



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 4 • Září | September 2024

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

Cor et Vasa

**Komentář k textu „2023 ESC Guidelines
for the Management of Endocarditis“**

**Dávkování farmakoterapie chronického
srdečního selhání**

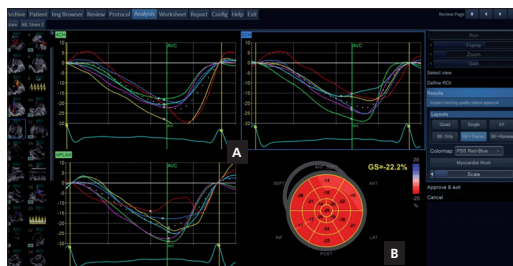
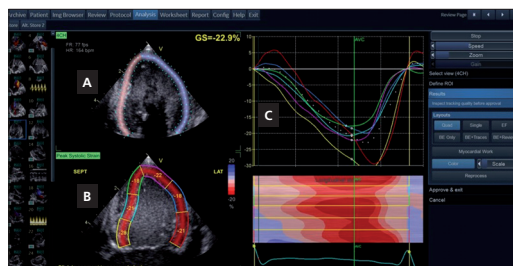
Neinvazivní hodnocení myokardiální práce

**Fibrilace síní u pacientů s hypertrofickou
kardiomyopatií**

Lymphomyokinetic exercises and lymphedema

**Baseline intervals in electrocardiogram for
risk stratification in Brugada syndrome**

Heart Rate Recovery Index in Prediabetes



Speckle-tracking analýza ve čtyřdutinové projekci (nahore). Křivky zobrazující hodnoty strainu pro jednotlivé segmenty myokardu levé komory ve všech třech projekcích potřebných pro analýzu myokardiální práce (dole). (Hadžić T, Iurchenko O, Kovanda J, Vrbík M, Ložek M, Janoušek J. Neinvazivní hodnocení myokardiální práce: od teorie k praxi. Přehledový článek, str. 421–428).

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

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

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

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 , Třinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Mořovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Némec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Třinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva 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 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 4

Původní sdělení | Original research articles

- Preskripce základní farmakoterapie a její dávkování v ambulantní péči po propuštění u pacientů hospitalizovaných pro kardiální dekompenzaci**
J. Orct, O. Mayer Jr., S. Bílková, T. Krynský, J. Jiráček 394
- Investigation of Heart Rate Variability and Ventricular Repolarization Indexes in Brucella Patients with Palpitations**
O. Tanrıverdi, L. Askin, H. S. Askin, S. Turkmen 403
- Baseline intervals in electrocardiogram for risk stratification in Brugada syndrome: A 10-year prospective study**
V. D. Neto, J. Correia, A. Costa, L. Santos 411
- Heart Rate Recovery Index Evaluation in Prediabetic Patients**
Okan Tanrıverdi 417

Přehledové články | Review articles

- Neinvasivní hodnocení myokardiální práce: od teorie k praxi**
T. Hadžić, O. Iurchenko, J. Kovanda, M. Vrbík, M. Ložek, J. Janoušek 421
- Fibrilace síní u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií**
V. Puchnerová, M. Jenšovský, P. Ošťádal, J. Bonaventura 429
- Lymphomyokinetic exercises and activities for treatment of lower limb lymphedema: review**
J. M. Pereira de Godoy, H. J. Pereira de Godoy, M. de Fatima Guerreiro Godoy 436

Kazuistiky | Case reports

- Plaváním indukovaný plicní edém jako neobvyklá příčina náhle vzniklé dušnosti**
K. Gottwaldová, M. Bulíčková, M. Hura 440
- Bilateral Acute Limb Ischemia due to Severe Rheumatic Mitral Stenosis and Atrial Fibrillation with Neglected International Normalized Ratio Control**
M. Aditya, T. R. Mahmudah, I. G. R. Suryawan 444
- Coronary Artery Fistula As An Unexpected Cause of Heart Failure: A Case Report**
Andrianto, A. Yutha, P. Maharany Harsoyo 448
- Never Give Up: A Case Report on Transcatheter Mitral Valve Replacement by MyVal for Degenerated Mitral Bioprosthesis During Hostilities in Ukraine**
M. Stan, A. Khokhlov, O. Zelenchuk, B. Todurov, N. Ponych, S. Sudakevych, S. Maruniak 452

Komentář | Commentary

Kritický komentář k textu „2023 ESC Guidelines for the Management of Endocarditis“

J. Beneš 455

Kardio Příloha | Supplement

Ze života společnosti

Docent MUDr. Petr Němec, CSc., MBA, oslavil 70. narozeniny

J. Černý, P. Fila 467

Zpráva o knize

Daniel Z. Lieberman a Michael E. Long: Dopamin. Molekula, která určuje osud lidstva

J. Petrášek. 468

Seznam inzerentů



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

Preskripce základní farmakoterapie a její dávkování v ambulantní péči po propuštění u pacientů hospitalizovaných pro kardiální dekompenzaci

(Prescription of basic pharmacotherapy and its dosage in outpatient care after discharge in patients hospitalized for cardiac decompensation)

Jan Orct^a, Otto Mayer Jr.^{a,b}, Simona Bílková^{a,b}, Tomáš Krynský^a, Josef Jiráček^c

^a II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

^b Biomedicínské centrum, Univerzita Karlova/Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

^c Správa informačního systému, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 4. 2024

Přiját: 1. 5. 2024

Dostupný online: 9. 8. 2024

Klíčová slova:

Ambulantní péče

Chronické srdeční selhávání

Léčba dle doporučení

SOUHRN

Cíl: Analyzovali jsme preskripci a dávkování základní farmakoterapie v ambulantní péči ke konci roku 2022 u pacientů hospitalizovaných mezi lety 2010–2020 pro kardiální dekompenzaci.

Metodika: Úvodní soubor zahrnoval 4 097 pacientů hospitalizovaných pro kardiální dekompenzaci. Z této iniciační kohorty jsme u 975 přeživších pacientů (průměrný věk 71,9 roku [$\pm$ směrodatná odchylka – SD – 10,8], 62,8 % mužů) analyzovali farmakoterapii uvedenou v jejich centrálním lékovém záznamu.

Výsledky: Preskripce betablokátorů (BB) činila v ambulantní péči 79,6 % a významněji se nezměnila oproti doporučené preskripci při propuštění z hospitalizace (77,5 %). Pokud ovšem budeme počítat výhradně BB s důkazem u chronického srdečního selhání, k signifikantnímu vzestupu jejich preskripce došlo (z 61,1 % na 73,6 %). K poklesu preskripce (ze 79 % na 74,8 %) došlo v ambulantní péči u blokátorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), markantní vzestup jsme zaznamenali u inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) (z 0,7 % na 20,1 %). K signifikantnímu vzestupu došlo u statinů u pacientů s ischemickou etiologií srdečního selhání (z 57,2 % na 63 %) a velmi markantně u preskripce sacubitril-valsartanu u pacientů s ejekční frakcí ≤ 40 % (z 1,8 % na 23,1 %). Preskripce antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) se změnila minimálně (45,3 % vs. 43,9 %). Z hlediska dávkování k marginálnímu zvýšení došlo u blokátorů RAAS, zatímco pokles dávkování jsme pozorovali u MRA a statinů.

Závěry: Jakkoliv farmakoterapie chronického srdečního selhání (CHSS) vykazovala v ambulantní péči určité dílčí úspěchy (oproti doporučení při propuštění z hospitalizace), stále jsou zde velké rezervy ke zlepšení. Toto platí ještě víc pro použité dávkování, kdy maximální doporučené dávky užívalo jen velmi málo pacientů. Nevyužitý potenciál farmakoterapie CHSS se pak zřejmě přinejmenším spolupodílí i na relativně špatné prognóze těchto pacientů.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Aims: We analyzed the prescription and dosage of essential pharmacotherapy in outpatient care at the end of 2022 in patients hospitalized between 2010–2020 for cardiac decompensation.

Methods: The initial sample included 4097 patients hospitalized for cardiac decompensation. From this cohort, we analyzed 975 surviving patients (mean age 71.9 [$\pm$ SD 10.8], 62.8% male) regarding pharmacotherapy in their central medication record.

Results: The prescription of beta-blockers (BB) was 79.6% in outpatient care and did not significantly change after discharge from hospitalization (77.5%). Taking BB with evidence in chronic heart failure (HF) only, there was a significant increase in their prescription (from 61.1% to 73.6%). A decrease in prescriptions (from 79% to 74.8%) occurred in outpatient care in renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, while an increase in SGLT-2 inhibitors (from 0.7% to 20.1%). There was a significant increase in statins in patients with ischemic etiology of HF (from 57.2% to 63%), and markedly in the prescription of sacubitril/valsartan in patients with an ejection fraction ≤ 40 % (from 1.8% to 23.1%). Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) changed minimally (45.3% vs. 43.9%). Regarding the recommended dosage, a marginal increase occurred in RAAS blockers, while we observed a decrease in the dosage of MRA and statins.

