantial predictors of LVH development in individuals with EH, DM, and obesity OR = 1.299; 95% CI: 1.009–2.105; $p = 0.037$ and OR = 1.089; CI: 1.019–3.539; $p = 0.043$, respectively.

Conclusion: The study findings affirm the impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio on the progression of left ventricular hypertrophy in individuals with essential hypertension associated with diabetes and obesity. It can be suggested that NLR could emerge as a novel indicator for LVH in essential hypertension risk stratification. Identification of NLR in hypertensive patients with diabetes and obesity could be helpful in more effective management of these patients.

Introduction

The patients with concurrent hypertension, diabetes mellitus (DM), and obesity are one of the most common associated conditions in contemporary clinical practice. Current researches show that hypertension and diabetes mellitus often progress together over time and these diseases are among the most common cardiovascular risk factors.¹ Up to date studies prove that major percentage of patients with diabetes mellitus have arterial hypertension.^{2–4} And obesity is a common additional comorbidity in diabetic and hypertensive patients.^{5,6}

Current studies indicate the valuable pathogenetic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with obesity, hypertension and diabetes mellitus.^{7–11}

Thus, it is of crucial importance to investigate the development of target organ damage such as left ventricular hypertrophy (LVH) in above mentioned complicated comorbid patients. It is of high clinical value because the left ventricular hypertrophy functions as a predictive marker associated with increased chances for acute myocardial infarction, mortality, and eventual heart failure. To date, the effect of NLR on the development of LVH has not been examined in the hypertensive patients with the mentioned aggravating risk factors.

Thus, **the purpose of our work** was to study the role of NLR in the development of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients burdened with type 2 diabetes and obesity.

Methods

Study population

Two hundred and ninety-seven hypertensive patients were enrolled from the Cardiology Department of the Kharkov Regional Clinical Hospital and the Cardiology Department of City Clinical Hospital of Urgent and Emergency Medical Care. The diagnosis of hypertension was made in accordance with the ESH/ESC guidelines.¹² Patients were categorized into two groups, namely group LVH ($n = 153$, with present of left ventricular hypertrophy and group non-LVH ($n = 144$, without the presence of LVH), based on echocardiographic assessment.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria were: essential hypertension, diabetes mellitus type 2, obesity class 1–2. Exclusion criteria encompassed various heart diseases (myocardial infarction and a history of the acute coronary syndrome and/or previous myocardial infarction, ischemic heart failure, congenital heart failure, valvular heart failure, myocarditis, acute or chronic heart failure, secondary hypertension, level of systolic blood pressure over 180 mmHg, ejection fraction [EF] <50%, $HbA_{1c} > 8\%$), chronic inflammatory and acute infectious diseases, as well as pulmonary conditions (COPD, asthma, and sleep apnea), kidney disorder with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <60 mL/min/1.73 m², obesity over 40 kg/m², BMI less 30 kg/m², immune diseases, malignancies, thyroid disorders, diabetes mellitus type 1, and anaemia of any type.

Ethical disclosure

This investigation was done in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki. All enrolled patients provided informed consent before participating in any study procedures, and the study received approval from the local Ethics Committee.

Patient management

Demographic information, risk factors, and prior medical history were gathered from patient records, interviews, and clinical examinations, which included measurements of blood pressure, weight, and height. Body mass index (BMI) was determined as weight (kg)/height (m)². Further cardiovascular risk assessment followed the guidelines outlined by the European Society of Cardiology on hypertension. Baseline evaluations for all enrolled patients included the collection of blood samples and cardiac echocardiography. Morning blood samples, assessing total, LDL, and HDL cholesterol, triglycerides, glucose, creatinine, serum albumin, uric acid, sodium, and potassium, were obtained after an overnight fast and following a 5–10-minute rest period.

Echocardiography

Echocardiography was conducted utilizing a 2–5 MHz probe on a Medison SonoAceX6 (Korea) ultrasound machine. An experienced echocardiographer, unaware of the patients' medical history, performed the procedure

in adherence with the guidelines of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging,¹³ with a specific emphasis on assessing cardiac remodelling, as well as systolic and diastolic function. Measurements of the cardiac walls and chambers during systole and diastole were acquired using M mode. The calculation of left ventricular (LV) mass employed the modified Devereux formula, where values exceeding 95 g/m² in women and 115 g/m² in men were indicative of LVH.¹⁴ LV ejection fraction was estimated using Simpson's biplane method.

Statistical analyses

Data analysis was conducted using MedCalc version 20.111 and statistical software. The normality of the data was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. In cases where the measurement data adhered to a normal distribution, the independent sample t-test was employed to analyse differences between the two groups. Alternatively, the Mann–Whitney U test was used for group comparisons when the data did not exhibit normal distribution. Non-normally distributed data were presented as median (interquartile range, IQR), while other measurement data were expressed as mean $\pm$ standard deviation (mean $\pm$ SD). Count data were reported as cases/percentage (n/%) and subjected to chi-square (χ^2) testing. Logistic regression analysis was utilized to explore the risk factors for LVH in hypertensive diabetic obese patients.

A significance level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

All patients enrolled in this study were hospitalized with a diagnosis of EH and diabetes mellitus. All subjects had increased BMI in the ranges 30.0–39.9 kg/m² (I–II classes according to WHO classification). Patients were divided into the LVH group (n = 153) and the non-LVH group (n = 144). The baseline characteristics are presented in **Table 1**. In both groups, gender was distributed evenly and equally; approximately half of the subjects in both groups were men. It should be noted that the levels of systolic and diastolic blood pressure were comparable in both groups with and without LV hypertrophy 153.29 $\pm$ 12.55 mmHg vs 151.73 $\pm$ 11.91 mmHg, $p = 0.2734$, 93.79 $\pm$ 8.61 mmHg vs 95.55 $\pm$ 7.95 mmHg, $p = 0.0687$, respectively. All clinical, anthropometric, laboratory and instrumental parameters were also statistically comparable in both groups: BMI 34.38 $\pm$ 4.95 kg/m² vs 33.41 $\pm$ 4.63 kg/m², $p = 0.0827$, smoking status 49 subjects (32.0%) vs 43 subjects (29.9%), $p = 0.6962$, diabetes duration 9.03 $\pm$ 5.09 years vs 8.78 $\pm$ 4.53, $p = 0.6558$, serum glucose 139.35 $\pm$ 29.76 mg/dL vs. 133.38 $\pm$ 32.54 mg/dL, $p = 0.0997$, HbA_{1c} 7.73 $\pm$ 3.31% vs 7.05 $\pm$ 2.88%, $p = 0.0606$, serum creatinine 0.93 $\pm$ 0.29 mg/dL vs 0.89 $\pm$ 0.55 mg/dL, $p = 0.4299$, lipid profile indices as

Table 1 – Baseline characteristics of the participants

Characteristics	LVH (n = 153)	Non-LVH (n = 144)	p
Mean age (years)	59.07 $\pm$ 8.85	57.89 $\pm$ 9.42	0.267
Males, n (%)	89 (58.2%)	86 (59.7%)	0.793
Body mass index (kg/m ²)	34.38 $\pm$ 4.95	33.41 $\pm$ 4.63	0.083
Hypertension duration (years)	17.87 $\pm$ 7.23	15.35 $\pm$ 6.41	0.002
Diabetes duration (years)	9.03 $\pm$ 5.09	8.78 $\pm$ 4.53	0.656
History of smoking, n (%)	49 (32.0%)	43 (29.9%)	0.696
Systolic blood pressure (mmHg)	153.29 $\pm$ 2.55	151.73 $\pm$ 11.91	0.273
Diastolic blood pressure (mmHg)	93.79 $\pm$ 8.61	95.55 $\pm$ 7.95	0.069
Non-dipper BP profile (disrupted circadian rhythm), n (%)	53 (34.64%)	31 (22.92%)	0.026
Serum glucose (mg/dL)	139.35 $\pm$ 29.76	133.38 $\pm$ 32.54	0.0997
HbA _{1c} (%)	7.73 $\pm$ 3.31	7.05 $\pm$ 2.88	0.061
Serum creatinine (mg/dL)	0.93 $\pm$ 0.29	0.89 $\pm$ 0.55	0.423
Total cholesterol (mg/dL)	205.31 $\pm$ 41.32	199.81 $\pm$ 36.51	0.226
Triglyceride (mg/dL)	137.56 $\pm$ 26.39	141.03 $\pm$ 39.21	0.369
HDL-C (mg/dL)	49.85 $\pm$ 8.34	47.91 $\pm$ 9.65	0.064
LDL-C (mg/dL)	121.93 $\pm$ 39.42	122.01 $\pm$ 33.89	0.985
LVMI (g/m ²)	131.09 $\pm$ 17.53	95.11 $\pm$ 15.22	<0.0001
Ejection fraction (%)	55.31 $\pm$ 4.12	56.29 $\pm$ 4.93	0.0635
NLR	3.21 $\pm$ 1.33	2.65 $\pm$ 1.19	0.0002

HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LVH – left ventricular hypertrophy; LVMI – left ventricular mass index; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio.

HDL 49.85 ± 8.34 mg/dL vs 47.91 ± 9.65 mg/dL, $p = 0.0643$, triglycerides 137.56 ± 26.39 mg/dL vs 141.03 ± 39.21 mg/dL, $p = 0.3691$, total cholesterol 205.31 ± 41.32 mg/dL vs 199.81 ± 36.51 mg/dL, $p = 0.2262$, ejection fraction were statistically equal $55.31 \pm 4.12\%$ vs $56.29 \pm 4.93\%$, $p = 0.0635$.

In addition to above mentioned results we found that NLR was significantly elevated in LVH group 3.21 ± 1.33 vs 2.65 ± 1.19 , $p = 0.0002$, and duration of essential hypertension was also significantly greater in LVH group 17.87 ± 7.23 years vs 15.35 ± 6.41 years, $p = 0.0017$, and we detected that percentage of improper 24 hours ambulatory blood pressure monitoring (marked as “non-dippers”) was significantly higher in LVH group 53 (34.64%) vs 31 (22.92%), $p = 0.0263$. We revealed also positive correlation between NLR and the LVMI, $r = 0.395$, $p = 0.041$, and duration of EH, $r = 0.433$, $p = 0.028$. On the other hand results did not show any correlation of NLR with other investigated parameters.

On the next phase of our study we investigated characteristics by univariate logistic regression to find independent predictors. The greater NLR levels were associated with an increased risk of LVH with odds ratio (OR) 1.570, 95% confidence interval (CI) = 1.080–2.911, $p = 0.019$. The performed univariate regression analysis found that together with NLR such indices as duration of EH (OR: 2.015, 95% CI: 1.045–4.395, $p = 0.038$); duration of diabetes mellitus (OR: 1.033, 95% CI: 1.003–2.871, $p = 0.041$); and 24 AMBP non-dipper BP profile (OR: 3.141 95% CI: 1.459–7.518, $p = 0.002$) were significantly valuable factors for left ventricle hypertrophy development in obese hypertensive diabetic patients (Table 2). It is important to

indicate that parameters of glycaemic and lipid balances, body mass index, and BP level did not show significance in such analyses.

The multivariate logistic analysis, incorporating confounding variables with a p -value less than 0.1 from the univariate logistic regression analysis, revealed that NLR and duration of hypertension continued to be substantial predictors of LVH development in individuals with EH, DM, and obesity (OR – 1.299; 95% CI: 1.009 – 2.105; $p = 0.037$ and OR – 1.089; CI: 1.019–3.539; $p = 0.043$, respectively), as depicted in Table 2.

Discussion

The key findings of our study can be emphasized as follows. Initially, NLR values were found to be significantly elevated in hypertensive, obese, and diabetic patients with LVH compared to those with a normal LV mass. Additionally, NLR emerged as an independent predictor for the onset of left ventricle hypertrophy in individuals with EH, obesity, and DM2T. Notably, our investigation represents the inaugural effort to establish a correlation between NLR and cardiac hypertrophy in hypertensive patients harbouring well-established risk factors such as obesity and DM2T. The results presented herein underscore the significant association between NLR levels and LVH, suggesting its potential utility for more effective management of hypertensive obese diabetic patients and even useful in avoiding LVH development.

It is worth noting that an important result of our study was the identification, in addition to the NLR index, of

Table 2 – Univariate and multivariate logistic analysis of the influence of the studied factors on the left ventricle hypertrophy in patients with EH, DM, and obesity

Indices	Univariate logistic regression		Multivariate logistic regression	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
NLR	1.570 (1.080–2.911)	0.019	1.299 (1.009–2.105)	0.037
SBP (mmHg)	1.051 (0.967–1.917)	0.537		
DBP (mmHg)	1.039 (0.889–2.165)	0.553		
Disrupted circadian rhythm, n (%)	3.141 (1.459–7.518)	0.002	–	–
Gender (M/F)	3.021 (0.538–6.939)	0.771		
Age (years)	0.899 (0.975–1.231)	0.693		
BMI (kg/m ²)	1.787 (0.591–2.845)	0.357		
Smoking	2.956 (0.549–9.571)	0.841		
TC (mg/dL)	0.981 (0.693–2.451)	0.293		
HDL-C (mg/dL)	0.346 (0.126–1.498)	0.057		
LDL-C (mg/dL)	1.754 (0.441–2.4335)	0.135		
Triglyceride (mg/dL)	2.733 (0.909–3.411)	0.597		
Duration of EH (years)	2.015 (1.045–4.395)	0.038	1.089 (1.019–3.539)	0.043
Duration of DM (years)	1.033 (1.003–2.871)	0.041	–	–
Serum glucose (mg/dL)	3.874 (0.719–5.548)	0.297		
HbA _{1c} (%)	1.789 (0.981–3.753)	0.061		
Serum creatinine (mg/dL)	3.995 (0.813–11.372)	0.893		
EF (%)	1.055 (0.845–4.395)	0.339		

DBP – diastolic blood pressure; EF – ejection fraction; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LVH – left ventricular hypertrophy; LVMI – left ventricular mass index; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; SBP – systolic blood pressure; TC – total cholesterol.

the duration of hypertension and the incorrect ABPM profile was valuable in the prediction of left ventricular myocardial hypertrophy.

W. Song et al. discovered a strong association between inflammation, indicated by CRP, and the occurrence of LVH in elderly individuals with hypertension. Moreover, the levels of hs-CRP were identified as a substantial predictor for LVH in elderly patients with EH. Their study revealed a positive correlation between hs-CRP and LVMI.¹⁵

Similar to our findings, Abdulmecit Afşin's et al. study from Turkey reported elevated NLR in individuals with newly diagnosed increased blood pressure and LVH compared to those without LVH. Notably, their research highlighted NLR as a predictive factor for LVH in hypertensive patients, suggesting a potential role of inflammation in LVH pathogenesis among hypertensive subjects. However, it is important to note that Afşin's study specifically involved subjects with hypertension, excluding those with DM and obesity. In contrast, our focus was on individuals with obesity and DM.¹⁶

Another study supporting obtained our results is Chinese investigation by Xuefang Yu et al.¹⁷ In this study it was demonstrated that NLR independently correlates with LVH in individuals with hypertension. This finding aligns with the diagnostic effectiveness observed for CRP and BNP, suggesting that NLR could be a straightforward and convenient indicator for LVH assessment. However, it is important to note a distinction from our study, as the subjects in their research predominantly had a normal BMI, with only one third of the participants having DM.¹⁷

A similar trend to our findings was observed in a small-scale study conducted in a paediatric cohort. M. Hou discovered that NLR is increased in hypertensive children and exhibits a positive correlation with office blood pressure levels. Additionally, their study suggested that NLR could serve as a valuable indicator for evaluating left ventricular diastolic function in children with hypertension.¹⁸

Xing Liu et al. concluded that heightened NLR levels are strongly associated with an elevated risk of hypertension development.¹⁹ This outcome could contribute to a better understanding of the mechanisms involved in hypertension development. Novel therapeutic strategies targeting inflammation may be considered to manage hypertension and related damage. It is established that low-grade inflammation plays a role in the progression of essential hypertension and hypertensive organ damage. The NLR, as a straightforward and dependable indicator of inflammation, holds potential for predicting hypertension. This was underscored during the approximately six-year follow-up period, during which 1,824 subjects developed hypertension.¹⁹

Hypertensive patients with concurrent obesity and diabetes constitute a challenging population due to their heightened cardiovascular risk. Recent studies have shed light on the potential of the NLR as a predictive marker of adverse outcomes in this specific cohort. This discussion delves into the multifaceted implications of elevated NLR levels, emphasizing its association with a worse prognosis, the development of cardiovascular events, and a severe hypertension disease profile.

A significant discovery in recent research by Shumilah et al. highlights a robust connection between elevated

NLR and the onset of cardiovascular events in hypertensive individuals with obesity and diabetes.²⁰ Particularly, there is a noteworthy increase in the risk of stroke or myocardial infarction among those with heightened NLR levels. In patients with acute coronary syndrome (ACS), total neutrophil counts were markedly higher, while lymphocyte counts were significantly lower compared to healthy controls ($p < 0.001$). NLR and MLR exhibited substantial elevation in ACS patients compared to healthy controls ($p < 0.001$). Among all the examined markers, NLR emerged as the most potent predictive marker for ACS, boasting an odds ratio of 3.3, $p < 0.001$. A cut-off value of 2.9 for NLR demonstrated 90% sensitivity and 88% specificity in predicting the presence of ACS.²⁰

Consistent findings from year-long longitudinal studies consistently reveal a correlation between elevated NLR and an increased incidence of hospitalizations related to cardiovascular events. This finding emphasizes the potential of NLR as a predictive indicator of adverse cardiovascular outcomes, prompting a more detailed examination of its implications in clinical management. Hashemi et al. explore a potential connection between NLR and metabolic syndrome. Functioning as a marker of low-grade inflammation, NLR exhibits a positive correlation with central obesity. Moreover, research indicates that NLR is associated with the occurrence, severity, and management of diabetes. Elevated NLR levels are also observed in individuals with hypertension and hyperlipidaemia. This succinct review assesses the relationship between metabolic syndrome and NLR.²¹ The diagnostic accuracy of the NLR suggests a moderate level of utility, positioning it as a promising biomarker of the detection of deep vein thrombosis (DVT). However, conclusive cut-off values and the clinical significance of these indicators require additional evidence, specifically from upcoming prospective studies characterized by well-designed methodologies and larger sample sizes.²²

Beyond cardiovascular events, heightened NLR levels have emerged as a predictor of the worsening of heart failure, leading to hospitalization. The intricate interplay of hypertension, obesity, and diabetes contributes to the complexities of heart failure in this patient population. The recognition of NLR as a marker for heart failure exacerbations underscores its potential utility in risk stratification and targeted therapeutic interventions. Baguyra et al. demonstrated that NLR values were comparable in the lower visceral adiposity index (VAI) tertiles but exhibited an increase in the 3rd VAI tertile for CACS > 100 . The association persisted even after adjusting for age, sex, smoking, and history of hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, and high-sensitivity C-reactive protein. These findings emphasize the independent correlation between subclinical, chronic, systemic inflammation, and subclinical coronary disease in individuals with obesity.²³

Monitoring NLR levels could enable healthcare professionals to identify patients at higher risk of heart failure complications, allowing for timely and proactive management strategies.²⁴ Vakshoori et al. performed an investigation involving a total of 18,231 participants, were ultimately chosen, reporting on NLR in individuals with heart failure (HF).²⁵ Among these, deceased patients exhibited higher NLR levels compared to those who sur-

vived, $p < 0.001$. NLR was identified as correlating with an increased risk of mortality, $p < 0.001$. The circadian blood pressure variation, characterized by dipping patterns, provides crucial insights into the overall hypertension disease profile. Elevated NLR levels are associated with deviations from the norm, including non-dipper, over-dipper, and inverse dipper patterns. The normal dipper pattern, where blood pressure decreases by 10% during the night, is disrupted in patients with higher NLR values. Non-dipper patterns, indicative of insufficient nocturnal blood pressure reduction, are associated with an increased risk of cardiovascular events. Over-dipper and inverse dipper patterns, reflecting exaggerated or increased nocturnal blood pressure reduction, also point towards a disrupted circadian rhythm. NLR, when considered alongside circadian blood pressure patterns, offers a comprehensive assessment of the disease profile, aiding in risk stratification and tailored therapeutic approaches.

Cardiovascular disease (CVD), although traditionally viewed as male-dominated, stands as the primary cause of death in women. The role of chronic inflammation in the development of insulin resistance, type 2 diabetes, and CVD is pivotal. Males and females, differing in sex hormones, immune responses, and CVD expression, can influence NLR values across the life course. Menopause, a period marked by significant physiological and hormonal changes in women, coincides with the aging process.²⁶ Elevated NLR levels are not only predictive of specific adverse outcomes but are also indicative of the overall severity of hypertension disease.²⁷ The correlation between higher NLR levels and the presence of severe hypertension underscores the potential clinical utility of this marker. The inflammatory milieu captured by NLR may contribute to vascular dysfunction, exacerbating hypertension. Monitoring NLR levels provides clinicians with an additional tool for risk stratification, guiding decisions on the intensity of therapeutic interventions and the frequency of follow-up assessments in this specific patient cohort. The association between NLR and existing chronic conditions is explored as an indicator of systemic inflammation. Beyond foreseeing the risk of impending chronic conditions, NLR might offer understanding into their advancement. The review encapsulates the disruptions in NLR mechanisms at the cellular and molecular levels, along with highlighting the pivotal inflammatory signalling pathways implicated in the progression of chronic diseases.²⁸

Neutrophils, integral to chronic inflammation, and lymphocytes, reflecting immune regulation pathways, play a crucial role in the intricate balance of the immune system. Chronic hyperglycaemia in DM contributes to the release of reactive oxygen species from neutrophils, leading to decreased lymphocyte levels. This chronic hyperglycaemia also directly causes diminished lymphocyte proliferation, with implications for the immune response.

The neutrophil-to-lymphocyte ratio serves as a promising and multifaceted biomarker in hypertensive patients with obesity and diabetes. Elevated NLR levels not only indicate a worse prognosis and an increased risk of cardiovascular events but also provide insights into the severity of the hypertension disease profile. As we delve deeper into the mechanistic links between inflammation, immune response, and cardiovascular health, NLR stands

out as a valuable tool for risk stratification and personalized management strategies in this complex patient population.

This study is characterized by several limitations. Firstly, the relatively small sample size hinders the ability to draw definitive conclusions. Additionally, the investigation was conducted at only two clinical centres, possibly limiting the representation of the entire population. It is noteworthy that hypertensive patients with commonly associated conditions, such as coronary artery disease or kidney disorders, were not included in the study. Moreover, severe cases involving obesity exceeding 40 kg/m², severe diabetes, and others were also absent. There was a prevalence of patients with controlled glycaemic levels, which may introduce some statistical discrepancies. The study focused solely on LVH as an outcome without distinguishing between types of LVH, such as concentric remodelling, eccentric LVH, concentric LVH, and normal geometry. Future studies are needed to delve into the role of NLR and other inflammatory markers in the pathogenesis of LVH and explore effective preventive measures. A promising avenue for further investigation involves examining the relationship between LVH and heart hypertensive damage with inflammatory markers as potential indicators.

Conclusion

In conclusion, our findings affirm the impact of inflammation, as indicated by the neutrophil-to-lymphocyte ratio, in the progression of left ventricular hypertrophy in individuals with essential hypertension associated with diabetes and obesity. Moreover, our study proposes, for the first time, a connection between elevated NLR levels and LVH in mentioned cohort of patients. The NLR levels are notably elevated in diabetic obese individuals with essential hypertension with LVH. This suggests that NLR could emerge as a novel indicator for LVH in essential hypertension risk stratification, assessment of cardiac target organ damage, or potentially as a therapeutic target to intervene in myocardial changes, aiming to reverse left ventricular remodelling. Larger-scale studies focusing on NLR levels and LVH development are necessary to precisely define its potential role in the pathogenesis of complications related to hypertension-mediated organ damage in diabetic obese patients.

Conflict of interest

All authors declare that there was no conflict of interest.

Funding

None declared by the authors.

Ethical statement

The study was approved by the Ethics Committee of Kharkiv National Medical University.

Informed consent

Informed consent was signed by all participants accordingly to GMP ICH procedures, no vulnerable subjects were enrolled.

References

1. Wang Z, Yang T, Fu H. Prevalence of diabetes and hypertension and their interaction effects on cardio-cerebrovascular diseases: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2021;21:1224.
2. Wake AD. Incidence and predictors of hypertension among diabetic patients attending a diabetic follow-up clinic in Ethiopia: a retrospective cohort study. *J Int Med Res* 2023;51:3000605231201765.
3. Naseri MW, Esmat HA, Bahee MD. Prevalence of hypertension in Type-2 diabetes mellitus. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;78:103758.
4. Salameh AB, Hyassat D, Suhail A, et al. The prevalence of hypertension and its progression among patients with type 2 diabetes in Jordan. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;73:103162.
5. Issaka A, Cameron AJ, Paradies Y, et al. Associations between obesity indices and both type 2 diabetes and impaired fasting glucose among West African adults: Results from WHO STEPS surveys. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31:2652–2660.
6. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg* 2020;9:80–93.
7. Karakaya S, Altay M, Kaplan Efe F, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and its relationship with insulin resistance in obesity. *Turk J Med Sci* 2019;49:245–248.
8. Derya MA, Demir V, Ede H. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and epicardial fat tissue thickness in patients with newly diagnosed hypertension. *J Int Med Res* 2018;46:940–950.
9. Dong G, Gan M, Xu S, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio as a risk factor for all-cause and cardiovascular mortality among individuals with diabetes: evidence from the NHANES 2003–2016. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:267.
10. Gurmu MZ, Genet S, Gizaw ST, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as an inflammatory biomarker of diabetic nephropathy among type 2 diabetes mellitus patients: A comparative cross-sectional study. *SAGE Open Med* 2022;10:20503121221140231.
11. Zeng J, Chen M, Feng Q, et al. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2022;15:3617–3626.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–271.
14. Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1829–1835.
15. Song W, Zhang C, Tang J, et al. Hypersensitive C-reactive protein as a potential indicator for predicting left ventricular hypertrophy in elderly community-dwelling patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23:480.
16. Afşin A, Asoğlu R, Kurtoglu E, Kaya H. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Newly Diagnosed Hypertension. *J Hypertens Manag* 2019;5:42.
17. Yu X, Xue Y, Bian B, et al. NLR-A Simple Indicator of Inflammation for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertension. *Int Heart J* 2020;61:373–379.
18. Hou M, Cao L, Ding Y, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Increased and Associated With Left Ventricular Diastolic Function in Newly Diagnosed Essential Hypertension Children. *Front Pediatr* 2021;9:576005.
19. Liu X, Zhang Q, Wu H, et al. Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28:1339–1346.
20. Shumilah AM, Othman AM, Al-Madhagi AK. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:422.
21. Hashemi Moghanjoughi P, Neshat S, Rezaei A, Heshmat-Ghahdarjani K. Is the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio an Exceptional Indicator for Metabolic Syndrome Disease and Outcomes? *Endocr Pract* 2022;28:342–348.
22. Hu C, Zhao B, Ye Q, et al. The Diagnostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Deep Venous Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023;29:10760296231187392.
23. Bagyura Z, Kiss L, Lux Á, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease in Central Obesity. *Int J Mol Sci* 2023;24:7397.
24. Krishnamoorthy S, Singh G, Jose KJ, et al. Biomarkers in the Prediction of Hemorrhagic Transformation in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2022;51:235–247.
25. Vakhshoori M, Nemati S, Sabouhi S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) prognostic effects on heart failure; a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23:555.
26. Trtica Majnarić L, Guljaš S, Bosnić Z, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Cardiovascular Risk Marker May Be Less Efficient in Women Than in Men. *Biomolecules* 2021;11:528.
27. Li X, Li J, Wu G. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Carotid Plaque Vulnerability and Occurrence of Vulnerable Carotid Plaque in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Biomed Res Int* 2021;2021:6894623.
28. Biswas M, Suvarna R, Krishnan SV, et al. The mechanistic role of neutrophil lymphocyte ratio perturbations in the leading non communicable lifestyle diseases. *F1000Res* 2022;11:960.

Kaválny filter a komplikácie súvisiace s jeho používaním

(The inferior vena cava filter and complications associated with its use)

Marek Hudák, Martin Koščo, Lucia Dekanová, Veronika Pavlíková,
Eva Szabóová, Mária Rašiová

Klinika angiologie, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach a Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 2. 10. 2023

Přijat: 23. 2. 2024

Dostupný online: 21. 5. 2024

Klíčové slová:

Hlboká žilová trombóza

Kaválny filter

Neskoré komplikácie

Plúcna embólia

Včasné komplikácie

Keywords:

Deep vein thrombosis

Early complications

Inferior vena cava filter

Late complications

Pulmonary embolism

SÚHRN

Kaválny filter umožňuje zabrániť pľúcnej embólii mechanickým zachytením embolu v dolnej dutej žile. Mal by byť prísne indikovaný a implantovaný len vo vybranej skupine pacientov s hlbokou žilovou trombózou. Avšak zavedenie plejády relatívnych indikácií významne zvýšilo mieru implantácie kaválneho filtra v poslednej dekáde, čo samozrejme viedlo aj k neúmernému nárastu komplikácií. Účelom tohto článku je zosumari-zovať možné komplikácie súvisiace s používaním kaválneho filtra, predstaviť čitateľovi ich klinickú manifestáciu, nakoľko sú často prehliadané, a zároveň ukázať možnosti riešenia a liečby jednotlivých komplikácií.

© 2024, ČKS.

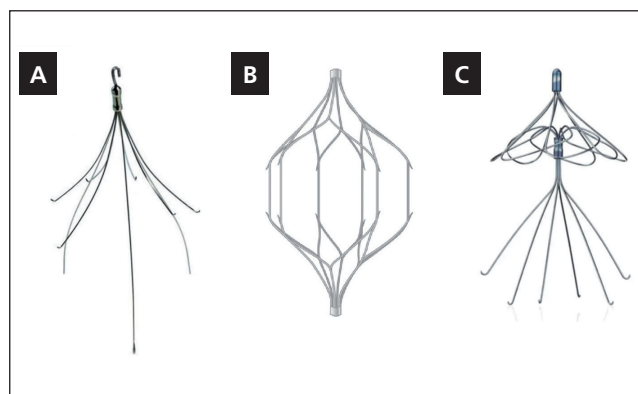
ABSTRACT

The inferior vena cava filter prevents pulmonary embolism by mechanically trapping the embolus in the inferior vena cava. It should be strictly indicated and implanted only in a selected group of patients with deep vein thrombosis. However, the introduction of a plenty relative indications significantly increased the rate of caval filter implantation in the last decade and it led consequently to dramatic increase of complications rate, too. The purpose of this article is to summarize the possible complications related to the use of the caval filter, to present the reader clinical manifestation of these complications, as they are often overlooked, and to show the possibilities of solving and treating individual complications.

Úvod

Kaválny filter je zariadenie, ktoré sa implantuje do dolnej dutej žily u vybranej skupiny pacientov za účelom prevencie embolizácie do pľúcnice mechanickým zachytením embolu v dolnej dutej žile. Napriek deklarovanej efektívnosti v prevencii pľúcnej embólie je používanie kaválnych filtrov v posledných rokoch spojené s určitými pochybnosťami, respektíve obavami týkajúcimi sa najmä ich nadužívaní a s tým spojenou zvýšenou mierou komplikácií.

Kaválne filtre je možné deliť podľa viacerých kritérií, avšak z pohľadu výskytu komplikácií je najvýznamnejšie delenie podľa geometrie a konštrukčného riešenia. Geometria filtra je charakterizovaná tvarom. Rozoznávame niekoľko základných tvarov: kónický, cylindrický, podobný dáždniku a kombinácie týchto základných tvarov (obr. 1). Z hľadiska konštrukcie a tým



Obr. 1 – Príklady filtrov podľa geometrie. (A) Kónický tvar (ALN Filter); (B) kombinácia cylindrického + 2x kónického tvaru (OP-TEASE™ filter); (C) kombinácia dáždnikovitého tvaru a kónického tvaru v spodnej časti filtra (Simon Nitinol filter).

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Marek Hudák, PhD., Klinika angiologie, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach a Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovensko, e-mail: mhudak@vus.ch.sk, marek.hudak@upjs.sk

DOI: 10.33678/cor.2024.015

možnosti extrakcie ich delíme na filtre extrahovateľné (niektorými autormi nazývané aj dočasné) a trvalé (permanентné). Konštrukcia extrahovateľných filtrov umožňuje relatívne rutinnú endovaskulárnu extrakciu pomocou zariadenia – extraktora na to určeného. Konštrukcia trvalých filtrov neumožňuje extrakciu bežným spôsobom, avšak v nevyhnutých situáciách je extrakcia možná, buď endovaskulárne, alebo chirurgicky, pričom si vyžaduje skúsených pracovníkov a špeciálne inštrumentárium. Extrakcia trvalého filtra sa preto bežne neindikuje, ale len vo výnimočných situáciách, najmä v prípade závažných a symptomatických komplikácií. Konštrukčné riešenie filtrov je úzko prepojené s klinickou indikáciou k implantácii, t. j. extrahovateľný filter v prípade predpokladu ohrozeného a relatívne krátkeho intervalu pôsobenia klinickej indikácie, trvalý filter v prípade neohrozeného a pravdepodobne dlhého intervalu pôsobenia klinickej indikácie. Niektorí výrobcovia produkujú extrahovateľné filtre, ktoré je možné v prípade potreby ponechať v dolnej dutej žile dlhodobo. Extrahovateľný filter sa tak stane trvalým. Niektorí autori nazývajú takýto typ extrahovateľných filtrov ako „voliteľné“. Okrem extrahovateľných a trvalých filtrov je k dispozícii i najnovšia generácia filtrov nazývaná konvertibilné filtre. Tieto filtre možno konvertovať krátkou endovaskulárnou procedúrou z uzavretej, filtrujúcej na otvorenú, nefiltrujúcu konfiguráciu (podobnú vaskulárnemu stentu), ak už pominula indikácia k ich implantácii. Iný typ konvertibilných filtrov umožňuje spontánnu konverziu (bez vonkajšieho zásahu) po približne 60 dňoch od implantácie.

Konvertibilné filtre boli vyvinuté s cieľom obmedziť potrebu invazívnej extrakcie filtra, pretože po konverzii filter ostáva *in situ* v dolnej dutej žile.

Cieľom tohto článku je priniesť komplexný prehľad komplikácií súvisiacich s používaním kavalných filtrov, pričom mnohé z nich sú závažné a môžu bezprostredne ohroziť život pacienta.

Komplikácie kavalných filtrov

Implantácia kavalného filtra sa všeobecne považuje za bezpečnú. Miera úmrtnosti v súvislosti s implantáciou je uvádzaná na úrovni 0,12 %.^{1,2} Napriek tomu je používanie kavalného filtra spojené s početnými komplikáciami.

Podľa fázy „životného cyklu“ filtra a typu filtra so zreteľom na konštrukčné riešenie môžeme komplikácie v súvislosti s použitím kavalného filtra rozdeliť na tri základné skupiny: **včasné (periprocedurálne) komplikácie**, **neskoré komplikácie – súvisiace so zotrvaním filtra v dolnej dutej žile** a **komplikácie súvisiace s extrahovaním filtra**. Tento článok sa zameriava len na včasné a neskoré, nakoľko komplikácie v priebehu extrakcie filtra predstavujú samostatnú, mimoriadne zložitú kapitolu.

1. Včasné (periprocedurálne) komplikácie

Včasné komplikácie sú identické pre extrahovateľné aj trvalé filtre. Súvisia bezprostredne s implantačnou procedúrou, avšak časť z nich môže mať vplyv na výskyt niektorých neskorých komplikácií, respektíve sťažovať extrakciu filtra. Do skupiny včasných komplikácií zaraďujeme: **lokálne**

nekomplikácie v mieste vpichu, neúplné otvorenie filtra, sklon filtra – tilt a iné komplikácie.

a) Lokálne komplikácie v mieste vpichu

Medzi najčastejšie lokálne komplikácie patrí krvácanie z miesta vpichu s mierov výskytu 6 až 15 %.³ Na zavedenie filtra sa využíva hlboký žilový systém, a to vena jugularis interna alebo vena femoralis communis. Preto, hoci je krvácanie pomerne bežné, dá sa pri punkcii správnej cievy ľahko zastaviť aplikovaním priameho tlaku, nakoľko ide o venózne krvácanie. Avšak neúmyselná punkcia tepny môže viesť k významnému krvácaniu a vytvoreniu artériovenózneho fistuly.⁴

Okrem krvávacích komplikácií môžeme do tejto skupiny zaradiť aj trombózu miesta vpichu. V súčasnosti je jej incidencia nízka.⁵ Avšak na začiatku 90. rokov sa pohybovala na úrovni 3–10 %.⁶ Toto zníženie sa pripisuje najmä technickému pokroku vedúcemu k zlepšeniu inštrumentária a tým aj procedúry implantácie kavalného filtra.¹ Medzi raritné lokálne komplikácie patrí infekcia.

b) Neúplné otvorenie filtra

Dizajn filtra, použitý materiál na jeho výrobu ako aj chyby lekára implantujúceho filter patria medzi najvýznamnejšie príčiny neúplného otvorenia.

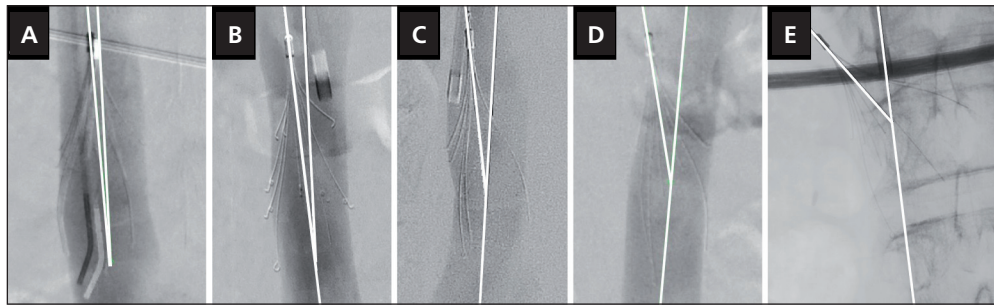
Filtre staršieho dizajnu, najmä Greenfield filter (titánový), boli často náchylné na neúplné otvorenie, a to až v 71 %.^{7,8} Murphy a spol. vo svojej, už dávnejšie publikovanej práci dokumentovali 6% mieru neúplného otvorenia v prípade použitia LGM filtra (Vena Tech, Evanston, IL) vyrobeného z materiálu nazývaného Phynox, čo je zliatina niklu, chrómu a kobaltu.⁹

Redukciu výskytu neúplného otvorenia filtra prinieslo až vylepšenie dizajnu a zmena použitého materiálu na výrobu. Vznikli tak filtre novej generácie, ktoré sú vyrobené z nitinolu (zliatina niklu a titánu), nehrdzavejúcej ocele alebo zo zliatiny titánu. Ich použitie je spojené s nižšou mierou neúplného otvorenia na úrovni 0,4–0,5 %.^{4,10} Avšak neúplné otvorenie filtra môže postihnúť aj filtre novej generácie. Medzi najčastejšie príčiny patrí trombóza v závädzači („sheath-e“), implantácia filtra v časti dolnej dutej žily s nespoznanou nástenkou trombózou alebo aj implantáciou filtra na nesprávnom mieste (napr. v iliakálnych, renálnych a mezenterálnych vénach) – chyba implantéra.^{1,8}

Klinicky môže neúplné otvorenie filtra viesť k výraznému zníženiu účinnosti filtra. Korbin a spol. vo svojej práci preukázali, že neúplné otvorenie filtra môže viesť k väčším medzerám medzi konštrukčnými časťami filtra – „nohami filtra“, čo znížilo účinnosť zachytenia embolu o viac ako 80 % pre malý embolus.¹¹ Časť prípadov neúplného otvorenia filtra je možné zvládnuť ešte počas procedúry implantácie, a to manipuláciou pomocou katétra a vodiaceho drôtu.^{12,13}

c) Sklon filtra – tilt

Sklon filtra je najčastejšie definovaný ako uhol, ktorý zvierá dlhá os filtra s dlhou osou dolnej dutej žily (**obr. 2**). Najčastejšie je meraný v antero-posteriórnej projekcii. Za optimálny sklon filtra sa považuje uhol v rozmedzí 0 až 5°. So zväčšujúcim sa uhlom sklonu sa zvyšuje riziko malfunkcie filtra ako aj riziko neskorých komplikácií.^{14,15} Za veľmi nepriaznivý sklon sa považuje uhol väčší ako 15°.



Obr. 2 – Kavografia demonštrujúca rôzny stupeň naklonenia filtra. (A) Tilt 2°, (B) tilt 5°, (C) tilt 9°, (D) tilt 15°, (E) tilt 35°.

V literatúre sa uvádza, že asi 33 % implantácii kaválneho filtra je komplikovaných uhlom sklonu viac ako 5°, pričom významnejší sklon, t. j. 15–20°, sa vyskytuje približne v 3–9 % prípadov.¹⁶ Sklon filtra má niekoľko nepriaznivých klinických dôsledkov. Uhol sklonu v rozmedzí 5 a 15° zvyšuje približne 2,4-násobne pravdepodobnosť komplikovanej extrakcie filtra. Sklon > 15° je asociovaný so 7,9 až 33-krát vyššou pravdepodobnosťou komplikovanej extrakcie,^{14,15} zároveň tiež zvyšuje pravdepodobnosť penetrácie kotviacich elementov filtra. Okrem iného, teoretické experimenty preukázali, že filter s nesprávnym sklonom bol menej účinný pri zachytávaní menších embolov (*in vitro* štúdie).¹⁶

Wang a spol. využili výpočtovú dynamiku tekutín s modelom Carreau na simuláciu ne-newtonských krvných tokov a dokázali, že zväčšovaním uhla naklonenia filtra sa zvyšuje aj veľkosť stagnačnej zóny pri stene vény. Ďalej došlo k teoretickému zvýšeniu šmykového napätia. Oba javy môžu viesť k trombóze *in situ*.¹⁷

Klinicky sa zdá, že zvýšený uhol naklonenia filtra koreluje so zvýšeným výskytom rekurentnej pľúcnej embólie. Takýto trend zaznamenali viaceré klinické štúdie, aj keď výsledky neboli štatisticky významné.^{18,19}

Významný sklon filtra je možné vyriešiť dvojako. Prvá možnosť je okamžitá extrakcia filtra – ihneď po vypustení a zistení chybného sklonu a následne ďalší pokus o opätovnú implantáciu. Ďalšou možnosťou je repozícia filtra vyžitím špeciálneho Sostek kateétra, ktorým je možné úspešne reponovať až 96,4 % prípadov významného sklonu filtra.²⁰

d) Iné komplikácie

Medzi ďalšie komplikácie počas implantácie kaválneho filtra patrí nesprávne **umiestnenie filtra a nesprávna orientácia filtra**. Jedná sa o veľmi raritné komplikácie. Nesprávne umiestnenie sa rozumie implantácia filtra mimo cieľovej zóny v infrarenálnej časti dolnej dutej žily za predpokladu, že je priechodná. Nesprávne umiestnený filter je nutné extrahovať a následne správne umiestniť nový do cieľovej zóny. Nesprávna orientácia filtra znamená otočenie filtra okolo horizontálnej osi, teda „hore nohami“. Príčinou nesprávnej orientácie filtra je chybná voľba filtra z hľadiska výrobcom predpísaného spôsobu jeho implantácie, t.j. implantácia filtra určeného pre transjugulárny prístup transfemorálne a opačne. Opačne orientovaný filter musí byť extrahovaný.²¹

e) Neskoré komplikácie

Neskoré komplikácie vznikajú po implantácii kaválneho filtra a súvisia so zotrvaním filtra v dolnej dutej žile.

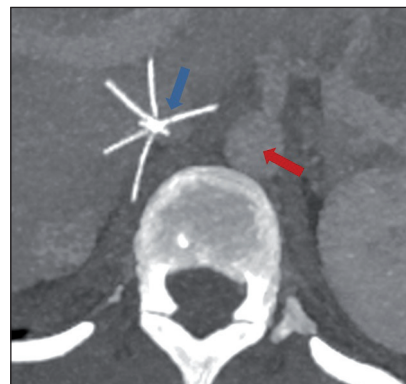
Čas zotrvania je významným faktorom zvyšujúcim ich výskyt, preto sú trvalé filtre logicky náchylnejšie na vznik neskorých komplikácií. V prípade extrahovateľných filtrov sa odporúča extrahovať filter čo najskôr, ak pominie indikácia k ich implantácii. FDA (The Food and Drug Administration) zdôrazňuje potrebu extrakcie extrahovateľných filtrov v intervale 29 až 54 dní po implantácii, keď už nie sú klinicky potrebné.

Medzi najvýznamnejšie neskoré komplikácie kaválnych filtrov zaraďujeme: **penetráciu, fraktúru, migráciu a trombózu filtra** a dolnej dutej žily v súvislosti s implantovaným filtrom.

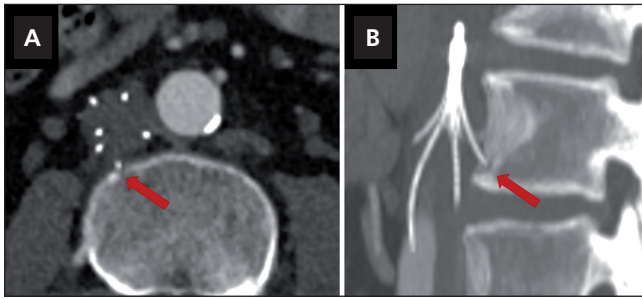
f) Penetrácia

Penetráciu charakterizujeme ako prienik nožičky/nožičiek kaválneho filtra, teda kotviacich elementov, cez stenu dolnej dutej žily do okolitých štruktúr, t. j. do retroperitoneálneho priestoru (tuku, väziva) (obr. 3), do kostí – stavcov (obr. 4), do aorty a jej vetiev (obr. 5 a 6), do svalov a do viscerálnych orgánov, napr. čriev, pankreasu. V skutočnosti je každá implantácia kaválneho filtra sprevádzaná určitou mierou penetrácie, nakoľko penetrácia kotviacich elementov kaválneho filtra do steny dolnej dutej žily je nevyhnutná na udržanie žiaducej pozície, a teda prevencie migrácie filtra.

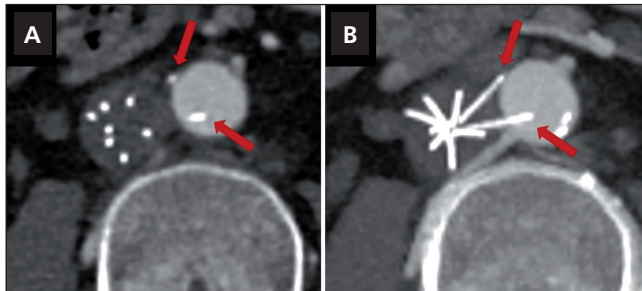
Tento typ penetrácie, pri ktorej kotviace elementy filtra neprenikajú viac ako 3 mm za stenu dolnej dutej žily, nazývame limitovaná.^{22,23} Za patologickú penetráciu



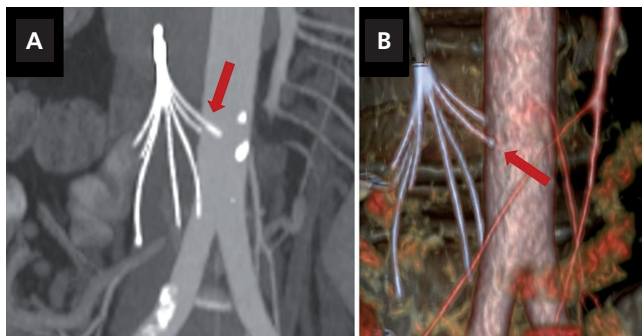
Obr. 3 – CT angiografické vyšetrenie brušných ciev – následne spracovaný (post-processing) axiálny rez. Vyšetrenie zobrazuje penetráciu kotviacich elementov kaválneho filtra do retroperitoneálneho priestoru a okolitých štruktúr. Červená šípka označuje aortu, modrá dolnú dutú žilu.



Obr. 4 – CT angiografické vyšetrenie brušných ciev zobrazujúce penetráciu kaválneho filtra do stavca. (A) Axiálny rez, (B) sagitálny rez. Červené šípky označujú penetráciu kotviacich elementov filtra (nožičiek) do stavca.



Obr. 5 – CT angiografické vyšetrenie brušných ciev zobrazujúce penetráciu kaválneho filtra do aorty a do retroperitoneálneho priestoru pred aortou. (A) Axiálny rez, (B) axiálny, následne spracovaný (post-processing) rez. Červené šípky označujú miesto penetrácie.



Obr. 6 – CT angiografické vyšetrenie brušných ciev zobrazujúce penetráciu kaválneho filtra do aorty. (A) Sagitálny, následne spracovaný (post-processing) rez, (B) objemová rekonštrukcia (3D). Červené šípky označujú miesto penetrácie kotviacich elementov filtra do aorty.

označujeme prienik kotviacich elementov filtra o viac ako 3 mm za stenu dolnej dutej žily do okolitého priestoru a štruktúr.^{22,23} Ide o relatívne častú komplikáciu s výskytom 19 až 34 %, ktorá je často klinicky prehliadaná. Približne 19 % zo všetkých penetrácií vykazuje prienik kotviacich elementov do okolitých štruktúr.²³ Mechanizmus penetrácie filtra nie je dostatočne objasnený, avšak ide s veľkou pravdepodobnosťou o nevyhnutný dôsledok kotviaceho mechanizmu filtra. Robustný kotviaci mechanizmus je dôležitý na zabránenie migrácie filtra s následnou embolizáciou, vrátane embolizácie do srdca a nevyhnutnými fatálnymi dôsledkami.^{24–26}

Geometria filtra, najmä kónicky tvarované filtre s voľnými nožičkami, radiálna sila vyvolaná filtrom pôsobiaca

na stenu dolnej dutej žily, ostrosť a tuhosť nožičiek filtra, výrazný sklon filtra ($> 15^\circ$), malý priemer dolnej dutej žily a mechanické vlastnosti natívnej steny dolnej dutej žily predstavujú najdôležitejšie rizikové faktory penetrácie filtra.^{23,27} Geometriu filtra možno v zásade charakterizovať tvarom. Niektoré štúdie ukázali všeobecnú tendenciu k vyššej miere penetrácie pre kónicky tvarované filtre.²⁸ Abdominálna trauma alebo fyzický tlak na dolnú dutú žilu, kardio-respiračný pohyb a posturálne zmeny môžu spôsobiť tlak na filter a sú ďalšími faktormi, ktoré prispievajú k penetrácii.²³

Klinické príznaky penetrácie sa môžu líšiť a závisia od anatomických charakteristík penetrácie, t. j. miesta, hĺbky a príslušných štruktúr. Avšak prenikanie do susedných orgánov a štruktúr býva častejšie symptomatické a môže byť sprevádzané bolesťou chrbta/brucha, teplotou, slabosťou, nauzeou, zvracaním, nechutenstvom a chudnutím, hnačkou alebo zápchou. K objektívnym príznakom a komplikáciám penetrácie môžeme zaradiť melénu, gastrointestinálne krvácanie, pankreatitídu, pseudocystu pankreasu, pseudoaneurizmu aorty, retroperitoneálny hematóm, duodeno-kaválnu fistulu, spodylodiscitídu, sepsu, volvulus alebo obštrukciu čriev a v neposlednom rade smrť.²³

Manažment penetrácie filtra závisí od symptómov, prítomnosti klinických indikácií pre filter, t. j. či je filter ešte klinicky indikovaný, a od závažnosti penetrácie, t. j. druhu postihnutých príslušných orgánov a štruktúr.

Konzervatívna liečba, analgézia a sledovanie, môže byť liečebnou možnosťou pre nekomplikované (iba izolovaný prienik cez stenu dolnej dutej žily, bez postihnutia okolitých orgánov), život neohrožujúce prípady.²⁹

U asymptomatických pacientov je potrebné zvážiť extrakciu filtra najmä u pacientov s penetráciou do príslušných orgánov/štruktúr. Je to dané tým, že penetrácia nie je stabilná, ale má tendenciu sa časom zhoršovať.^{30–32} U symptomatických pacientov by sa mala extrakcia filtra vždy zvážiť.

Vo všeobecnosti možno povedať, že extrakcia filtra by sa mala zvážiť vo všetkých prípadoch penetrácie bez ohľadu na symptómy, keď indikácia pre kaválny filter skončí. Môže byť realizovaná endovaskulárne alebo chirurgicky.

Endovaskulárna extrakcia je vždy možnosťou voľby u extrahovateľných filtrov. Ide o pomerne rutinný výkon s vysokou úspešnosťou. Viaceré štúdie dokazujú vysokú úspešnosť a nízku mieru komplikácií i v prípade penetrácie do aorty^{23,30,33} a tenkého čreva.³⁴

Chirurgická revízia a extrakcia môže byť indikovaná najmä u symptomatických pacientov s komplexným orgánovým/štruktúrnym poranením, po zlyhaní endovaskulárnej extrakcie a tiež u pacientov s trvalými, neextrahovateľnými filtermi.^{23,35}

g) Fraktúra

Zlomenie filtra je definované ako strata štruktúrnej integrity, čo vedie k fragmentácii, migrácii a potencionalnej embolizácii fragmentu (obr. 7).^{1,36} V databáze MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) je zlomenie filtra najčastejšou komplikáciou spojenou s extrahovateľnými filtermi s asi 24% podielom na všetkých hlásených komplikáciách. Pre porovnanie zlomenie permanentného filtra predstavuje asi 7,5 % všetkých kom-

plikácií.^{1,38} Skutočná miera fraktúr filtra sa však značne líši a podľa rôznych autorov varíruje medzi 0 % až 21%.^{39,40}

Fraktúru filtra môžeme rozdeliť na akútnu a chronickú. Akútna vzniká silným, priamym tupým poranením alebo náhlym zvýšením intra-abdominálneho tlaku, pričom filtre nekónického tvaru sú náchylnejšie na akútne zlomenie.³⁶

Chronická fraktúra filtra vzniká na podklade cyklického, dynamického zaťaženia vedúceho k únave materiálu a únavovému lomu. Totižto počas srdcového cyklu a dýchania podlieha dolná dutá žila cyklickej expanzii a kolapsu, teda zmenám v priemere lúmenu, čo vystavuje filter opakovanému radiálnemu mechanickému namáhaniu.

So zreteľom na vyššie uvedenú skutočnosť je nutné dodať, že novšia generácia extrahovateľných filtrov je subtilnejšia v porovnaní so staršou generáciou trvalých filtrov, a preto tento „tenší“ dizajn pravdepodobne robí filtre náchylnejšími na mechanické preťaženie a následnú fraktúru.^{36,37} Chronická fraktúra je typickejšia pre kónické filtre.²⁸

Na mieru výskytu fraktúry filtra vplýva geometria (tvar), významný sklon filtra (tilt), ktorý tiež neadekvátne zvyšuje mechanické namáhanie kotviacich elementov a čas zotrvania v dolnej dutej žile.

Fraktúra filtra je proporcionálna času zotrvania filtra v dolnej dutej žile, nakoľko dlhší čas povedie ku kumulácii mechanického zaťaženia, čo povedie k únave kovu a zlomeniu filtra.^{36,39} Napríklad Vijay a spol. vo svojej práci nezaznamenali žiadnu fraktúru extrahovateľného filtra pred 61. dňom. Avšak po 1 až 2 rokoch od implantácie bola miera fraktúry 8,2 % a po 3 rokoch až 30,8 %.³⁹

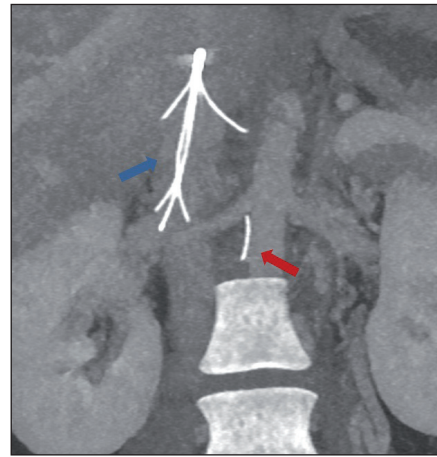
Z klinického hľadiska zlomené filtre majú zníženú účinnosť v prevencii pľúcnej embólie pre redukciu filtračnej účinnosti. Navyše oddelené fragmenty filtra môžu potenciálne embolizovať a spôsobiť fatálne komplikácie.

Manažment pacienta s fraktúrou filtra je náročný a vyžaduje si prísne individuálne posúdenie prípadu od prípadu. Musí sa zhodnotiť typ filtra, lokalizácia fragmentu, klinické prejavy prípadnej migrácie a embolizácie, a pretrvávajúce indikácie filtra.

Lokalizácia fragmentu filtra je kľúčová v manažmente fraktúry filtra a má byť determinovaná využitím prierezového zobrazovania (cross sectional imaging), napríklad CT. Fragment filtra môže byť podľa lokalizácie charakterizovaný ako **lokálny, intrakardiálny a intrapulmonálny**.³⁶

Lokálny fragment ostáva lokalizovaný v blízkosti hlavnej časti filtra a môže byť intra- alebo extravaskulárny (**obr. 7**). Intravaskulárny fragment je lokalizovaný v lúmene dolnej dutej žily, pričom je zachytený v stene dolnej dutej žily a často fixovaný organizovanou fibrózou jazvou. Existuje aj typ lokálneho intravaskulárneho fragmentu, ktorý je tzv. parciálny s lúmenom dolnej dutej žily, t.j. jedna časť je lokalizovaná intraluminálne a druhá časť penetruje do okolitých štruktúr. Extravaskulárny fragment nekomunikuje s lúmenom dolnej dutej žily.³⁶

Intrakardiálny fragment je najzávažnejšou komplikáciou fraktúry filtra. Ide o fragment filtra, ktorý embolizoval do srdcových dutín a veľkých ciev, kde ostáva zachytený. Fragment filtra môže poškodiť endokard, penetrovať do myokardu alebo kompletne perforovať stenu srdcových dutín.



Obr. 7 – CT angiografické vyšetrenie – frontálny rez. Červená šípka ukazuje lokálny, extravaskulárny fragment filtra. Modrá šípka ukazuje reziduálny, zlomený a významne deformovaný kaválny filter, navyše aj s perforáciou kotviacich elementov filtra cez stenu dolnej dutej žily do retroperitoneálneho priestoru.

Intrapulmonálny fragment je vo všeobecnosti najmenej závažný, často asymptomatický s najslabšou indikáciou k invazívnej liečbe – extrakcii. Fragment je lokalizovaný hlboko v pľúcnom parenchýme.

Symptómy fraktúry filtra závisia od lokalizácie fragmentu. Lokálny intravaskulárny fragment nemá symptómy.

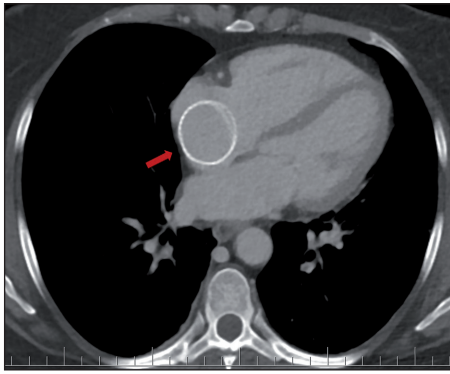
Lokálny, parciálny intravaskulárny a lokálny extravaskulárny fragment sa prejavuje veľmi podobne ako penetrovaný filter, symptómy závisia od penetrovaného orgánu. Symptómy intrapulmonálneho fragmentu sú raritné, charakteru pleurálneho syndrómu. Najvýznamnejšie symptómy sú typické pre intrakardiálny fragment a môžu zahŕňať bolesť na hrudníku, arytmiu, hemoperikard pri perforácii steny srdcových dutín a potencionálne aj smrť.^{41,42}

Manažment pacienta s fraktúrou filtra je náročný, predstavuje do určitej miery hlavolam, nakoľko neexistuje jednoznačný konsenzus. Spôsob liečby by tak mal byť posudzovaný od prípadu k prípadu, pričom sa musia zohľadniť symptómy pacienta a lokalizácia fragmentu. V určitých prípadoch, najmä u asymptomatických pacientov je možný aj konzervatívny postup, sledovanie pacienta klinicky aj zobrazovacími metódami aspoň 1x ročne.^{36,43}

Avšak vzhľadom na riziko spojené s embolizáciou intravaskulárneho fragmentu filtra z dolnej dutej žily do srdcových dutín, zlyhanie filtračnej schopnosti (teda stratu základnej funkcie), možnú ďalšiu fraktúru či iné mechanické komplikácie, ako aj psychosociálny faktor – strach pacienta sa preferuje extrakcia aj u asymptomatických pacientov. U symptomatických pacientov sa preferuje extrakcia.

Extrakcia pozostáva z dvoch fáz: **extrakcia tela zlomeného filtra** a **extrakcia fragmentu**. Extrakcia tela zlomeného filtra sa môže realizovať endovaskulárne, nakoľko viaceré práce dokumentovali 100 % úspešnosť.^{44–46}

Takáto extrakcia je komplexná, vyžaduje si použitie špeciálnych pomôcok ako napríklad endobronchiálnych klieští, laserovej ablácie alebo pomocou slučky, respektíve ich kombinácie. Extrakcia fragmentu závisí predovšetkým na symptómoch a lokalizácii. Lokálny, kompletne



Obr. 8 – CT angiografické vyšetrenie – axiálny rez. Červená šípka ukazuje migráciu kaválneho filtra intrakardiálne, do dutiny pravej predsene.

intravaskulárny fragment je možné extrahovať najčastejšie endobronchiálnymi kliešťami, poprípade slučkou s 90–100% úspešnosťou.^{45–47} Manažment lokálneho, parciálne intravaskulárneho fragmentu je identický ako penetrácia kaválneho filtra do okolitých štruktúr. Lokálny extravaskulárny fragment je endovaskulárne nedosiahnuteľný. Ak je asymptomatický, môže sa observovať.⁴³ V prípade symptómov a penetrácie do viscerálnych orgánov je nutná chirurgická revízia. Intrapulmonálny fragment je zväčša asymptomatický, stabilný, ma najslabšiu indikáciu k invazívnej extrakcii, a môže sa teda len sledovať,⁴³ aj keď sa v literatúre udáva miera úspešnej extrakcie intrapulmonálneho fragmentu asi 71 %.⁴⁶

Manažment intrakardiálneho fragmentu je najkontroverznejší a najzložitejší. Vyžaduje si multiodborovú spoluprácu, do ktorej okrem intervenčného lekára musí byť prizvaný aj kardiochirurg. V literatúre sa však uvádzajú prípady úspešnej komplexnej endovaskulárnej extrakcie intrakardiálneho fragmentu z pravej komory alebo pľúcnice využitím slučky alebo klieští na biopsiu myokardu.^{46,47}

h) Migrácia

Migrácia filtra je obzvlášť znepokojujúcou komplikáciou a je definovaná ako posun filtra o viac ako 2 cm z pôvodnej polohy (obr. 8). Miera migrácie sa pohybuje od 0 do 11,8 %.^{31,48,49} Môže nastať v dôsledku predošlej fraktúry filtra – kotviaceho elementu.

Medzi ďalšie rizikové faktory patrí nesprávne dimenzovanie, to znamená implantáciu príliš malého filtra vzhľadom na rozmer dolnej dutej žily majúcu za dôsledok nedostatočné ukotvenie filtra do steny dolnej dutej žily. Je potrebné mať na zreteli, že priemer dolnej dutej žily sa môže výrazne zmeniť s dýchacím cyklom. Ďalej sa môže dramaticky zmeniť v určitej klinickej situácii, napríklad u pacienta s deficitom intravaskulárneho objemu sa priemer znižuje a u pacienta so srdcovým zlyhaním alebo pri Valsalvovom manévri sa priemer dolnej dutej žily zväčšuje.¹ Materiál, z ktorého je filter vyrobený, môže tiež prispieť k migrácii filtra. Napríklad niektoré extrahovateľné filtre sú vyrábané z titínu, ktorý je poddajnejší, čo umožňuje zložiť filter do zavedača s menším kalibrom, inštrumentárium je teda subtilnejšie, poddajnejšie, znižuje riziko komplikácií v mieste vpichu. Avšak v porovnaní s tvrdšími zliatinami, ako je titán, nehrdzavejúca oceľ, vyvíjajú kotviace elementy filtrov z titínu menšiu

radiálnu silu proti stene cievy, čo zvyšuje riziko migrácie.⁵⁰ V literatúre je popísaná aj iatrogénna migrácia filtra v dôsledku zachytenia filtra vodičom alebo katétrom, napríklad počas elektrofyziológického vyšetrenia srdca alebo pri zavedení centrálného venózneho katétra cez femorálny prístup.⁵¹

Podľa rozsahu migrácie filtra môžeme rozoznať rôzne anatomicke oblasti migrácie od prostej migrácie kraniálne z infrarenálnej časti dolnej dutej žily do suprarenálnej až po migráciu filtra do pravej predsene (obr. 8), trikuspidálnej chlopne, pravej komory alebo pľúcnice.⁵²

Symptómy migrácie sú značne rôznorodé a môžu variovať od asymptomatickej migrácie až po asystómiu a smrť. Minimálna migrácia môže zostať asymptomatická. Migrácia kraniálne z infrarenálnej lokalizácie do suprarenálnej lokalizácie môže viesť k silným bolestiam v oblasti dliekovej chrbtice.⁵³

Hypotenzia, synkopa a/alebo dyspnoe môžu sprevádzať migráciu filtra do pravej komory alebo pravej predsene. Migrácia filtra do oblasti trikuspidálnej chlopne môže byť sprevádzaná srdcovými arytmiami.⁵²

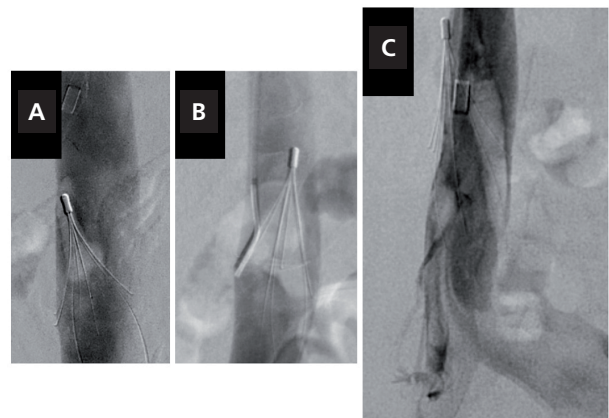
Manažment asymptomatickej migrácie zostáva nejasný a kontroverzný. V prípade symptómov je indikovaná extrakcia filtra. Tá môže byť realizovaná chirurgicky – kardiochirurgom alebo endovaskulárne – predovšetkým u pacientov vysokorizikových k operácii pre komorbiditu.⁵³

i) Trombóza filtra a dolnej dutej žily v súvislosti s implantovaným filtrom

Kaválny filter je navrhnutý tak, aby zachovával dobrý prietok cez dolnú dutú žilu a minimálne ovplyvňoval lokálne reologické podmienky. Napriek tomu predstavuje trombogénne cudzie teleso v dolnej dutej žile, ktoré môže iniciovať trombogénu *in situ* s následnou tvorbou trombu v oblasti filtra a dolnej dutej žily. Trombóza filtra je však v skutočnosti omnoho častejšie spôsobená úspešným zachytením zrazeniny ako tvorbou trombu „*de novo in situ*“.

Incidencia značne varíruje v štúdiách a závisí na type filtra z hľadiska geometrie a konštrukčného riešenia.

Filtre cylindrického a dáždnikovitého tvaru majú vyššiu mieru trombózy.²⁸ Extrahovateľné filtre sú asoci-



Obr. 9 – Kavografia demonštrujúca rôznu závažnosť trombózy kaválneho filtra a dolnej dutej žily. (A) Minimálna trombóza filtra v oblasti vrcholu filtra, (B) rozsiahlejšia trombóza zaberajúca takmer celý objem filtra, (C) masívna trombóza celej dolnej dutej žily s prechodom na iliakálne vény.

ované asi s 0,6 až 8%^{48,54,55} a trvalé s 1,6 až 33% mierou trombózy.^{54,56-59}

Rozsah trombózy filtra je variabilný a zahrňuje situácie od malého nevýznamného trombu až po kompletnú oklúziu dolnej dutej žily (**obr. 9**), ktorá sa môže vyskytnúť až u 2 % prípadov.⁶¹ Z časového hľadiska môže prebiehať akútne alebo chronicky. Úmerne veľkosti trombu, závažnosti oklúzie dolnej dutej žily a rýchlosti vzniku trombu varíruje aj klinický obraz, ktorý môže prebiehať asymptomaticky alebo symptomaticky, akútne alebo chronicky.

Asymptomatická trombóza

V literatúre sa uvádza, že viac ako 98 % pacientov je asymptomatických^{60,61} a trombus je diagnostikovaný náhodne, napríklad CT angiografickým vyšetrením realizovaným z úplne iného dôvodu alebo angiografickým vyšetrením – kavogramom pred samotnou extrakciou filtra. Keďže je trombus asymptomatický, môže byť v čase diagnózy akútny alebo chronický.

U pacienta s asymptomatickou trombózou filtra/dolnej dutej žily by mala byť, ak je to možné, ordinovaná antikoagulačná liečba za účelom prevencie extenzie a progresie trombózy s následným kompletným uzáverom dolnej dutej žily vedúcim až k život ohrozujúcej situácii (viď symptomatická trombóza). Podávanie antikoagulačnej liečby u pacientov s extrahovateľným filtrom je zvyčajne možné, pretože interval absolútnej kontraindikácie antikoagulačnej liečby je spravidla krátky.

U pacientov s implantovaným trvalým filtrom to môže byť problematické. Napriek tomu je vždy nutné dôkladne zvážiť riziká a prínosy ordinácie antikoagulačnej liečby u takehoto pacienta.^{62,63}

Trombus vo filtri nemá len hemodynamické dôsledky, ale môže sťažiť extrakciu extrahovateľného filtra, respektíve môže viesť k pľúcnej embólii počas extrakcie. Za medznú hodnotu veľkosti trombu, pri ktorej stúpa riziko komplikovanej extrakcie alebo embólie pri extrakcii, sa považuje trombus o veľkosti asi 25 % z objemu filtra.^{63,64} Ak objem trombu vo filtri prekročí túto hodnotu, potom sa má extrakcia postponovať, ordinovať antikoagulačná liečba na 6 týždňov a následne zopakovať zobrazenie trombu (buď CT angiografia, alebo pred-extrakčný kavogram). Ak sa potvrdí regresia trombu, respektíve stabilita v polohe a objeme, pričom pretrváva indikácia k extrakcii, potom sa môže pristúpiť k extrakcii.^{63,64}

Symptomatická trombóza – akútna

Medzi symptómy signifikantnej akútnej trombózy filtra a dolnej dutej žily môžeme zaradiť bolesť dolnej časti chrbta, sedacej oblasti alebo dolných končatín sprevádzanú symetrickým opuchom dolných končatín a brušnej steny. Navyše, ak dôjde k extenzii trombu kraniálne, môže dôjsť k obmedzeniu venózneho návratu z obličiek alebo pečene, čo môže mať za následok obličkové alebo hepatálne zlyhanie.^{65,66}

Pri propagácii trombózy z dolnej dutej žily na iliakálne vény a nižšie etáže hlbokého žilového systému dolných končatín sa môže rozvinúť phlegmasia coerulea dolens, ktorá má vysokú, až 40 % úmrtnosť.⁶⁷

Základom liečby je podobne ako v prípade asymptomatickej trombózy antikoagulačná liečba za predpokladu, že je možná.