Keywords:

Guideline-directed medical therapy

Chronic heart failure

Outpatient care

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Otto Mayer Jr., CSc., II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 301 00 Plzeň, Česká republika, e-mail: mayero@fnplzen.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.036

Conclusions: Although pharmacotherapy of chronic HF has shown partial improvements in outpatient care (compared to the recommendations at hospital discharge), there is still tremendous room for improvement. Very few patients took the maximum recommended doses. The untapped potential of HF pharmacotherapy seems to contribute at least to the relatively poor prognosis of these patients.

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) představuje asi nejzávažnější dlouhodobou komplikaci většiny kardiovaskulárních chorob a jeho prevalence je spolu s mortalitou z kardiovaskulárních příčin asi nej přesnějším ukazatelem kardiovaskulárního zdraví v dané populaci.¹ V české populaci jsme za poslední tři dekády zaznamenali do té doby nevídaný pokles mortality z kardiovaskulárních příčin, který se také zároveň nejvíce propasal do prodloužení naší očekávatelné doby života. Na druhé straně tento příznivý trend vedl pochopitelně jednak ke stárnutí populace a dále pak i ke zhoršení nemocnosti v seniornější části populace. Paradoxně díky zlepšené léčbě akutních manifestací ischemické choroby srdeční (ICHS) nezanedbatelnou část této nemocnosti počíná vyplňovat CHSS. Podobně a neméně paradoxně se ale na stoupající prevalenci CHSS podepisuje zlepšené přežívání i v rámci této choroby dané dokonalějšími léčebnými možnostmi (pacienti s CHSS žijí déle, je jich tudíž více a jsou zároveň „více nemocní“). Podstatnou proměnnou celkového kardiovaskulárního zdraví je ale také, v jakém skutečném funkčním stavu tito pacienti přežívají, což je rovněž zásadně determinováno úrovní jejich chronické léčby.

Poslední desetiletí nám přineslo nadstandardní množství nových farmakologických skupin i jiných léčebných technologií v oblasti CHSS. Velké množství substancí je také ve výzkumu a lze předpokládat, že řada z nich úspěšně vstoupí i do klinické praxe. Je celkem pochopitelné, že tato léčba bude v budoucnosti vyžadovat zcela enormní náklady. Na druhé straně inovace v medicíně je jediným racionálním způsobem, jak naopak náklady v budoucnosti ušetřit. Kupříkladu zdánlivě ušetřené náklady na farmakoterapii se pak obvykle v mnohem větší míře generují v sociální oblasti, zejména v péči o invalidizovanou část populace.

Základní pravidla pro péči o pacienty s CHSS nám podobně jako u jiných kardiovaskulárních onemocnění sumarizují pravidelně aktualizované guidelines, ta poslední pocházejí z roku 2021.² Z hlediska doporučené farmakoterapie byla konstituována skupina léčebných substancí, u kterých máme důkaz jejich přínosu z hlediska prognózy léčených pacientů (tj. redukce mortality, rehospitalizací pro srdeční selhání, eventuálně i dalších ukazatelů). Příslušné guidelines pro tato léčiva zavedla pojem GDMT (guideline-directed medical therapy, vhodný český ekvivalent nemáme). Základním principem preskripce GDMT je určitá schematičnost přístupu, kdy příslušnou medikaci pacientům podáváme dosti paušálně, a nikoliv na základě aktuální symptomatologie CHSS (tj. i pacient, který se prakticky kompletně stabilizoval a je třeba v daném čase opět asymptomatický, by měl být léčen v plném rozsahu), prakticky jedinou limitací by měla být individuální tolerance této léčby. Nezbytnou podmínkou úspěšnosti jakékoliv léčebné strategie však je, nakolik byla imple-

mentována do reálné klinické praxe. Zjednodušeně řečeno, nestačí jen formulovat, jak má farmakoterapie CHSS vypadat, ale musejí ji také někdo příslušným pacientům předepsat a také náležitým způsobem nadávkovat. V neposlední řadě musejí být tyto okolnosti nějakým způsobem dále sledovány a hodnoceny i dlouhodobé dopady v podobě mortality a morbidit, aby bylo možno zpětně určit, zdali byla příslušná strategie účinná (a eventuálně ji přizpůsobit). V naší předchozí analýze jsme se pokusili zjistit, jak vypadala doporučená základní farmakoterapie v době propuštění z hospitalizace pro kardiální dekompenzaci a jaký to mělo potenciální dopad na prognózu těchto pacientů. Souhrnně bylo možno konstatovat, že tato doporučená farmakoterapie měla dosti daleko k dokonalosti, což zřejmě souvisí i s poměrně nepříznivou mortalitou ve sledovaném souboru.³ V této navazující analýze jsme zase hodnotili, jak bylo s touto farmakoterapií dále dlouhodobě nakládáno po propuštění z hospitalizace v ambulantní sféře.

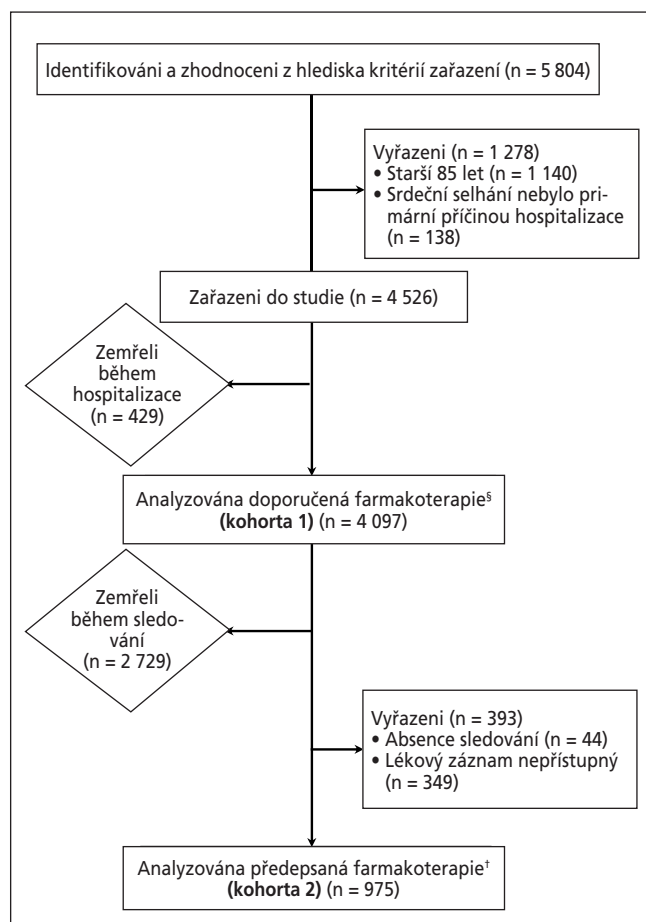
Materiál a metodika

Uspořádání a studovaný soubor

Analýza představuje deskriptivní survey pacientů s CHSS, kde kvalifikujícím kritériem byla hospitalizace pro kardiální dekompenzaci (jako první taková příhoda během minimálně desetiletého období). Formální stanovení kardiální dekompenzace jako hlavní diagnózy vedoucí k hospitalizaci bylo založeno na klinickém dojmu ošetřujícího lékaře, formálně deklarovaném v propouštěcí zprávě. Všichni zařazení pacienti byli hospitalizováni ve Fakultní nemocnici Plzeň, na jedné z pěti tamních klinik poskytujících internistickou péči, a to v období od 1. 1. 2010 do 29. 9. 2020. Celkem jsme na základě informačního systému takto identifikovali 9 354 hospitalizací, což nám dalo iniciální soubor 5 804 individuálních pacientů (3 550 hospitalizací proběhlo u stejných osob jako rekurence srdečního selhání), u nichž nedošlo v předcházejících deseti letech k hospitalizaci pro srdeční selhání.

Princip selekce obou definitivních studovaných souborů shrnuje **obrázek 1**. Z iniciálního souboru 5 804 osob bylo 1 140 pacientů vyřazeno pro věk vyšší než 85 let a 138 po zhodnocení jejich dokumentace (pokud bylo známo, že srdeční selhání pravděpodobně nebylo hlavní příčinou hospitalizace). Další 429 pacientů zemřelo během hospitalizace. První hodnocený soubor tedy představovalo 4 097 pacientů propuštěných z hospitalizace a je označen jako kohorta 1.