Nakoľko u pacienta so symptomatickou trombózou filtra/dolnej dutej žily hrozia závažné komplikácie a následky, je potrebné antikoagulačnú liečbu rozšíriť o techniky priamo odstraňujúce trombus. Chirurgická trombektómia sa realizuje raritne, pretože bola nahradená endovaskulárnymi technikami.

Tradične, trombóza dolnej dutej žily v bežnej populácii je liečená endovaskulárne, t. j. katétrovo – riadenou trombolýzou, ktorá však môže mať u pacientov s kavalným filtrom katastrofálne krvácavé komplikácie vzhľadom na rizikovosť tejto populácie pacientov.

Súčasný endovaskulárne techniky na odstránenie trombu sú preto založené na mechanickom odstránení trombu, bez použitia rizikového trombolýtika. Využívajú sa rôzne metódy mechanickej trombektómie, napríklad aspirácia (Indigo System alebo AngioVac) – trombus sa odstraňuje stabilným odsávaním cez aspiračný katéter s veľkým lúmenom alebo recirkulačná mechanická trombektómia (reolytická), pri ktorej sa trombus odstraňuje *in situ* s použitím zariadení generujúceho hydrodynamický vír, ktorým sa trombus zachytí a rozdrví na mikroskopické fragmenty pôsobením vysokých strihových síl (AngioJet).^{60,61,63}

Symptomatická trombóza – chronická

Medzi klinicky najzávažnejšie formy chronickej symptomatickej trombózy patrí chronická iliako-kaválna obštrukcia, ktorá vedie k rozvoju posttrombotického syndrómu. Najčastejšie sa prejavuje bolesťou dolných končatín a edémom, avšak môžu sa rozvinúť všetky symptómy a znaky pokročilých štádií chronickej venózne insuficiencie.^{65,68}

Je preukázané, že rekanalizácia chronickej oklúzie vedie k zmierneniu morbidítu pacientov asociovanej s posttrombotickým syndrómom. Rekanalizácia sa realizuje endovaskulárne a uplatňujú sa dve možnosti. Prvá možnosť rekanalizácie predpokladá ponechanie filtra *in situ* a prekrytie filtra stentom. Uzáver sa najprv predilatuje balónom, čo vedie k jeho zmlaždeniu, a v druhom kroku sa implantuje stent.

Štúdie ukázali, že sa jedná o bezpečnú a úspešnú metódu,^{65,69} aj keď existujú teoretické komplikácie. Keďže filter ostáva *in situ*, stent sa nemusí kompletne otvoriť, čo zhoršuje priechodnosť, alebo môže dôjsť k fraktúre filtra a penetrácii.⁶⁸ Druhou možnosťou je najprv filter extrahovať – ak to je možné, a potom rekanalizovať uzáver implantáciou stentu podobne ako v prvom prípade. Oba výkony je možné realizovať v jednom sedení.^{68,70}

Po rekanalizácii sa vyžaduje antitrombotická liečba na prevenciu re-uzáveru, najčastejšie kombinácia antiagregačnej a antikoagulačnej liečby. Avšak na jej konkrétnu formu nie je jednoznačný konsenzus. Antiagregačná liečba nasleduje odporúčania týkajúce sa implantácie stentu do arteriálneho riečiska, i keď sa jedná o žilový systém. Počiatočná fáza antikoagulačnej liečby je zvyčajne vo forme LMWH s následným prechodom na DOAK alebo warfarin.⁷⁰ Dĺžka antikoagulačnej liečby nie je jasná, dlhodobá?

Záver

Každý medicínsky výkon prináša aj komplikácie, pričom ich výskytu nie je možné úplne zabrániť. Cieľom zdravotníkov by malo byť zníženie ich výskytu. V prípade kavalných filtrov je to možné docieľiť najmä správnu indikáciou filtra, čím sa zníži miera neopodstatnenej implantácie filtra a tým pádom aj miera komplikácií. Zároveň je nutné poznať komplikácie a myslieť na ne ako v priebehu implantácie, tak aj po implantácii.

Prehlásenie autorov o možnom stretnutí záujmov

Autori prehlasujú, že nemajú konflikt záujmu.

Financovanie

Na prípravu tohto článku neboli použité finančné prostriedky od tretích strán.

Prehlásenie autorov o etických aspektoch publikácie

Štúdia je v súlade s princípmi Helsinskej deklarácie a usmernení pre správnu klinickú prax.

Literatúra

- Li X, Haddadin I, McLennan G, et al. Inferior vena cava filter – comprehensive overview of current indications, techniques, complications and retrieval rates. *Vasa* 2020;49:449–462.
- Kinney TB. Update on inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:425–440.
- Van Ha TG. Complications of inferior vena caval filters. *Semin Intervent Radiol* 2006;6:632–641.
- Giannoudis PV, Pountos I, Pape HC, Patel JV. Safety and efficacy of vena cava filters in trauma patients. *Injury* 2007;38:7–18.
- Johnson MS, Nemcek AA, Benenati JF, et al. The safety and effectiveness of the retrievable option inferior vena cava filter: A United States prospective multicenter clinical study. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:1173–1184.
- Caplin DM, Nikolic B, Kalva SP, et al. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1499–1506.
- Sweeney TJ, Van Aman ME. Deployment problems with the titanium Greenfield filter. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:691–694.
- Grewal S, Chamarthy MR, Kalva SP. Complications of inferior vena cava filters. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:632–641.
- Murphy TP, Dorfman GS, Yedlicka JW, et al. LGM vena cava filter: Objective evaluation of early results. *J Vasc Interv Radiol* 1991;2:107–115.
- Pancione L, Pieri S, Agresti P, et al. Use of the ALN permanent/removable vena cava filter: A multi-centre experience. *Minerva Chir* 2006;61:501–507.
- Korbin CD, Van Allan RJ, Andrews RT, et al. Strut interlocking of Titanium Greenfield vena cava filters and its effect on clot capturing: An in vitro study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17:204–206.
- Greenfield LJ, Cho KJ, Proctor M, et al. Results of a multicenter study of the modified hook-titanium Greenfield filter. *J Vasc Surg* 1991;14:253–257.
- Danikas D, Constantinopoulos GS, Stratoulis C, Ginalis EM. Use of a Fogarty catheter to open an incompletely expanded vena Tech-LGM vena cava filter: A case report. *Angiology* 2001;52:283–286.
- Quencer KB, Smith TA, Deipolyi A, et al. Procedural complications of inferior vena cava filter retrieval, an illustrated review. *CVIR Endovasc* 2020;3:23.
- Clements W, Moriarty HK, Paul E, Goh GS. Stratification of Pre-procedure Risk Factors Associated with Difficult-to-remove Inferior Vena Cava (IVC) Filters: A 6-year Retrospective Analysis at a Tertiary Center. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43:238–245.
- Günther RW, Neuerburg J, Mossdorf A, et al. New optional IVC filter for percutaneous retrieval - In vitro evaluation of embolus capturing efficiency. *Rofo* 2005;177:632–636.
- Wang J, Huang W, Zhou Y, et al. Hemodynamic Analysis of VenaTech Convertible Vena Cava Filter Using Computational Fluid Dynamics. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:556110.
- Rogers FB, Strindberg G, Shackford SR, et al. Five-year follow-up of prophylactic vena cava filters in high-risk trauma patients. *Arch Surg* 1998;133:406–411.
- Greenfield J, Proctor MC, Cho KJ, Wakefield TW. Limb asymmetry in titanium Greenfield filters: Clinically significant? *J Vasc Surg* 1997;26:770–775.
- Laroia ST, Guan JJ, Laroia AT, et al. A new catheter technique to correct severe IVC filter tilt during placement. *J Clin Interv Radiol* 2019;4:27–30.
- Bajda J, Park AN, Raj A, et al. Inferior Vena Cava Filters and Complications: A Systematic Review. *Cureus* 2023;15:e40038.
- Grassi C, Swan T, Cardella J, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous permanent inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:137–141.
- Jia Z, Wu A, Tam M, et al. Caval Penetration by Inferior Vena Cava Filters: A Systematic Literature Review of Clinical Significance and Management. *Circulation* 2015;132:944–952.
- Laborda A, Lostalé F, Rodríguez JB, et al. Laparoscopic demonstration of vena cava wall penetration by inferior vena cava filters in an ovine model. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:851–856.
- Cunliffe CH, Denton JS. A fatal complication of a vena caval filter associated with pulmonary thromboembolism. *Am J Forensic Med Pathol* 2008;29:173–176.
- Fotiadis NI, Sabharwal T, Dourado R, et al. Technical error during deployment leads to vena cava filter migration and massive pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(Suppl 2):S174–S176.
- Gwon JG. Structural Injury of Adjacent Organs Due to Inferior Vena Cava Filter Penetration. *Ann Phlebology* 2020;18:55–58.
- Deso SE, Idakoji IA, Kuo WT. Evidence-Based Evaluation of Inferior Vena Cava Filter Complications Based on Filter Type. *Semin Intervent Radiol* 2016;33:93–100.
- DuraiRaj R, Fogarty S. A penetrating inferior vena caval filter. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:737–739.
- Duncan C, Trerotola SO, Stavropoulos SW. Endovascular Removal of Inferior Vena Cava Filters with Arterial Penetration. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:486–490.
- Zhou D, Spain J, Moon E, et al. Retrospective review of 120 elect inferior vena cava filter retrievals: experience at a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:1557–1563.
- Durack JC, Westphalen AC, Kekulawela S, et al. Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Günther Tulip and Celect retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:299–308.
- Holly BP, Gaba RC, Lessne ML, et al. Vena Cava Filter Retrieval with Aorto-Iliac Arterial Strut Penetration. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:1184–1188.
- Joe WB, Larson ML, Madassery S, et al. Bowel Penetration by Inferior Vena Cava Filters: Feasibility and Safety of Percutaneous Retrieval. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:1152–1156.
- Malgor RD, Labropoulos N. A systematic review of symptomatic duodenal perforation by inferior vena cava filters. *J Vasc Surg* 2012;55:856.e3–861.e3.
- Hong M Jr, Brown MA, Ryu RK. Mechanism and Approach to Fractured Filters. In: Desai KR, Ahmed O, Van Ha T, eds. *Placement and Retrieval of Inferior Vena Cava Filters. A Case-Based Approach*. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2020:113–130.
- Ahmed O, Sheikh S, Tran P, et al. Inferior Vena Cava Filter Evaluation and Management for the Diagnostic Radiologist: A Comprehensive Review Including Inferior Vena Cava Filter-Related Complications and PRESERVE Trial Filters. *Can Assoc Radiol J* 2019;70:367–382.

38. Andreoli JM, Lewandowski RJ, Vogelzang RL, Ryu RK. Comparison of complication rates associated with permanent and retrievable inferior vena cava filters: A review of the MAUDE database. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1181–1185.
39. Vijay K, Hughes JA, Burdette AS, et al. Fractured bard recovery, G2, and G2 express inferior vena cava filters: Incidence, clinical consequences, and outcomes of removal attempts. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:188–194.
40. Wang W, Zhou D, Obuchowski N, et al. Fracture and migration of celect inferior vena cava filters: A retrospective review of 741 consecutive implantations. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1719–1722.
41. Peters MN, Syed RHK, Katz MJ, et al. Inferior vena cava filter migration to the right ventricle; causing nonsustained ventricular tachycardia. *Texas Hear Inst J* 2013;40:316–319.
42. Nicholson W, Nicholson WJ, Tolerico P, et al. Prevalence of fracture and fragment embolization of Bard retrievable vena cava filters and clinical implications including cardiac perforation and tamponade. *Arch Intern Med* 2010;170:1827–1831.
43. Puller HF, Stavropoulos SW, Trerotola SO. Stability of Retained Inferior Vena Cava Filter Fragments after Filter Removal. *J Vasc Interv Radiol* 2021;32:1457–1462.
44. Kuo WT, Robertson SW, Odegaard JI, Hofmann LV. Complex retrieval of fractured, embedded, and penetrating inferior vena cava filters: a prospective study with histologic and electron microscopic analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:622.e1–630.e1.
45. Dinglasan LA, Trerotola SO, Shlansky-Goldberg RD, et al. Removal of fractured inferior vena cava filters: feasibility and outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:181–187.
46. Trerotola SO, Stavropoulos SW. Management of Fractured Inferior Vena Cava Filters: Outcomes by Fragment Location. *Radiology* 2017;284:887–896.
47. Kesselman AJ, Hoang NS, Sheu AY, Kuo WT. Endovascular Removal of Fractured Inferior Vena Cava Filter Fragments: 5-Year Registry Data with Prospective Outcomes on Retained Fragments. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:758–764.
48. Nazzal M, Chan E, Nazzal M, et al. Complications related to inferior vena cava filters: A single-center experience. *Ann Vasc Surg* 2010;24:480–486.
49. Zhu X, Tam MDBS, Bartholomew J, et al. Retrievability and device-related complications of the G2 filter: A retrospective study of 139 filter retrievals. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:806–812.
50. Robins JE, Ragai I, Yamaguchi DJ. Differences in radial expansion force among inferior vena cava filter models support documented perforation rates. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6:368–371.
51. Wu A, Helo N, Moon E, et al. Strategies for prevention of iatrogenic inferior vena cava filter entrapment and dislodgement during central venous catheter placement. *J Vasc Surg* 2014;59:255–259.
52. Owens CA, Bui JT, Knuttinen MG, et al. Intracardiac migration of inferior vena cava filters: review of published data. *Chest* 2009;136:877–887.
53. Janvier AL, Hamdan H, Malas M. Bilateral renal vein thrombosis and subsequent acute renal failure due to IVC filter migration and thrombosis. *Clin Nephrol* 2010;73:408–412.
54. Andreoli JM, Thornburg BG, Hickey RM. Inferior Vena Cava Filter-Related Thrombus/Deep Vein Thrombosis: Data and Management. *Semin Intervent Radiol* 2016;33:101–104.
55. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, et al. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1522.e–1530.e.
56. Sella DM, Oldenburg WA. Complications of inferior vena cava filters. *Semin Vasc Surg* 2013;26:23–28.
57. Usoh F, Hingorani A, Ascher E, et al. Prospective randomized study comparing the clinical outcomes between inferior vena cava Greenfield and TrapEase filters. *J Vasc Surg* 2010;52:394–399.
58. Hajduk B, Tomkowski WZ, Malek G, Davidson BL. Vena cava filter occlusion and venous thromboembolism risk in persistently anticoagulated patients: a prospective, observational cohort study. *Chest* 2010;137:877–882.
59. Caplin DM, Nikolic B, Kalva SP, et al. Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1499–1506.
60. Sildiroglu O, Ozer H, Turba UC. Management of the thrombosed filter-bearing inferior vena cava. *Semin Intervent Radiol* 2012;29:57–63.
61. Ahmad I, Yeddula K, Wicky S, Kalva SP. Clinical sequelae of thrombus in an inferior vena cava filter. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:285–289.
62. Wadhwa V, Trivedi PS, Ryu RK, Lessne ML. Increasing Anticoagulation Use Among Inpatients Receiving Inferior Vena Cava Filters. *Am J Med* 2017;130:e373–e374.
63. Lessne ML, Holly B. Management of the Acute Thrombus-Bearing IVC Filter. In: Desai KR, Ahmed O, Van Ha T, eds. *Placement and Retrieval of Inferior Vena Cava Filters. A Case-Based Approach*. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2020:177–188.
64. Wang SL, Timmermans HA, Kaufman JA. Estimation of trapped thrombus volumes in retrievable inferior vena cava filters: a visual scale. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:273–276.
65. Chick JFB, Jo A, Meadows JM, et al. Endovascular Iliocaval Stent Reconstruction for Inferior Vena Cava Filter-Associated Iliocaval Thrombosis: Approach, Technical Success, Safety, and Two-Year Outcomes in 120 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:933–939.
66. McAree BJ, O'Donnell ME, Fitzmaurice GJ, et al. Inferior vena cava thrombosis: a review of current practice. *Vasc Med* 2013;18:32–43.
67. Lessne ML, Bajwa J, Hong K. Fatal reperfusion injury after thrombolysis for phlegmasia cerulea dolens. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:681–686.
68. Desai KR, Xiao N, Karp J, et al. Single-session inferior vena cava filter removal, recanalization, and endovenous reconstruction for chronic iliocaval thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7:176–183.
69. Meltzer AJ, Connolly PH, Kabutay NK, et al. Endovascular recanalization of iliocaval and inferior vena cava filter chronic total occlusions. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015;3:86–89.
70. Klepich ET, Desai KR. Management of Filter-Related Chronic Iliocaval Occlusion. In: Desai KR, Ahmed O, Van Ha T, eds. *Placement and Retrieval of Inferior Vena Cava Filters. A Case-Based Approach*. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2020:189–202.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg



-  **Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku**^{1,2}
-  **Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí**^{1,2,3,4}
-  **Velmi dobrá snášenlivost**^{3,5,6}
-  **Vyšší adherence k léčbě**⁴

Reference: 1. SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. 2. Grassi G, et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66–74. 3. Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66(1): 51–83. Erratum in: Drugs 2006; 66(15): 1987. 4. Widimský J. jr., et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018; Suppl 7: 1–19. 5. Leonetti G, et al. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59–64. 6. Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíků – dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529–532.

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 aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky:** **Související s telmisartanem:** Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. **Související s indapamidem:** Hypokalemie, únava, 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 diuretika nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolaktone, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:** Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravku 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 léčivou 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 draslíků (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetraksoaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současném léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a 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 hypertrofičnou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezení soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. 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 hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem hyperkalciemie nebo minimálně snížené funkce ledvin. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální encefalitidě 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 uchování:** 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, Michtle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michtle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promedics.com

35 years
CARE & INNOVATION

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Ambulantní monitorování krevního tlaku, kvalita spánku a věrohodnost noční hypertenze

(Ambulatory blood pressure monitoring, sleep quality, and reliability of night hypertension)

Samuel Genzor^{a,b,c}, Eva Kociánová^d, Ladislav Stanke^{b,c}, Michal Štýbnar^b, Jan Mizera^a, Martin Vykopal^a

^a Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^b Centrum digitálního zdravotnictví, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^c Národní telemedicinské centrum, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^d I. interní klinika kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 23. 10. 2023

Přepřacován: 26. 11. 2023

Přijat: 1. 12. 2023

Dostupný online: 16. 5. 2024

Klíčová slova:

AMTK

Falešná pozitivita

Kvalita spánku

Noční hypertenze

Keywords:

ABPM

False positivity

Nocturnal hypertension

Sleep quality

SOUHRN

Noční hypertenze je významným rizikovým faktorem pro mortalitu i morbiditu z kardiovaskulárních příčin. K její diagnostice je potřeba použít 24hodinové měření krevního tlaku (AMTK). Výsledky vyšetření však mohou být zkresleny u pacientů s nespavostí, habituálním krátkým spánkem či jinými poruchami spánku. U těchto pacientů je možné zachytit falešně vysoké hodnoty krevního tlaku v nočním intervalu. Přitom léčba samotných poruch spánku by mohla hodnoty nočního tlaku upravit, a tím zabránit nepřiměřeně intenzivní léčbě vysokého krevního tlaku. Článek shrnuje aktuální poznatky o vlivu kvality spánku na přesnost diagnostiky pomocí AMTK. Současně prezentujeme studii „Jak diagnostikovat pravou noční hypertenzi?“, která bude tento klinický problém analyzovat.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Nocturnal hypertension is a significant risk factor for cardiovascular mortality and morbidity. Its determination requires the use of 24-hour blood pressure monitoring (ABPM). However, the examination results can be less reliable in patients with insomnia, habitual short sleep or other sleep disorders. In these patients, it is possible to detect falsely high values of blood pressure in the night interval. At the same time, the treatment of sleep disorders itself could adjust the nighttime values of blood pressure and thus prevent unreasonably intensive treatment of high blood pressure. The article summarizes current knowledge about the effect of sleep quality on the accuracy of diagnosis using ABPM. At the same time, we present the study "How to diagnose true nocturnal hypertension?", which will analyze this clinical problem.

Úvod a definice pojmů

Arteriální hypertenze (HN) je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů morbidity i mortality z kardiovaskulárních příčin. V diagnostice HN zůstává zlatým standardem 24hodinové ambulantní měření krevního tlaku (AMTK), které pomůže odhalit zejména maskovanou a noční hypertenzi. Maskovaná hypertenze je definována jako normotenze při vyšetření v ambulanci lékaře při současně vysokých průměrných hodnotách denního (a)nebo nočního tlaku. Specifickým případem maskované hypertenze je izolo-

vaná noční hypertenze, kdy dochází k paradoxnímu vzestupu krevního tlaku. Obdobný prognostický význam má také absence fyziologického nočního poklesu krevního tlaku (TK). Noční hypertenze je spojena se signifikantním rizikem vzniku kardiovaskulárních komplikací, a tak výrazně zhoršuje prognózu pacientů. V případě, že pacient opravdu trpí noční hypertenzí, je potřeba jednoznačně eskalovat jeho antihypertenzní terapii. Rozlišovat mezi skutečnou noční hypertenzí a narušením kvality spánku může být v některých situacích složité. Dosud není zcela jasné, nakolik měření pomocí AMTK narušuje kvalitu spánku a zda toto narušení může vést k nárůstu falešné poziti-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Samuel Genzor, Ph.D., Centrum digitálního zdravotnictví, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, Česká republika, e-mail: samuel.genzor@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.087

vity diagnostiky noční hypertenze. Tato práce předkládá aktuální poznatky ohledně AMTK a jeho vlivu na kvalitu spánku. Současně je naším cílem představit studii „Jak diagnostikovat pravou noční hypertenzi?“ I. interní kliniky kardiologické a Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc, která se tímto klinickým problémem zabývá.

Data z dostupných studií

Studií, které by hodnotily kvalitu spánku při měření TK pomocí AMTK, je překvapivě málo. Po vyhledání klíčových pojmů jako „sleep quality“ a „ABPM“ a „insomnia“ a „ABPM“ dostaneme pouze 19 výsledků (databáze PubMed a Scopus). Následující text shrnuje závěry relevantních studií.

Nwankwo a spol.¹ studovali vliv tří různých zařízení určených pro AMTK (Welch Allyn Mobil-O-Graph, Sun Tech Classic Oscar2 a Spacelabs 90227). Všechna zařízení měří TK pomocí pažní manžety. Studie uzavírá, že u všech přístrojů byl srovnatelný počet správně provedených měření (přibližně 70 %) a že kvalita měření krevního tlaku nebyla negativně ovlivněna kvalitou spánku vyšetřovaných osob. Nízká kvalita spánku a nespavost ovšem samy o sobě TK zvyšují.

Borel a spol.² prokázali, že diabetici s krátkým spánkem (kratším než 6,5 hodiny) mají výrazně vyšší procento noční hypertenze. Současně taktéž mají signifikantně horší kompenzaci diabetu (měřenou pomocí koncentrace glykovaného hemoglobinu).

Sekizuka a spol.³ prokázali, že dokonce i v populaci pacientů s neléčenou obstrukční spánkovou apnoe, kde je noční hypertenze velmi častým fenoménem, se na noční hypertenzi může podílet i nespavost. Insomnie by přitom mohla být farmakologicky i nefarmakologicky ovlivněna samostatně, což by mohlo vést ke snížení míry výskytu noční hypertenze. Obdobné závěry přinesla i metaanalýza kolektivu autorů pod vedením Cuspidiho.⁴

Zajímavé výsledky nabídla studie Sherwooda a spol.,⁵ v níž byla hodnocena nespavost měřených osob a její vliv na měření TK pomocí AMTK. Kolektiv autorů uzavírá, že špatná kvalita spánku zvyšuje pravděpodobnost výskytu noční hypertenze. Ke zhodnocení kvality spánku byla použita kombinace Pittsburského indexu kvality spánku (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) a zápětní aktigrafie. Překvapivě AMTK nezhoršoval signifikantně kvalitu spánku, ale pacienti s dlouhodobou insomnií vnímali toto vyšetření jako více obtěžující než pacienti bez nespavosti. V částečném rozporu s těmito závěry byly výsledky studie autorů Gaffey a spol.,⁶ kde AMTK vedl ke fragmentaci spánku u všech jedinců. Ovšem i zde bylo narušení spánku výraznější u pacientů s dlouhodobě sníženou kvalitou spánku, přičemž citlivější na rušivý efekt AMTK se jevíly ženy. Opět se ale potvrdily závěry, že pacienti s nižší kvalitou spánku mají vyšší výskyt noční hypertenze.

Pro rozšířené vyhledávání literárních zdrojů je v současnosti možné využít také podpory některého z dostupných nástrojů umělé inteligence (artificial intelligence, AI). Zde jsme s využitím nástroje Perplexity AI a zadání promptu: „How ABPM influences sleep quality“ získali přístup k dalším zdrojům, které i se sekundárními zdroji přinášejí další podstatné poznatky v oblasti studia vlivu AMTK na kvalitu spánku. Oproti již tradičně získaným

zdrojům, které se shodují i s nálezy získanými pomocí Perplexity AI, je možné zmínit také komentář od autorů Tomitani a spol.,⁷ který přináší jednak přehled studií zabývajících se vlivem AMTK na kvalitu spánku a jednak poskytuje výčet možných přístupů ke snížení nepříjemných pocitů při měření pomocí AMTK. Tomitani uvádí, že existují dva hlavní problémy spojené s narušením spánku pomocí AMTK, a sice:

- nepřesné měření krevního tlaku v důsledku probuzení nebo spánkové deprivace pacienta, kdy je naměřena vyšší než obvyklá hodnota krevního tlaku;
- snížení adherence pacientů k opakovanému měření krevního tlaku.

Pro přesné a spolehlivé hodnocení nočního krevního tlaku je snížení rušení spánku způsobného AMTK nezbytné.

První problém adresují Verdecchio a spol.,⁸ kteří ve své studii hodnotí vnímanou kvalitu spánku během vyšetření AMTK u 2 934 neléčených hypertoniků. Ukázalo se, že noční krevní tlak se zvýšil, přičemž jeho prognostický význam se snížil u subjektů s delší než dvouhodinovou spánkovou deprivací způsobenou nafouknutím manžety AMTK. Tato zjištění naznačují, že rušení spánku a nižší než obvyklá kvalita spánku mohou vést k podcenění kardiovaskulárního rizika, nebo naopak k falešné pozitivitě měření.

Druhý problém zmiňují ve své přehledové práci Asayama a spol.⁹ Jedinci, kteří zažili sníženou kvalitu spánku během nočního měření krevního tlaku, nemusejí být následně ochotni opakovat noční měření krevního tlaku. Vliv na kvalitu spánku je obvykle přisuzován jeho narušením při nafoukávání manžety. Ve studiích kombinujících polysomnografii nebo elektroencefalografii prováděnou během AMTK se ukazuje, že nafoukávání manžety způsobuje zvýšený výskyt probouzecích reakcí a mikroprobuzení, jak uvádějí také např. Dimsdale a spol.¹⁰ Davies a spol.¹¹ uvedli, že zvýšený počet mikroprobuzení způsobený AMTK během spánku trvá 8–16 s. Samotná procedura způsobuje drobný, ale významný pokles fáze hlubokého spánku a zvýšení frekvence nočního buzení, jak uvádějí např. Degaute a spol.¹² Alessi a spol.¹³ uvádějí, že 35,1 % pacientů mělo abnormální kvalitu spánku v den nasazení AMTK. Mezi další nežádoucí účinky AMTK patří bolest, podráždění kůže včetně ekchymózy horní paže a narušení aktivit, jak popisují Beltman a spol.¹⁴ Jimi provedené dotazníkové hodnocení kvality spánku ukázalo, že 61 % pacientů podstupujících vyšetření s využitím AMTK uvedlo menší narušení spánku, 14 % mělo špatný spánek a 2 % z nich vůbec nespala. Celých 95 % pacientů, kteří nespali sami, navíc uvádí, že AMTK narušilo i spánek jejich partnera, jak zjistili Mallion a spol.¹⁵

Vzhledem k výše uvedeným nežádoucím účinkům spojeným s využíváním AMTK je nutné uvažovat o různých strategiích jejich mitigace. Jak uvádějí Tomitani a spol.,⁷ mezi základní mitigační strategie patří:

- Redukce počtu nočních měření tlaku.
- Využití zdravotnických prostředků vyznačujících se menší mírou diskomfortu, omezení pacienta a nižší úrovní generovaného hluku.

První uvedený postup jednoduše počítá s tím, že menší počet nafouknutí manžety povede k menší míře narušení spánku. Avšak lze očekávat, že menší počet měření povede také ke snížení přesnosti měření noční hypertenze. Studie IDACO autorů Yang a spol.¹⁶ provedená na 4 277

participantech však dochází k závěru, že postačují tři až čtyři měření nočního tlaku vedoucí k úspěšnému stanovení střední hodnoty nočního tlaku, která je ekvivalentní k hodnotě získané ze standardního rozsahu měření. Za zmínku stojí uvést také studie, které se zabývaly vhodnou metodou sámkování vzorků nočního krevního tlaku,¹⁷ jinými slovy nejvhodnějšími časy pro provedení nočních měření. Ti využili data ze dvou studií, a sice Jackson Heart (N = 621) a Coronary Artery Risk Development in Young Adults (N = 458), a na ně následně použili 74 různých strategií sámkování dat využívajících dvě až čtyři měření krevního tlaku. Pomocí statistické analýzy (Cohenovo kappa) docházejí k závěrům:

- Měření krevního tlaku dvě, tři a čtyři hodiny po usnutí dosáhlo hodnoty kappa 0,81 (95% interval spolehlivosti [CI]: 0,78–0,85).
- Nejvyšší kappa byla dosažena měřením krevního tlaku v první, druhé, čtvrté a páté hodině po usnutí: 0,84 (95% CI: 0,81–0,87).

Z výše uvedeného vyplývá, že měření krevního tlaku třikrát nebo čtyřikrát během spánku může mít vysokou míru shody v porovnání s tradičním přístupem AMTK.

Na základě poznatků vycházejících z uživatelské zkušenosti a experimentů týkajících se vhodné strategie vzorkování měření přichází OMRON s přístrojem HEM-9601T, dodávaným pod obchodním názvem OMRON NightView. Klinické studie tohoto zařízení prokazují jeho účinnost jak v laboratorním,¹⁸ tak v domácím prostředí.¹⁹ Zařízení OMRON NightView je na rozdíl od tradičních přístrojů zápisné, a nikoli pažní. Imai a spol.²⁰ ukazují, že narušení spánku je u těchto zařízení o zhruba 50 % nižší.

Vzhledem k výše uvedeným poznatkům hodláme v představené studii využít právě zdravotnického prostředku OMRON NightView, který představuje zápisné tlakoměr doplněný o Bluetooth komunikační rozhraní spojující tlakoměr s doprovodnou aplikací (OMRON Connect) a provádějící automatické měření nočního tlaku ve dvě hodiny ráno, ve čtyři hodiny ráno a čtyři hodiny po aktivaci nočního měření. OMRON NightView rovněž omezuje pacienty menším hlukem než jiné přístroje tohoto typu nebo zařízení AMTK a celkově představuje unikátní přístroj v této kategorii. Za zmínku pro porovnání stojí také OMRON HeartGuide,²¹ přičemž se jedná o první chytré hodinky vybavené klasickým manžetovým měřením tlaku, nicméně zatím bez možnosti automatického nočního měření. Do budoucna lze očekávat, že trendem bude využívání chytrých zařízení a využívání přístupu bezmanžetového měření krevního tlaku,²² které přinese pacientům maximální možnou míru komfortu. Lze očekávat, že s uvedením těchto technologií na trh bude možné monitorovat tlak v zásadě 24/7 po dobu 365 dní v roce, do té míry, pokud budou jejich uživatelé ochotni spát s chytrými hodinkami či náramky, což již nyní celá řada zejména profesionálních, ale také amatérských sportovců ochotna je.

Cíle a uspořádání studie

Cíle studie:

1. Zjistit míru narušení kvality spánku u pacientů s noční hypertenzí samotným měřením TK pomocí různých zařízení určených k AMTK.

2. Sekundárním cílem je určit, zda nové (méně rušivé) metody jsou efektivnější při odhalování pacientů s pravou noční hypertenzí a zda jsou použitelné pro české pacienty.

Do studie budou zařazeni pacienti odeslaní do Centra pro léčbu hypertenze I. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc léčení pro arteriální hypertenzi. Budou nabíráni postupně a randomizováni podle rodného čísla. Jako vylučovací kritérium bude sloužit přítomnost poruchy dýchání ve spánku (pomocí domácí respirační polygrafie). Studie bude mít nitrosubjektivé experimentální uspořádání, kde bude pacientům nejprve měřena kvalita spánku pomocí grafu Geneactiv. Současně budou pacienti vyplňovat pro tento účel navržený dotazník (PSQI + námi vytvořený dotazník kvality spánku).

Plánujeme rekrutovat celkem 30 probandů, plán měření krevního tlaku je následovný:

1. Měření bazální kvality spánku pomocí aktigrafu – první den měření (24 hodin).

Posléze bude u každého pacienta následovat randomizace do dvou ramen (A a B). V rameni A bude druhý den provedeno měření dle bodu 2 a třetí den proběhne měření podle bodu 3. Rameno B bude mít druhý den měření dle bodu 3 a třetí den měření podle bodu 2. Randomizace je zde důležitá kvůli vyloučení možného vlivu jiného typu přístroje s potenciálně menším/věším narušením kvality spánku.

2. Měření krevního tlaku pomocí Spacelab Healthcare 24 hodin + současné měření kvality spánku aktigrafem.
3. Měření krevního tlaku pomocí OMRON NightView + současné měření kvality spánku aktigrafem.

Po všech třech nocích budou přístroje navraceny ke stažení a analýze dat.

Závěr

Spánek tvoří přibližně jednu třetinu našeho života. Jeho kvalita má zásadní význam pro naše denní fungování, ale i zdraví. Vliv kvality spánku na výši krevního tlaku je nepopíratelný. U pacientů s nespavostí byl opakovaně prokázán vyšší výskyt noční hypertenze, jejich optimální léčba by ale měla být zaměřena právě na léčbu nespavosti.²³ Tímto komplexním přístupem lze zlepšit kompenzaci jejich TK a nejspíše i snížit míru kardiovaskulárních rizik. Měření TK metodou AMTK je nyní velmi dostupné a široce používané – není však jisté, zda nemůže jeho široké použití v určitých případech nadhodnocovat prevalenci noční hypertenze.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nedeklarují žádné potenciální střety zájmů.

Financování

Podporováno MH CZ – DRO (FNOL, 0098892), Mex reg. č.: 87-87.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Studie byla schválena místní etickou komisí (číslo schválení 46/23, datum 17. 4. 2023).

Informovaný souhlas

Všichni probandi podepíší před vstupem do studie informovaný souhlas.