K referenčnímu datu 31. 12. 2022 byl dále proveden průzkum vitálního statusu pacientů z kohorty 1 a na základě údajů v jejich lékovém záznamu zhodnocena jejich chronická farmakoterapie (v úvahu byly brány léky vydané lékárnou po 29. 9. 2022). Celkem k referenčnímu datu zemřelo 2 729 pacientů, u 44 se nepodařilo zjistit jejich vi-



Obr. 1 – Schéma výběru vzorku pacientů v obou kohortách (diagram STROBE).

[§] Při propuštění z hospitalizace, tj. mezi lety 2010–2020; [†] ke konci roku 2022.

tální status (vesměs se jednalo o cizí státní příslušníky, nepodchycené v registru obyvatel) a u dalších 349 osob nebylo možno vstoupit do lékového záznamu s ohledem na chybějící souhlas z jejich strany. Finální soubor, kde mohl být proveden screening ambulantní farmakoterapie, tedy činí 975 pacientů a je označen jako kohorta 2 (viz **obr. 1**).

Sběr a zpracování dat

Vitální status pacientů byl ověřen v režii Ústavu zdravotnických informací a statistiky v centrálním registru obyvatel ČR. Pokud pacient zemřel v období od propuštění z hospitalizace do 31. 12. 2022, zájímalo nás především datum úmrtí a dále pak i deklarovaná primární příčina úmrtí (jakkoliv tyto údaje nakonec nebyly pro potřeby aktuální analýzy použity). Údaje ohledně doporučené farmakoterapie byly získány jednak z propouštěcích zpráv z kvalifikující hospitalizace pro kardiální dekompenzaci (kohorta 1). Údaj ohledně skutečně předepisované farmakoterapie v ambulantní péči (kohorta 2) byl derivován z lékového záznamu pacienta (ke konci roku 2022). Zajímal nás především léčba doporučená dle guidelines pro CHSS,² zjišťovány byly ale i údaje ohledně všech antihipertenziv, hypolipidemické, antidiabetické, antiagregační či antikoagulační léčby, dále pak i suplementace kalia. U furosemidu, betablokátorů, blokátorů systému renin-

-angiotenzin-aldosteron (RAAS, tj. inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu či receptoru AT₁ pro angiotenzin II), antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA, tj. verospiron či eplerenon) a statinů bylo dále zjišťováno i doporučené/předepsané dávkování. Následně byly tyto třídy léčiv rozděleny do tří skupin podle zhruba ekvivalentního dávkování (do skupiny se standardním, sníženým nebo zvýšeným dávkováním); detaily, jak byla jednotlivá léčiva přiřazena do těchto skupin, lze najít v naší předchozí publikaci.³

Všechna další data byla čerpána výhradně z údajů obsažených v nemocničním informačním systému FN Plzeň (především z propouštěcí zprávy, ale i dalších záznamů), přičemž detaily tohoto managementu dat jsou v detailu uvedeny jinde.⁴ Stručně primární etiologie CHSS byla posouzena na základě dostupných informací i názoru ošetřujícího lékaře, vyjádřeného v propouštěcí zprávě. Za primárně ischemickou etiologií CHSS jsme považovali ty případy, kde byl v anamnéze infarkt myokardu, koronární revaskularizace či angiografický průkaz alespoň 50% stenózy koronárního řečiště; dále pak hypertenze a/nebo diabetes, pokud zde nebyla explicitně zmíněna jiná etiologie (typu dilatační, post-tachykardické či pozánětlivé kardiomyopatie, valvulární choroby, poškození myokardu onkologickou léčbou či alkoholem či eventuálně jiná očividná neischemická etiologie). Hodnota ejekční frakce (EF) byla derivována z popisu echokardiografie realizovaného během hospitalizace (což byla většina případů) či z vyšetření co možná časově nejbližší hospitalizaci a pro potřeby analýzy podle podskupin byla použita hodnota EF ≤ 40 % (a tato podskupina byla označena jako srdeční selhání s redukovanou EF, HFrEF). Přítomnost fibrilace síní či flutteru byla buď určena z EKG realizovaného za hospitalizace, či pokud byla kdekoli uvedena jako anamnestická okolnost. Diabetes mellitus byl určen buď opět jako deklarovaná anamnestická okolnost, či příslušná medikace, eventuálně zvýšené hodnoty glykemie nebo glykovaného hemoglobinu během hospitalizace. Ekvivalentním způsobem byla určena i přítomnost hypertenze. Nejvyšší zaznamenaná hodnota kreatininu během hospitalizace byla použita pro kalkulaci glomerulární filtrace (eGFR) na základě rovnice Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) a za renální insuficienci byly považovány hodnoty < 30 ml/min/1,73 m². Přítomnost implantovaného kardioverteru-defibrilátoru (ICD) byla zjišťována rovněž na základě údajů v nemocničním informačním systému, na rozdíl od výše uvedených parametrů však není vztažena pouze k době hospitalizace, ale i k období před či po ní.

Pro analýzu dat byla použita převážně jen deskriptivní statistika pomocí STATISTICA 8 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA).

Výsledky

V první části analýzy bylo hodnoceno 4 097 pacientů (průměrný věk 70,7 roku [± SD 10,3], 60,2 % mužů) iniciálně hospitalizovaných pro dekompenzované srdeční selhání (kohorta 1); základní charakteristiky tohoto souboru jsou uvedeny v **tabulce 1** (první sloupec). Na základě individuálního lékového záznamu byla dále znovu zjištěna jejich farmakoterapie v ambulantní péči (kohorta 2), při-

čemž tuto analýzu jsme byli schopni realizovat u 73,6 % žijících pacientů, s trvalým bydlištěm na území ČR, iniciálně zahrnutých do kohorty 1.

Základní údaje kohorty 2 v době kvalifikující hospitalizace po srdeční selhání udává rovněž **tabulka 1** (druhý sloupec). Pacienti hodnocení posléze v kohortě 2 byly v době hospitalizace významně mladší, vykazovali ale zhruba stejné složení z hlediska pohlaví a kontroly cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL cholesterolu). Opět pokud použijeme profil souboru v době kvalifikující hospitalizace, kohorta 2 zahrnuje mírně více pacientů s ischemickou etiologií CHSS, zatím proporcionálně méně pacientů s HFrEF, hypertenzí, diabetem, fibrilací síní a renální insuficiencí. Naopak ale zase zahrnovala významně vyšší zastoupení pacientů, jimž byl někdy v průběhu doby implantován ICD.

Medián doby mezi propuštěním z hospitalizace a kontrolním zjištěním farmakoterapie činil 5,87 roku (mezi-kvartilové rozpětí [IQR] 3,92–9,01), přičemž minimální doba ambulantní péče, kdy mohlo dojít k úpravě medi-

kace, činila dva roky. Průměrný věk v kohortě 2 v době kontrolního zjištění farmakoterapie činil 71,9 ($\pm$ SD 10,8) roku a v tu chvíli se již významně nelišil od kohorty 1 ($p = 0,54$) (*není uvedeno v tabulce*). Proporce ostatních základních charakteristik nemohla být v době kontrolního zjištění farmakoterapie (tj. ke konci roku 2022) hodnocena, neboť pacienti nebyly fyzicky vyšetřováni.

Úpravy farmakoterapie v ambulantní péči (tj. mezi propuštěním z hospitalizace a kontrolním zjištěním ke konci roku 2022) ukazuje prostřední panel **tabulky 1**. Především během tohoto období opravdu výrazně klesla proporce pacientů léčených furosemidem a naopak vzrostla proporce těch léčených inhibitory SGLT2 či inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu (ARNI). Významně se rovněž zlepšilo zastoupení pacientů léčených betablokátozem s důkazem u CHSS a statinem, mírně narostla preskripce antikoagulancií a ivabradinu. Naopak k poklesu došlo v celkové preskripci blokátorů RAAS (do toho počtu jsou zahrnuty i ARNI), antiagregancií a mírně (statisticky nevýznamně) i v případě MRA či digoxinu.