Literatura

1. Nwankwo T, Coleman King SM, Osthega Y, et al. Comparison of 3 Devices for 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in a Nonclinical Environment Through a Randomized Trial. *Am J Hypertens* 2020;33:1021–1029.
2. Borel AL, Pépin JL, Nasse L, et al. Short sleep duration measured by wrist actimetry is associated with deteriorated glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2902–2908.
3. Sekizuka H, Osada N, Akashi YJ. The Factors Affecting the Non-dipper Pattern in Japanese Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea. *Intern Med* 2018;57:1553–1559.
4. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, et al. Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019;8:1367.
5. Sherwood A, Hill LK, Blumenthal JA, et al. The Effects of Ambulatory Blood Pressure Monitoring on Sleep Quality in Men and Women With Hypertension: Dipper vs. Nondipper and Race Differences. *Am J Hypertens* 2019;32:54–60.
6. Gaffey AE, Schwartz JE, Harris KM, et al. Effects of ambulatory blood pressure monitoring on sleep in healthy, normotensive men and women. *Blood Press Monit* 2021;26:93–101.
7. Tomitani N, Hoshida S, Kario K. Accurate nighttime blood pressure monitoring with less sleep disturbance. *Hypertens Res* 2021;44:1671–1673.
8. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation. *Hypertension* 2007;49:777–783.
9. Asayama K, Fujiwara T, Hoshida S, et al. Nocturnal blood pressure measured by home devices. *J Hypertens* 2019;37: 905–916.
10. Dimsdale JE, Coy TV, Ancoli-Israel S, et al. The effect of blood pressure cuff inflation on sleep. A polysomnographic examination. *Am J Hypertens* 1993;6:888–891.
11. Davies G, Littler WA, O'Brien ET. The effect of ambulatory blood pressure measurement on sleep. *J Hypertens* 1988;6: 603–606.
12. Degaute JP, van de Borne P, Kerkhofs M, et al. Does noninvasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep? *J Hypertens* 1992;10:879–885.
13. Alessi A, Alessi CR, Piana ER, et al. Influence of quality of sleep on the nocturnal decline in blood pressure during ambulatory blood pressure monitoring. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:212–223.
14. Beltman FW, Heesen WF, Smit AJ, et al. Acceptance and side effects of ambulatory blood pressure monitoring: evaluation of a new technology. *J Hum Hypertens* 1996;10(Suppl 3):S39–S42.
15. Mallion JM, de Gaudemaris R, Baguet JP, et al. Acceptability and tolerance of ambulatory blood pressure measurement in the hypertensive patient. *Blood Press Monit* 1996;1:197–203.
16. Yang WY, Thijs L, Zhang ZY, et al. Evidence-based proposal for the number of ambulatory readings required for assessing blood pressure level in research settings: an analysis of the IDACO database. *Blood Press* 2018;27: 341–350.
17. Jaeger BC, Akinyelure OP, Sakhuja S, et al. Number and timing of ambulatory blood pressure monitoring measurements. *Hypertens Res* 2021;44:1578–1588.
18. Kuwabara M, Harada K, Hishiki Y, et al. Validation of a wrist-type home nocturnal blood pressure monitor in the sitting and supine position according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2:2013 guidelines: Omron HEM-9601T. *J Clin Hypertens* 2020;22:970–978.
19. Kario K, Tomitani N, Iwashita C, et al. Simultaneous self-monitoring comparison of a supine algorithm-equipped wrist nocturnal home blood pressure monitoring device with an upper arm device. *J Clin Hypertens* 2021;23: 793–801.
20. Imai Y, Asayama K, Fujiwara S, et al. Development and evaluation of a home nocturnal blood pressure monitoring system using a wrist-cuff device. *Blood Press Monit* 2018;23:318–326.
21. Kario K, Shimbo D, Tomitani N, et al. The first study comparing a wearable watch-type blood pressure monitor with a conventional ambulatory blood pressure monitor on in-office and out-of-office settings. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22:135–141.
22. Socrates T, Krisai P, Vischer AS, et al. Improved agreement and diagnostic accuracy of a cuffless 24-h blood pressure measurement device in clinical practice. *Sci Rep* 2021;11:1143.
23. Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, short sleep duration, and high blood pressure: recent evidence and future directions for the prevention and management of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:1–10.

Tradiční rizikové faktory a chronická onemocnění spojená se zvýšeným rizikem onemocnění koronárních tepen. Možnosti stratifikace a snížení tohoto rizika od dětství

(Traditional risk factors and chronic diseases associated with an increased risk of coronary artery disease. Risk stratification and intervention from childhood)

Veronika Urbanová^a, Jakub Mrakava^b, Karel Koubský^{c,d},
Irena Aldhoon-Hainerová^{a,b}, Kristina Rücklová^{a,b}

^a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

^b Klinika dětí a dorostu, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

^c Dětské kardiocentrum, Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika

^d 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 11. 2023

Přepřacován: 27. 12. 2023

Přijat: 30. 12. 2023

Dostupný online: 13. 5. 2024

Klíčová slova:

Diabetes mellitus

Familiární hypercholesterolemie

Hypertenze

Chronická onemocnění s rizikem

předčasného onemocnění

koronárních tepen

Obezita

Keywords:

Chronic conditions with increased risk for premature coronary artery disease

Diabetes mellitus

Familial hypercholesterolaemia

Hypertension

Obesity

SOUHRN

Riziko onemocnění koronárních tepen nejen u dospělých, ale i u dětí především souvisí s rizikovými faktory, které vedou k akceleraci aterosklerózy. Mezi tyto faktory se tradičně řadí hypercholesterolemie, obezita, diabetes mellitus, hypertenze a kouření. Další méně známou rizikovou skupinou pro koronární onemocnění jsou jedinci se srdečními, cévními či dalšími chronickými onemocněními. Jedná se především o chronická onemocnění ledvin, chronická zánětlivá onemocnění, malignity, některé vrozené vady srdce, vrozené či získané anomálie koronárních tepen, včetně stavů po intervencích na koronárních tepnách, Kawasakiho nemoc, případně koronární vaskulopatie štěpu po transplantaci srdce. Tato onemocnění musejí proto být zohledněna při stratifikaci kardiovaskulárního rizika a u dětí s uvedenými onemocněními by měl být práh pro zahájení léčby tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů nižší. Článek vychází z nedávno publikovaných doporučení American Heart Association. Jeho smyslem je upozornit nejen na tradiční kardiovaskulární rizikové faktory, ale také právě na asociaci některých chronických onemocnění s akcelerací aterosklerotického postižení koronárních tepen a zároveň nabídnout doporučení ke stratifikaci a snížení tohoto rizika již od dětství.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Coronary artery disease risk not only in adults but also in children is predominantly related to risk factors associated with atherosclerosis. These traditional cardiovascular risk factors include hypercholesterolaemia, obesity, diabetes mellitus, hypertension and smoking. Another high risk group for coronary artery disease are individuals with cardiac, vascular or other chronic diseases. These include chronic kidney diseases, chronic inflammatory diseases, malignancies, certain congenital heart defects, inborn or acquired coronary anomalies including interventions on coronary arteries, Kawasaki disease and cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. The presence of these chronic conditions should modify the risk assessment and decrease the threshold for initiation of treatment of traditional cardiovascular risk factors in this subpopulation. The presented review is based on the recently published scientific statement from the American Heart Association. Its aim is to increase awareness of traditional cardiovascular risk factors in children as well as of the association of certain chronic conditions with accelerated atherosclerosis of coronary arteries. It also offers recommendations for the assessment and reduction of coronary artery disease risk already from childhood.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Kristina Rücklová, Ph.D., Klinika dětí a dorostu, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, Česká republika, e-mail: kistr@centrum.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.100

Úvod

Koronární nemoc je nejčastější příčinou morbiditu a mortality dospělých.¹ Nejčastější, ale nikoli výhradní příčinou koronární nemoci je ateroskleróza. Přestože jsou klinické projevy aterosklerózy u dětí velmi vzácné, sekční nálezy odhalily známky subklinické aterosklerózy už u dvouletých dětí. Rozsah aterosklerotických změn koreloval s výskytem tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů (RF).² Navíc bylo prokázáno, že přítomnost těchto tradičních RF v dětství (obezita, hypertenze, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie a kouření) skutečně zvyšuje riziko koronárních příhod před 60. rokem věku.³ Proto je nutné tyto rizikové faktory detekovat a léčit už v dětství.

Pohled na etiopatogenezi aterosklerózy se v posledních letech změnil. Hlavní roli v patogenezi aterosklerózy hraje aktivace prozánětlivých procesů různými RF.⁴⁻⁶ Například nadměrné množství tukové tkáně u osob s obezitou vede k tvorbě prozánětlivých cytokinů.⁷ Tento prozánětlivý stav indukuje inzulinovou rezistenci⁸ a je charakterizovaný aterogenním lipidovým profilem se zvýšenou koncentrací cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL cholesterolu, LDL-C) a triglyceridů a sníženou koncentrací cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL cholesterolu, HDL-C), což dále potencuje kardiovaskulární riziko.⁹ Zároveň zde platí i obrácená závislost, kdy hypercholesterolemie, a to především částice LDL-C, pronikají do cévní stěny a indukují zánětlivou odpověď s poškozením cévního endotelu. Jedním z méně známých kardiovaskulárních RF je i střevní dysbióza, která vede ke zvýšené permeabilitě střevní stěny, vstupu bakte-

rií do oběhu, aktivaci imunitního systému a prostřednictvím takto navozené prozánětlivé odpovědi se podílí na atherogenezi.¹⁰

Mezi tradiční kardiovaskulární RF u dětí a adolescentů patří stejně jako u dospělých především hypercholesterolemie (familiární hypercholesterolemie, FH), obezita, hypertenze, diabetes mellitus (DM) a kouření. Riziko koronární nemoci v budoucnu však zvyšují i další chronická onemocnění, která mohou vést k tradičním RF a poškozovat koronární tepny akcelerací aterosklerózy, anebo působí jinými mechanismy. Jedná se o chronická onemocnění ledvin (CKD), chronická zánětlivá onemocnění dalších orgánů, onkologická onemocnění a jejich léčbu a vrozené nebo získané anomálie koronárních tepen. **Tabulka 1** uvádí rozdělení onemocnění do kategorií na základě míry rizika rozvoje předčasné koronární nemoci.¹¹ Toto rozdělení je prvním krokem ve stratifikaci kardiovaskulárního rizika u dětí. Odhadovaný a/nebo očekávaný výskyt jednotlivých tradičních RF a chronických onemocnění asociovaných se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem v populaci dětí v České republice (ČR) je prezentován v **tabulce 2** (dle citací¹²⁻²⁹).

Tradiční rizikové faktory pro předčasnou aterosklerózu

Familiární hypercholesterolemie

Hypercholesterolemie patří mezi nejdůležitější preventabilní RF aterosklerózy. Zde se zaměřujeme na monogenní formu hypercholesterolemie, familiární hypercholesterolemii. Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, které vede ke snížené schopnosti jater vychytávat vysoce aterogenní LDL částice. FH je nejčastěji způsobena patologickými variantami v genu pro LDL receptor (*LDLR*) na hepatocytech. Patogenní varianty v jiných genech, např. pro apolipoprotein B (*APOB*) a proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 9 (*PCSK9*) jsou zodpovědné za minimální počet případů.³⁰ V klinické praxi je pro stanovení diagnózy FH u dětí stěžejní pozitivní rodinná anamnéza, koncentrace LDL cholesterolu v krvi a molekulárněgenetická analýza. Sérová koncentrace LDL-C by se měla pro stanovení diagnózy testovat dvakrát v odstupu tří měsíců. Zároveň by měly být vyloučeny sekundární příčiny hypercholesterolemie, jako je hypotyreóza, nefrotický syndrom, onemocnění jater, mentální anorexie a užívání některých léků (např. hormonální antikoncepce, kortikoidů). Diagnostická kritéria FH u dětí shrnuje **tabulka 3**.³¹ Diagnostický postup včetně indikace k analýze DNA zobrazuje **obrázek 1** (upraveno dle citace³¹).

Screening FH

V ČR je na základě vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR č. 70/2012 Sb. zaveden selektivní screening FH v pěti letech u dětí s pozitivní rodinnou anamnézou pro předčasnou kardiovaskulární onemocnění (KVO) nebo hypercholesterolemii. Z **tabulky 2** je však zjevné, že více než 80 % dětí s FH zůstává neodhaleno. FH je obecně výrazně poddiagnostikována ve většině zemí světa, v mnoha z nich je odhaleno dokonce jen < 1 % očekávaného počtu případů.¹² Ve Spojených státech amerických je v rodinách s předčasnou ischemickou chorobou srdeční (ICHs) dpo-

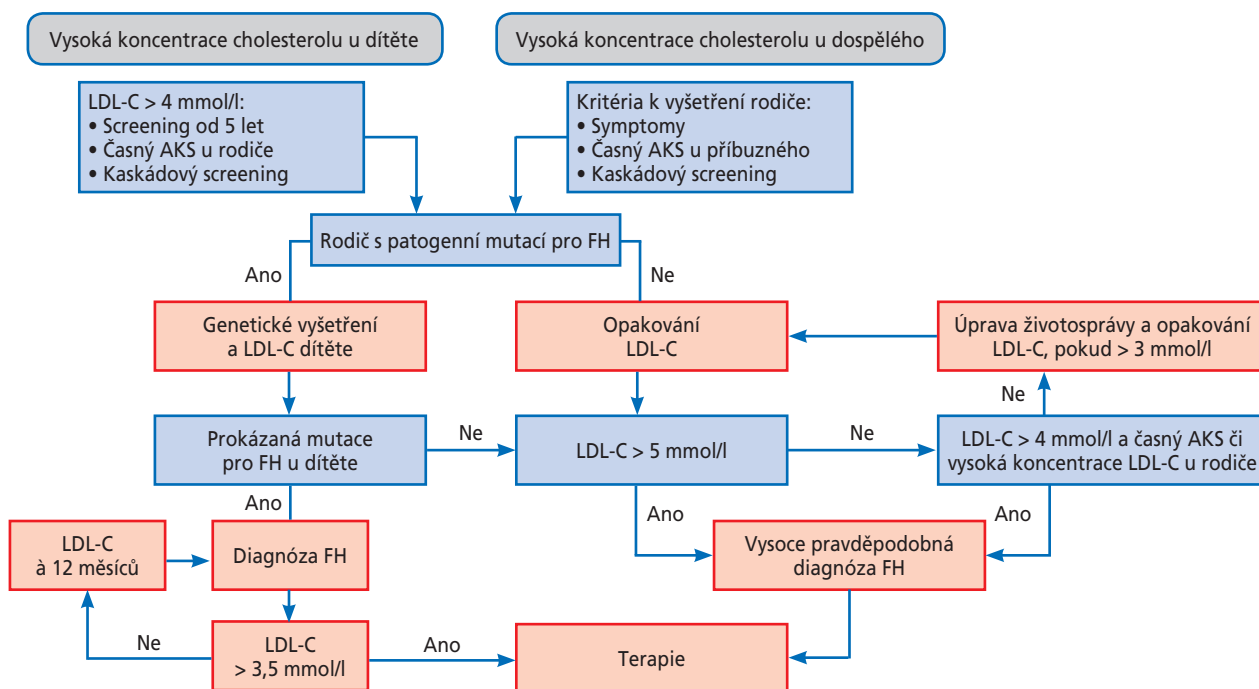
Tabulka 1 – Rozdělení základních onemocnění dle míry kardiovaskulárního rizika

Kategorie KV rizika	Onemocnění
Vysoké	Homozygotní FH, DM1T, DM2T, terminální selhání ledvin, Kawasakiho nemoc s perzistujícími aneurysmaty, vaskulopatie po transplantaci orgánu, transplantace kmenových buněk
Střední	Heterozygotní FH, těžký stupeň obezity, hypertenze, koarktace aorty, aortální stenóza, elevace Lp(a), preterminální selhání ledvin, radioterapie hrudníku
Zvýšené	Obezita, inzulinová rezistence s komorbiditami (dyslipidemie, PCOS, NAFLD), chronická zánětlivá onemocnění (JIA, SLE, IBD), hypertrofická kardiomyopatie, výkony na koronárních tepnách, Kawasakiho nemoc s regresí aneurysmat, syndrom bílého pláště

DM1T – diabetes mellitus 1. typu; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; FH – familiární hypercholesterolemie; IBD – idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel diseases); JDM – juvenilní dermatomyositida; JIA – juvenilní idiopatická artritida; KV – kardiovaskulární; Lp(a) – lipoprotein(a); NAFLD – nealkoholická steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease); PCOS – syndrom polycystických ovarií (polycystic ovary syndrome); SLE – systémový lupus erythematosus. **Definice:** terminální selhání ledvin – renální selhání vyžadující dialýzu nebo transplantaci ledvin, glomerulární filtrace (GFR) ≤ 10 ml/min/1,73 m².

Preterminální renální selhání – GFR 10–60 ml/min/1,73 m².

Upraveno podle citace¹⁰.



Obr. 1 – Diagnostický postup pro familiární hypercholesterolemii. AKS – akutní koronární syndrom; FH – familiární hypercholesterolemie; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě.

Tabulka 2 – Odhadovaný výskyt onemocnění asociovaných se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem u dětí v České republice a jejich očekávaný výskyt dle mezinárodních dat

Onemocnění	Výskyt ČR	Očekávaný výskyt: mezinárodní/evropská data
Heterozygotní FH	1 : 1 400*	1 : 250 ¹¹ Očekávaný počet v ČR přibližně 8 000**
Homozygotní FH	Jednotlivci	1 : 1 000 000 ¹¹
Obezita ve věku 5–17 let	Chlapci: 6–24 % (nejvyšší prevalence v 11 letech) ¹² Dívky: 5–15 % (nejvyšší prevalence v 11 letech) ¹²	Chlapci: 7,4 % ¹³ Dívky: 7,6 % ¹³
Těžký stupeň obezity ve věku 5–17 let	Chlapci: 0,9–7 % (nejvyšší prevalence v 9 letech) ¹² Dívky: 0,4–3,3 % (nejvyšší prevalence v 7 letech) ¹²	
DM1T	Přibližně 4 800 ¹⁴	Děti 0–19 let: 215/100 000 ¹⁵ Odhadovaný absolutní počet: 4 450
DM2T	Přibližně 80 ¹⁴	Děti 10–19 let: 67/100 000 ¹⁵ Odhadovaný absolutní počet: 1 400
Hypertenze	Přibližně 80 000 ¹⁶	Děti 6 let: 4 % ¹⁷ Děti 19 let: 3 % ¹⁷ Děti 14 let: 8 % ¹⁷
Terminální selhání ledvin	45***	36/1 000 000 ¹⁸
CKD	Přibližně 500 ⁵	29–96/1 000 000 ¹⁹
Chronická zánětlivá onemocnění (JIA, JDM, SLE, IBD)	Přibližně 5 000 ⁵	JIA 100/100 000 ²⁰ SLE 2–26/100 000 ²¹ JDM 4/100 000 ²² IBD 31–75/100 000 ²³ Očekávaný počet v ČR přibližně 3 100**
Stav po radioterapii hrudníku	730/rok ⁵	
Stav po transplantaci srdce	20 ⁵	0,05–0,1/100 000/rok ²⁵
Koarktace	35–40/100 000 porodů ²⁴	41/100 000 porodů ²⁶
Aortální stenóza	48/100 000 porodů ²⁷	40/100 000 porodů ²⁶

Tabulka 2 – Odhadovaný výskyt onemocnění asociovaných se zvýšeným kardiiovaskulárním rizikem u dětí v České republice a jejich očekávaný výskyt dle mezinárodních dat (Dokončení)

Onemocnění	Výskyt ČR	Očekávaný výskyt: mezinárodní/evropská data
Stav po výkonu na koronárních tepnách	Přibližně 650 ⁹⁵	
Kawasakiho nemoc bez ohledu na přítomnost koronárních aneurysmat	Přibližně 400 ⁹	Incidence u dětí < 5 let: 4,5/100 000 ²⁸

DM – diabetes mellitus; FH – familiární hypercholesterolemie; IBD – idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel diseases); JDM – juvenilní dermatomyositida; JIA – juvenilní idiopatická artritida; Lp(a) – lipoprotein(a); NAFLD – nealkoholická steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease); PCOS – syndrom polycystických ovarií (polycystic ovary syndrom); SLE – systémový lupus erythematosus.

Definice: terminální selhání ledvin – renální selhání vyžadující dialýzu nebo transplantaci ledvin, glomerulární filtrace (GFR) ≤ 10 ml/min/1,73 m². Preterminální renální selhání – GFR 10–60 ml/min/1,73 m².

Obezita – BMI > 2 standardní odchylky (SD)

Těžký stupeň obezity – BMI ≥ 3 SD

Zdroje:

* Údaj z projektu MedPed (Make early diagnosis – prevent early deaths, konference Lázeňství 2022 v Blansku).

** Celkový počet dětí (0–18 let) v České republice činil (k 31. 12. 2018) 2 068 307 (Český statistický úřad). Z tohoto počtu a prevalence

FH 1 : 250 je odvozen odhadovaný absolutní počet dětí s FH v ČR.

*** Údaj z registru European Society for Paediatric Nephrology z roku 2019 <https://espn-reg.org/files/AR2019.pdf>.

⁹ ÚZIS – jedná se o počet dětí, které měly v roce 2021 vykázanou danou diagnózu jako hlavní nebo vedlejší.

⁹⁵ Údaj z databáze Dětského kardiocentra FN Motol (výkony na koronárních arteriích zahrnovaly arteriální switche, operace podle Rosse, reimplantace koronárních arterií, plastiky koronárních arterií, bypassy, katetrizační uzávěry koronárních píštělí, koronární stent).

Tabulka 3 – Diagnostická kritéria familiární hypercholesterolemie u dětí

Patogenní varianta v LDLR	Potvrzená FH
LDL-C > 5 mmol/l dvakrát v odstupu 3 měsíců přes dietní opatření	Velmi pravděpodobná FH
LDL-C > 4 mmol/l a předčasná ICHS u 1 z rodičů (ve věku < 55 let u mužů a < 65 let u žen) a/nebo hypercholesterolemie u 1 z rodičů	Velmi pravděpodobná FH
LDL-C > 3,5 mmol/l a geneticky potvrzená FH u 1 z rodičů	Podezření na FH

FH – familiární hypercholesterolemie; ICHS – ischemická choroba srdeční; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; LDLR – receptor pro lipoprotein s nízkou hustotou (low density lipoprotein receptor). Upraveno podle citace ³⁰.

ručeno vyšetření lipidogramu již od dvou let věku. Screening FH spolu s vyšetřením sérové koncentrace lipoproteinu(a) (Lp(a)) je také indikován u dětí rodičů zemřelých na předčasnou ICHS.³¹ U rodičů předčasně zemřelých na ICHS (u mužů zemřelých do 40 let a žen do 50 let věku) je zároveň indikována *post mortem* genetická analýza na FH.³² Ve snaze o zvýšení zachytu FH a redukcí mortality z kardiiovaskulárních příčin v ČR probíhá od roku 2021 pilotní projekt, který testuje celoplošný novorozenecký screening FH z pupečnickové krve.³³

Léčba

Délka expozice zvýšeným koncentracím LDL-C v krvi přímo koreluje s rizikem předčasné aterosklerózy, a podtrhuje tak důležitost časně léčby. Pro ilustraci lze uvést, že kumulativní zátěže LDL-C 160 mmol/l (hodnoty dostatečné pro rozvoj ICHS)^{34,35} je u člověka bez FH dosaženo v 55 letech. Pro jedince s heterozygotní FH je bez adekvátní léčby stejné hodnoty dosaženo již ve 35 letech. Při zahá-

jení adekvátní terapie ve věku 18 let se kumulativní hodnoty dosahuje ve 48 letech a při zahájení léčby ve věku 10 let v 53 letech.¹²

Léčba dětí s potvrzenou heterozygotní FH by měla zahrnovat adekvátní fyzickou aktivitu, stravu se sníženým obsahem nasycených tuků a s bohatým zastoupením vlákniny, nekuřácké prostředí a časnou farmakoterapii statiny, jak je uvedeno v **tabulce 4** (dle citací ^{10,11,36–60}) a v **tabulce 5**.^{11,31,61} U dětí se k farmakoterapii přistupuje ve věku od šesti do deseti let. Statiny inhibují 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktázu, a tím blokují syntézu cholesterolu v játrech. Rosuvastatin je v Evropě povolen pro děti od šesti let. Léčba simvastatinem, lovastatinem, atorvastatinem, pravastatinem a fluvastatinem je schválena od deseti let. U závažných případů FH je někdy nutné zahájit farmakoterapii i dříve.⁶² Bezpečnost použití statinů u dětí byla ověřena několika studiemi.⁶³ Ani po deseti letech léčby nebyl prokázán rozdíl v incidenci hepatopatie, renální dysfunkce či diabetu u dětí na terapii ve srovnání s jejich sourozenci bez léčby. U žádného z léčených dětí nedošlo k vzestupu kreatinkinázy na více než desetinásobek normy.⁶⁴

Léčba by měla být zahájena nejnižší doporučenou dávkou a postupně navýšena dle odpovědi a snášenlivosti. Cílem léčby je 50% redukce koncentrace LDL-C pro děti mladší deseti let a děti s dalšími RF včetně elevace Lp(a), pro děti ve věku deseti let a starší je cílem koncentrace LDL-C < 3,5 mmol/l. Před zahájením léčby se doporučuje vyšetřit jaterní transaminázy, kreatinkinázu a kreatinin v krvi. Kontrola jaterních transamináz se doporučuje každé tři měsíce v případě preexistující hepatopatie nebo častěji při vzestupu hodnot nad trojnásobek normy. Kontrola kreatinkinázy je indikována v případě klinického podezření na rhabdomyolýzu (bolesti svalů, tmavá moč atd.). U dětí s obezitou nebo u dětí s poruchou glukózového metabolismu, které jsou na vyšších dávkách statinů, navíc jednou za šest měsíců monitorujeme glykemii nalačno a glykovaný hemoglobin. Dále je vhodná monitorace tělesné výšky, hmotnosti a celkového somatického vývoje

Tabulka 4 – Doporučené postupy pro zdravou životosprávu u dětí

	Nevhodné	Vhodné
Strava ^{10,56,59}	Průmyslově zpracované potraviny Nedostatek ovoce a zeleniny Bílé/sladké pečivo Tučné maso	Kvalitní vyvážená, průmyslově nezpracovaná strava Ovoce a zelenina pětkrát denně Celozrnné tmavé pečivo Ryby, drůbež, libové červené maso; vláknina 19–38 g/den v závislosti na věku, tzn. cereálie/celozrnné produkty 3–6 porcí/den ⁵⁴ Ořechy
	Slazené nápoje ^{51–53} Energetické nápoje Ovocné džusy ⁵⁰	Čistá neperlivá voda Další neslazené nápoje (např. čaj)
	Vynechávání snídaně ⁴³	Pravidelná konzumace snídaně
	Solené pochutiny	Max. příjem soli: Věk < 12 měsíců: < 1 g/den ³⁶ Věk > 12 měsíců: < 3,8 g/den ³⁶
Pohybová aktivita	Nedostatek pohybu ⁴⁴ Nadměrný konzum médií (televize, počítač, mobil) ⁴⁵	3–5 let: fyzická aktivita v průběhu celého dne Od 6 let: 60 min střední až vysoce intenzivní zátěže denně ^{46–49,57} Použití videoher s nutností pohybu možné, prokázáno jako efektivní v redukci BMI ^{40–42} Screen time: Do 18 měsíců žádná média 2–5 let: max. 1 h denně Od 6 let: kromě školních povinností max. 2 h/den ^{39,45}
Kouření	Pasivní ⁵⁵	Žádná expozice kouření včetně e-cigaret
	Aktivní	Ukončit aktivní kouření
Spánek	Nepravidelný spánkový režim Hlučné prostředí ⁹	Celková doba spánku: 5–13 let: 9–11 h 14–17 let: 8–10 h ³⁵ Spánková hygiena: konzistentní doba usínání a vstávání, 2 h před usnutím bez expozice modrému světlu

BMI – index tělesné hmotnosti; DHA – kyselina dokosaheptaenová; e-cigareta – elektronická cigareta; EPA – kyselina eikosapentaenová; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě.

Vysvětlivky: screen time – čas strávený před obrazovkou

Tabulka 5 – Doporučení pro snížení modifikovatelných rizikových faktorů u dětí se základním onemocněním zvyšujícím riziko aterosklerózy

		Intervence dle stratifikace rizika pro aterosklerózu		
Rizikový faktor		Vysoké riziko	Střední riziko	Zvýšené riziko
Krevní tlak	Zvýšený (90.–95. percentil nebo 120/70–130/80 mm Hg)	Změna životosprávy		
	Hypertenze 1. stupně (95.–95. percentil + 12 torrů nebo 130/80–140/90 mm Hg)	Zároveň farmakoterapie	Změna životosprávy	
			Farmakoterapie, pokud změna životosprávy po dobu 1 měsíce bez efektu	Farmakoterapie, pokud změna životosprávy po dobu 3 měsíců bez efektu
	Hypertenze 2. stupně (> 95. percentil + 12 torrů nebo > 150/90 mm Hg)	Změna životosprávy		
		Zároveň farmakoterapie		
	Cíl	< 90. percentil nebo < 130/80 mm Hg (cokoliv z toho je nižší)		
LDL-C	Zvýšený	Změna životosprávy	Změna životosprávy při LDL-C > 4,14 mmol/l po dobu 3 měsíců	Změna životosprávy při LDL-C > 4,14 mmol/l po dobu 6 měsíců
		Zároveň statiny při LDL-C > 3,36 mmol/l	Statiny, pokud změna životosprávy bez efektu	
	Cíl	LDL-C < 2,6 mmol/l	LDL-C < 3,4 mmol/l	

Pokračování na další straně

Tabulka 5 – Doporučení pro snížení modifikovatelných rizikových faktorů u dětí se základním onemocněním zvyšujícím riziko aterosklerózy (Dokončení)

Intervence dle stratifikace rizika pro aterosklerózu				
Rizikový faktor		Vysoké riziko	Střední riziko	Zvýšené riziko
TG	> 4,52 mmol/l nebo > 1,69 mmol/l a non-HDL-C > 3,75 mmol/l	Změna životosprávy		
		Zároveň fenofibráty a 4 g/den omega-3 EPA a DHA	Fenofibráty a 4 g/den omega-3 EPA a DHA, pokud změna životosprávy po dobu 3 měsíců bez efektu	Fenofibráty a 4 g/den omega-3 EPA a DHA, pokud změna životosprávy po dobu 6 měsíců bez efektu
	Cíl	TG < 1,69 mmol/l a non-HDL-C < 3,75 mmol/l		
Glykémie	Glykémie nalačno > 5,6 mmol/l nebo glykovaný Hb > 5,7 %/39 mmol/mol (po vyloučení DM)	Změna životního stylu		
		Odeslat na endokrinologii k vyšetření a zvážení metforminu, pokud změna životosprávy po dobu 1 měsíce bez efektu	Odeslat na endokrinologii k vyšetření a zvážení metforminu, pokud změna životosprávy po dobu 3 měsíců bez efektu	Odeslat na endokrinologii k vyšetření a zvážení metforminu, pokud změna životosprávy po dobu 6 měsíců bez efektu
	Cíl	Glykémie nalačno < 5,6 mmol/l, glykovaný Hb < 5,7 %/39 mmol/mol		
Obezita	BMI > 97. percentil	Změna životosprávy		
		Zároveň zvážení farmakoterapie (liraglutid schválený pro děti od 12 let)	Zvážení farmakoterapie, pokud změna životosprávy po dobu 3 měsíců bez efektu	Zvážení farmakoterapie, pokud změna životosprávy po dobu 6 měsíců bez efektu
	Cíl	BMI < 97. percentil		

BMI – index tělesné hmotnosti; DHA – kyselina dokosahexaenová; EPA – kyselina eikosapentaenová; Hb – hemoglobin; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; TG – triglyceridy. Upraveno podle citace ¹⁰.

dítěte. U dětí s chronickým onemocněním ledvin je nutné volit takové statiny, které se nevylučují močí, např. atorvastatin nebo simvastatin. Dále je třeba sledovat možné interakce s jinými léky (např. makrolidy). K dosažení cílových koncentrací LDL-C je někdy zapotřebí kombinace s ezetimibem, který je v Evropě povolen od deseti let a je velmi dobře tolerovaný.³¹ Statiny jsou kontraindikovány v těhotenství, proto je nenasazujeme u mladých žen plánujících těhotenství.

Homozygotní FH je charakterizována koncentrací LDL-C > 10 mmol/l a vznikem xantelasmat v dětském věku. Léčba homozygotní FH patří do specializovaných center a musí být zahájena v okamžiku stanovení diagnózy. Zahrnuje kombinaci statinů a ezetimibu a při LDL-C > 8 mmol/l i lipoproteinovou aferézu. Při nedostatečném efektu (LDL-C > 3 mmol/l) jsou ke zvážení nové léky, např. lomitapid a mipomersen. Oba snižují tvorbu lipoproteinů obsahujících apoB v játrech a jsou povoleny od 18 let. Další možností je ovlivnění angiopoetinu podobného proteinu 3 (ANGPTL3), který se podílí na lipido-lipoproteinovém metabolismu, monoklonální protilátkou evinacumabem, jež je ve Spojených státech amerických povolena pro děti od pěti let. Pokud není dostupná aferéza ani nové léky, může být nezbytná transplantace jater.⁶⁵

Lipoprotein(a)

Lp(a) je lipoprotein obsahující apolipoprotein B-100 a je nezávislým rizikovým faktorem pro předčasnou aterosklerózu. U pacientů s hypercholesterolemií kardiovaskulární riziko významně potencuje.⁶⁶ Dokonce i u dětí s FH bylo prokázáno, že zvýšená koncentrace Lp(a) přispívá k progresi tloušťky intimy-medie karotid (carotid intima media thickness, CIMT), a tedy k časně ateroskleróze.⁶⁷

Lp(a) je složen z LDL cholesterolu a apolipoproteinu(a), který se strukturou podobá plazminogenu a může potencovat trombogenezi, čímž dále zvyšuje riziko koronárních příhod. Vzhledem k tomu, že se jedná o geneticky podmíněnou dyslipidemii, mají postižení pacienti zvýšené koncentrace od raného dětství. Hodnoty jako u dospělých dosahují děti kolem druhého roku věku.

Proto někteří autoři navrhuji zavedení celoplošného screeningu Lp(a) již u dětí.⁶⁸ V současné době je vyšetření Lp(a) doporučeno u všech dospělých jedinců minimálně jednou za život, v dětském věku jen u jedinců s rizikovou anamnézou či potvrzenou FH.^{69,70}

Etablovaná farmakologická léčba FH a změna životosprávy se pro snížení koncentrace Lp(a) neosvědčila. Obrovskou nadějí ale představují nové léky založené na interferenci s mRNA. Jedná se o anti-sense oligonukleotidy (ASO) a malé interferující ribonukleové kyseliny (siRNA). ASO a siRNA jsou krátké synteticky vyrobené sekvence nukleových kyselin, které narušují genovou expresi tím, že se vážou na mRNA určitého genu, v tomto případě genu *LPA*, a tím ji degradují. Následkem toho je absence genového produktu, tedy Lp(a). Tyto léky jsou ve fázi klinického testování na dospělých. Lze předpokládat, že v budoucnu budou zahájeny klinické studie na dětských pacientech s extrémně vysokým kardiovaskulárním rizikem.⁷¹

Obezita

V ČR je u dětí a dospívajících obezita definována indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 97. percentil a nadváha jako BMI mezi 90. a 97. percentilem. Ve světě obezitě odpovídá BMI ≥ 95. percentil a nadváha BMI mezi 85. a 94. percentilem pro daný věk a pohlaví. Těžká obezita je pak

definována jako BMI ≥ 120 % 95. percentilu. Případně dle WHO existuje rozdělení dle BMI do následujících kategorií: > 1 standardní odchylka (SD) nadváha, > 2 SD obezita a > 3 SD těžký stupeň obezity.⁷² V důsledku restriktivních opatření v rámci pandemie covidu-19 došlo u dětí k poklesu fyzické aktivity a následnému nárůstu tělesné hmotnosti.^{73,74} V ČR byl v souvislosti s touto pandemií prokázán signifikantní nárůst BMI u dětí mezi rokem 2019 a 2021. Prevalence obezity a těžké obezity v ČR v roce 2021 je uvedena v **tabulce 2**.¹³

Obezita je považována za nezávislý kardiovaskulární RF. Je prokázána souvislost mezi nadváhou nebo obezitou v adolescenci a dvou- až trojnásobně zvýšenou mortalitou na ICHS v dospělosti.⁷⁵ Kromě toho má nárůst BMI za následek zvýšené riziko rozvoje řady dalších kardiovaskulárních RF včetně inzulinové rezistence, porušeného glukózového metabolismu, dyslipidemie (především hypertriglyceridemie a snížení HDL-C), hypertenze a aktivace prozánětlivých procesů.^{76–78} Obezita je také hlavním RF pro rozvoj hypertenze, přičemž hypertenzi má až 20 % dětí s obezitou ve věku 11–15 let.⁷⁹

Screening

V rámci preventivních prohlídek u praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD) je nutné identifikovat děti s obezitou. Americká akademie pro pediatrii (AAP) dokonce doporučuje každoroční hodnocení BMI.⁸⁰ Kromě vyhodnocení BMI je ke zvážení měření obvodu pasu jako ukazatele abdominální obezity, která je spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem.⁸¹ U pacientů s obezitou je doporučen screening dalších kardiovaskulárních rizik, včetně dyslipidemie, hypertenze a inzulinové rezistence či porušeného glukózového metabolismu. Lipidogram nalačno je doporučen u všech dětí s nadváhou nebo obezitou od deseti let, v USA dokonce od dvou let. Test k odhalení diabetes mellitus 2. typu (DM2T) (glykemie nalačno a glykovaný hemoglobin [HbA_{1c}]) by měl být rutinně proveden u všech dětí s obezitou starších deseti let.⁸⁰ Kontroly krevního tlaku by se měly provádět u dětí s obezitou častěji než u dětí s normální tělesnou hmotností, např. při každé návštěvě ordinace (nejen v rámci preventivních prohlídek) od tří let věku. K odhalení nedostatečného nočního poklesu krevního tlaku (TK) s rizikem orgánového poškození je vhodné pravidelné ambulantní monitorování TK (ABPM).⁸²

Léčba

Obezita je chronické progredující relabující metabolické onemocnění, jehož vzniku je nejlépe předcházet a při jehož identifikaci ihned léčit.⁸³ Při tvorbě léčebného plánu je nutno brát v úvahu zdravotní stav konkrétního dítěte, jeho rodinnou situaci, širší kontext společnosti, ve kterém žije, a dostupnost léčebných zdrojů. Komunikace s pacienty a jejich rodiči musí být extrémně citlivá. Pacienti, kteří pociťují svoji tělesnou hmotnost jako stigma, ztrácejí rychle důvěru. Zdravotnický tým musí respektovat kulturní zvyklosti a hodnoty konkrétních pacientů. Poslední doporučení AAP také kladou velký důraz na motivaci pacienta a jeho rodiny.⁸⁰ Pacient je spoluvůrcem léčebného programu a změna životosprávy je jeho rozhodnutím s podporou zdravotnického personálu.