Tabulka 1 – Základní charakteristiky souboru v době hospitalizace pro srdeční selhání, předepsaná farmakoterapie a její úpravy v ambulantní péči

	Kohorta 1	Kohorta 2	$p^{\S}$
Základní charakteristiky v době hospitalizace			
n	4 097	975	–
Věk v době hospitalizace (roky)	70,7 (10,3)	65,4 (19,7)	< 0,0001
Pohlaví (% mužů)	60,2	62,8	0,12
Ischemická choroba srdeční [§] (%)	50,2	51,4	0,0002
Ejekční frakce ≤ 40 % (%)	67,5	62,3	< 0,0001
Hypertenze (%)	89,2	83,1	< 0,0001
LDL cholesterol $\geq 1,8$ mmol/l (%)	62,9	63,0	0,95
Diabetes mellitus (%)	67,8	60,2	< 0,0001
Renální insuficience [†] (%)	22,0	10,6	< 0,0001
Fibrilace síní nebo flutter (%)	48,8	41,8	< 0,0001
ICD [#] (%)	14,3	25,5	< 0,0001
Základní terapie při dimisi (kohorta 1) a v ambulantní péči (kohorta 2)			
Furosemid	86,7	58,7	< 0,0001
Betablokátory (všechny)	77,5	79,6	0,15
Betablokátory (s důkazem [‡])	61,1	73,6	< 0,0001
Blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron	79,0	74,8	0,005
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	45,3	43,9	0,44
Inhibitory SGLT2	0,7	20,1	< 0,0001
ARNI	0,9	15,4	< 0,0001
Antiagregancia	40,0	30,1	< 0,0001
Antikoagulancia	39,5	46,1	0,0002
Statiny	47,0	63,0	< 0,0001
Ivabradin	3,3	5,0	0,013
Digoxin	12,6	10,6	0,07
Terapie v podskupinách při dimisi (kohorta 1) a v ambulantní péči (kohorta 2)			
Antiagregancia či antikoagulancia (jen u ICHS)	77,6	73,4	0,027
Antikoagulancia (jen při FS/flutteru)	68,0	74,0	0,018
Statiny (jen u ICHS)	57,2	63,0	< 0,0001
ARNI (jen při ejekční frakci ≤ 40 %)	1,8	23,1	< 0,0001
ICD [#] (jen při ejekční frakci ≤ 40 %)	27,3	39,6	< 0,0001

Proporce faktoru (%) či průměr (směrodatná odchylka) pro věk.

ARNI – inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu; FS – fibrilace síní; ICD – implantovaný kardioverter-defibrilátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; LDL – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; SGLT2 – sodíko-glukózový kotransportér 2.

[§] Jako předpokládaná hlavní etiologická příčina srdečního selhání (viz metodika); [†] nejnižší zaznamenaná eGFR (dle CKD-EPI) během hospitalizace ≤ 30 ml/min/1,73 m²; [#] implantace realizována před hospitalizací, v rámci hospitalizace pro srdeční selhání či kdykoliv jindy;

[‡] bisoprolol, carvedilol, metoprolol-sukcinát nebo nebivolol; [§] χ^2 test (resp. Mannův-Whitneyho U test pro věk).

Tabulka 2 – Dávkování základní farmakoterapie při propuštění z hospitalizace pro srdeční selhání a v následné ambulantní péči (%) (analýza realizována pouze u kohorty 2)

	Bez léčby	Snížená dávka	Standardní dávka	Zvýšená dávka	p [#]
Furosemid					
Doporučeno při propuštění [§]	18,0	13,6	59,8	8,5	< 0,0001
Ambulantně předepisováno [†]	38,9	12,8	38,5	9,8	
Betablokátory (všechny)					
Doporučeno při propuštění [§]	16,2	16,8	51,4	15,6	0,025
Ambulantně předepisováno [†]	20,6	12,2	50,0	17,2	
Betablokátory (s důkazem)					
Doporučeno při propuštění [§]	29,8	15,1	42,6	12,5	0,138
Ambulantně předepisováno [†]	27,1	11,9	47,2	12,5	
Blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron					
Doporučeno při propuštění [§]	18,5	25,7	29,0	26,8	0,0004
Ambulantně předepisováno [†]	22,6	16,6	32,2	28,6	
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů					
Doporučeno při propuštění [§]	48,8	4,1	37,4	10,5	0,016
Ambulantně předepisováno [†]	54,4	2,4	35,9	7,2	
Statiny					
Doporučeno při propuštění [§]	43,9	8,2	24,3	23,6	< 0,0001
Ambulantně předepisováno [†]	37,2	8,9	37,4	16,5	

[§] Při propuštění z hospitalizace, tj. mezi lety 2010–2020; [†] ke konci roku 2022; [#] χ^2 test.

Spodní panel **tabulky 1** udává podíl některé základní farmakoterapie, pokud jsou zde určitá specifika z hlediska jejich indikace. Preskripce antikoagulační léčby je pochopitelně významně vyšší u pacientů s fibrilací či flutterem síní a v průběhu sledovaného období též i mírně narostla. Podobný trend lze pozorovat i v případě ARNI a ICD u pacientů s HFrEF nebo statinů u pacientů s ischemickou etiologií CHSS.

Tabulka 2 udává úpravy dávkování základní farmakoterapie v ambulantní péči, na rozdíl od výše uvedených analýz však již byla realizována pouze u kohorty 2. Ke statisticky významné redukci dávkování došlo především u léčby furosemidem, a to zejména na vrub obecně nižší preskripce i výrazně méně častěji používané standardní dávky (40–80 mg). K signifikantnímu poklesu však došlo i v případě MRA, a to opět jak z hlediska obecně preskripce, tak i jejího proporcionálního snížení ve všech třech dávkovacích strategech. Podobně došlo k redukci dávkování i u statinů, kde (již tak dosti malá) preskripce nejvyšší dávky (80 mg atorvastatinu či jeho ekvivalent) klesla ve prospěch jen základní standardní dávky. K určitému a statisticky významnému nárůstu došlo u blokátorů RAAS.

Diskuse

Hlavním a očividným výsledkem naší analýzy je poznání, že k úpravě dávkování základní farmakoterapie CHSS (či sekundární prevence ICHS v případě pacientů s ischemickou etiologií CHSS) v ambulantní sféře po propuštění z hospitalizace v praxi příliš nedochází (viz **tabulku 2**). Můžeme samozřejmě pouze spekulovat, co je toho příčinou, zejména jestli použití nejvyššího dávkování léčiv s prokázaným přínosem pro pacienty brání v oněch indivi-

duálních případech nějaká objektivní okolnost (například v podobě intolerance léčiva ve vyšší dávce), zda se jedná spíše jen o nedůslednost ze strany lékaře či nonadherenci ze strany pacienta. V úvahu je nutno vzít i ekonomické aspekty, kde zejména existence jakéhosi (vlastně dosti neoficiálního) individuálního budgetu ambulantního lékaře z hlediska jím učiněné preskripce hraje bezpochyby mimořádně nešťastnou roli (ambulantní lékař je tak vlastně finančně trestán za to, že svou práci činí v souladu s aktuálními doporučeními). A nelze samozřejmě zcela vyloučit ani vliv určitého „mentálního nastavení“ našeho systému zdravotnictví, kde se poměrně nepřiměřeně respektuje doporučení tzv. vyššího pracoviště a není zde zásadnější snaha jednou doporučenou farmakoterapii již dále rozvíjet (což ale není pouze specifikum CHSS, podobný problém jsme pozorovali například i v sekundární prevenci po infarktu myokardu).⁵

Nedůslednost v preskripci základní farmakologie CHSS s prokázaným benefitem (GDMT) a její poddávkování však může mít dosti fatální dopad na osud těchto pacientů, což navíc kontrastuje s jejich očividně nepříznivou prognózou. Celkově z našeho úvodního souboru (kohorta 1) během sledování zemřelo více než 66 % pacientů, což odpovídalo ≈20% mortalitě v prvním roce po propuštění (či více než 55% mortalitě po pěti letech). V jiné naší analýze téhož souboru jsme rovněž zjistili, že prognóza pacientů byla signifikantně horší, pokud jim nebyl již při propuštění z hospitalizace doporučen blokátor RAAS, BB či statin;⁴ určitý vztah k mortalitě pacientů jsme našli i z hlediska doporučeného dávkování GDMT.³

Jak již bylo řečeno, příčinou nedůsledně vedené farmakoterapie je z největší části kombinace dvou jevů. Na straně jedné je to obvykle fakt, že ošetřující (či propouštějící) lékař příslušnou farmakoterapii pacientovi vůbec

nepředepíše či již nedojde k jejímu vytitrování na nejvyšší tolerovanou dávku. Na straně druhé je to nonadherence pacienta, který často léčbu buď zcela přestane brát, neužívá ji důsledně každý den či se brání navýšení dávky (protože se tzv. již cítí dobře, a k léčbě tudíž nevidí žádný důvod). Samozřejmě nelze pominout ani objektivní příčiny, kdy příslušnou farmakoterapii nelze použít z důvodů její intolerance. U pacientů s CHSS je asi nejčastějším tímto důvodem relativní hypotenze, která toto onemocnění mnohdy provází, a brání tak nasazení/vytitrování příslušné medikace, která má mnohdy významný hypotenzní efekt (v praxi se tento jev markantně projevuje například v případě sacubitril-valsartanu). Druhou velmi obvyklou příčinou nezhájení/poddávkování příslušné medikace bývají snížené renální funkce daného pacienta (což bývá velmi obvyklý problém u MRA). V našem souboru samozřejmě nemůžeme plně identifikovat, který z výše popsaných jevů stojí za suboptimální farmakoterapií u konkrétního pacienta, mnohé však lze přinejmenším odhadnout a identifikovat, jak by se situace mohla zlepšit.