Vhodným přístupem je intenzivní kurs podporující změnu životosprávy a chování. Tyto programy spočívají

v pravidelných edukacích ohledně kvalitní stravy a zvýšení fyzické aktivity a měly by trvat minimálně po dobu 3–12 měsíců. Mohou probíhat individuálně či ve skupině, formou osobních setkání, eventuálně virtuálně. Je vhodné spolupracovat s místními poskytovateli, např. nízkoprahovými sportovními kluby. Léčba musí být zaměřena na celou rodinu a měla by být nabídnuta ihned po stanovení diagnózy obezity, nikoliv až v případě progresu onemocnění.⁸⁰ Programy s aktivní náplní obsahující přípravu zdravé stravy a cvičení jsou efektivnější ve srovnání s pouhou edukací.⁸⁴ Doporučení pro zdravou životosprávu jsou prezentována v **tabulce 4**. Klinika dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady nabízí pilotní projekt KAMP (KardioMetabolická Prevence), který tomuto modelu odpovídá a kombinuje osobní setkání s využitím telemedicíny. Je zaměřen na pacienty s obezitou ve věku 12–19 let a vyžaduje účast minimálně jednoho rodinného příslušníka.

Léčba nadměrné tělesné hmotnosti musí probíhat paralelně s léčbou kardiovaskulárních RF a dalších komorbidit. Výše popsané intenzivní programy fungují právě i pro snížení přidružených kardiovaskulárních rizik.^{85,86}

AAP doporučuje v indikovaných případech adjuvantní farmakologickou léčbu od 12 let a bariatrickou chirurgii od 13 let.⁸⁰ Pro farmakologickou léčbu obezity u dětí byl schválen liraglutid, agonista glukagonu podobného peptidu 1, který zvyšuje sekreci inzulinu, snižuje pocit hladu zpomalením vyprazdňování žaludku a působením na centrální nervový systém. Jeho efektivita při denním subkutánním podávání u dětí refrakterních na léčbu změnou životosprávy byla prokázána recentní randomizovanou studií.⁸⁷ Lze očekávat, že s rozvojem nových antiobezitik se jejich použití rozšíří. Zároveň bude nezbytné pacienty s obezitou řádně stratifikovat a dle toho léčbu indikovat.

Metody bariatrické chirurgie jsou v současné době nejefektivnější léčbou nejen s ohledem na signifikantní redukci tělesné hmotnosti, ale i remisi asociovaných kardiovaskulárních rizik typu hypertenze, dyslipidemie a DM2T.^{88–90} V ČR podstupují bariatrické výkony pouze jednotky dětských pacientů, a to za předpokladu splnění kritérií, která jsou v souladu s evropskými doporučeními.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) způsobený nedostatkem inzulinu (DM 1. typu, DM1T) i inzulinovou rezistencí (DM 2. typu, DM2T) vedou k chronické hyperglykemii a prokazatelně přispívají k akceleraci aterosklerózy.^{91–93} Patofyziologické souvislosti mezi DM a aterosklerózou jsou komplexní. Hyperglykemie, inzulinová rezistence a dyslipidemie asociované s diabetem modifikují LDL-C, a zvyšují tak jeho aterogenitu. Vedou k tvorbě pokročilých výsledných produktů glykosylace (advanced glycation end-products, AGE) a aktivaci prozánětlivých signálních kaskád. To vše ovlivňuje buňky v cévní stěně a vede k tvorbě aterosklerotické léze. AGE ovlivňují expresi adhezivních molekul na endotelu, a usnadňují tak vstup monocytů/makrofágů do subendoteliálního prostoru.⁹⁴ V důsledku mikrovaskulárních (retinopatie, nefropatie, neuropatie) a makrovaskulárních komplikací (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, periferní vaskulopatie) žijí dospělí s DM průměrně o osm let méně než dospělí bez DM a mortalita jedinců s DM na KVO je přibližně dvakrát vyšší

než jedinců bez DM.⁹⁵ Ačkoliv se v dětství makrovaskulární komplikace zpravidla nevyskytují, subklinické cévní abnormality, jako jsou větší arteriální tuhost a širší cIMT, byly prokázány už u mladistvých s DM.⁹⁶

Screening

DM1T je zpravidla diagnostikován na základě klinických příznaků. DM2T může být komplikací obezity, přičemž v některých regionech světa tvoří až 50 % všech případů dětí s DM. V ČR je i při těžkých stupních obezity u dětí do 18 let DM2T diagnostikován výjimečně. Nejspíše to nasvědčuje protektivnímu genotypu. Vyšší riziko je pozorováno u dětí pocházející z Asie či z romské komunity. Pacienti s již diagnostikovaným DM by měli podstoupit pravidelný screening ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorů. Studie SEARCH totiž odhalila jejich vysokou prevalenci v populaci jedinců s DM. Dyslipidemii mělo 15 % a 24 %⁹⁷ a hypertenzi 6 % a 24 % pacientů s DM1T a DM2T.⁹⁸ Mezi jedinci s DM2T vykazovalo 79 % z nich obezitu.⁹⁹ International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) doporučuje u dětí s DM kontrolu TK při každé návštěvě lékaře, minimálně jednou za rok. Vyšetření lipidogramu by mělo být zahájeno v okamžiku stanovení diagnózy po stabilizaci glykemie, resp. tři měsíce od zahájení terapie, a následně by mělo probíhat v případě DM2T každoročně, pokud jsou koncentrace v normálním rozmezí.¹⁰⁰ U dětí s DM1T je doporučeno zahájit monitoraci lipidogramu v intervalu tří let od 11 let věku při trvání DM1T dva roky až pět let. Podobně monitorace mikroalbuminurie (poměr albumin/kreatinin v moči) by měla být zahájena od 11 let při trvání DM1T dva roky až pět let a v okamžiku diagnózy u DM2T. Toto vyšetření se doporučuje opakovat každoročně.¹⁰¹

Léčba

Léčba DM by měla zahrnovat nejen optimální kontrolu glykemie, ale i včasnou detekci a důslednou redukci přidružených kardiovaskulárních rizikových faktorů.^{100,101} Studie SEARCH zjistila, že nikdo z pacientů s DM1T nedosáhl ideální kontroly všech kardiovaskulárních rizik.¹⁰² Pouze 1 % mladých jedinců s DM1T má léčenou hypertenzi a dyslipidemii.¹⁰³ V souladu s těmito výsledky byla publikována studie, která odhalila, že pouze 3–5 % pacientů s DM1T mladších 26 let užívalo antihypertenziva a 1–3 % bylo léčeno statiny navzdory indikaci k léčbě. Dle studie TODAY 2 pouze 56 % mladistvých s DM2T bylo léčeno dostatečně k dosažení optimálních koncentrací LDL-C.¹⁰⁴

Léčba DM1T s využitím technologického pokroku posledních let by měla vést k optimální kompenzaci DM. Léčebné strategie DM2T ke kontrole hyperglykemie i přidružených kardiovaskulárních RF spočívají ve změně životosprávy (viz **tabulku 4**) a v použití farmakoterapie v závislosti na závažnosti konkrétního RF. Existuje řada léků určených ke kontrole glykemie (inzulin, metformin, thiazolidindiony, sulfonylurea, liraglutid, v USA nedávno schválený empagliflozin a další). V případě potvrzení hypertenze a zároveň nedostatečného efektu změny životosprávy (**tabulky 4 a 5**) je indikována farmakoterapie pro její příznivý vliv na snížení albuminurie u dětí s DM. Jedná se o inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin II (ARB).¹¹

Co se týká dyslipidemie u dětí s DM, statiny by měly být podávány při LDL-C > 3,4 mmol/l po šestiměsíční intervenci změnou životosprávy. Při nedostatečném efektu statinů po třech měsících terapie je doporučeno navýšení dávky, eventuálně přidání sekvstrantů žlučových kyselin nebo inhibitorů absorpce cholesterolu. Při hypertriglyceridemii $\geq 1,7$ mmol/l je doporučena optimalizace glykemie a životosprávy, při koncentraci > 4,6 mmol/l zahájení terapie fibráty.^{11,100}

Hypertenze

Hypertenze, primární či sekundární, je asociována s rozvojem předčasné aterosklerózy v mládí a se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou v dospělosti.^{105–107} Tuto souvislost potvrzují i longitudinální studie, které prokázaly, že hypertenze v dětství vede ke zvýšené tuhosti tepen a větší cIMT v dospělosti. Oba parametry představují markery arteriálního poškození.¹⁰⁸ Hypertenze je také typickým rysem některých vysoce rizikových onemocnění, jako jsou chronické onemocnění ledvin, DM2T, obezita a syndrom polycystických ovarií. Jejich přítomnost pak celkové kardiovaskulární riziko těchto pacientů ještě potence.¹⁰⁹

Screening

AAP doporučuje měření TK při všech návštěvách u lékaře od tří let věku, u rizikových dětí dokonce dříve.⁸² V ČR je měření TK součástí preventivní prohlídky u PLDD od tří let věku.¹¹⁰ Při měření TK u dětí je stěžejní správně zvolená šířka manžety, která by měla činit 40 % obvodu paže pacienta.

Léčba

Léčba zahrnuje změnu životosprávy a farmakoterapii.^{82,110} Mezi nejpoužívanější dietní opatření patří DASH (dietary approaches to stop hypertension), strava bohatá na ovoce a zeleninu, nízkotučné mléčné výrobky, celozrnné produkty, libové maso a nízký příjem sodíku. Na rozdíl od sodíku byl u draslíku prokázán příznivý účinek na snížení TK. U dospělých je z tohoto důvodu doporučen příjem draslíku > 3,5 g/den.¹¹¹ Dále je doporučena hodina středně intenzivní až intenzivní fyzické aktivity ideálně denně (**tabulka 4**) a redukce tělesné hmotnosti k dosažení optimálního BMI. Farmakoterapie hypertenze je volena individuálně a řídí se současnými doporučeními.^{82,110}

Kouření

Relativní riziko kardiovaskulárních příhod v dospělosti u lidí kouřících v dětském věku je významně (1,7krát) vyšší než u těch, kteří v dětství nekouřili.³ Alarmující je v této souvislosti prevalence kouření v dětském věku. V české populaci uvádí pravidelné kouření (alespoň jednou týdně) 1,6 % jedenáctiletých dětí, 9,7 % třináctiletých a 24,4 % patnáctiletých dětí.¹¹² Kromě klasického kouření představuje v současné době velký problém užívání zahřívaného tabáku a elektronických cigaret.

Stěžejní roli v prevenci a léčbě kouření u dětí hraje praktický pediatr, který by se měl dětských pacientů cíleně na kouření dotazovat a případně poskytnout poradenství a podporu při snaze o ukončení kouření.

Chronická onemocnění zvyšující kardiovaskulární riziko obecně

Chronické onemocnění ledvin

Kardiovaskulárními komplikacemi jsou ohroženy především děti s pokročilým CKD s terminálním selháním ledvin, tedy děti vyžadující dialýzu nebo transplantaci ledvin. Mortalita těchto dětí je 10–30krát vyšší než u běžné dětské populace a KVO se podílí na 25–35 % všech úmrtí těchto dětí.^{113,114} CKD vede téměř vždy k vaskulopatii¹¹⁵ charakterizované kumulací jednak tradičních RF, jako jsou hypertenze, dyslipidemie a obezita, a jednak rizik specifických pro onemocnění ledvin, jako jsou elektrolytová dysbalance s hyperfosfatemii na podkladě sekundární hyperparatyreózy, anémie a chronický zánět. Všechny tyto faktory se kombinují a společně vedou k vaskulopatii se zvýšenou cévní tuhostí, kalcifikací koronárních arterií, větší cIMT a hypertrofií levé komory, a následně ke vzniku kardiovaskulárních komplikací.¹¹⁶

Screening

Organizace Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) vyvinula doporučení pro monitoraci a léčbu tradičních kardiovaskulárních RF u dětí s CKD. Součástí monitorace je každoroční ABPM a rutinní kontroly TK v intervalu tří až šesti měsíců.¹¹⁷ Dále jsou doporučeny pravidelné kontroly lipidogramu, včetně celkového cholesterolu, LDL-C, HDL-C a triglyceridů, a to při stanovení diagnózy CKD a následně jednou ročně.¹¹⁸ Dále je vhodné pravidelně monitorovat vývoj tělesné hmotnosti, poruchy kostního metabolismu pro riziko rozvoje kalcifikace koronárních tepen a u pacientů s terminálním selháním ledvin pravidelně provádět echokardiografické vyšetření s měřením rozměrů levé komory.¹¹

Léčba

Nejrizikovější fází CKD pro KVO je období dialýzy. Zásadní je tedy preemptivní transplantace ledvin. Pokud je dlouhodobá dialýza nevyhnutelná, měla by léčebná strategie zahrnovat intenzivní monitoraci a léčbu hypertenze, dyslipidemie, abnormálního minerálního metabolismu, anémie, malnutrice, zánětu a dalších komplikací dialýzy.¹¹ Randomizovaná kontrolovaná studie ESCAPE prokázala, že intenzifikovaná léčba hypertenze ACEI s cílovými hodnotami pod 50. percentil pro dané pohlaví a tělesnou výšku pacienta dokonce prokazatelně zpomaluje progresi CKD u dětí.¹¹⁹ První volbou pro farmakologickou léčbu hypertenze u dětí s CKD jsou ACEI nebo ARB. Jak uvedeno výše, snižují proteinurii a jsou obvykle dobře tolerovány.¹¹⁷ Doporučení KDIGO z roku 2014 jsou spíše zdrženlivá k použití statinů a ezetimibu u dětí s hypercholesterolemií a CKD,¹¹⁸ zatímco American Heart Association (AHA) se kloní k agresivní léčbě všech kardiovaskulárních RF u dětí s CKD.¹¹

Chronická zánětlivá onemocnění

Dospělí s revmatoidní artritidou, psoriázou, idiopatickými střevními záněty a systémovým lupus erythematoses (SLE) mají 1,2–násobné relativní riziko KVO.^{120,121} ICHS patří mezi hlavní příčiny mortality těchto pacientů.^{120,122,123} Studie APPLE se zabývala prediktory aterosklerózy u dětí se SLE a zjistila, že 50–85 % dětí mělo dyslipidemii, 50–

67 % nefritidu, přičemž 40 % z nich mělo hypertenzi. Korelátorem progresu aterosklerózy byla cIMT.^{124–126} Léčba atorvastatinem u dětí se SLE a aktivním zánětem vedla k redukcí cIMT.¹²⁷ Děti s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) mají signifikantně častěji obezitu než zdravé kontroly a zcela ojediněle vykazují veškeré parametry zdravé životosprávy.¹²⁸

Etiopatogeneticky se na předčasné ateroskleróze u chronických zánětlivých onemocnění pravděpodobně podílí nejen tradiční RF, ale i působení samotného zánětu, oxidačního stresu, abnormality mikrobiomu, terapie kortikoidy, azathioprinem a zvýšená trombogeničita skrze antifosfolipidové protilátky. Naopak některé imunomodulátory, např. hydroxychlorochin, mohou vykazovat antiaterogenní vlastnosti.^{129,130} Roli zánětu v etiopatogenezi předčasné aterosklerózy podporuje i studie s použitím kanakinumabu (inhibitoru interleukinu 1 β [IL-1 β]) u dospělých po infarktu myokardu se zvýšeným C-reaktivním proteinem. U léčených pacientů došlo k signifikantnímu snížení dalších kardiovaskulárních příhod oproti kontrolám.¹³¹

Screening

Poradenství ohledně zdravé životosprávy a monitorace tradičních kardiovaskulárních RF by se mělo stát součástí rutinní péče o děti s chronickými zánětlivými onemocněními. Frekvence monitorace tradičních RF by se měla odvíjet v závislosti na aktivitě onemocnění a dlouhodobé léčbě.¹¹ Přítomnost chronického zánětlivého onemocnění je v současné době u dospělých zohledněna v hodnocení kardiovaskulárního rizika.¹³²

Léčba

Kromě efektivní terapie základního onemocnění a minimalizace dávky kortikoidů vykazuje protizánětlivý účinek i pravidelné cvičení¹³³ a vyvážená strava.¹³⁴ Rostlinná strava s vysokým obsahem vlákniny má protektivní účinek. Vláknina je ve střevě metabolizována na mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které stejně jako polyfenoly obsažené v ovoci, zelenině a omega-3 mastné kyseliny vykazují příznivý imunomodulační účinek.¹³⁵ Co se týká dospělé populace, figurují chronická zánětlivá onemocnění v kontextu sekundární dyslipidemie v doporučeních pro léčbu statiny¹³⁶ a prevence a včasná léčba kardiovaskulárních RF je součástí doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR). Problematikou se zabývají i čeští autoři.¹³⁷ Za zmínku stojí při léčbě hypertenze kontraindikace použití betablokátorů u onemocnění asociovaných s Raynaudovým fenoménem.¹³⁸

Onkologická onemocnění

Děti, které prodělaly onkologické onemocnění, mají do budoucna až desetkrát zvýšené riziko rozvoje aterosklerotického KVO ve srovnání se zdravými sourozenci.¹³⁹ Patogeneze zvýšeného kardiovaskulárního rizika této populace je multifaktoriální. Jednak k cévnímu poškození a akceleraci aterosklerózy vedou určité typy onkologické léčby, především se jedná o radioterapii oblasti hrudníku.¹⁴⁰ Dále je u těchto dětí zaznamenán vyšší výskyt tradičních RF, jako jsou hypertenze, dyslipidemie a DM. Bylo také prokázáno, že pacienti po onkologické léčbě mají nižší výkonnost a jsou méně fyzicky aktivní než jejich sourozenci nebo vrstevníci.¹⁴¹

K vyššímu výskytu obezity této populace přispívá i kortikoterapie. Relativně častý deficit růstového hormonu (GH) obzvláště po radioterapii na oblast hypofýzy může, pokud není léčen, souviset s nevýhodným tělesným složením s vyšším podílem tělesného tuku, abdominální a viscerální obezitou.¹⁴² Obavy z vyššího rizika rekurence tumoru při léčbě GH vedly v minulosti ke zdrženlivosti v jeho indikaci.¹⁴³ Tyto obavy se nepotvrdily. Expozice nefrotoxickým lékům, jako je ifosfamid a metotrexat, případně radioterapie břicha a rejeckce štěpu, mohou souviset s rozvojem renální nedostatečnosti a hypertenze.¹¹

Screening

Pacienti po onkologické léčbě, obzvláště s radioterapií hrudníku, by měli podstoupit screening tradičních kardiovaskulárních RF. Zatímco doporučení z roku 2021 uvádí interval screeningu RF každých pět let, a to specificky u pacientů po radioterapii hrudníku,¹⁴⁰ de Ferranti doporučuje, aby všichni pacienti po onkologické léčbě v dětství podstoupili každé dva roky kontrolu lipidogramu, glykemie a glykovaného hemoglobinu.¹¹

Léčba

Léčba musí opět zahrnovat poradenství ohledně životosprávy, jak je uvedeno v **tabulce 4**.⁹³ Práh pro zahájení farmakoterapie v případě přítomnosti tradičních RF by měl být u této populace nižší.¹¹

Vrozené srdeční vady

Pacienti s vrozenou srdeční vadou (VSV) mohou mít strukturální nebo funkční změny na srdci, které je činí náchylnějšími k předčasné ateroskleróze a také mohou zhoršovat následky případné koronární příhody. Aterosklerotické KVO v kombinaci s VSV je hlavním prediktorem mortality pacientů s VSV starších 60 let.^{144,145} Navíc bylo prokázáno, že pacienti s VSV mají vyšší výskyt tradičních kardiovaskulárních RF, konkrétně hypertenze, obezity a DM.^{146–148}

VSV s obstrukcí výtokového traktu levé komory a anomálií koronárních tepen jsou obzvláště asociovány s vyšším rizikem rozvoje aterosklerotického onemocnění koronárních tepen. Typickým příkladem je koarktace aorty, kdy hlavním patofyziologickým mechanismem pro KVO je hypertenze, která v 10–50 % perzistuje i po korekci.^{149,150} Aortální stenóza, která vede k významné hypertrofii levé komory, může také kompromitovat koronární zásobení myokardu, a tím potencovat riziko ICHS.¹⁵¹ Specifickým příkladem je supraaortální aortální stenóza při Williamsově syndromu, která může kromě povšechné vaskulopatie být asociována se stenózou ústí koronárních tepen a/nebo arteriální hypertenzí při stenóze renální tepny.¹⁵²

Vrozené anomálie koronárních tepen, ať už izolované, nebo v rámci komplexních srdečních vad, logicky predisponují jedince k předčasným koronárním příhodám. Ateroskleróza v abnormálním segmentu koronární tepny (např. při odstupu ramus circumflexus z pravé koronární tepny) byla prokázána i u mladých lidí. Stenózy ústí koronárních tepen s vyšším rizikem asociované aterosklerózy se vyskytují po intervencích na koronárních tepnách (např. u transpozice velkých tepen, u anomálního odstupu levé koronární tepny z plicnice atd.).^{153,154}

Screening a léčba

Předpokládá se, že včasná detekce tradičních kardiovaskulárních RF a jejich agresivní léčba může zlepšit kvalitu života a přežití této již *a priori* vulnerabilní populace. Více než 70 % dospělých s VSV má jeden a více modifikovatelných tradičních kardiovaskulárních RF.^{145,148} Léčba přidružených tradičních RF se řídí současnými doporučeními pro běžnou populaci, nicméně rozhodnutí pro její zahájení by u této specifické populace nemělo být oddalováno.¹¹

Získaná onemocnění srdce

Kawasakiho nemoc (Kawasaki disease, KD)

KD patří mezi hlavní příčiny koronárních aneurysmat u dětí. U dětí, u kterých se kdykoliv v průběhu KD vyvinula koronární aneurysmata, se předpokládá poškození cévního endotelu zvyšující riziko následných trombóz či stenóz koronárních arterií.¹⁵⁵ Včasná léčba imunoglobuliny snížila incidenci koronárních aneurysmat z 25 % na 4 %.¹⁵⁶ Některé studie uvádějí i přes léčbu intravenózními imunoglobuliny výskyt koronárních aneurysmat kolem 19 % a u dětí mladších jednoho roku dokonce až 39 %.¹⁵⁷ Pouze pacienti bez aneurysmat v průběhu nebo po KD nemají zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod oproti běžné populaci.¹⁵⁸

Screening a léčba

Mezinárodní doporučení se přesto přiklání k poradenství ohledně zdravé stravy, pravidelné pohybové aktivity a nekuřáctví u všech dětí po KD.¹⁵⁹ U dětí s aneurysmaty je v dlouhodobé léčbě KD stěžejní prevence trombóz. V závislosti na velikosti aneurysmat je indikována antiagregační, duální antiagregační léčba, případně antikoagulace dle současných doporučených postupů.^{29,160} Při antikoagulaci je pak nutno v rámci doporučení pravidelné pohybové aktivity zmínit nevhodnost kontaktních sportů.¹⁵⁹

Přídáté tradiční kardiovaskulární RF by měly být aktivně detekovány u všech dětí po KD s aneurysmaty. Snaha o podchycení hypertenze by měla být zahájena ihned po KD a lipidogram by se měl pravidelně kontrolovat od dvou let věku.¹¹ Léčba statiny pro hypercholesterolemii by se měla řídit doporučeními pro léčbu hypercholesterolemie.³¹ Zároveň se u všech pacientů s aneurysmaty po KD (doporučení třídy IIb) zvažují statiny pro jejich inhibiční vliv na signalizační kaskádu transformujícího růstového faktoru β (TGF β). Tím dochází k blokádě myofibroblastické proliferace, která se podílí na vaskulární dysfunkci u těchto pacientů.²⁹ Kromě toho jsou statiny pro své protizánětlivé účinky ve fázi testování v léčbě akutní fáze KD.¹⁶¹

Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi spojený s infekcí SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS)

PIMS-TS může být také asociován s dilatací koronárních arterií s potenciálním rizikem rozvoje předčasné aterosklerózy v budoucnu. Vzhledem ke krátké době sledování této nové komplikace infekce SARS-CoV-2 nejsou k dispozici specifická doporučení pro dlouhodobé kardiologické sledování těchto pacientů. V případě výskytu dilatace ko-

ronárních arterií je vhodné postupovat dle doporučení pro KD.²⁹ V České republice byla zjištěna dilatace koronárních arterií u 11 % (23/207) dětí v době akutního PIMS-TS. Pouze u dvou z nich (1 %) přetrvávala dilatace koronárních arterií definovaná jako Z-skóre 2–2,5 při následném ambulantním sledování, u nikoho se nevyvinula koronární aneurysmata.¹⁶² Ve větších zahraničních kohortách je popisován výskyt koronárních abnormalit u 8–24 %.¹⁶³

Transplantace srdce

Pacienti po transplantaci srdce mají riziko rozvoje specifického onemocnění tepen, tzv. cardiac allograft vasculopathy (CAV) – v češtině se nejčastěji používá označení koronární nemoc štěpu či koronární vaskulopatie.¹⁶⁴ Mechanismus jejího vzniku je pravděpodobně multifaktoriální a souvisí s imunosupresivní léčbou, chronickým zánětem, endoteliální dysfunkcí a infekcí. Určitou roli u adolescentů jistě hraje i ateroskleróza a hypertenze dospělého dárce.¹⁶⁵ Zároveň mohou riziko vzniku CAV potencovat tradiční kardiovaskulární RF, jejichž výskyt

zvyšuje imunosupresivní terapie cyklosporinem a kortikoidy.^{166,167}

Screening

Známky CAV musejí být aktivně vyhledávány u všech pediatrických pacientů po transplantaci srdce. Mezi standardní metody patří především katetrizace s koronarografií, pokročilejšími metodami jsou intravaskulární ultrazvuk a optická koherentní tomografie. U starších dětí může být alternativou CT koronarografie, která je méně invazivní a je možné ji provést bez anestezie.¹⁶⁸

Léčba

Předpokladem pro snížení rizika rozvoje CAV je optimální imunosuprese, screening a včasná léčba infekce především cytomegalovirem, který může indukovat mikrovaskulární zánět a zvýšit riziko CAV.¹⁶⁹ Léčba statiny je součástí současných doporučení obzvlášť u pacientů s dyslipidemií nejen pro efekt na snížení LDL-C, ale i pro již zmíněný protizánětlivý účinek, přestože příznivý vliv

Tabulka 6 – Vybrané doporučené postupy pro péči o děti s tradičními rizikovými faktory a chronickými onemocněními asociovanými se zvýšeným rizikem předčasné aterosklerózy

Riziková skupina	Mezinárodní doporučení	Česká doporučení
Familiární hypercholesterolemie	Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment ³⁰	Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu ¹⁷⁰
Obezita	AAP Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity ⁷⁵	Dětská obezita 2021 ¹⁶⁹
Diabetes mellitus 1. a 2. typu	ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes ⁹⁶ ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents ⁹⁵	Doporučený postup péče pro diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP, 2022
Hypertenze	Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents ⁷⁷	Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze v dětství a dospívání ¹⁰⁶
Chronická onemocnění ledvin	KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease ¹¹² KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease ¹¹¹	
Chronická zánětlivá onemocnění	EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome ¹³²	Kardiovaskulární riziko u pacientů s revmatickými chorobami a jeho management ¹³¹
Onkologická onemocnění	Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group ¹³⁴	Souhrn Odborného stanoviska ESC, jak ovlivnit kardiovaskulární toxicitu provázející léčbu nádorových onemocnění, 2016
Vrozená onemocnění srdce	2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD) ¹⁶⁸ 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines ¹⁶⁷	Doporučení ESC pro léčbu vrozených srdečních vad v dospělosti, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností
Kawasakiho nemoc	Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association ²⁸	
Transplantace srdce	The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients ¹⁶²	

na přežití této konkrétní populace nebyl jednoznačně potvrzen.¹⁷⁰ Určitá imunosupresiva jako mTOR inhibitory (sirolimus, everolimus) působí jako inhibitory proliferace, a mohou tak snižovat progresi a výskyt CAV, jak bylo zatím prokázáno na studiích u dospělých.¹⁷¹

Závěr

Uvedený návrh postupu ke snížení kardiovaskulárního rizika u dětí by měl připomenout, že kromě tradičních kardiovaskulárních RF existují chronická onemocnění, která jsou asociována se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Mechanismem poškození koronárních tepen jsou zpravidla faktory specifické pro dané onemocnění (např. chronický zánět) včetně jeho léčby (radioterapie hrudníku, dlouhodobá kortikoterapie) a zároveň zvýšený výskyt tradičních RF u těchto pacientů. Úkolem PLDD, ale i dětských specialistů je tyto děti identifikovat (**tabulka 1**) a aktivně u nich podporovat zdravou životosprávu (**tabulka 4**). Druhým krokem je včasná detekce a důsledná léčba asociovaných tradičních RF s dosažením relativně přísného terapeutického cíle (**tabulka 5**). Některá ze stěžejních doporučení pro redukci kardiovaskulárního rizika u specifických rizikových skupin jsou uvedena v **tabulce 6**.^{29,31,80,82,100,101,110,117,118,137,138,140,172–176} Vedlejším výstupem tohoto článku je analýza výskytu daných RF v české dětské populaci ve srovnání s očekávaným výskytem dle publikované prevalence v evropských zemích. Z **tabulky 2** vyplývá, že v ČR zůstává především FH v současné době u dětí poddiagnostikována. Naopak potvrzený výskyt DM1T a chronických zánětlivých onemocnění odpovídá očekávanému výskytu dle evropských dat.

Poděkování

Poděkování panu RNDr. Jiřímu Jarkovskému, Ph.D., za poskytnutí detailní analýzy dat z databáze ÚZIS a perfektní spolupráci.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Práce související s tímto článkem byla podpořena z institucionální podpory Cooperatio pediatrie Univerzity Karlovy, 3. lékařské fakulty, Praha.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337.
2. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650–1656.
3. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2022;386:1877–1888.
4. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:708–715.
5. Libby P, Hansson GK. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1594–1607.
6. Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7:131.
7. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021;592:524–533.
8. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet* 2008;371:2153–2156.
9. Kavey REW, Miettinen-Snyder M. Beyond Cholesterol: The Atherogenic Consequences of Combined Dyslipidemia. *J Pediatr* 2012;161:977–979.
10. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:394–406.
11. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e603–e634.
12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490.
13. Vážná A, Vignerová J, Brabec M, et al. Influence of COVID-19-Related Restrictions on the Prevalence of Overweight and Obese Czech Children. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:11902.
14. Moschonis G, Siopis G, Anastasiou C, et al. Prevalence of Childhood Obesity by Country, Family Socio-Demographics, and Parental Obesity in Europe: The Feel4Diabetes Study. *Nutrients* 2022;14:1830.
15. Šumník Z, Venháčová J, Škvor J, et al. Five years of improving diabetes control in Czech children after the establishment of the population based childhood diabetes register ČENDA. *Pediatr Diabetes* 2020;21:77–87.
16. Lawrence JM, Divers J, Isom S, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA* 2021;326:717.
17. Procházková B, Kratěnová J, Žejglicová K, et al. Aktuální výskyt rizikových faktorů ischemické choroby srdeční u dětí v ČR v roce 2016. *Čes-slov Pediatr* 2018;73:501–508.
18. Song P, Zhang Y, Yu J, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children. *JAMA Pediatr* 2019;173:1154.
19. Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A, et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatric Nephrology* 2021;36:2337–2348.
20. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, et al. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatric Nephrology* 2022;37:1215–1229.
21. Ringold S, Angeles Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:717–734.
22. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1788–1796.
23. Moegle C, Severac F, Lipsker D. Epidemiology of juvenile dermatomyositis in Alsace. *Br J Dermatol* 2020;182:1307–1308.
24. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology* 2022;162:1147.e4–1159.e4.
25. Tomek V, Jicínská H, Pavlíček J, et al. Pregnancy Termination and Postnatal Major Congenital Heart Defect Prevalence After Introduction of Prenatal Cardiac Screening. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2334069.
26. Ashfaq A, Gray GM, Carapellucci J, et al. Impact of Coronavirus-2019 On Pediatric and Adult Heart

- Transplantation Waitlist Activity and Mortality in The United States: A Descriptive Approach. *Lancet Reg Health Am* 2021;3:100060.
27. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–900.
 28. Samánek M, Vorisková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol* 1999;20:411–417.
 29. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927–e999.
 30. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003;111:1795–1803.
 31. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–2437.
 32. Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Archiv* 2017;471:691–705.
 33. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:2301–2311.
 34. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:791–803.
 35. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, et al. Discriminative Ability of LDL-Cholesterol to Identify Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:354–359.
 36. Sun J, Wang M, Yang L, et al. Sleep duration and cardiovascular risk factors in children and adolescents: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2020;53:101338.
 37. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, et al. Salt and Sugar: Two Enemies of Healthy Blood Pressure in Children. *Nutrients* 2021;13:697.
 38. Anderson YC, Wynter LE, Grant CC, et al. A Novel Home-Based Intervention for Child and Adolescent Obesity: The Results of the Whānau Pakari Randomized Controlled Trial. *Obesity* 2017;25:1965–1973.
 39. Staiano AE, Beyl RA, Guan W, et al. Home-based exergaming among children with overweight and obesity: a randomized clinical trial. *Pediatr Obes* 2018;13:724–733.
 40. Staiano AE, Webster EK, Allen AT, et al. Screen-Time Policies and Practices in Early Care and Education Centers in Relationship to Child Physical Activity. *Childhood Obesity* 2018;14:341–348.
 41. Staiano AE, Abraham AA, Calvert SL. Adolescent exergame play for weight loss and psychosocial improvement: A controlled physical activity intervention. *Obesity* 2013;21:598–601.
 42. Oliveira CB, Pinto RZ, Saraiva BTC, et al. Effects of active video games on children and adolescents: A systematic review with meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2020;30:4–12.
 43. LeBlanc AG, Chaput JP, McFarlane A, et al. Active Video Games and Health Indicators in Children and Youth: A Systematic Review. *PLoS One* 2013;8:e65351.
 44. Monzani A, Ricotti R, Caputo M, et al. A Systematic Review of the Association of Skipping Breakfast with Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. What Should We Better Investigate in the Future? *Nutrients* 2019;11:387.
 45. Azevedo LB, Ling J, Soos I, et al. The effectiveness of sedentary behaviour interventions for reducing body mass index in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2016;17:623–635.
 46. Hill D, Ameenuddin N, Reid Chassiakos Y (Linda), et al. Media and Young Minds. *Pediatrics* 2016;138:e20162591.
 47. Marson EC, Delevatti RS, Prado AKG, et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med (Baltim)* 2016;93:211–218.
 48. Ruotsalainen H, Kyngäs H, Tammelin T, Kääriäinen M. Systematic review of physical activity and exercise interventions on body mass indices, subsequent physical activity and psychological symptoms in overweight and obese adolescents. *J Adv Nurs* 2015;71:2461–2477.
 49. Kelley GA, Kelley KS. Effects of Exercise in the Treatment of Overweight and Obese Children and Adolescents: A Systematic Review of Meta-Analyses. *J Obes* 2013;2013:1–10.
 50. García-Hermoso A, Sánchez-López M, Martínez-Vizcaino V. Effects of Aerobic Plus Resistance Exercise on Body Composition Related Variables in Pediatric Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatr Exerc Sci* 2015;27:431–440.
 51. Heyman MB, Abrams SA, Heitlinger LA, et al. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics* 2017;139:e20170967.
 52. Schneider MB, Benjamin HJ. Sports Drinks and Energy Drinks for Children and Adolescents: Are They Appropriate? *Pediatrics* 2011;127:1182–1189.
 53. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, et al. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1017–e1034.
 54. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1084–1102.
 55. Kranz S, Brauchla M, Slavin JL, Miller KB. What Do We Know about Dietary Fiber Intake in Children and Health? The Effects of Fiber Intake on Constipation, Obesity, and Diabetes in Children. *Adv Nutr* 2012;3:47–53.
 56. Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;199:106–115.
 57. Corkins MR, Daniels SR, de Ferranti SD, et al. Nutrition in Children and Adolescents. *Med Clin North Am* 2016;100:1217–1235.
 58. Chaput JP, Willumsen J, Bull F, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5–17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17:141.
 59. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Després JP, et al. Special Considerations for Healthy Lifestyle Promotion Across the Life Span in Clinical Settings: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e515–e532.
 60. Astrup A, Magkos F, Bier DM, et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:844–857.
 61. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2015;132:2167–2192.
 62. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171:309–325.
 63. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD006401.
 64. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-Year Follow-up After Initiation of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. *JAMA* 2014;312:1055–1057.
 65. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44:2277–2291.
 66. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2019;13:374–392.