Prvním a zcela očividným příkladem zatím nevyužitého potenciálu ke zlepšení prognózy pacientů s CHSS je preskripce inhibitorů SGLT2. Tato léková skupina představuje zřejmě největší „překvapení“ posledního desetiletí a v léčbě CHSS nyní máme důkazy jejího zásadního přínosu napříč celým spektrem této choroby (tj. u pacientů s redukovanou i zachovanou EF), a recentně dokonce i z hlediska srdečního selhání prakticky asymptomatických pacientů po infarktu myokardu).^{6,7} Konsenzus z roku 2023⁸ dokonce umístil preskripci inhibitorů SGLT2 jako úplně první krok v léčbě CHSS se zachovanou ejekční frakcí (HFrEF), neboť je fakt, že tato farmakologická třída má vlastně jako jediná jednoznačný důkaz svého přínosu v této skupině pacientů (u všech ostatních léčiv, byť se třeba běžně používají, mají důkazy nějaké výhody). V naší analýze jsme zjistili, že preskripce této lékové skupiny narostla u sledovaných pacientů ze zcela zanedbatelných 0,7 % při propuštění na asi 20 % v ambulantní péči. To je jistě příznivý vývoj a bezpochyby ho lze připsat na vrub faktu, že indikační kritéria této medikace jsou nyní u CHSS velmi benevolentní (na rozdíl od období před rokem 2021, kdy byly pacienti hospitalizováni). Určité otázky však může vyvolat fakt, že prakticky všichni pacienti, kteří užívali v ambulantní péči (kohortě 2) inhibitor SGLT2, měli zároveň diabetes; je tedy sporné, kdo (kardiolog nebo diabetolog?) jim tedy vlastně onu medikaci předepsal a s jakým primárním záměrem (CHSS nebo diabetes?). Co je však daleko důležitější, že preskripce pouze u 20 % pacientů je naprosto nedostatečná. Prakticky jedinou současnou indikační limitací je již poměrně těžká renální insuficience (eGFR méně než 25 ml/min/1,73 m²) a takovýchto pacientů jsme v našem souboru našli (při použití nejnižší hodnoty eGFR v době hospitalizace) jen méně než 6 %. Je tedy zcela realistické, že preskripce inhibitorů SGLT2 by mohla (ideálně měla) vzrůst až někde k 90–95 %. To by teoreticky mělo vést k asi 15% poklesu rizika úmrtí z kardiovaskulární příčiny či takřka 30% redukcí rizika rehospitalizace pro srdeční selhání.⁶ Takováto optimalizace léčby je velmi jednoduchá (dávkování je jednotné a tolerance léčby pacienty obvykle bezproblémová) a již není ani neakceptovatelně ekonomicky náročná (měsíční cena léčby inhibitorem SGLT2 je aktuálně již méně než 1 000 Kč).

U ostatních GDMT lze identifikovat nevyužitý potenciál z hlediska optimalizace léčby poněkud méně jednoznačně, a navíc efekt léčby je zde pravděpodobně vázán i na dávku. Jak již bylo řečeno, hlavní limitací u blokátorů RAAS (a sacubitril-valsartanu zvláště) bývají často relativně nízké hodnoty krevního tlaku pacientů s CHSS. Léčba blokátory RAAS byla v našem souboru při dimisi z hospitalizace doporučena u necelých 80 % a v ambulantní péči preskribována asi u 75 % pacientů (což není tak úplně špatný výsledek). Jen 2,2 % pacientů užívalo v ambulantní péči jiná antihypertenziva a zároveň nemělo předepsaný blokátor RAAS, tudíž lze soudit, že potenciál k obecnému navýšení preskripce této lékové skupiny zde již není vysoký a pravděpodobně naráží na problémy s tolerancí z hlediska krevního tlaku těchto pacientů. Poněkud jiná situace byla co do dávkování. Z našich výsledků je vidno, že určitá snaha o navýšení dávky v ambulantní péči probíhala, přesto vyšší (uptitrovanou) dávku blokátoru RAAS mělo jen ≈29 % pacientů. Zároveň jsme však našli dalších asi 8 % pacientů, kteří sice neužívali nejvyšší dávku blokátoru RAAS, ale zároveň užívali jiné antihypertenzivum (tudíž prostor ke zlepšení zde jistě ještě zůstává). Podobné zdánlivě drobné optimalizace medikace mohou působit z hlediska významu pro konkrétního pacienta jako marginální, nicméně na větších souborech (tudíž i z pohledu globálního kardiovaskulárního zdraví) lze přínos již prokázat. Například metaanalýza z roku 2017 s více než 9 100 zahrnutými subjekty prokázala, že léčba vysokou dávkou blokátorů RAAS byla provázena asi o 6 % nižší celkovou mortalitou než léčba dávkou nízkou.⁹ Zvláštní pozornost jsme věnovali skupině ARNI. Její preskripce v celém souboru byla při propuštění z hospitalizace pochopitelně velmi nízká, neboť tato léková skupina se objevila až v poslední třetině sledovaného období a byla zde dlouho i preskripční omezení. Přesto i na konci roku 2022, kdy by již měl být příslušný přípravek (sacubitril-valsartan) široce znám a prakticky plně dostupný podobnému typu pacientů, činila jeho preskripce v podskupině HFrEF jen 23 %. Ve studii PARADIGM-HF u pacientů se sníženou EF snižovala léčba ARNI oproti konvenční terapii RAAS riziko úmrtí asi o 16 %; pozorována byla i významná redukce hospitalizací pro kardiální dekompenzaci (o 21 %).¹⁰ Samozřejmě nelze předpokládat, že by každý pacient s HFrEF mohl v souladu s touto studií užívat sacubitril-valsartan, neboť zde opět u řady z nich narazíme na limity dané jejich krevním tlakem. Přesto jsme však v našem souboru (kohortě 2) identifikovali asi 43 % nemocných, kteří brali buď standardní/vysokou dávku blokátoru RAAS, či jiné antihypertenzivum. Lze tedy důvodně předpokládat, že dosti velká část těchto pacientů by pravděpodobně léčbu ARNI tolerovala alespoň v základní dávce, pokud by jim byla předepsána; teoretický potenciál preskripce ARNI u HFrEF se tedy pohybuje někde mezi 50–65 % pacientů (tj. takřka třikrát výše, než je tomu nyní).

Léčba BB má u nás tradičně silné postavení i v obou analyzovaných souborech pacientů (kohorta 1 a 2) byla jejich preskripce poměrně příznivá (≈78 %, resp. 80 %). Preskripce BB tak zdánlivě byla v obou našich souborech dokonce o něco lepší než v poměrně rozsáhlém registru Evropské kardiologické společnosti (ESC) asi 12 400 pacientů s CHSS z 211 evropských center, kde činila asi 72 %.¹¹

Přetrvávajícím problémem je však občasná volba konkrétního BB, který nemá důkaz (a tudíž ani registrovanou indikaci) u CHSS. To může mít negativní dopad pro pacienty, neboť bylo prokázáno, že řada typů BB není pro léčbu CHSS vhodná (zejména ty s nízkou kardioselektivitou a tzv. vnitřní sympatomimetickou aktivitou v léčbě CHSS vysloveně selhaly).^{12,13} Je třeba konstatovat, že zatímco při propuštění z hospitalizace bylo BB „bez důkazu“ předepsáno asi 16 %, při ambulantní kontrole to bylo již jen 6 % (tudíž je zde jednoznačný ústup tohoto jevu). Nadále trvá, že zdaleka nejčastějším předepisovaným BB „bez důkazu“ je metoprolol-tartarát. Ten nejen, že postrádá indikaci u CHSS, ale dokonce ve studii COMET prokázal asi o 17 % vyšší riziko mortality než carvedilol.¹⁴ V praxi není jakýkoliv důvod předepisovat metoprolol-tartarát, když máme k dispozici metoprolol-sukcinát (tj. BB s důkazem), a jedná se tedy o velmi jednoduchou úpravu farmakoterapie CHSS s potenciálním prognostickým přínosem. Co se týče dávkování, tak nejvyšší upltitrovanou dávku BB obdrželo jen poměrně málo pacientů (necelých 13 %) a při srovnání s léčbou doporučenou při dimisi k žádnému statisticky významnému posunu v dávkování nedošlo. Nemáme bohužel k dispozici žádnou informaci o tom, v jakém rozmezí se pohybovaly tepové frekvence (TF) pacientů v jednotlivých skupinách dávkování BB, tudíž nemůžeme ani posoudit, nakolik je tedy zvolená individuální dávka adekvátní. To může být poměrně klíčová otázka z hlediska prognózy léčených pacientů s CHSS, neboť bylo prokázáno, že je nutná titrace dávky BB tak, aby se TF pohybovala ideálně kolem 60/min. Jinak řečeno, maximálního potenciálu léčby BB dosáhneme až při náležité kontrole TF.¹⁵ Pro úplnost nutno zmínit absenci nesporného důkazu přínosu BB u HFpEF, což ale v praxi není příliš bráno v potaz (více než třetina ambulantních pacientů s HFpEF měla BB předepsané). Je fakt, že jednoznačně designovanou studii s BB u HFpEF k dispozici nemáme (což bude dáno především asi tím, že v době, kdy obecně studie s BB u CHSS vznikaly, nebyl ještě konsenzus v tom, jak diagnostiku HFpEF definovat), četné a dosti rozsáhlé metaanalýzy u pacientů s HFrEF signifikantní redukci celkové mortality spojenou s léčbou BB prokázaly.¹⁶

Komplikovaně lze posoudit eventuální nevyužitý potenciál MRA. V zásadě je tato skupina stále spíše preferována u pacientů s HFrEF (kde ji užívalo 50,2 %, oproti 33,8 % u HFpEF), jakkoliv důkazy naznačují její přínos přinejmenším i u pacientů s EF ve středním pásmu.¹⁷ Její preskripci však bezpochyby limitují důvodné bezpečnostní obavy, především z hlediska možné hyperkalemie. Ta se sice v intervenčních studiích s MRA^{18,19} u CHSS vyskytla jen poměrně málo (2,5–5,5%), v praxi se ale jeví daleko větším problémem. Takto byl například záhy po publikaci výše zmíněných studií s MRA u CHSS pozorován takřka pětinasobný vzestup případů hyperkalemie²⁰ (a i klinická zkušenost autorů je v tomto směru dosti podobná). Asi 43 % pacientů neužívajících MRA vykazovalo v našem souboru přinejmenším mírnou až středně těžkou renální insuficienci (grade 3, tj. eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²), kde je opatrnost s touto léčbou jistě namístě, zatímco 15 % bylo dokonce v pásmu eGFR < 30 ml/min/1,73 m², kde jsou MRA již vysloveně rizikové. Naproti tomu zase asi 4 % pacientů neužívajících MRA mělo naopak paradoxně předepsanou substituci kalium (tudíž MRA by u nich byly jistě

na zvážení). I z hlediska dávkování je z našich výsledků vidno, že ochota předepisovat vyšší dávky této léčby je minimální a v průběhu sledování ještě naopak významně klesala. Jako řešení tohoto problému bylo například navrhováno spolupodávání vazačů kalium (např. patiromer,²¹ který k nám zrovna ale prakticky nepronikl). V zásadnější přelom lze ale doufat především s nástupem novější generace MRA s nízkým rizikem hyperkalemie (finerenon nebo balcirenon).²² V letošním roce (2024) by například měly snad být k dispozici výsledky studie FINEARTS s finerenonem u HFpEF, které by mohly teoreticky přinést průlom tohoto bezpečnostního problému.

Značně opomíjenou léčbu u pacientů s CHSS představují statiny. Ty sice nemají být v této situaci podávány paušálně (např. studie CORONA and GISSI-HF žádný signifikantní přínos této léčby u CHSS neprokázaly),^{23,24} nicméně v případě konkomitantní ICHS (stav po infarktu či koronární revaskularizaci) zůstávají naopak mandatorní, a navíc v té nejvyšší tolerované dávce; takových pacientů bylo v našem ambulantním souboru (kohorta 2) více než 51 %. V této podskupině ale celých 37 % pacientů léčbu vůbec neužívalo a jen asi 17 % bylo upltitrováno na nejvyšší dávku. Paradoxně užívané dávkování se v ambulantní péči po propuštění z hospitalizace dokonce ještě i zhoršilo. Přitom z rozsáhlé evidence v podobě intervenčních studií vyplývá, že u pacientů s chronickou ICHS (tudíž i u CHSS postischemické etiologie) byla léčba statinem spojena nejen s významně nižším rizikem úmrtí, ale zároveň i incidence srdečního selhání.^{25,26} I přímo na tomto našem souboru (kohortě 1) byla léčba statinem, doporučená v době propuštění, spojena s asi 17% redukcí rizika pětileté celkové mortality (a to po plné adjustaci).⁴ Náležitá optimalizace léčby statinem u pacientů s postischemickým CHSS představuje tedy další velmi jednoduché a přitom zřejmě účinné opatření, jak celkovou prognózu těchto pacientů zlepšit. Poměrně klíčovou proměnnou efektivitu léčby GDMT je také důslednost, s jakou pacienti předepsanou medikací užívají (tj. adherence k léčbě). Například retrospektivní analýza u více než 15 000 pacientů po infarktu myokardu prokázala, že pokles adherence k léčbě blokátorem RAAS (definovaný jako méně než 80 % užitých dávek)²⁷ vedl ke zvýšení rizika úmrtí asi o 74 %, zatímco u BB to činilo asi 50 %. Ekvivalentní důkazy máme i pro pacienty s CHSS.²⁸ Z našich dat samozřejmě nejsme schopni skutečnou adherenci pacientů k předepsané medikaci ani odhadnout. Lze ale takto ilustrovat, že i zdánlivě marginální okolnost průběhu farmakoterapie (pacient „jen“ zapomene užít v průměru každý pátý den své léky) může mít poměrně závažné důsledky na celkovou prognózu těchto pacientů, a že se tedy i důslednost v preskripci GDMT jistě vyplácí. Zatím ani žádný z hodnocených pacientů s HFrEF nebyl léčen vericiguatem, což dobře dokumentuje zpoždění, které nastává mezi vydáním formálního doporučení nějaké léčby a jeho implementací (tento příspěvek je k dispozici jistě už druhým rokem).

Pro úplnost je třeba konstatovat i některá příznivá fakta. Například asi 74 % pacientů s anamnézou fibrilace síní nebo flutteru (permanentní či paroxysmální) v našem souboru v době ambulantního screeningu farmakoterapie užívalo antikoagulační léčbu, což by bylo nemyslitelné v dobách před nástupem přímých perorálních antikoagulantů (která mimochodem tvořila více než 70 % této pre-

skripce). Více než 88 % pacientů s identifikovanou postischemickou etiologií mělo provedenou koronarografii, tudíž u nich byla přinejmenším zvažena možnost revaskularizačního výkonu. Rovněž podíl implantovaných ICD je u pacientů s HFrEF také poměrně příznivý (když vezmeme v úvahu ekonomickou náročnost této léčby i její kapacitní možnosti) a až překvapivě dobře z toho hlediska obstáváme i při mezinárodním srovnání.²⁹ V naší předchozí analýze kohorty 1 se rovněž přítomnost ICD ukázala jako zdaleka nejsilnější nezávislý protektivní faktor z hlediska přežívání.⁴ V kohortě 2 rovněž klesla preskripce furosemidu (především na vrub snížení proporce standardní dávky), což asi odráží relativní stabilizaci pacientů po propuštění z hospitalizace.

Limitace studie

Analýzovaný soubor představuje skupinu pacientů s natolik závažným (pokročilým) CHSS, že si jejich stav vyžádal hospitalizaci pro kardiální dekompenzaci. Je tedy jasné, že se jedná o velmi rizikovou skupinu, což nakonec ilustruje již sám fakt, kolik pacientů zemřelo mezi propuštěním a screeningem ambulantní medikace na konci roku 2022. Relativní „křehkost“ takto definované kohorty pacientů však může vést k tomu, že mnohá léčba u nich již nepřipadá v úvahu z důvodu její špatné tolerance. Lze tedy spekulovat, že v souboru pacientů s CHSS vybraných čistě z ambulantní sféry by úroveň jejich farmakoterapie mohla být příznivější (jakkoliv si v tomto směru nelze asi zase činit příliš velké iluze). Screening ambulantní medikace pacientů na konci roku 2022 (kohorta 2) také nezahrnoval žádnou formu fyzické kontroly pacientů či zjišťování dalších ukazatelů. Některé zdravotní okolnosti, které jsme brali pro tuto analýzu v úvahu (tj. například zařazení do kategorie EF, přítomnost ICHS nebo fibrilace síní, hypertenze nebo diabetu...), tedy vesměs pocházejí z doby hospitalizace, a mohly se tudíž v průběhu období do screeningu na konci roku 2022 dále vyvinout.