67. de Boer LM, Wiegman A, Kroon J, et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:667–674.
68. Alankar A, Brar PC, Kohn B. Lipoprotein(a): a Case for Universal Screening in Youth. *Curr Atheroscler Rep* 2023;25:487–493.
69. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
70. Wilson DP, Koschinsky ML, Moriarty PM. Expert position statements: comparison of recommendations for the care of adults and youth with elevated lipoprotein(a). *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021;28:159–173.
71. de Boer LM, Wiegman A, Sverdlow DI, et al. Pharmacotherapy for children with elevated levels of lipoprotein(a): future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2022;23:1601–1615.
72. de Onis M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660–667.
73. Farello G, D'Andrea M, Quarta A, et al. Children and Adolescents Dietary Habits and Lifestyle Changes during COVID-19 Lockdown in Italy. *Nutrients* 2022;14:2135.
74. Browne NT, Snethen JA, Greenberg CS, et al. When Pandemics Collide: The Impact of COVID-19 on Childhood Obesity. *J Pediatr Nurs* 2021;56:90–98.
75. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med* 2016;374:2430–2440.
76. Skinner AC, Staiano AE, Armstrong SC, et al. Appraisal of Clinical Care Practices for Child Obesity Treatment. Part II: Comorbidities. *Pediatrics* 2023;151:e2022060643.
77. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients* 2021;13:4176.
78. Bashir A, Doreswamy S, Narra LR, et al. Childhood Obesity as a Predictor of Coronary Artery Disease in Adults: A Literature Review. *Cureus* 2020;12:e11473.
79. Falkner B, Gidding SS, Portman R, Rosner B. Blood Pressure Variability and Classification of Prehypertension and Hypertension in Adolescence. *Pediatrics* 2008;122:238–242.
80. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics* 2023;151:e2022060640.
81. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr* 2010;10:73.
82. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;142:e20181739.
83. van der Baan-Slootweg O, Benninga MA, Beelen A, et al. Inpatient Treatment of Children and Adolescents With Severe Obesity in the Netherlands. *JAMA Pediatr* 2014;168:807.
84. van der Horst K, Ferrage A, Rytz A. Involving children in meal preparation. Effects on food intake. *Appetite* 2014;79:18–24.
85. Hadjiyannakis S, Ibrahim Q, Li J, et al. Obesity class versus the Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics to define health risk in childhood obesity: results from the CANPWR cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:398–407.
86. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. *Atherosclerosis* 2009;207:174–180.
87. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2020;382:2117–2128.
88. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med* 2016;374:113–123.
89. Michalsky MP, Inge TH, Jenkins TM, et al. Cardiovascular Risk Factors After Adolescent Bariatric Surgery. *Pediatrics* 2018;141:e20172485.
90. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, et al. Comparison of Surgical and Medical Therapy for Type 2 Diabetes in Severely Obese Adolescents. *JAMA Pediatr* 2018;172:452.
91. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-Term Complications and Mortality in Young-Onset Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3863–3869.
92. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2006;29:2528–2538.
93. Dahl-Jørgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005;48:1445–1453.
94. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020;21:1835.
95. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2023;147:e93–e621.
96. Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou E, et al. Carotid Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults With IDDM: Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care* 1998;21:1004–1007.
97. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in U.S. Children and Adolescents With Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1891–1896.
98. Rodriguez BL, Dabelea D, Liese AD, et al. Prevalence and Correlates of Elevated Blood Pressure in Youth with Diabetes Mellitus: The Search for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010;157:245.e1–251.e1.
99. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes* 2010;11:4–11.
100. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23:872–902.
101. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022;23:1432–1450.
102. Alman AC, Talton JW, Wadwa RP, et al. Cardiovascular health in adolescents with type 1 diabetes: The SEARCH CVD Study. *Pediatr Diabetes* 2014;15:502–510.
103. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The search for diabetes in youth study. *J Pediatr* 2006;149:314–319.
104. TODAY Study Group. Lipid and Inflammatory Cardiovascular Risk Worsens Over 3 Years in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:1758–1764.
105. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
106. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA* 2018;320:1774.
107. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood Obesity, Other Cardiovascular Risk Factors, and Premature Death. *N Engl J Med* 2010;362:485–493.
108. Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, et al. Risk Factors Identified in Childhood and Decreased Carotid Artery Elasticity in Adulthood. *Circulation* 2005;112:1486–1493.
109. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl. 5):S213–S256.
110. Šamáněk M, Urbanová Z, Reich O, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze u dětí a dospívajících. Vypracované Pracovní skupinou dětské kardiologie. *Cor Vasa* 2009;51:227–235.
111. O'Donnell M, Yusuf S, Vogt L, et al. Potassium intake: the Cinderella electrolyte. *Eur Heart J* 2023;44:4925–4934.

112. Hodačová L, Čermáková E, Šmejkalová J, et al. Prevalence kouření v populaci českých dětí. *Prakt Lék* 2015;95:148–153.
113. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, et al. Mortality Risk Among Children Initially Treated With Dialysis for End-Stage Kidney Disease, 1990–2010. *JAMA* 2013;309:1921.
114. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, et al. Change in Mortality Risk Over Time in Young Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2011;11:2432–2442.
115. Luke RG. Chronic Renal Failure – A Vasculopathic State. *N Engl J Med* 1998;339:841–843.
116. Kouri AM, Rheault MN. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021;30:231–236.
117. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99:S1–S87.
118. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85:1303–1309.
119. ESCAPE Trial Group; Wühl E, Trivelli A, et al. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *N Engl J Med* 2009;361:1639–1650.
120. Panico C, Condorelli G. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Cardiovascular Comorbidities in Chronic Inflammatory Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;55: 254–270.
121. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402–411.
122. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:399–408.
123. Durante A, Bronzato S. The Increased Cardiovascular Risk in Patients Affected by Autoimmune Diseases: Review of the Various Manifestations. *J Clin Med Res* 2015;7:379–384.
124. Schanberg LE, Sandborg C. Dyslipoproteinemia and premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:425–433.
125. Soep JB, Mietus-Snyder M, Malloy MJ, et al. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2004;51:451–457.
126. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: Risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:1496–1507.
127. Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg CI, et al. Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2014;73:557–566.
128. Gruca M, Zamojska J, Niewiadomska-Jarosik K, et al. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Nutrients* 2023;15:1700.
129. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertias G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18:549–565.
130. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2895–2905.
131. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–1131.
132. Wong ND, Budoff MJ, Ferdinand K, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. *Am J Prev Cardiol* 2022;10:100335.
133. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:607–615.
134. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, et al. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients* 2020;12:1456.
135. Dahan S, Segal Y, Shoenfeld Y. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy? *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:348–358.
136. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl. 5):S213–S256.
137. Laštůvka J, Oreská S, Tomčík M, Vrablík M. Kardiovaskulární riziko u pacientů s revmatickými chorobami a jeho management. *Vnitř Lék* 2018;64:51–59.
138. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;81:768–779.
139. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–1582.
140. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer* 2021;156: 127–137.
141. Hoffman MC, Mulrooney DA, Steinberger J, et al. Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:2799–2805.
142. Lipshultz ER, Chow EJ, Doody DR, et al. Cardiometabolic Risk in Childhood Cancer Survivors: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022;31:536–542.
143. Pollock NI, Cohen LE. Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:745932.
144. Tutarel O, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. *Eur Heart J* 2014;35:725–732.
145. Lui GK, Fernandes S, McElhinney DB. Management of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001076.
146. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Engel R, et al. Burden of Coronary Artery Disease in Adults With Congenital Heart Disease and Its Relation to Congenital and Traditional Heart Risk Factors. *Am J Cardiol* 2009;103:1445–1450.
147. Moons P, Van Deyk K, Dedroog D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:612–616.
148. Lui GK, Rogers IS, Ding VY, et al. Risk Estimates for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2017;119:112–118.
149. Vonder Muhll IF, Sehgal T, Paterson DI. The Adult With Repaired Coarctation: Need for Lifelong Surveillance. *Can J Cardiol* 2016;32:1038.e11–1038.e15.
150. Egbe AC, Rihal CS, Thomas A, et al. Coronary Artery Disease in Adults With Coarctation of Aorta: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012056.
151. Bache RJ, Dai XZ. Myocardial oxygen consumption during exercise in the presence of left ventricular hypertrophy secondary to supravalvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1157–1164.
152. Daniels SR, Loggie JMH, Schwartz DC, et al. Systemic hypertension secondary to peripheral vascular anomalies in patients with Williams syndrome. *J Pediatr* 1985;106:249–251.
153. Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J* 1986;111:941–963.
154. Click RL, Holmes DR, Vlietstra RE, et al. Anomalous coronary arteries: location, degree of atherosclerosis and effect on survival – a report from the coronary artery surgery study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:531–537.

155. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term Consequences of Kawasaki Disease. *Circulation* 1996;94:1379–1385.
156. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gamma Globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341–347.
157. Tulloh RMR, Mayon-White R, Harnden A, et al. Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015. *Arch Dis Child* 2019;104:640–646.
158. Gupta-Malhotra M, Gruber D, Abraham SS, et al. Atherosclerosis in Survivors of Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2009;155:572–577.
159. Brogan P, Burns JC, Cornish J, et al. Lifetime cardiovascular management of patients with previous Kawasaki disease. *Heart* 2020;106:411–420.
160. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019;58:672–682.
161. Suda K, Tahara N, Honda A, et al. Statin reduces persistent coronary arterial inflammation evaluated by serial 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging long after Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2015;179:61–62.
162. David J, Stará V, Hradský O, et al. Epidemiological and clinical characteristics of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the Czech Republic. *Česk Pediatr* 2022;77:333–339.
163. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2021;143:78–88.
164. Laks JA, Dipchand AI. Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Pediatr Transplant* 2022;26:e14218.
165. McGiffin DC, Savunen T, Kirklin JK, et al. Cardiac transplant coronary artery disease: A multivariable analysis of pretransplantation risk factors for disease development and morbid events. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1081–1089.
166. Sehgal S, Bock MJ, Louks Palac H, et al. New-onset diabetes mellitus after heart transplantation in children – incidence and risk factors. *Pediatr Transplant* 2016;20:963–969.
167. Singh T, Naftel D, Webber S, et al. Hyperlipidemia in Children After Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1199–1205.
168. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:e1–141.
169. Simmonds J, Fenton M, Dewar C, et al. Endothelial Dysfunction and Cytomegalovirus Replication in Pediatric Heart Transplantation. *Circulation* 2008;117:2657–2661.
170. Greenway SC, Butts R, Naftel DC, et al. Statin therapy is not associated with improved outcomes after heart transplantation in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:457–465.
171. Arora S, Andreassen AK, Karason K, et al. Effect of Everolimus Initiation and Calcineurin Inhibitor Elimination on Cardiac Allograft Vasculopathy in De Novo Heart Transplant Recipients. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004050.
172. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:e1–e141.
173. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e698–e800.
174. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563–645.
175. Boženský J, et al. Dětská obezita 2021. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 2022.
176. Urbanová Z, Šamánek M, Freiburger T, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor Vasa* 2008;50:K41–K47.



LEQVIO®

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

✓ Jediné hypolipidemikum
ve vaší ambulanci
s dávkováním
2× ročně^{1,2*}

✓ Efektivní a dlouhodobé
snížení LDL-C o **50–55 %**¹
✓ **Příznivý** bezpečnostní
profil¹



**ZAHAJOVACÍ
DÁVKA**

**3.
MĚSÍC**



**DALŠÍ DÁVKA
ZA 3 MĚSÍCE**



**POTÉ
KAŽDÝCH
6 MĚSÍCŮ**

**9.
MĚSÍC**

*Po počáteční dávce je další dávka za 3 měsíce a další vždy po 6 měsících.

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

Zkrácená informace • LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce • **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje inkalisiranum natrium odpovídající inkalisiranum 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemí (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inkalisiranu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce: počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inkalisiran podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inkalisiranu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inkalisiran lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. Pro udržení snížení LDL-C se doporučuje, aby byl inkalisiran podán do 2 týdnů po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inkalisiranu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inkalisiran je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inkalisiranu. **Interakce:** Inkalisiran není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie *in vitro*, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inkalisiran není inhibítor nebo induktor enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inkalisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inkalisiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inkalisiranu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inkalisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Předplněná injekční stříkačka 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pistovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou a pevným krytem jehly. Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka. "Předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdem jehly 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pistovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou, pevným krytem jehly a s ochranným pouzdem jehly". Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdem jehly". **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** "EU/1/20/1494/001-002" **Datum registrace:** 9.12.2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 24.03.2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 01.04.2023.**



LEQVIO a logo LEQVIO jsou registrované ochranné známky společnosti Novartis AG.
Licencováno od Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4,
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

REFERENCE: 1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize 24.03.2022. 2. SUKL, www.sukl.cz.

CZ2403280917/03/2024



NOVARTIS

Reimagining Medicine

Sinus of Valsalva aneurysm – myocardial infarction perpetrator or silent bystander?

Martin Jedlička^a, Michal Fikrle^a, Roman Panovský^{b,c}, Lucia Masárová^{b,c}

^a Department of Cardiology, Jihlava Hospital, Jihlava, the Czech Republic

^b 1st Department of Internal Medicine – Cardioangiology, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, the Czech Republic

^c International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 13. 9. 2023

Accepted: 1. 10. 2023

Available online: 22. 5. 2024

Klíčová slova:

Aneurysma Valsalvova sinu

Embolie

Infarkt myokardu

Kazuistika

SOUHRN

Úvod: V některých případech nemusí infarkt myokardu vzniknout na podkladě aterosklerózy, ale může mít mnoho jiných příčin. Jednou z nich je embolizace do koronárního řečiště. Tato kazuistika diskutuje možnost koronárního embolismu z aneurysmatu Valsalvova sinu (SOVA).

Popis případu: Čtyřiapadesátiletá pacientka byla referována pro infarkt myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI) spodní stěny. Byla provedena urgentní koronarografie s nálezem uzávěru ramus interventricularis posterior, dle intervenčního kardiologa suspektně embolizačního, řešeného perkutánní koronární intervencí (PCI). Při echokardiografickém vyšetření byla vyslovena suspekce na aneurysma pravého Valsalvova sinu. Nález byl potvrzen CT angiografií srdce. V odstupu byla provedena perikardiální záplata aneurysmatu. Avšak několik týdnů po výkonu došlo k recidivě bolestí na hrudi s konečnou diagnózou postperikardiotomického syndromu, kterou potvrdila magnetická rezonance srdce. Byla zahájena farmakologická terapie s dobrým klinickým efektem.

Diskuse a závěr: V diskutovaném případě nás suspektní embolizační uzávěr a nově zjištěné aneurysma Valsalvova sinu vedou k podezření považovat SOVA za zdroj embolizace. Dostupná literatura se zmiňuje o čtyřech případech systémové embolizace ze SOVA, ale o žádné do koronárního řečiště. Pravděpodobnost SOVA jako zdroje embolu je zvýšena umístěním aneurysmatu těsně pod odstupem pravé koronární tepny i přesto, že nedispонуeme průkazem trombu v aneurysmatu. Vzhledem k tomu, že neexistují oficiální guidelines ani stratifikační kritéria posuzující trombogenní potenciál SOVA, zůstává zde mnoho prostoru k diskusi a případně dalšímu výzkumu. Tento případ je tedy prvním publikovaným případem suspektní embolizace z aneurysmatu Valsalvova sinu do koronárního řečiště.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: In some cases myocardial infarction is not associated with atherothrombotic coronary artery disease and can be caused by many different mechanisms. One of these situations is a coronary artery embolism. This case report discusses the possibility of coronary embolism from newly diagnosed sinus of Valsalva aneurysm (SOVA), which is a rare clinical abnormality that can be clinically silent or symptomatic in varied ways.

Case presentation: A 54-year-old woman presented with ST-segment elevations myocardial infarction of left ventricle inferior wall. We performed emergent coronary angiography where occlusion of the posterior descending artery was established. This finding was according to the interventional cardiologist's suspicion of embolic etiology. Primary percutaneous coronary intervention was performed. Transthoracic echocardiography suspected of an aneurysm of the right sinus of Valsalva presence. We added coronary computed tomography angiography with confirmation of the SOVA with no thrombi inside. Cardiac surgery with a pericardial patch was performed to solve the SOVA. Unfortunately later postpericardiotomy syndrome appeared which was confirmed by cardiac magnetic resonance. We initiated the therapy of pericarditis with a good effect on the patient's clinical state.

Discussion: In this case angiographic suspicion for coronary embolism in association with newly diagnosed sinus of Valsalva aneurysm led us to consider SOVA as the origin of the embolus. There have been four cases of systemic embolism from SOVA in so far published data mentioned, but no case of embolism from SOVA to coronary circulation has been described. Probability of the embolus origin from SOVA in this case is increased by localization of SOVA beneath the right coronary artery ostium even if we have no evidence of thrombi inside of SOVA. Because there are no official guidelines of SOVA management and there is no stratification scheme of potential SOVA thrombogenicity, there remains a large space for discussion. SOVA thrombogenicity criteria could be a subject for future research. This is the first published case of presumed coronary embolism from SOVA.

Keywords:

Case report

Embolism

Myocardial infarction

Sinus of Valsalva aneurysm

Address: MUDr. Martin Jedlička, Department of Cardiology, Jihlava Hospital, Vrchlického 59, 568 01 Jihlava, the Czech Republic, e-mail: mudr.martin.jedlicka@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.074

Introduction

The fourth universal definition of myocardial infarction (MI) divides MI to five different types. Type 1 MI develops on the basis of atherothrombotic coronary artery disease, usually in connection with unstable atherosclerotic plaque disruption. In type 2 MI myocardial ischemia is caused by e.g. anemia, coronary spasm, spontaneous coronary artery dissection, hypotension or embolism to coronary circulation.¹ There are several major potential origins of thrombus formation – left atrial appendage, valve prosthesis, left ventricular aneurysm, paradox embolism in presence of the patent foramen ovale.² Except these, some unconventional sources of thrombus formation exist – for example sinus of Valsalva aneurysm (SOVA). In literature four cases of unruptured SOVA have been reported as a presumed source of systemic embolism (in all cases to the central nervous system).^{3–6}

SOVA is a rare abnormality (incidence 0.1–3.5% of all congenital heart defects) and can be inherited or acquired.⁷ In congenital defects histologically we can detect a weakness of the juncture between aortic media and annulus fibrosus most often.⁸ Acquired aneurysms can develop in relation to some types of connective tissue disorders as Marfan's syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, or furthermore may be caused by syphilis, tuberculosis, cystic medial necrosis and atherosclerosis.⁹ A part of SOVA cases is clinically silent and diagnosed incidentally, on the other hand some of them manifest themselves clinically. Possible symptoms of SOVA are varied – ruptured aneurysm toward cardiac chambers can lead to aorto-cardiac shunting, and cardiac failure, in extreme cases they can result in sudden cardiac death,^{10,11} further unruptured SOVA can cause coronary artery compression and subsequent myocardial ischemia.¹² Another possibility is thrombus formation in unruptured aneurysm and its embolism to the systemic circulation.^{3–6}

Case presentation

A 54-year-old female without any past medical history activated emergency service due to rapid onset of intense dull retrosternal chest pain 7/10 in severity. After its arrival a 12-channel electrocardiogram (ECG) was performed and transmitted to the coronary unit. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) of the left ventricle (LV) inferior wall was diagnosed. Immediately acetylsalicylic acid 250 mg i.v., unfractionated heparin 7.500 I.U. i.v., 180 mg loading dose of ticagrelor p.o. and 50 µg of fentanyl i.v. were administered by the emergency service. The patient was immediately transferred to the cardiocenter by a helicopter.

On arrival chest pain lessened to 2/10 in severity, the patient was hemodynamically stable, blood pressure 120/80 mmHg, normal blood oxygen saturation, on ECG monitor sinus rhythm 50 bpm was present. Emergency coronary angiography by radial access was performed (see Fig. 1). During examination a smooth left coronary artery was described. Right coronary artery was smooth as well, however, its branch – the posterior descending artery (PDA) was occluded. Percutaneous coronary intervention (PCI) was indicated – first thromboaspiration

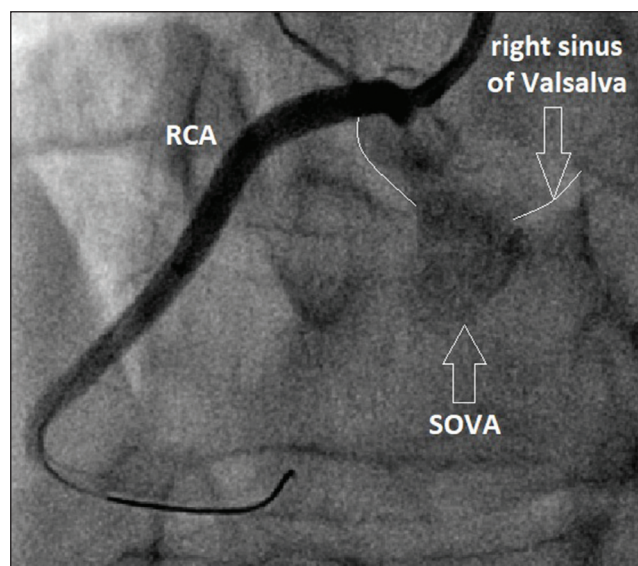


Fig. 1 – Coronary angiography. RCA – right coronary artery; SOVA – sinus of Valsalva aneurysm.

performed, intracoronary bolus of IIb/IIIa inhibitor eptifibatide was administered and then two sirolimus-eluting coronary stents were implanted. According to the interventional cardiologist, the features of the coronary obstruction impress as coronary embolism.

Patient was admitted to the coronary unit. Blood samples were collected. As expected – troponin T (hs-cTnT) dynamically increased from 10 ng/l to 1311 ng/l (upper normal limit 14 ng/l). High-intensity statin therapy was initiated and dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid 100 milligrams o.d. and ticagrelor 90 milligrams b.i.d. was started.

Transthoracic echocardiography (TTE) was performed. Hypokinesis of the LV inferior wall with normal global ejection fraction was described. Surprisingly in an apical 5-chamber (A5C) view and parasternal short axis (PSAX) view at the aortic level, atypic formation by the right sinus of Valsalva was seen (see Fig. 2).

Suspicion of SOVA was established. Coronary computed tomography angiography (CCTA) was performed and diagnosis was thus confirmed. CCTA described saccular SOVA sized 15 × 12 millimeters with 8 millimeter ostial diameter, but with no thrombi inside (see Fig. 3).

Due to the suspicion of embolic etiology and newly diagnosed potential embolic source a triple antithrombotic therapy was initiated. Rivaroxaban 20 mg o.d. was added to the therapy and ticagrelor switched to clopidogrel 75 mg o.d. The patient was persistently hemodynamically stable. During 5-day continuous ECG monitoring no arrhythmias were observed and sinus rhythm was present all the time. Patient was referred to a cooperating cardiac surgery center and an elective ambulatory control was arranged. Patient was discharged from hospital in a good clinical status.

Then cardiac surgeons indicated surgical repair for suspected thrombogenicity of SOVA and risk of its rupture. Five months after MI a surgical pericardial patch of the aneurysm was performed. The procedure was successful with no serious complications. Anticoagulation therapy was discontinued and dual antiplatelet therapy was kept in medication.

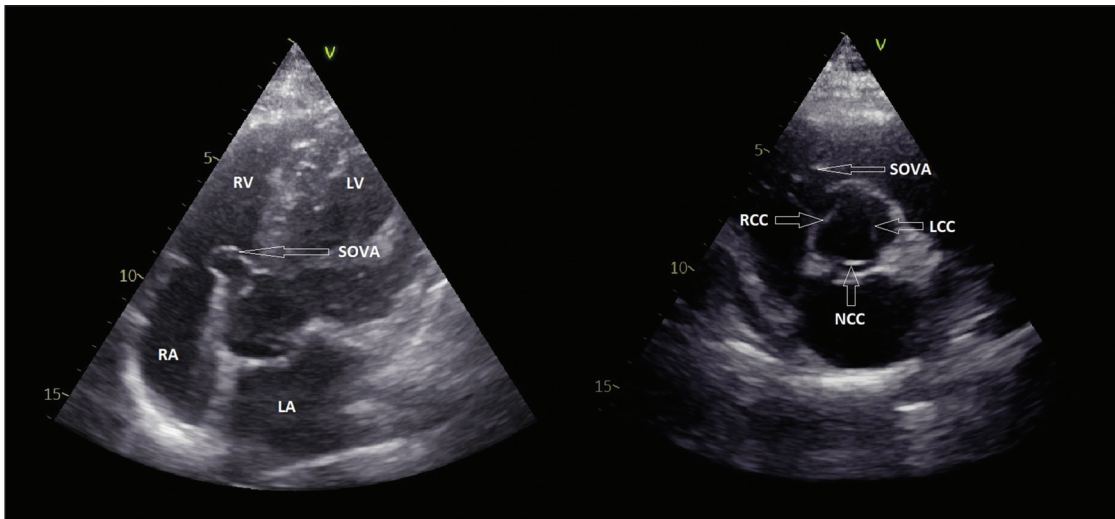


Fig. 2 – Transthoracic echocardiography (TTE). Left side: apical-5-chamber plane (A5C). Right side: parasternal short axis plane (PSAX). LA – left atrium; LCC – left coronary cusp; LV – left ventricle; NCC – noncoronary cusp; RA – right atrium; RCC – right coronary cusp; RV – right ventricle; SOVA – sinus of Valsalva aneurysm.

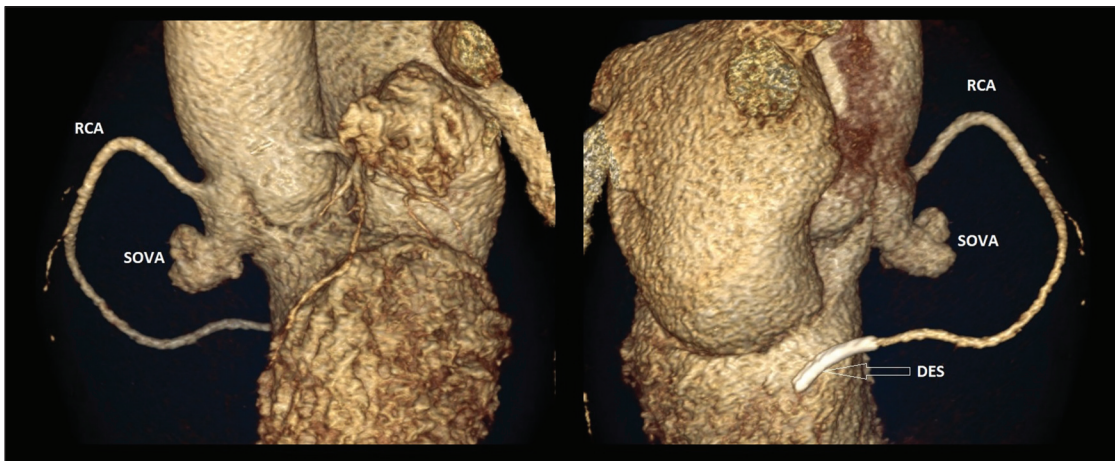


Fig. 3 – Coronary computed tomography angiography (CCTA). Left side: anterior view. Right side: right posterior view. DES – drug-eluting stent; RCA – right coronary artery; SOVA – sinus of Valsalva aneurysm.

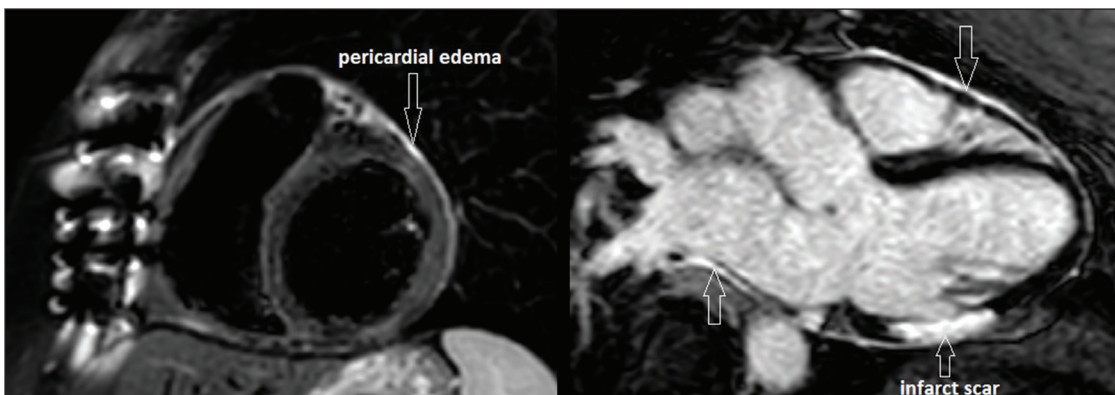


Fig. 4 – Cardiac magnetic resonance (CMR). Left side: T2-weighted imaging with depicted pericardial edema. Right side: late gadolinium enhancement (LGE) of inferior wall transmurular infarct scar. Other 2 arrows show pericardial enhancement.

A few days after the discharge from cardiac surgery chest pain appeared. Patient was examined at the emergency department of the regional hospital, ECG showed

pathologic Q-wave with non-diagnostic horizontal ST-segment elevations in inferior leads, thus reinfarction was suspected. The patient was immediately transferred

to our cardiac center. A second urgent coronary angiography was performed with smooth coronary arteries and optimal effect after previous PCI. As a part of the examination ventriculography was performed and LV inferior wall dyskinesia described. Serial troponin T (hs-cTnT) measurement was slightly abnormal with no dynamic in the context of recent cardiac surgery. During physical examination no pericardial friction rub was presented. TTE showed no pericardial effusion. Post-thoracotomy chest pain was suspected, analgesics were added and the patient was discharged home.

In a few weeks chest pain recurred. This time TTE showed pericardial effusion. Pericarditis diagnostic criteria were met (chest pain, pericardial effusion) and post-pericardiotomy syndrome was suspected. Ibuprofen 400 mg t.i.d. was included in medication with good clinical effect. Cardiac magnetic resonance (CMR) was performed and showed signs of pericarditis, and further the left ventricle inferior wall transmural infarct scar was confirmed by late gadolinium enhancement (LGE) (see Fig. 4).

Discussion

The aim of the authors was to present the first case of SOVA suspect from coronary embolism. A pericardial patch of SOVA was performed, unfortunately later post-pericardiotomy syndrome occurred.

In some cases a clinical diagnosis and its etiology is clear. But sometimes there can be hidden underlying conditions. In our case we had a suspicion of coronary embolism from coronary angiography, a known potential source of embolism and no other suspicious source of embolism in patient without a history of palpitations or atrial fibrillation. These three facts give us an argument to consider the sinus of Valsalva as symptomatic. Localization of SOVA below the right coronary artery ostium increases the probability of thrombus origin in SOVA. Nevertheless the lack of the proof of thrombus formation inside of the aneurysm makes this case not entirely clear and leaves it open for discussion.

There are no specific guidelines for SOVA management and treatment.¹³ Surgery repair is a preferred method, but in literature several transcatheter closure procedures have been performed successfully.¹⁴ Timing of the intervention depends on its symptomatology. In our case a surgery repair was performed with no in-hospital complications. Early after discharge from cardiothoracic surgery postpericardiotomy syndrome occurred. Ibuprofen has been started with a good clinical effect.

A cornerstone of the diagnostics was established by a carefully executed TTE. For diagnosis confirmation and more precise imaging of the anatomical relationships to surrounding structures we successfully used CCTA. Later in a differential diagnostics of the postoperative chest pain, CMR gave us a clear answer.

Conclusion

This is the first published case of presumed embolization from SOVA to coronary circulation resulting in STEMI. A multimodal cardiac imaging was used during diagnos-

tics. Surgical treatment of SOVA was performed. Unfortunately later the postpericardiotomy syndrome occurred, but it was recognized properly and treated successfully.

Acknowledgements

Heads of both departments: Brno (Prof. Krejčí, Prim. Rezek), Jihlava (Prim. Klimsa, Dr. Šimek).

Conflict of interest

None declared.

Funding

This publication was written with the support of the Specific University Research provided by MSM.

Informed consent

The authors confirm that written consent for publication of this case report has been obtained from the patient in line with COPE guidance.