Závěry

Celkem s jistotou lze asi konstatovat, že současná úroveň preskripce základní farmakoterapie u pacientů CHSS v sobě ještě ukrývá mnohý nevyužitý potenciál. Velmi snadně jsou jednoduchá a prakticky paušální opatření typu preskripce inhibitorů SGLT2, statinů v případě ischemické etiologie CHSS, eventuálně ARNI u HFrEF (pokud to stav pacientů umožní). S léčbou není obecně příliš pracováno ani po propuštění, a to jak z pohledu doplnění preskripce o skutečně všechna doporučená GDMT, tak i z hlediska optimalizace jejich dávkování. Určitá cesta k řešení je jednak v co možná nejvyšší míře příslušnou léčbu zahájit již během hospitalizace a ve stejnou dobu co možná nejlépe i vytitrovat její dávkování. Zlepšení by jistě přinesla i vyšší centralizace podobného typu pacientů v ambulancích pro srdeční selhání. Především je si ale třeba uvědomit, že náležitě vedená chronická farmakoterapie představuje nejlepší (a vlastně takřka jedinou) šanci na prodloužení života těchto extrémně rizikových pacientů a jejich udržení v alespoň přijatelné kvalitě života. Naopak jakákoliv

nedůslednost (a to jak ze strany ošetřujícího lékaře, tak i vlastního pacienta) může mít pro jejich individuální prognózu potenciálně fatální následky. Velkou nadějí rovněž představuje další inovativní farmakoterapie, která do praxe teprve vstupuje či je zatím ještě ve vývoji.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

Financování

Předkládaná analýza byla realizována za grantové podpory fondu Specifického výzkumu Univerzity Karlovy (grant SVV 2020-2022, č. 260 537) a výzkumného fondu Univerzity Karlovy COOPERATIO.

Kromě toho bychom chtěli poděkovat příslušným pracovníkům Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) a jmenovitě paní Janě Hlaváčové za laskavé stanovení vitálního statusu našich pacientů, bez čehož by tato analýza nebyla možná.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Všechny studijní procedury byly prováděny v souladu s principy správné klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1984 a pozdějších dodatků. Studijní protokol byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Plzeň. Se všemi získanými daty bylo nakládáno v souladu se zákonem na ochranu osobních údajů a směrnicí GDPR Evropské komise a zpracována byla v anonymizované podobě, neumožňující identifikaci jednotlivce. Všichni pacienti podepsali v úvodu hospitalizace informovaný souhlas.

Literatura

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352–380.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
3. Krynský T, Mayer O Jr., Bruthans J, et al. Dosing of basic pharmacotherapy and its effect on the prognosis of patients hospitalized for heart failure. *Vnitř Lék* 2023;69:109–118.
4. Mayer O, Bruthans J, Bilkova S, et al. The prognosis and therapeutic management of patients hospitalized for heart failure in 2010–2020. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2022;166:312–321.
5. Vorlickova P, Mayer O, Bruthans J, et al. The changes in achievement of target LDL-cholesterol levels between 2006 and 2017 in Czech patients with chronic coronary heart disease. *Cor Vasa* 2019;61:20–27.
6. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022;28:1956–1964.
7. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid* 2024;3:EVIDo2300286.
8. Kittleson MM, Panjra GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1835–1878.

9. Khan MS, Fonarow GC, Ahmed A, et al. Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003956.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
11. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
12. Bavishi C, Chatterjee S, Athar S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2015;20:193–201.
13. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f55.
14. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
15. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24:552–559.
16. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:407–415.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;131:34–42.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
19. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
20. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543–551.
21. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1540–1550.
22. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–484.
23. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289–297.
24. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
25. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914–921.
26. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
27. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:772–779.
28. Chen X, Kang Y, Dahlström U, Fu M. Impact of adherence to guideline-directed therapy on risk of death in HF patients across an ejection fraction spectrum. *ESC Heart Fail* 2023;10:3656–3666.
29. Stella BM, Alessandro Z. ICD Implantation Practice Within Europe: How To Explain The Differences Beyond Economy? *J Atr Fibrillation* 2015;8:1262.



YLPIO[®]

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

Investigation of Heart Rate Variability and Ventricular Repolarization Indexes in Brucella Patients with Palpitations

Okan Tanrıverdi^a, Lutfu Askin^b, Husna Sengul Askin^c, Serdar Turkmen^d^a Department of Cardiology, Siirt Education and Research Hospital, Siirt, Turkey^b Department of Cardiology, Gaziantep Islamic Science and Technology University, Gaziantep, Turkey^c Department of Infectious Diseases, Ersin Arslan Education and Research Hospital, Gaziantep, Turkey^d Department of Cardiology, Adiyaman University, Adiyaman, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18. 1. 2024

Accepted: 23. 2. 2024

Available online: 15. 8. 2024

Klíčová slova:

Brucelóza

Interval Tp-e

Poměr Tp-e/QT

Spektrální výkon ve

vysokofrekvenční oblasti /

spektrální výkon v nízkofrekvenční

oblasti

Variabilita srdeční frekvence

SOUHRN

Kontext: Celosvětově se vyskytující zoonotická onemocnění jako brucelóza zvyšují mortalitu na onemocnění srdce i výskyt maligních arytmií. Variabilita srdeční frekvence (heart rate variability, HRV) se měří neinvazivně se spolehlivým výsledkem. Nižší hodnoty HRV ukazují na autonomní dysfunkci. K detekci komorových arytmií se používají poměry intervalu Tp-e/QT (QT) a korigovaného QT (QTc).

Cíl: U pacientů s brucelózou jsme zkoumali vztah mezi autonomní dysfunkcí a repolarizací komor (ventricular repolarization, VR). Hodnocení se provádělo neinvazivně měřením parametrů HRV a VR.

Metody: Do studie bylo zařazeno 100 pacientů s brucelózou; jejich průměrný věk byl $39,2 \pm 1,1$ roku. Kontrolní skupinu srovnatelného věku a poměru obou pohlaví tvořilo 100 zdravých dobrovolníků průměrného věku 44,3 roku. Vypočítávali a zaznamenávali jsme hodnoty Tp-e, QT a QTc i poměr Tp-e/QTc stejně jako hodnoty HRV.

Výsledky: Pacienti s brucelózou měli značně vyšší hodnoty QT_{max} , $QT_{max'}$, QT_{min} a $QT_{min'}$ než kontroly. Poměry rozptýlu hodnot Tp-e, cTp-e, Tp-e/QTc a Tp-e byly statisticky významně vyšší u pacientů s brucelózou než u kontrolních jedinců ($80,2 \pm 4,4$ a $73,8 \pm 5,4$; $p < 0,001$, resp. $87,5 \pm 6,2$ a $82,6 \pm 7,8$; $p = 0,001$, $0,20 \pm 0,01$ a $0,21 \pm 0,01$; $p = 0,004$ a $29,4 \pm 11,9$ a $21,7 \pm 10,2$). U pacientů s brucelózou byly nalezeny vyšší poměry LF/HF během dne a během noci ($p < 0,001$). Poměry LF/HF během dne a během noci příznivě korelovaly s hodnotami Tpe_cQT ($r = 0,700$; $p < 0,001$, resp. $r = 0,746$; $p < 0,001$).

Závěry: Při elektrokardiografickém vyšetření měli pacienti s brucelózou delší intervaly Tp-e a vyšší poměry QT i QTc. U pacientů s brucelózou byly zjištěny jisté známky zvýšené HRV včetně poměru LF/HF. Byla prokázána příznivá korelace hodnot LF/HF a Tp-e/QTc. Brucelóza může působit subklinické postižení srdce a autonomní dysfunkci. Tito pacienti vyžadují důslednější screening komorových arytmií.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: Global zoonotic diseases like brucellosis increase cardiac mortality and malignant arrhythmias. Heart rate variability (HRV) measures heart rate non-invasively and reliably. Lower HRV suggests autonomic dysfunction. The Tp-e/QT interval (QT) and corrected QT (QTc) ratios are used to detect ventricular arrhythmogenesis.

Objective: In brucellosis, we examined the relationship between autonomic dysfunction and ventricular repolarization (VR). This was done noninvasively by assessing HRV and VR parameters.

Methods: One hundred patients with brucellosis had a mean age of 39.2 ± 1.1 years. One hundred healthy volunteers with a mean age of 44.3 years made up the control group, which was age and sex matched. We calculated and recorded Tp-e, QT, QTc, and Tp-e/QTc, as well as HRV values.