References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018;138:e618–e651.
2. Raphael CE, Heit JA, Reeder GS, Bois MC, et al. Coronary Embolus: An Underappreciated Cause of Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:172–180.
3. Stöhlberger C, Seitelberger R, Fenninger C, et al. Aneurysm of the left sinus of Valsalva. An unusual source of cerebral embolism. *Stroke* 1996;27:1424–1426.
4. Ruzieh M, Shafiq Q, Murphy L, et al. Embolic Stroke Due to Sinus of Valsalva Aneurysm Thrombus. *Am J Med Sci* 2016;352:333–334.
5. Shahrabani RM, Jairaj PS. Unruptured aneurysm of the sinus of Valsalva: a potential source of cerebrovascular embolism. *Br Heart J* 1993;69:266–267.
6. Wortham DC, Gorman PD, Hull RW, et al. Unruptured sinus of Valsalva aneurysm presenting with embolization. *Am Heart J* 1993;125:896–898.
7. Gonzalez JB, Koul S, Sawardekar U, et al. Images in cardiovascular medicine. Sinus of Valsalva aneurysms: a unique case of giant aneurysms involving all 3 sinuses. *Circulation* 2008;117:e308–e311.
8. Wang KY, St John Sutton M, Ho HY, Ting CT. Congenital sinus of Valsalva aneurysm: a multiplane transesophageal echocardiographic experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:956–963.
9. Weinreich M, Yu PJ, Trost B. Sinus of Valsalva aneurysms: review of the literature and an update on management. *Clin Cardiol* 2015;38:185–189.
10. Dayco JS, Dsouza A, Baciewicz F, Cardozo S. A rare variant of a ruptured sinus of Valsalva aneurysm forming an aorto-atrial fistula: a case report and review of literature. *Eur Heart J Case Rep* 2023;7:ytad018.
11. Pandit BN, Subramaniyan S, Kumar T, et al. Different Manifestations of Rare Cases of Unruptured Sinus of Valsalva Aneurysm – Case Series and Literature Review. *Int J Angiol* 2019;28:202–206.
12. Iwakawa H, Iino T, Yamamoto H, Watanabe H. Large non-coronary sinus of Valsalva aneurysm: a case report of an unusual cause of angina pectoris. *Eur Heart J Case Rep* 2020;4:1–6.
13. Nguyen Q, Vervoort D, Phan K, Luc JGY. Surgical management for unruptured sinus of Valsalva aneurysms: a narrative review of the literature. *J Thorac Dis* 2021;13:1833–1850.
14. Galeczka M, Glowacki J, Yashchuk N, et al. Medium- and long-term follow-up of transcatheter closure of ruptured sinus of Valsalva aneurysm in Central Europe population. *J Cardiol* 2019;74:381–387.

Venous Thromboembolism, an Unusual Complication of Infective Endocarditis Caused by *Moraxella* species: a Case Report

Meity Ardiana^a, Tita Rif'atul Mahmudah^a, Bambang Herwanto^b,
Inna Maya Sufiyah^b

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

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 22. 10. 2023

Accepted: 2. 2. 2024

Available online: 7. 6. 2024

Klíčová slova:

Bakterie rodu *Moraxella*
Infekční endokarditida
Žilní tromboembolismus

SOUHRN

Kontext: Septická embolie je poměrně častá a potenciálně závažná komplikace infekční endokarditidy (IE); nejčastěji se s ní lze setkat v mozku, solidních orgánech (např. ve slezině, ledvinách, plicích) a v dolních končetinách. V tomto článku popisujeme zajímavou akutní příhodu žilní tromboembolie u pacienta s IE a septicémií.

Popis případu: Do naší nemocnice byl ze sousedního ostrova v Indonésii odeslán 42letý muž pro IE a septický šok. Při příjmu si stěžoval na dušnost při intenzivnější aktivitě s únavou a horečkou přetrvávajícími po dobu sedmi dní. Uvedl rovněž akutní vznik bolesti v levé horní končetině před třemi dny. Bolest postupem doby zesilovala, při fyzické aktivitě se přidal pocit pálení, a bolest nebylo možné nijak zmírnit. Levá horní končetina byla namodralá, místy jakoby s podlitinami, citlivá a horká na dotek. Laboratorní testy prokázaly leukocytózu ($24,7 \times 10^9/l$), trombocytopenii ($65 \times 10^9/l$), zvýšené hodnoty transamináz (AST 3,920 a ALT 1,836), zvýšený sérový kreatinin (4,1 mg/dl) spolu se zvýšenými hodnotami markerů infekce (CRP 5,42 mg/l a prokalcitonin 1,03 µg/l). Echokardiografické vyšetření prokázalo těžkou mitrální regurgitaci (MR) s vegetací na ploše $1,22 \times 0,818$ cm na zadním cípu, dilataci levé komory a levé síně při normální ejekční frakci. Následně provedené vyšetření horních končetin duplexním ultrazvukem prokázalo trombus v levé podpažní žíle sahající až k levé pažní žíle; na úrovni tepen horní končetiny nebyl žádný trombus nalezen. Nejpravděpodobnější diagnózou byla levostranná IE s akutní příhodou žilního tromboembolismu (VTE) v horní končetině. Proto byla během příjmu empiricky nasazena antibiotika a parenterálně aplikována antikoagulancia. Žilní tromboembolismus jako komplikace levostranné IE se sice vyskytuje vzácně, byl však již popsán v několika případech včetně VTE postihujícího centrální nervový systém, plíce a dolní končetiny.

Závěr: Žilní tromboembolické příhody u pacientů s IE jsou sice vzácné, lze se s nimi však setkat při sepsi. U pacientů s potvrzenou diagnózou septické IE a s otoky končetin jako akutními projevy je nutno mít podezření na VTE. Duplexní ultrazvuk je levné, snadno proveditelné a spolehlivé vyšetření v diagnostice VTE, které může pomoci při vedení další léčby, tedy antikoagulační terapie při IE.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: Septic embolism is a relatively common and potentially severe complication of infective endocarditis (IE), and most often are found in the brain, solid organs (e.g. spleen, kidney, lungs), and lower extremity. Interestingly, we found an acute venous thromboembolic event in IE patient with septicemia.

Case illustration: A 42-year-old male was referred from neighboring island to our hospital for IE and septic shock. On admission he complained of shortness of breath during heavy activity, with fatigue and fever for seven days. He also presented with acute onset of left upper extremity pain for three days. The pain was increased over time with burning sensation, exacerbated by activity, and there were no relieving factors. The left upper extremity looks bluish with bruising, accompanied by tenderness, and warm to touch. Laboratory examination showed leukocytosis ($24.7 \times 10^9/L$), thrombocytopenia ($65 \times 10^9/L$), elevated transaminase (SGOT 3.920 and SGPT 1.836), elevated serum creatinine (4.1 mg/dL), with an elevated infection marker (CRP 5.42 mg/L and procalcitonin 1.03 µg/L). Echocardiography showed severe mitral regurgitation (MR) with

Address: Meity Ardiana, MD, PhD, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Moestopo No.6-8, Surabaya 60132, Indonesia, e-mail: meityardiana@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2024.009

1.22 × 0.818 cm vegetation on the posterior leaflet, dilatation of left ventricle, and left atrium with a normal ejection fraction. The patient then underwent a duplex ultrasound examination of upper extremities and it revealed thrombus in left axillary vein until left brachialis vein, and no thrombus was detected in all upper extremity arteries level. Left sided infective endocarditis with acute venous thromboembolic (VTE) event in upper extremity was the most likely diagnosis. Therefore, empirical antibiotics and parenteral anticoagulant were administered during admission. Venous thromboembolic complication in left-sided IE is rare, but reported in several cases including VTE in central nervous system, pulmonary embolism, and lower extremity.

Keywords:

Infective endocarditis,

Moraxella species

Venous thromboembolism

Conclusion: Venous thromboembolic event in patients with IE is rare, but can occur in sepsis condition. In patients with known diagnosis of septic IE with acute presentation of swelling in extremities, VTE event should be suspected. Duplex ultrasound is an inexpensive, feasible, and producible examination for diagnosing VTE, which can direct us to determine further therapy namely anticoagulant therapy in IE.

Background

Infective endocarditis (IE) is a life-threatening infection of the heart and predisposes to multiple hearts valve abnormalities, with incident reaching 3–10 out of 100,000 residents each year. Globally, the incidence of IE reached 1.090.530 in 2019, an increase from 478.000 in 1990, with the incidence in men being greater than in woman. It remains a disease with a high mortality rate, namely 25% of all cases, and 66.320 deaths reported in 2019.¹ The diagnosis and therapy of IE have developed rapidly, however, there are large discrepancies in different regions and countries around the world. An unrevealed case may remain undetected in areas that do not have renewed diagnostic technologies like F-FDG PET scan for a patient with implanted devices and prosthetic valves, which have higher diagnostic sensitivity. The risk factors that contribute to IE morbidity are quite diverse, including rheumatic heart disease (RHD), use of prosthetic valves or cardiac devices, use of intravenous drugs, and other blood-borne microbial infections.^{1,2}

Rheumatic heart disease and congenital valvular disease have become the most important risk factors in endocarditis, especially at a young age. In developed countries, the epidemiology of IE has undergone significant changes, with more dominant risk factors such as the use of intracardiac devices (especially defibrillators and pacemakers) and degenerative valve disease, which will shift the incidence of IE to older age (> 65 years).³ Cases of gram-negative infective endocarditis (GNIE) caused by non-HACEK microorganisms (*Haemophilus* species, *Aggregatibacter* species, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella* species) are rare cases, amounting to 2% of all IE cases.²

Inflammation of heart valves is characterized by widespread activation of endothelial cells, a degeneration process in the valves, and the emergence of sepsis.⁴ Endothelial cells are important regulators of vascular homeostasis with several physiological functions, including vasomotor tone regulation, inflammatory or anti-inflammatory signals, and nutrition carrier. Endothelial cells have glycocalyx made from chondroitin sulfate, heparan sulfate, and transmembrane molecules that act as natural anticoagulant properties. This anticoagulant property influences the fibrinolysis process by urokinase plasminogen activator (uPA) and tissue type plasminogen activator (tPA), which in turn, is a barrier against bacterial invasion.⁵

The vascular endothelial cells undergo a variety of phenomena during sepsis including changes in antifibrinolytic phenotypes, procoagulant, and pro-adhesive as well as cell activation, dysfunction, and cell damage acting as a bridge between the immune system response and the coagulation cascade. This phenotypic shift is the main factor in the emergence of venous thromboembolism in IE patients who experience sepsis.^{5,6}

The following article will report a case of man with venous thromboembolism incident of the upper extremity in GNIE caused by *Moraxella* species.

Case presentation

A 42-year-old male was referred from a regional hospital with infective endocarditis and septic shock. The patients complained of shortness of breath that got worse with moderate to heavy activity, accompanied by weakness and fever that lasted for 7 days. The patient also complained of pain in the left arm for the last 3 days, the pain seems to get worse accompanied by a burning sensation, which was aggravated by movement, and did not decrease with rest. The left arm looked bluish, accompanied by tenderness and felt cold. On physical examination, the sclera was icteric, auscultation of the heart revealed a systolic murmur at the fifth intercostal space left midclavicular line radiating to the axilla. Auscultation of the lungs revealed faint breath sounds at the base of the right lung. There were also ascites and edema in both legs. From the localized status on patient's left arm, edema was found, with signs of bluishness and bruising on the upper and lower left arm, accompanied by bullae that were partially peeled. On arterial pulsation examination, it was found that arterial pulsation of superior extremity was within normal limits, with the saturation of the fingers of the left hand still normal.

Laboratory results showed leukocytosis ($24.7 \times 10^9/L$), thrombocytopenia ($65 \times 10^9/L$), increased transaminase enzymes (SGOT 3,920 and SGPT 1,836), increased serum creatinine (4.1 mg/dL), and increased infection markers (CRP 5.42 mg/L and procalcitonin 1.03 µg/L). Echocardiography showed vegetation on the posterior mitral leaflet of 1.22 × 0.818 cm with severe mitral regurgitation (MR), accompanied by dilatation of the left ventricle and left atrium, with a normal left ventricular ejection fraction (65.9%).

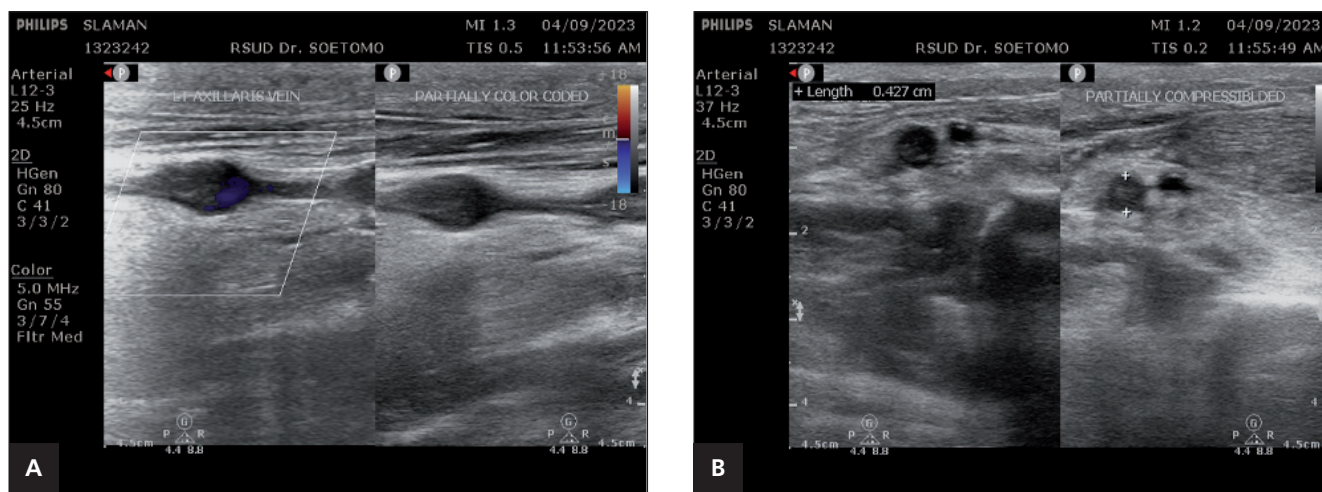


Fig. 1 – Partially color-coded image on the DUS of the left axillary vein (A), and thrombus is visualized on the axial section of left superior axillary vein (B).

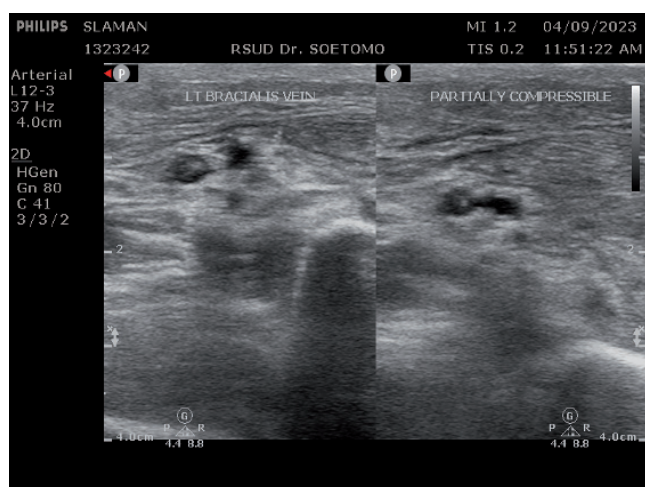


Fig. 2 – Image of a thrombus on the axial section of left brachial vein.

The patient also underwent a 2-dimensional vascular duplex ultrasound (DUS) examination of the arteries and veins of upper extremities. On examination of the arteries, no thrombus was visible, and multiphasic waveforms were seen at all levels of the left superior extremity arteries. From the results of duplex venous ultrasound in the left superior extremity, there were thrombi found in the left axillary vein and left brachial vein, with partially compressible in both veins (Figs 1, 2).

The patient then underwent blood culture examination at 3 different times, and was given empiric antibiotics and parenteral anticoagulants. An aerobic bacterium is detected from the blood culture, namely *Moraxella* species, which is a gram-negative coccus bacterium, was found in one of the three blood samples examined. Based on these findings above, it was concluded that the patient met the criteria for definite IE, with 1 major criterion (intracardiac vegetation), and three minor criteria (vascular phenomena detected on imaging, fever, predisposing heart condition, suspected glomerulonephritis,

and minor positive blood culture results), with complications of sepsis and venous thrombosis.

Despite prompt initial medical treatment and empiric antibiotics, the patient's condition deteriorated rapidly, with unremitting septic shock. Unfortunately, the patient died on the second day of treatment due to septic shock and multi-organ failure.

Discussion

Diagnosis of infective endocarditis with Gram-negative bacteria (GNIE)

The clinical history of IE is very varied, depending on the causative microorganism, the presence of previous heart disease, and the presence or absence of a prosthetic valve or cardiac device in the patient. Fever symptoms appear in up to 90% of patients and are often associated with systemic symptoms such as chills, reduced appetite, and weight loss. In patients with fever, the suspected diagnosis of IE can be supported by laboratory results indicating infection, such as increased C-reactive protein (CRP) or increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocytosis, anemia, and microscopic hematuria. However, none of the laboratory results above can be used to confirm the diagnosis of IE (Table 1).⁷

The diagnosis of IE is made based on clinical manifestations, blood culture, and cardiac imaging. So far the modified Duke criteria are still used to diagnose IE (Table 2).⁷

IE which is caused by gram-negative bacteria that are not included in the HACEK group is a rare infection, accounting for around 2% of IE cases, and is characterized by high mortality.⁸ *Moraxella* species are gram-negative coccus of the *Moraxellaceae* family, which also includes *Psychrobacter* and *Acinetobacter*. Initially, this microorganism was found in the upper respiratory tract as normal human flora but since 1970s there have been evidences to show that this microorganism is an important pathogen and often appears in respiratory diseases.^{9,10}

The microorganisms that cause IE are dominated by gram-positive bacteria such as *Streptococci*, *Enterococci*,

Table 1 – The diagnostic criteria for infective endocarditis are based on the terms used in the European Society of Cardiology 2015 modified criteria for the diagnosis of infective endocarditis

Major criteria
1. Blood culture positive for IE a. Microorganisms consistent with IE from 2 different blood cultures: • Viridans <i>Streptococci</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), HACEK group, <i>Staphylococcus aureus</i>; or • Community-acquired <i>Enterococci</i>, without the presence of primary focus; or b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures c. One positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or titration phase I IgG antibodies titre > 1 : 800 2. Imaging positive for IE a. Echocardiogram positive for IE • Vegetation • Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula • Valvular perforation or aneurysm • New partial dehiscence from prosthetic valve b. Abnormalities around the site of prosthetic valve implantation detected by F-FDG PET/CT (only if implantation > 3 months) or radiolabelled leukocytes SPET/CT c. Definitive paravalvular lesion by cardiac CT
Minor criteria
1. Predisposition such as predisposing heart condition or injection drug use 2. Fever, defined as a temperature >38 °C 3. Vascular phenomena: major arterial embolism, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhage, and Janeway's lesions 4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor 5. Microbiological evidence: positive blood culture, but does not fulfil major criteria above, or serological evidence of active infection with organism consistent with IE

Table 2 – Definition of infective endocarditis according to the modified Duke criteria⁷

Definite IE
Pathological criteria • Detected microorganisms by blood culture or histological examination of a vegetation, a vegetation that has embolized, or an intracardiac abscess specimen; or • Pathological lesions: vegetation or intracardiac abscess confirmed by histological examination showing active endocarditis Clinical criteria • 2 major criteria; or • 1 major criterion and 3 minor criteria; or • 5 minor criteria
Possible IE
• 1 major criterion and 1 minor criterion; or • 3 minor criteria
Rejected IE
• Firm alternate diagnosis; or • Resolution of symptom suggesting IE with antibiotic therapy for ≤4 days; or • No pathological evidence of IE at surgery or autopsy, with antibiotic therapy for ≤4 days; or • Does not fulfil criteria for possible IE

and *Staphylococci*. IE caused by gram-negative bacteria can be difficult to treat, due to a lack of clinical experience with this entity, and as a result there is little data and guidelines regarding its therapy.^{8,9} From a literature review by Ioannou et al., it was stated that the most common location of endocarditis in *Moraxella* spp infections are mitral (58%) and aortic (50%) valves, and involve multiple valves in 8.3% of patients.⁹ The duration of symptoms varies greatly; however, 17 of 23 (82.6%) patients with available data had a symptom duration of 4 to 30 days (mean symptoms 14 days). Symptoms of fever appeared in 87.1% (27 of 31 patients), heart failure in 19.4% (6 of 31 patients), immunological phenomena occurred in 19.4% (6 of 31 patients), sepsis in 65.4% (17 of 26 patients), embolic phenomena in 22.6% (7 of 31 patients), and septic shock in 10% (3 of 30 patients). Furthermore, 19.4% (6 of 31 patients) had paravalvular abscesses.⁹

The recommended therapy for non-HACEK species associated IE is early surgical therapy plus long-term antibiotic therapy (minimum 6 weeks), namely a combination of beta-lactams and Aminoglycosides, and can also be supplemented with quinolone or cotrimoxazole therapy.⁷ Overall, the mortality rate during hospitalization was 13.8%, with a cumulative mortality rate at one year of 30.6%.⁸

Venous thromboembolism as complications of IE

In IE caused by *Moraxella* species, the most frequent clinical presentations are fever, sepsis, and embolic events.⁹ Septic embolism is a complication that can be fatal in IE. Septic embolism is often described as consisting of a combination of inflammatory cells, colonized infectious organisms, platelets, and fibrin, which can result from hematogenous spread from any anatomical location, with the most common location originating from the heart valves.¹¹ Septic embolism in IE can occur throughout the body, starting from the central nervous system/brain, eyes, coronary circulation, thoracic aorta, pulmonary circulation, abdominal organs (spleen, liver, pancreas, kidney, intestinal), to embolism in the extremities and other systems. Musculoskeletal¹¹ septic embolism has a wide range of clinical presentations, ranging from asymptomatic to severe clinical presentations with high mortality. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis (DVT) are included, under the broad umbrella of VTE. A combination of inherited and acquired risk factors can trigger VTE in IE.¹²

During sepsis, the vascular endothelial cells undergo a variety of phenomena including changes in antifibrinolytic phenotypes, procoagulant, and pro-adhesive as well as cell activation, dysfunction, and cell damage acting as a bridge between the immune system response and the coagulation cascade. This phenotypic shift is the main factor in the emergence of venous thromboembolism in IE patients who experience sepsis.^{5,6}

Sepsis caused by gram-negative bacteria results in endotoxemia, which is characterized by the release of lipopolysaccharide (LPS, endotoxin). LPS has a major role and directly induces significant changes in the structure of the fibrin network, and LPS has been shown to bind directly to fibrinogen. It is known that small amounts of LPS can significantly affect fibrinogen and coagulation

processes, which indicates that the involvement of very small amounts of inactive bacteria can induce inflammation and disease progression.¹³

A healthy venous endothelial lining can prevent and limit the coagulation process through the expression of tissue factor pathway inhibitor (TFPI), tissue-type plasminogen activator (tPA), prostacyclin, nitric oxide (NO), and heparin sulfate. The process of VTE starts from activation of the venous endothelium in response to injury, experiencing a shift to a prothrombotic surface layer. There was an increase in the expression of tissue factor (TF), angiopoietin2 (Angpt2), and leukocyte adhesion molecules (P- and E-selectin) as well as down regulation of the leukocyte adhesion receptor tyrosine kinase with Ig and EGF homologous domains (Tie2). These changes are associated with decreased expression of antithrombotic molecules and loss of vascular integrity, cytokine production, and increased expression of procoagulants such as complement effectors, and the coagulation factors thrombin, VIIa, and Xa. This mechanism is what underlies the formation of VTE in inflammatory and infectious processes, especially the incidence of septicemia in patients.^{6,14}

Conflict of interest

There is no conflict of interest in this case.

Funding

The authors did not receive any funding for this case.

Informed consent

The patient gave written, informed consent for the publishing of this case study and any related photos.

References

1. Chen H, Zhan Y, Zhang K, et al. The Global, Regional, and National Burden and Trends of Infective Endocarditis From 1990 to 2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:774224.
2. Shah S, Clarke LG, Shields RK. Epidemiology and Clinical Outcomes of Non-HACEK Gram-Negative Infective Endocarditis. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad052.
3. Cimmino G, Bottino R, Formisano T, et al. Current Views on Infective Endocarditis: Changing Epidemiology, Improving Diagnostic Tools and Centering the Patient for Up-to-Date Management. *Life* 2023;13:377.
4. Liesenborghs L, Meyers S, Vanassche T, Verhamme P. Coagulation: At the heart of infective endocarditis. *J Thromb Haemost* 2020;18:995–1008.
5. Galli E, Maggio E, Pomeroy F. Venous Thromboembolism in Sepsis: From Bench to Bedside. *Biomedicine* 2022;10:1651.
6. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circ Res* 2021;128:2017–2036.
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075–3123.
8. Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, et al. Risk Factors and Outcomes of Endocarditis Due to Non-HACEK Gram-Negative Bacilli: Data from the Prospective Multicenter Italian Endocarditis Study Cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02208–e02217.
9. Ioannou P, Alexakis K, Baliou S, Kofteridis DP. Infective Endocarditis by *Moraxella* Species: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022;11:1854.
10. Maier SM, Marinescu DC, Croitoru DO, Verma AA. Infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis caused by *Moraxella catarrhalis*. *BMJ Case Rep* 2019;12:e228776.
11. Yellapu V, Ackerman D, Longo S, Stawicki SP. Septic Embolism in Endocarditis: Anatomic and Pathophysiologic Considerations. In: *Advanced Concepts in Endocarditis*. InTech 2018. doi: 10.5772/intechopen.76766.
12. Mayekar MV, Jadhav US, Ghewade B, et al. Septic Pulmonary Embolism With Deep Vein Thrombosis and Bilateral Pleural Effusion. *Cureus* 2022;14:e29437.
13. Lichota A, Gwozdziński K, Szwedczyk EM. Microbial modulation of coagulation disorders in venous thromboembolism. *J Inflamm Res* 2020;13:387–400.

A patient with Duchenne muscular dystrophy and complete AV block undergoing a successful left bundle area pacing implantation

Ramazan Gündüz^a, Bekir Serhat Yildiz^b, Su Ozgur^c

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

^b Department of Cardiology, Celal Bayar University School of Medicine, Hafsa Sultan Hospital, Manisa, Turkey

^c Department of Biostatistics, Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 23. 11. 2023

Accepted: 23. 2. 2024

Available online: 10. 6. 2024

Klíčová slova:

AV blokáda

Duchenneova muskulární dystrofie

Stimulace oblasti levého Tawarova raménka

Keywords:

AV block

Duchenne muscular dystrophy

Left bundle area pacing

SOUHRN

Stimulace septa jako nová technika kardiostimulace se doporučuje zvláště u pacientů se srdečním selháním a s potřebou stimulace $\geq 40\%$ doby za 24 hodin. Proveditelnost a účinnost stimulace oblasti levého Tawarova raménka u pacientů s Duchenneovou muskulární dystrofií nejsou známy. Naše kazuistika je prvním popisem pacienta s Duchenneovou muskulární dystrofií, který ukazuje použitelnost stimulace převodního systému.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

The use of septal pacing, a novel pacemaker technique, is particularly recommended for patients with heart failure and a pacing requirement of $\geq 40\%$ within a 24-hour period. The feasibility and effectiveness of left bundle area pacing remain unknown in Duchenne muscular dystrophy patients. Our case represents the first instance in Duchenne muscular dystrophy patients demonstrating the applicability of conduction system pacing.

Introduction

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a progressive skeletal and cardiac muscle disease. The major cause of death in individuals with DMD is of cardiac origin, primarily due to cardiomyopathy and arrhythmia. Cardiac arrhythmias encompass sinus tachycardia, ventricular tachycardia, sudden death, bundle block, and complete AV block.¹

A pacemaker is a proposed therapy for patients with complete AV block. Additionally, an intracardiac defibrillator (ICD) should be employed in patients with an ejection fraction $\leq 35\%$ to prevent sudden cardiac death. However, right apical ventricular pacing might induce or exacerbate heart failure in individuals with complete AV block. The use of septal pacing, a novel pacemaker technique, is particularly recommended for patients with heart failure and a pacing requirement of $\geq 40\%$ within a 24-hour period.^{1,2}

However, septal pacing has not yet been conducted in patients with DMD. In our study, we successfully imple-

mented left bundle area pacing and an ICD in a patient with DMD, marking a pioneering achievement.

Case presentation

A 29-year-old male patient with DMD underwent a routine cardiac assessment. Electrocardiography revealed complete AV block with a heart rate of 57 bpm and a QRS duration of 90 mms (**Fig. 1A**). Left ventricular ejection fraction was measured at 30% using the Simpson method, while right ventricular ejection fraction was within the normal range, and the interventricular septum thickness was 10 mm.³ His life expectancy was projected to exceed 1 year.

We opted to conduct cardiac resynchronization therapy using the left bundle area pacing method. Initially, after puncturing three brachial veins, a 6935-shock lead (Medtronic Inc., USA) was positioned in the right ventricu-

Address: Ramazan Gündüz, MD, Department of Cardiology, Manisa City Hospital, Manisa, Turkey, e-mail: ramazankard@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2024.014

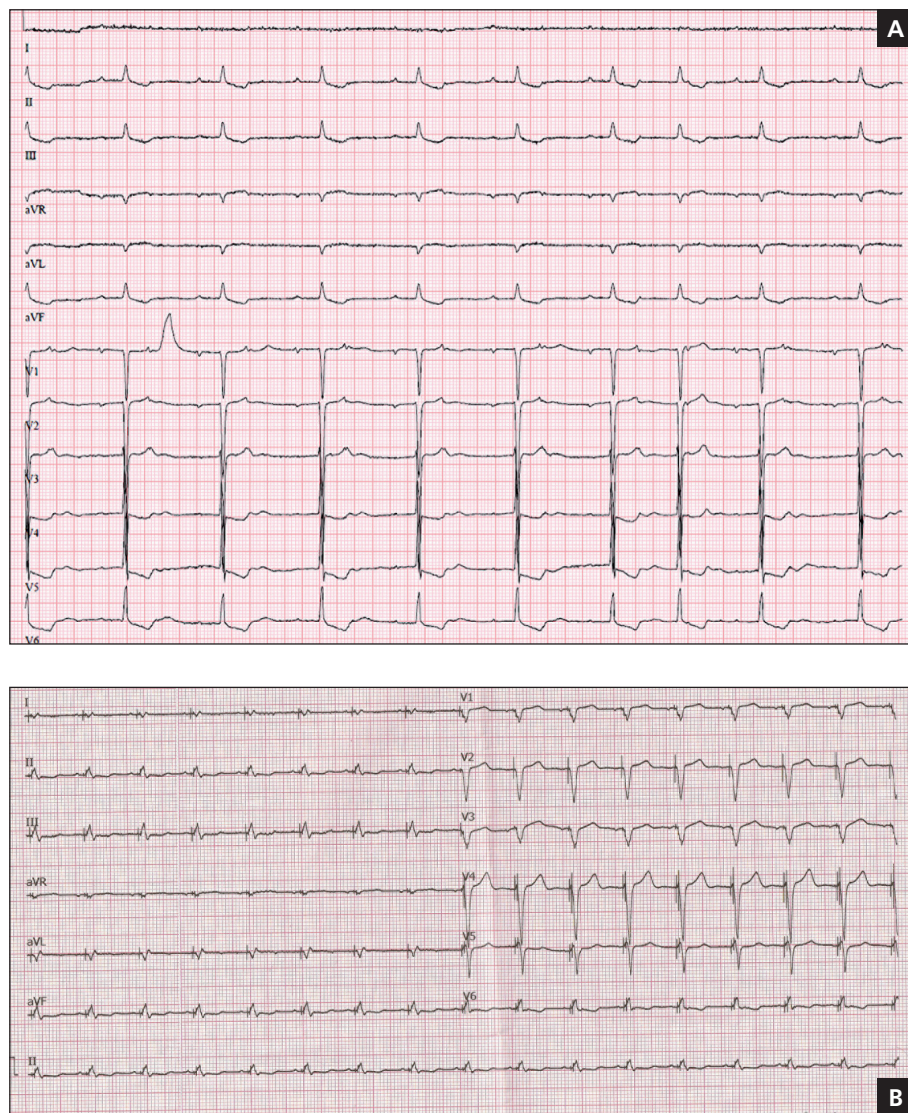


Fig. 1 – (A) Basal electrocardiogram, (B) pacemaker electrocardiogram.



Fig. 2 – Fluoroscopy image of left bundle area pacing.

lar apex. Following that, a Medtronic 3830 lead (Medtronic Inc., USA) and a C315 his bundle sheath (Medtronic Inc., USA) were advanced toward the right ventricle. The 3830 lead (Medtronic Inc., USA), supported by the C315 sheet, was inserted into the upper mid-septum area of the left ventricle region, and visualized through fluoroscopic RAO 30-degree view. Contrast dye was injected through the sheet in the LAO 30-degree fluoroscopic view to assess the depth of the lead. Both the sensing and capture thresholds exhibited satisfactory levels. The atrial lead was inserted into the right atrial appendix. Following this, the sheath was skilfully extracted through a cutting procedure. Subsequently, the three leads were securely connected to a biventricular pacemaker generator. The left area pacing lead (3830) was linked to the biventricular pacemaker generator (DTMC2D4, Medtronic Inc., USA) in lieu of the coronary sinus lead. Postoperative electrocardiography indicated a pacemaker rhythm with a QRS duration of 120 ms (Fig. 1B). The positioning of lead 3830 in the upper mid-septum was confirmed through echocardiography and fluoroscopy (Fig. 2). The procedure duration was 58 minutes, with a fluoroscopy time of 8 minutes.

Discussion

Right ventricular pacing can potentially lead to heart failure, especially when there is a high pacing burden in patients with a normal ejection fraction. Additionally, patients who already have heart failure may experience worsened symptoms due to right ventricular pacing. In the context of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II study, a right ventricular pacing burden exceeding 50% was associated with an almost two-fold increase in the likelihood of developing or exacerbating heart failure symptoms.⁴

For patients with a reduced ejection fraction (ejection fraction <40%), regardless of their New York Heart Association (NYHA) functional classification, who require ventricular pacing due to high-degree AV block, it is advised to opt for cardiac resynchronization therapy over right ventricular pacing. This choice aims to minimize morbidity associated with the condition.⁵ Given our patient's ejection fraction of 30%, we initially attempted to implant biventricular pacing through the coronary sinus. However, we were unable to identify a reliable vein. Echocardiography indicated that the septum's thickness was suitable for left bundle area pacing. Therefore we opted for conduction system pacing.

Nevertheless, the conduction system might be affected in patients with DMD. Conduction system degeneration often occurs at a slower rate compared to muscle degeneration. Pathological studies have demonstrated fat infiltration, fibrosis, and Purkinje fibre degeneration in the AV node and sinoatrial node.⁶ The feasibility and effectiveness of left bundle area pacing remain unknown in DMD patients. Our case represents the first instance in

DMD patients demonstrating the applicability of conduction system pacing.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

There is no specific funding related to this research.

Ethical statement

The study complied with the Declaration of Helsinki and informed consent has been obtained from the participant.

Informed consent

The patient consent statement was taken.

References

1. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012;9:1890–1895.
2. Zhang S, Zhou X, Gold MR. Left Bundle Branch Pacing: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3039–3049.
3. McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003;146:388–397.
4. Merchant FM, Mittal S. Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2018;10:437–445.
5. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–3520.
6. Nomura H, Hizawa K. Histopathological study of the conduction system of the heart in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Acta Pathol Jpn* 1982;32:1027–1033.

A case of Turner's syndrome, factor 5 Leiden, and fibrinogen deficiency associated with congenital aortic stenosis complicated by aortic aneurysm and aortic regurgitation

Emre Oteyaka^a, Leylagül Kaynar^b, Hasan Erdem Murat Ugurlucan^c, Halil Turkoglu^a

^a Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

^b Department of Hematology, Faculty of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

^c Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Biruni University, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 14. 12. 2023

Revised: 16. 1. 2024

Accepted: 11. 2. 2024

Available online: 10. 6. 2024

Keywords:

Mutace faktoru V Leiden

Turnerův syndrom

Vrozená aortální stenóza

SOUHRN

Kombinace Turnerova syndromu, leidenské mutace (mutace faktoru V Leiden) a deficitu fibrinogenu 1 se vyskytuje velmi vzácně. Modifikovaná Bentallova operace představuje proveditelný způsob řešení aneurysmat aorty a dvojčípých aortálních chlopní u Turnerova syndromu s cílem omezit na minimum rizika spojená s vysoce rizikovými chirurgickými výkony.

V této kazuistice podrobně popisujeme úspěšné provedení Bentallovy operace u pacienta s Turnerovým syndromem komplikovaným aneurysmatem aorty, dvojčípou aortální chlopní, mutací faktoru V Leiden a deficitem fibrinogenu 1.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

The combination of Turner's syndrome, factor 5 Leiden and fibrinogen 1 deficiency is extremely rare. The modified Bentall procedure is a viable option for the management of aortic aneurysms and bicuspid aortic valves in Turner's syndrome to minimise the risks associated with high-risk surgical interventions.

We report details of the successful implementation of the Bentall operation in a patient with Turner's syndrome complicated by aortic aneurysm, bicuspid aorta, factor 5 Leiden and fibrinogen deficiency.

Keywords:

Congenital aortic stenosis

Factor 5 Leiden

Turner's syndrome

Introduction

The association of Turner's syndrome with haemophilia A is well known and inherited, but the combined presence of factor 5 Leiden and fibrinogen deficiency is unexpected and extremely rare. Furthermore, bicuspid aortic valves are frequently seen in patients with Turner's syndrome and these patients are more likely to have additional cardiovascular anomalies including aortic arch defects.¹

In this case report, we present a successful Bentall operation in a patient with Turner's syndrome, with aortic aneurysm, bicuspid aorta, factor 5 Leiden and fibrinogen deficiency.

Case report

A 38-year-old woman was admitted to our clinic with a diagnosis of congenital aortic stenosis and bicuspid aor-

tic valve. She presented with complaints of shortness of breath, fatigue, and palpitations. On physical examination, lung sounds were normal, heart sounds were regular, there was 3/6 systolic soufflé in the aorta, spread to the carotids, systolic thrill +, mild to moderate diastolic soufflé with listening, blood pressure 135/70 mmHg, liver was normal, peripheral pulses were taken, there was no oedema. CT thorax and coronary angiography showed a 5cm ascending aorta and bicuspid valve stenosis. Echocardiography confirmed severe symptomatic aortic stenosis (gradient 96 mmHg), moderate aortic insufficiency, bicuspid aorta, dilatation of ascending aorta (45 mm). She has a history of multiple miscarriages and 8 pregnancy losses. The last pregnancy loss was 3 months ago when she was 8 weeks old.

Bentall operation was recommended to the patient and after the information was given, the patient's consent was obtained and the operation preparations were started. For preoperative patient evaluation, a consulta-

Address: Emre Oteyaka, MD, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Istanbul Medipol University, Goztepe, O3 Guney Yanyolu, No:69, 34214 Bagcilar, Istanbul, Turkey, e-mail: eoteyaka@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.011

tion was requested from the haematology clinic for a decrease in complete blood count (cbc) laboratory values. Haematology performed genetic testing due to chronic low haematology lab values and previous multiple miscarriage pregnancies. As a result of consultation, mosaic monosomy X, fibrinogen deficiency, and factor 5 Leiden homozygote were observed. Four units of fibrinogen and 1 unit of factor 7 were ordered to be prepared for the patient from haematology preoperatively. Two units of fibrinogen were to be given before cardiopulmonary bypass and it was recommended to give 2 units again after cardiopulmonary bypass if necessary.

In the surgical procedure of the patient, a median sternotomy was performed under general anaesthesia after staining and covering with sterile drapes. When appropriate ACT was achieved, unicaval cannulation of the aorta was performed. Cross clamp was placed. Cardio-pulmonary bypass was started. Cardiac arrest was achieved with antegrade blood cardioplegia. Aortotomy was performed and the aortic valve was accessed. The aortic valve was bicuspid and the leaflets were highly calcified. Valve leaflets were resected. The annulus of the aortic valve was measured and the aortotomy was opened to include the noncoronary cusp because implantation of a biological valve would be difficult (Nicks Procedure). This part was enlarged by placing a pericardial patch. The valve annulus was then reinforced with Teflon felt 5/0 prolene. No. 23 biological Edwards PERIMOUNT valve was continuously sutured to No. 30 vascular graft with 4 and 5/0 prolene. Then, 18 valve sutures placed in the aortic root were passed through the graft and the distal part of the valve and graft were anastomosed to the aorta. No bleeding from the root was observed by bleeding control. First left and then right coronary buttons were implanted to the vascular graft. Then the proximal aorta was anastomosed to the native ascending aorta with Teflon felt support. The cross clamp was removed (65 min). The heart worked spontaneously. CPB was discontinued when appropriate haemodynamics was achieved. The patient was transferred to intensive care unit in a stable condition.

Discussion

Bicuspid aortic valve (BAV) is among the most prevalent congenital heart anomalies, affecting approximately 1% of the general population.¹ In the context of congenital heart diseases, Turner's syndrome, a genetic condition characterized by the partial or complete absence of one X chromosome in females, is notable for its high incidence of BAV.² Furthermore, patients with Turner's syndrome often present with a mosaic chromosomal complement, and the degree of mosaicism can exhibit tissue-specific variation.²

The case presented here demonstrates a patient with Turner's syndrome who displayed a constellation of complex medical conditions. These included BAV, aortic stenosis, aortic aneurysm, factor 5 Leiden homozygosity, and fibrinogen deficiency. The co-occurrence of these conditions is exceedingly rare, and the implications of this unique combination merit discussion.

BAV is frequently associated with aortic root and ascending aorta dilatation, and the prevalence of aortic dil-

atation tends to increase with age.³ Given the complexity of this patient's presentation, the surgical management approach selected was the modified Bentall procedure. This procedure offers a comprehensive solution for both the ascending aortic aneurysm and the aortic valve pathology.

One critical aspect of this case was the patient's coagulation disorders, specifically factor 5 Leiden homozygosity and fibrinogen deficiency. Patients with mechanical heart valves are often maintained on long-term anticoagulation therapy, usually involving vitamin K antagonists. However, due to the coagulation concerns in this case, the decision was made to implant a biological valve instead of a mechanical one. This choice was based on the assessment of clot formation risks in patients with factor 5 Leiden and fibrinogen coagulation disorders.⁴

The management of coagulopathy in cardiac surgery, particularly on cardiopulmonary bypass (CPB), presents challenges. Coagulopathy is often associated with acquired hyperfibrinogenaemia. In this case, the patient's coagulopathy was addressed through the administration of cryoprecipitate during the surgical procedure. Notably, cryoprecipitate is favoured over purified fibrinogen concentrate (FC) due to its inclusion of additional clotting factors, rendering it more effective in managing coagulopathy following prolonged CPB.⁵

In summary, the simultaneous presence of Turner's syndrome, factor 5 Leiden homozygosity, and fibrinogen deficiency is an extraordinarily rare occurrence. The use of Bentall procedure to address the patient's complex congenital heart defects, coupled with her coagulation disorders, presents a significant medical challenge. The case underscores the importance of a multidisciplinary approach and meticulous perioperative management, emphasizing the need for close postoperative monitoring and follow-up care.

Conflict of interest

There was no conflict of interest.

Funding

None.

Informed consent

The authors confirm that written consent for publication of this case report has been obtained from the patient.

References

1. Braverman AC, Cheng A. The bicuspid aortic valve and associated aortic disease. In: Otto CM, Bonow RO, eds. *Valvular Heart Disease* (5th ed.). Saunders/Elsevier, 2021.
2. Ferguson-Smith MA. Karyotype-Phenotype Correlations in Gonadal Dysgenesis and Their Bearing on the Pathogenesis of Malformations. *J Med Genet* 1965;2:142–155.
3. Verma S, Siu SC. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J Med* 2014;370:1920–1929.
4. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and Bleeding Complications in Patients with Mechanical Heart Valve Prostheses. *Circulation* 1994;89:635–641.
5. Bartoszko J, Martinez-Perez S, Callum J, Karkouti K. Impact of Cardiopulmonary Bypass Duration on Efficacy of Fibrinogen Replacement with Cryoprecipitate Compared with Fibrinogen Concentrate: A Post Hoc Analysis of the Fibrinogen Replenishment in Surgery (FIBRES) Randomized Controlled Trial. *Br J Anaesth* 2022;129:294–307.



Entresto™
sacubitril/valsartan

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF¹

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

-42 %

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

↓25 %

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

↑38 %

zlepšení úrovně
fyzické aktivity^{10 #}

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

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sakubitrilu a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. * K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory u dětí a dospívajících ve věku jednoho roku nebo starších. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto u dospělých je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2–4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. ¹ Přípravek Entresto potahované tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností méně než 40 kg. Pro tyto pacienty je k dispozici přípravek Entresto granule, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, příjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena opatřeními rizika objemového přežití. **Porucha funkce ledvin:** Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. **Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydrací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). Hyperkalemie:** Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l u dospělých pacientů a $> 5,3$ mmol/l u pediatrických pacientů. ² Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou citlivost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie:** Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkci. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithium, kalium šetrnými diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenců novorozenci/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. Časté: Kašel, anémie, hypoglykémie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7 × 28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 26.05.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravek je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** ³ Všímejte si prosím změny (změny) v informacích o léčivém přípravku.

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

* Meta-analýza 3 RWE studií: metoda fixního efektu (HR: 0,78 [95% CI: 0,68–0,88]); metoda náhodného efektu ($p = 0,0053$; HR: 0,75 [95% CI: 0,61–0,92]). ⁴ $n = 110$.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ2306239265/06/2023



NOVARTIS

Reimagining Medicine



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Ze života společnosti

Osobnosti

Zprávy o knize



Paní profesorka Hana Rosolová slaví životní jubileum



Hana Rosolová se narodila v Plzni 12. května 1954, po absolvování Lékařské fakulty UK v Plzni nastoupila v roce 1979 jako sekundární lékařka do Léčebny tuberkulózy a respiračních nemocí v Janově u Rokycan. Již během práce v janovské léčebně se věnovala vědecké práci – studovala např. vztah ischemické choroby srdeční a chronické bronchitidy nebo koncentrace cholesterolu u osob s karcinomem plic. V roce 1984 šla na stáž na interní kliniku FN v Plzni, kde se seznámila s koncepcí tehdy vznikajícího oboru preventivní kardiologie a zakladatel tohoto oboru, profesor Jaroslav Šimon rozpoznal její kvality a zasloužil se o její přijetí na kliniku. V roce 1985 se Hana Rosolová stala odbornou asistentkou nově vzniklé II. interní kliniky LF a FN v Plzni a tomuto pracovišti zůstala věrná po celý život. Její zdravotnická práce byla velmi rozmanitá: 15 let působila jako vedoucí lůžkového oddělení, mnoho let sloužila na jednotce intenzivní péče a od začátku se věnovala práci v kardiologické ambulanci. V roce 1993 absolvovala výzkumnou stáž v USA na Stanfordské univerzitě u profesora Reavena, který je otcem koncepce metabolického syndromu. Problematice kardiovaskulární prevence a metabolického syndromu zůstala věrná po celý svůj profesní život. Od roku 2001 je vedoucí Centra preventivní kardiologie ve FN v Plzni, postupem času se zaměřila zejména na lipidologii a pracoviště se mimo jiné účastní projektu MedPed, zaměřeného na záchyt a dispenzarizaci nemocných s familiární hypercholesterolemii. Paní profesorka se stala výraznou osobností díky svým vědeckým aktivitám. V 90. letech se věnovala diagnostice inzulinorezistence, byla u zrodu evropských epidemiologických kardiovaskulárních studií EUROASPIRE, které pokračovaly v Plzni a v Praze ještě řadu let. Po roce 2000 sledovala úroveň léčby chronického srdečního selhání v rámci evropské studie European Heart Failure Study a dále souvislost mezi ischemickou chorobou srdeční a diabetem 2. typu ve studii The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Ve spolupráci s pracovištěm Psychiatrické kliniky FN Plzeň se věno-

vala také souvislosti lehkých depresivních syndromů s poruchami glukózového metabolismu. Dalšími tématy vědeckého zájmu byl homocystein a vaskulární nemoci a řada dalších. Jejími současnými zájmy jsou mezinárodní studie týkající se žhavých farmakologických novinek, tj. vlivu biologické léčby hypercholesterolemie inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) a inkusíranem na kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost a snížení lipoproteinu(a) olpasíranem v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční. Její aktivity vyústily v řadu významných publikací, které mají velkou citovnost. Za některé z nich byla oceněna Reinišovou a Prusíkovou cenou. V roce 2003 byla jmenována profesorkou vnitřního lékařství Univerzity Karlovy v Praze a v roce 2004 obhájila titul doktora věd na Univerzitě Komenského v Bratislavě.

Také její pedagogická práce je pestrá. Od začátku svého působení na II. interní klinice vyučuje a přednáší pro pregraduální studenty, a to jak v češtině, tak později i v angličtině, přičemž je zaměřena především na oblast kardiovaskulární medicíny a metabolismu. Zavedla volitelný předmět Základy preventivní kardiologie pro české i anglicky mluvící studenty. Přednáší v předatestačních kurzech a je členkou atestační komise pro vnitřní lékařství. Pracuje jako členka Oborové komise doktorandského studia pro obor preventivní lékařství, hygiena a mikrobiologie a pracovala dlouhodobě i jako členka Oborové komise vnitřního lékařství na Lékařské fakultě v Plzni. Byla členkou Doktorské komise (DrSc.) Univerzity Komenského v Bratislavě. Stala se garantem přípravy lékařů ke kardiologické atestaci na I. a II. interní klinice FN Plzeň. Vedla také Oborovou komisi pro kardiovaskulární a cerebrovaskulární choroby Interní grantové agentury MZ ČR. Byla jmenována Fellow of the European Society of Cardiology (FESC) a oceněna diplomem European Society of Hypertension („diploma of Clinical Hypertension specialist“). Paní profesorka je aktivní v řadě odborných společností, a to jak v českých, tak i v mezinárodních. Stala se také členkou výboru České kardiologické společnosti, spolu s prof. Špinarovou tak byly prvními ženami tohoto výboru v jeho historii. Nyní je čestnou členkou ČKS. Byla také dlouholetou členkou výboru České společnosti pro hypertenzi, v současné době je první místopředsedkyní České společnosti pro aterosklerózu a byla také zvolena členkou výboru České internistické společnosti. Je členkou společnosti European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), European Society of Hypertension a European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine (EPMA). Pracovala a pracuje v redakčních radách řady odborných časopisů (*European Heart Journal* 1999–2003, *Farmakoterapie*, *Vnitřní lékařství*, *Cor et Vasa*, *EPMA – Journal of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine*). V roce 2008 založila obecně prospěšnou společnost Český institut metabolick-

kého syndromu, která sdružuje přední české odborníky různých oborů zabývajících se problematikou prevence kardiovaskulárních chorob a diabetu 2. typu. Její mnohaletá systematická poctivá práce vedla k tomu, že se postupně stala jedním z významných českých kardiologů, kteří působili a působí v Plzni. Úroveň preventivní kardiologie v České republice je právě zásluhou Hany Rosolové na vysoké úrovni.

Život není jen medicína a Hana Rosolová byla velmi aktivní v řadě oblastí již od mládí – navštěvovala klavírní a baletní školu, dodnes rekreačně sportuje (golf, kolo, lyže), hodně čte, s přítelem chalupaří a má radost z dcery

Hanky, která také vystudovala Lékařskou fakultu UK v Plzni a nyní pracuje jako pneumoložka. Hanka Rosolová je již také šťastná babička dvou vnoučat, Ellinky a Patrika.

Dovolím si Ti tedy za výbor České kardiologické společnosti i osobně poděkovat za ten ohromný kus práce, který jsi pro pacienty a preventivní kardiologii vykonala, a popřát Ti mnoho dalších aktivních let ve zdraví mezi těmi, kdo Tě mají rádi.

Srdečně,

Michael Aschermann a výbor ČKS



Odešel bojovník a vizionář doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.



Počátkem dubna jsme se s hlubokým zármutkem rozloučili s dlouholetým přítelem, skvělým kolegou, a hlavně skromným vědcem a vizionářem doc. Tomášem Károu. Byl to lékař, který zanechal velké dílo ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně, ale také v kardiologii, a to nejen v naší republice, ale také na Mayo Clinic v Rochesteru.

Tomáš Kára se narodil 15. října 1967 v Brně. Vystudoval Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity (LF MU), kde se zasloužil o rozvoj Spolku lékařů LF MU jako jeden z jeho prvních prezidentů. Od roku 1996 pracoval ve Fakultní nemocnici u sv. Anny. V roce 1996 jsme s Tomášem založili laboratoř pro výzkum řízení krevního oběhu. Cílem laboratoře byl výzkum vlivu autonomního nervového systému v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění a výzkum nových možností jejich diagnostiky a léčby. Do činnosti laboratoře se významným způsobem zapojil Ústav přístrojové techniky Akademie věd ČR v Brně. V roce 1997 MUDr. Kára získal nejen 1. místo na Dni mladých kardiologů, ale také Young Investigator Travel Grand Award společností American Society of Hypertension, European Society of Cardiology a European Society of Hypertension. Započal také spolupráci s prestižními klinikami v Londýně a Ženevě s možností vyšetřovat autonomní nervový systém pomocí mikroneurografie. Založil poradnu pro synkopální stavy, kde se věnoval patofyziologii neurokardiální synkopy. V roce 1999 byl hlavní cíl laboratoře výzkum plicní a mozkové regulace. V roce 2000 stál v čele týmu odborníků, který získal mezinárodní vědecké ocenění Severoamerické společnosti pro kardiostimulaci a elektrofyziologii za popis mozkové poruchy řízení krevního oběhu – cena NASPE Young Investigator Award – Clinical Research. Práci pak obhajoval před odbornou porotou ve Washingtonu, kde jej oslovili vědci z Mayo Clinic, kam vzápětí nastoupil jako odborný asistent kliniky kardiovaskulárních onemocnění. V rámci laboratoře bylo vyvinuto šest prototypů spirometrů ANNA a vlastní software Scope-

Win ANS. V roce 2001 byly instalovány také na Mayo Clinic v Rochesteru. Docent Kára vytvořil multidisciplinární tým, který disponoval vybavením a znalostmi pro výzkum, diagnostiku a léčbu poruch autonomního nervového systému a přidružených kardiovaskulárních onemocnění srovnatelný s předními zahraničními pracovišti. V roce 2002 se významně spolupodílel na vzniku publikace Klinická patofyziologie hypertenze. V roce 2007 habilitoval v USA a ve stejném roce obdržel prestižní ocenění Mayo Clinic Outstanding Research Award. V letech 2004–2012 pomohl zajistit stáž na Mayo Clinic pro více než stovku českých lékařů. Podílel se na vývoji nového typu srdečního stimulatoru a dalších dvou technologií pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění. V období pandemie vyvíjel nové metody, které významně zlepšily úspěšnost léčby pacientů se středně těžkou až těžkou pneumonií, způsobenou onemocněním covid-19. Je autorem mnoha odborných statí. Dne 30. ledna 2024 obdržel Cenu města Brna za rok 2023 v kategorii Lékařské vědy a farmacie z rukou primátorky města Markéty Vaňkové. Docent Kára úžasně bojoval s osudem, s nemocí a stále aktivně spolupracoval s Mayo Clinic, nejvíce s prof. Virendem Somersem a profesorem Alexandrem Schirgerem. V loňském roce měl výrazný podíl na překladu knihy Jak žít déle a cítit se mladší, kterou s kardiologickým týmem věnoval svým pacientům. Měl ještě mnoho plánů, jak zlepšit především prevenci



Tomáš Kára a Virend Somers

kardiovaskulárních onemocnění. Docent Kára zemřel po dlouhodobém boji s rakovinou v úterý 26. března 2024, bylo mu 56 let. Byl dlouholetým lékařem I. interní kardiologické kliniky FN u sv. Anny a LF MU, poté působil v brněnské Nemocnici Milosrdných bratří. Na Lékařské fakultě MU působil do roku 2014 jako externí vyučující pro I. interní kardiologickou kliniku FN u sv. Anny. Jeho největší zásluhou bylo vybudování Mezinárodního centra klinického výzkumu ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně (International Clinical Research Center, ICRC). Toto centrum zahrnuje kardiologickou a neurologickou vý-

zkumnou aktivitu a vedle klinické léčebně preventivní péče také výuku studentů LF MU.

Tomáš byl velký bojovník nejen ve sportu, coby veslař byl nominován na OH v Soulu 1988, ale i jako lékař a vědec, kdy bojoval s mnoha politiky i skeptiky za vznik výše zmíněného ICRC, které mělo být úzce spojeno s Mayo Clinic. Nutno konstatovat, že právě doc. Tomáš Kára má největší zásluhu na tom, že ICRC bylo postaveno a dnes může sloužit ke špičkové péči o pacienty i k výzkumu a vědě.

Budiž nám jeho odkaz motivací jak pro každodenní medicínskou práci, tak i pro úsilí o další rozvoj brněnské a české kardiologie, stejně jako inspirací pro výzkumnou i pedagogickou činnost.

Na XXXII. výročním sjezdu ČKS letos v Brně, jeho přítel z Mayo Clinic, prof. Virend Somers řekl: „It is said that

the light that burns twice as bright burns half as long. And Tomas's light burned brightly indeed. It burned with passion, with courage, with intelligence, with strength and with vision. But it burned especially brightly with love, love for his family, his faith, his friends and his country. Even when I sat with him in his hospital room a few weeks before his passing, when we both knew the end was near, Tomas was as resilient and brave as ever.”

*Milý Tomáši,
za vše děkujeme, vždy na Tebe budeme vzpomínat při pohledu a vstupu do budovy ICRC, neboť kdo žije v našich myslích, je stále s námi.*

Jiří Vítovec a Miroslav Souček

Loučíme se s doc. MUDr. Tomášem Károu, Ph.D.

Dovolím si za výbor České kardiologické společnosti a také za sebe krátký dovětek k rozloučení s kamarádem Tomášem Károu, které krásně napsal Jiří Vítovec.

Tomáš byl velikán nejen osobou, ale hlavně duší – již při našem prvním setkání na Mayo klinice v Rochesteru z něj vyzařovala touha vytvořit doma v České republice zařízení, které by mělo jako cíl přiblížit se kvalitou věhlasné Mayo Clinic. Věděl, že vytvoření centra, které shromáždí co nejvíce nadšených a pracovitých osobností má budoucnost a naději, že se zařadíme mezi špičky kardiologie ve světě. Při každém dalším setkání bylo možné s úctou pozorovat noblesu jeho jednání i ve chvílích, kdy to nebylo snadné si ji udržet, radost z toho, když se dílo dařilo, a až zoufalství při srážkách s těmi, kdo mu nerozuměli nebo

nechtěli rozumět. Jak bylo Tomášovi vlastní, dotáhl dílo do úspěšného konce a také potom zůstal skromným, poctivým lékařem se zaujetím pro další práci. Jistě k tomu přispívalo i to, že byl špičkový sportovec, skvělý táta, měl řadu dalších zájmů a uměl se ze života radovat.

Milý Tomáši,

zapsal ses nejen do historie kardiologie, ale hlavně do našich srdcí a budeme na Tebe vzpomínat s úctou a s vděčností za Tvoje přátelství.

Od srdce,

Michael Aschermann a výbor ČKS



Opustil nás pan profesor MUDr. Jiří Kvasnička, CSc.



Pan profesor Jiří Kvasnička nás opustil pouze jeden den po svých devadesátých narozeninách, tedy 13. 3. 2024. Odešel jeden ze skromných velikánů české kardiologie, dovolím si proto prezentovat souhrn jeho života, především jeho profesionální kariéry, která byla zcela mimořádná. Začíná v letech 1952–1953, kdy byl po maturitě studentem Českého vysokého učení technického (ČVUT) v Praze (!), teprve potom absolvoval v letech 1953–1959 Lékařskou fakultu Palackého univerzity v Olomouci, habilitoval v roce 1988 na LF UK v Hradci Králové, profesorem vnitřního lékařství byl jmenován tamtéž v roce 1993. Po promoci nastoupil jako sekundární lékař na chirurgické oddělení nemocnice v Novém Bydžově (1959–1960), pak přešel v roce 1960 do Hradce Králové na I. interní kliniku, kde se z pozice sekundárního lékaře vypracoval až na jejího přednostu, kterým pak byl od roku 1993 do roku 2000, téměř ve stejném období byl také vedoucím Kardiocentra Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Významným zpeřtřením profesionální kariéry byly opakované zahraniční pobyty: v letech 1966 a 1967 působil jako senior house officer v kardiologickém středisku v Sully Hospital v Sully ve Walesu, v roce 1968 jako kardiolog-konzultant na tomtéž pracovišti (jeden měsíc), dále v letech 1971 a 1972 jako výzkumný pracovník Královské švédské společnosti pro boj proti chorobám oběhu, v letech 1975 a 1976 jako konzultant kuvajtského ministerstva zdravotnictví v Chest Diseases Hospital Kuwait a v roce 1992 pak pracoval jako kardiolog-konzultant ve fakultní nemocnici Mubarak Al-Kabeer Hospital v Kuvajtu. V letech 2003–2010 byl přednostou Interní kliniky Pardubické krajské nemocnice. Jiří

Kvasnička byl aktivní i v naší kardiologické společnosti, v letech 1976–1996 byl členem výboru Československé a později České kardiologické společnosti, v období 1970–2004 byl také členem výboru Komise experimentální kardiologie, kromě toho byl předsedou Vědecké rady Interní grantové agentury MZ ČR (2002–2008). Hojně publikoval, je autorem nebo spoluautorem 117 článků v databázi PubMed.

A nyní některé zajímavé vzpomínky na život Jiřího Kvasničky (dr. Q jak mu svého času říkali spolupracovníci na I. interní klinice v Hradci Králové). Jiří byl vždy velmi korektní, zdvořilý, neuplatňoval násilím autoritu, ani jako přednosta kliniky, nepoužíval silná slova, ale argumenty, diskutoval. Na I. interně v Hradci Králové byl velmi respektován, jako přednosta kliniky uplatňoval široké znalosti, nejen z kardiologie. V roce 1968 provedl Jiří jako první v hradeckém regionu defibrilaci u fibrilace komor při akutním infarktu myokardu – noc strávil na pokoji nemocného, kde byl nemocný monitorován. Později o této proceduře vyšel článek v časopisu Mladý svět. Na sklonku roku 1972 inicioval zahájení pravidelného koronarografického programu, v roce 1975 zahájení provozu Kardiostimulačního centra. Toto centrum bylo jedno z prvních v Československu. Ve druhé polovině 70. let byl „předchůdcem elektrofyziků“. U nemocných s rezistentní supraventrikulární arytmií, se špatnou reakcí na léky prováděl přerušení atrioventrikulárního (AV) spojení aplikací 96% alkoholu, který instilloval transseptální jehlou, zavedenou supraklavikulárně do pravé síně. O řadě zajímavých příhod z práce Jiřího jsme referovali v *Cor et Vasa* před deseti lety, kdy slavil osmdesátku.

Zde ještě dodáme, že všichni z rodiny Kvasniček byli vždy velmi soudržní, vzájemně se respektující. Manželka Eva (profesorka, děkanka Farmaceutické fakulty, též prorektorka UK pro studijní záležitosti) zemřela před dvěma roky, dcera Jana (lékařka, řadu let pracovala ve Velké Británii), syn Tomáš (farmaceut), vnučka Jana (lékařka), vnuk Tomáš (bankéř).

Jiří byl také vášnivý a skvělý tenista, dobrý lyžař, v pozdějším věku se věnoval golfu, dalšími zálibami byla historie, filozofie a středověká muzika.

Loučíme se tedy s mimořádnou osobností československé a české kardiologie s díky za všechno, co pro ni vykonal. Zařadil se právem mezi korunované velikány české kardiologie, vzpomínáme se smutkem v duši, čest jeho památce!

*Za výbor ČKS i za celou Českou kardiologickou společnost,
Michael Aschermann a Vladimír Rozsival*



Jan Václavík, Zdeněk Lys a kolektiv: Multimorbidita v klinické praxi

Praha, Grada Publishing a.s., 2023, 334 stran.

Vydání první, formát 195 × 270 mm, vázaná vazba, barevný výtisk.

ISBN: 978-80-271-7021-1 (pdf).

ISBN: 978-80-271-3751-0 (print).

Cena: 759 Kč.

Tematicky pionýrskou knihu pro tisk připravili dva editoři, prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., a MUDr. Zdeněk Lys, oba z Interní a kardiologické kliniky Lékařské fakulty Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava a Katedry interních oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity. K napsání přizvali kolektiv spoluautorů, který tvořilo 28 spolupracovníků. Většinou byli z univerzitních pracovišť (alfabeticky): Brno, České Budějovice, Hradec Králové, Olomouc, Ostrava, Plzeň a Praha. Z nefakultního pracoviště byl jeden pracovník z nemocnice ve Frýdku-Místku, jeden z nemocnice ve Znojmě a jeden ze Společnosti všeobecného lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

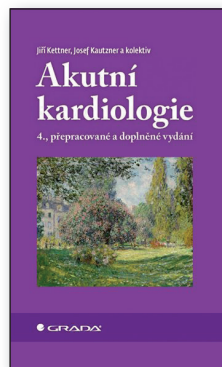
Kniha je rozdělena do dvou částí: v první, kratší a úvodní, je šest kapitol (46 s.), v nichž jsou probrány témata obecného rázu: 1. Co je multimorbidita (4 s.), 2. Epidemiologie a ekonomické dopady multimorbidity (3 s.), 3. Specifika diagnostiky a léčby (10 s.), 4. Evidence based medicine a současné doporučení (8 s.), 5. Výživa ve zdraví a nemoci (9 s.) a 6. Fyzická aktivita a rehabilitace (12 s.). Druhou, rozsáhlejší a specializovanou část (247 s.) tvoří 15 samostatných kapitol, v nichž reprezentanti medicínských specializací vypovídají, jak se jejich obor podílí na multimorbiditě a jaký má význam. V této části následují po sobě: kapitola Primární péče (vhodněji Lékař primární péče, 12 s.), Internista (4 s.), Intenzivní péče (proč ne Intenzivista? 14 s.), Gerontolog (29 s.), Kardiolog (25 s.), Pneumolog (6 s.), Nefrolog (20 s.), Revmatolog (12 s.),

Alergolog a imunolog (17 s.), Endokrinolog a diabetolog (10 s.), Gastroenterolog a hepatolog (32 s.), Hematolog (29 s.), Chirurg (13 s.), Klinický farmakolog (22 s.) a Psychiatr (6 s.). Postrádal jsem samostatnou kapitolu onkologa, ortopeďa, otorinolaryngologa a oftalmologa. Velikost kapitol je různá, většinou přiměřená významu oboru, několik je nadměrných. Také některé seznamy v textu odkazované literatury se mi zdály (na kapitolu v polyautorské knize) příliš dlouhé. Jednotně upravená literatura ale formálně neodpovídá ISO 690. Text některých kapitol je bohatě ilustrován (až přeilustrován) barevnými obrázky a/nebo tabulkami. Po odborné stránce je text kvalitní, vždyť ho psali zkušené oborové specialisté. Knihu uzavírají český (0,5 s.) a anglický souhrn (0,5 s.), seznam v textu použitých zkratk (5 s.) a dvousloupcový rejstřík (3 s.). Jeho jednoduchá konstrukce ale neumožní ani rychlé, ani cílené vyhledávání v textu.

Komu knihu doporučit?

Tato polyautorská kniha není cílena na jednu úzkou skupinu specialistů. Ale většina lékařů se v některé kapitole „najde“.

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



Jiří Kettner, Josef Kautzner a kolektiv: Akutní kardiologie

Praha, Grada Publishing a.s., 2024, 773 stran.

4., přepracované a rozšířené vydání, formát 107 × 180 mm,
vázaná vazba, barevný výtisk.

ISBN: 978-80-271-7293-1 (pdf).

ISBN: 978-80-271-5189-9 (print).

Cena: 1 104 Kč.

Na titul Akutní kardiologie jsem už zprávu o knize psal před osmi lety (Cor Vasa 2016;58(4):508). Tenkrát to bylo 3. vydání tohoto titulu. Kniha také měla velikost „do kapsy“ i obrázek na titulní straně byl stejného žánru. Také hlavní autoři a editoři byli titíž: profesori Jiří Kettner a Josef Kautzner, oba z Kliniky kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny. Kniha je formálně pozoruhodná již tím, že téměř celý kolektiv autorů (25) je z jednoho pracoviště. Jen jedno se změnilo; knihu nevydává již nakladatelství Mladá Fronta, ale nakladatelství Grada.

Obsah knihy má pořadí těchto kapitol: 1. Medicína založená na důkazech (5), 2. Kardiopulmonální resuscitace u dospělých osob (14), 3. Péče o nemocné po kardiopulmonální resuscitaci (23), 4. Dárci orgánů po nevratné zástavě oběhu (10), 5. Akutní koronární syndromy (9), 6. Syndrom tako-tsubo (7), 7. Akutní srdeční selhání (46), 8. Kardiogenní šok a diferenciální diagnostika šokových stavů (17), 9. Mechanické srdeční podpory – krátkodobé pro akutní použití (16), 10. Arytmie v akutní kardiologii (51), 11. Synkopa (16), 12. Akutní plicní embolie (23), 13. Akutní perikarditida (15), 14. Srdeční tamponáda (9), 15. Akutní myokarditida (7), 16. Akutní infekční endokarditida (21), 17. Infekce u srdečních implantačních přístrojů (12), 18. Akutní hypertenzní stavy (8), 19. Akutní poškození srdečních chlopní (11), 20. Akutní aortální syndromy (16), 21. Akutní tepenný uzávěr (15), 22. Akutní kardiologie u těhotných (25), 23. Paliativní péče v intenzivní kardiologii (14), 24. Základy klinické nutriční léčby v akutní kardiologii (15), 25. Nejčastěji používané léky v akutní kardiologii (26), 26. Základní výkony a postupy v akutní kardiologické péči (107). Následují český souhrn (2), anglické summary (2), seznam zkratk (na 12 stranách je jich 344!), rejstřík (11). V dvousloupcovém, převážně jednoduchém rejstříku (jen výjimečně s hesly s vyznačenou podřazeností) se budou některá hesla jen

obtížně hledat. Literatura je uváděna za každou kapitolou, nebyli opomenuti čeští autoři. U dalších vydání bývá zvykem to uvést, včetně předmluvy autora. Texty kapitol nejsou psány striktně podle jednotné šablony, jednotlivé kapitoly se liší v rozsahu (5–51 stran) a odrážejí zkušenost jednotlivých autorů. Téma bylo téměř zcela vyčerpáno. Ale v kapitole 18, mezi výčtem příčin hypertenze, chybějí katecholaminy secernující nádory a další endokrinopatie provázené hypertenzí. Také jsem postrádal kapitoly s akutními chorobami žilního systému. Text je bohatě ilustrován černobílými i barevnými fotografiemi, tabulkami, grafy a obrázky. Systém obměněných výstražných silničních značek (red flags anglických učebnic) upozorňuje na nebezpečné situace. Reprodukce některých zmenšených EKG křivek jsou mnohdy na hranici interpretovatelnosti.

Čtvrté vydání Akutní kardiologie přináší do české medicínské literatury velmi kvalitní monografii. Je založena na medicíně založené na důkazech, odpovídá aktuálnímu stavu teoretických znalostí i současným možnostem moderní evropské terapie. V současné době nemá v naší medicínské literatuře konkurenci. Pro lékaře rychlé lékařské pomoci nebo pracující v terénu a v malých nemocnicích bude ještě několik let představovat guidelines v celé problematice akutní kardiologie.

Komu knihu doporučit?

Asi by bylo neskromným přáním, aby její obsah nosili všichni lékaři, kardiologové, kardiochirurgové a intenzivisté především v hlavě. Ale v kapse tuto knihu nosit mohou. I když je malá svou velikostí, je velká a významná svým obsahem.

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

ELIQUIS®

BEZPEČNOST A ÚČINNOST, KTEROU BYCH VOLIL¹

Eliquis® apixaban



PRO SEBE

MOU RODINU

MÉ PŘÁTELE

MÉ PACIENTY

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. **Složení:** Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známým účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupí elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAf: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukcí dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užít jednorázovou nasyčovací dávku 10 mg nejmeně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní, poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulantem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrobené a rozmíchané v tekutině či v jablčném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulanty vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancií zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Pláza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4,9,11,13,14. **Datum poslední revize textu:** 25.5.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

1. Souhrn informací o přípravku ELIQUIS®

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

PP-ELI-CZE-0636