Results: Brucellosis patients had considerably greater QT_{max} , $QT_{max'}$, QT_{min} , and $QT_{min'}$ than controls. Tp-e, cTp-e, Tp-e/QTc, and Tp-e dispersion ratios were significantly greater in brucellosis patients compared to the control group (80.2 ± 4.4 and 73.8 ± 5.4 , $p < 0.001$; 87.5 ± 6.2 and 82.6 ± 7.8 , $p = 0.001$; 0.20 ± 0.01 and 0.21 ± 0.01 , $p = 0.004$; 29.4 ± 11.9 and 21.7 ± 10.2 . Patients with brucellosis had greater LF/HF ratios during daylight and overnight ($p < 0.001$). Daytime and nighttime LF/HF ratios were favourably linked with Tpe_cQT ($r = 0.700$, $p < 0.001$, and $r = 0.746$, $p < 0.001$, respectively).

Conclusions: On electrocardiography, brucellosis patients had longer Tp-e intervals, QT ratios, and QTc ratios. Brucellosis patients had increased HRV traits, including the LF/HF ratio. LF/HF and Tp-e/QTc correlated favourably. Brucellosis may cause subclinical cardiac engagement and autonomic dysfunction. These patients need more ventricular arrhythmia screening.

Keywords:

Brucellosis

Heart rate variability

High frequency power/low

frequency power

Tp-e interval

Tp-e/QT ratio

Address: Okan Tanrıverdi, MD, Siirt Education and Research Hospital, 56000 – Siirt, Turkey, e-mail: tanrıverdiokan02@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.016

Introduction

Brucellosis, a systemic disease, is recognised as the prevailing zoonotic ailment globally. It can be transmitted to people by various means, including contact with body fluids, urine, or the consumption of raw foetal tissues from infected livestock such as sheep, goats, cattle, and pigs.¹ Zoonotic illnesses have emerged as a significant concern, leading to substantial economic losses and public health challenges in emerging nations, including our own.² Cardiac involvement manifests as endocarditis, myocarditis, or pericarditis. The occurrence of isolated cardiac or pericardial involvement is infrequent. Myocardial injury might arise from the organism itself, an excessive production of immunocomplexes, or inflammatory cytokines.³

If the myocardium is affected, it could lead to the development of harmful atrial or ventricular arrhythmias (VA) in the heart's conduction system, which could end fatally.^{4,5} The presence of pathological alterations in the myocardium of the atria and ventricles in individuals with brucellosis can lead to the development of arrhythmias affecting either the atria or ventricles.^{6,7} Consequently, individuals with atrial and VA may have cardiovascular instability due to potential inadequacies in their medical therapy.

The QT interval (QT), corrected QT interval (QTc), QT dispersion (QTd), and transmural dispersion of repolarization (TDR) can be used to assess cardiac repolarization.^{8,9} The ECG Tp-to-E interval, which measures the time between the peak and tip of the T wave, is typically used to measure T-wave dispersion.⁹ However, several studies have used the Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios as potential electrocardiographic indicators of ventricular arrhythmogenesis.¹⁰

The measurement of autonomic nervous system (ANS) activity is often conducted using a battery of tests assessing cardiovascular autonomic function. Heart rate variability (HRV) is a readily accessible, non-invasive, and dependable metric that assesses the neural control of heart rate. A potential indicator of autonomic dysfunction may

be the presence of reduced HRV. HRV has been proven to be connected with higher cardiovascular disease mortality and morbidity. This association has been widely acknowledged to be particularly linked to a higher incidence of sudden cardiac mortality and arrhythmia.¹¹

The objective of this study was to examine the prompt identification of cardiac autonomic dysfunction and the correlation between autonomic dysfunction and the possibility of malignant arrhythmias in individuals diagnosed with brucellosis. In this study, we investigated the potential of HRV and ventricular repolarization (VR) parameters as a noninvasive approach for assessing brucellosis patients.

Methods

Study design

The study was a case control study. This study was performed in compliance with the Declaration of Helsinki.

Study population

This study was conducted with a total population of 100 patients who were diagnosed with brucellosis between January 2019 and January 2020 and met our study criteria. For the control group, 100 gender- and age-matched healthy volunteers were randomly selected. The study protocol was approved by the local ethics committee. An informed written consent form was requested from each patient. Brucellosis was diagnosed with bacterial growth in blood and/or tissue cultures or no growth but a Wright and/or Coombs Wright test titer of 1/160 or higher. Patients with a diagnosis of brucellosis and palpitations in the Infectious Diseases outpatient clinic and ward were consulted in the cardiology clinic.

A comprehensive assessment was conducted in the cardiology outpatient clinic, encompassing physical measurements such as weight, height, body surface area, blood pressure, and peak heart rate. Additionally, electrocardiographic and echocardiographic examinations were

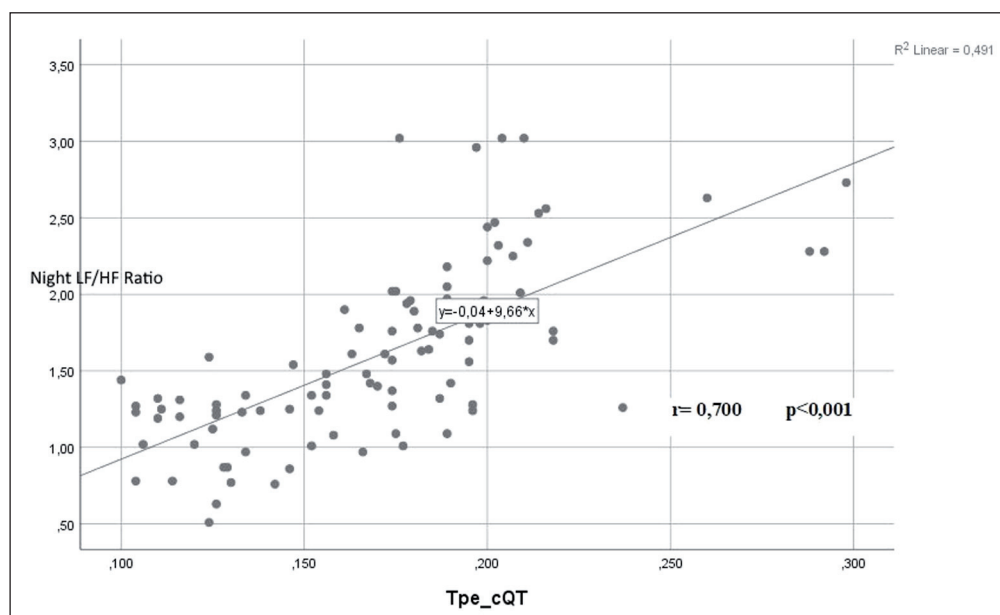


Fig. 1 –The correlation between nighttime LF/HF ratio and Tpe_cQT.

carried out. Standard investigations were prescribed, and a 24-hour Holter monitor was sought for the purpose of monitoring the patient's cardiac rhythm. Exclusions were made for those with diabetes, hypertension, arrhythmia, hyperthyroidism, chronic renal failure, migraine, epilepsy, or any infectious condition other than brucella, as well as those using QT-prolonging drugs or drugs that may impact the autonomic nervous system (Fig. 1).

Ambulatory ECG

The acquisition of all full-day Holter recordings was conducted using a two-channel bipolar recorder. All patients exhibited nearly identical daily routine activities. A 24-hour continuous recording of ambulatory ECG was conducted using the DR-512 VX3 ECG recording system (Century series Holter analysis system; Biomedical Systems, Maryland Heights, MO, USA). The electrodes were strategically placed in order to get leads CM2 and CM5. In the context of the given temporal framework, the period from 08:00 to 24:00 was conventionally classified as daytime, while the period from 00:00 to 08:00 was typically classified as nighttime. The analysis of all recordings was conducted by a cardiologist with extensive expertise in the field.

Analysis of HRV

The evaluation of autonomic function in all patients was conducted by analysing the power spectrum analysis of RR interval variability. The ECG data underwent digitization, wherein they were converted into a digital format and afterwards saved on a hard disc. The digitization process involved sampling the signals at a rate of 500 Hz and utilising 12 bits of precision. The concurrent recording of the respiratory signal with the ECG traces was conducted in order to capture any variations in breathing frequency and depth.¹²

Time domain indices

The HRV indices that were assessed include: The standard deviation of the time interval between successive normal QRS complexes, also known as the NN interval, is referred to as SDNN. The SDANN refers to the standard deviation of the mean NN interval derived from five-minute recordings collected across a 24-hour duration. The SDNN index refers to the average value of the standard deviation of the 24-hour NN interval derived from a five-minute recording. rMSSD refers to the calculation of the arithmetic mean of the square root of the difference between consecutive NN intervals. This particular indicator typically signifies vagal modulation. The metrics of rMSSD and PNN50 offer insights into the transient characteristics of HRV and serve as indicators of rapid fluctuations in heart rate. The SDNN, SDANN, and SDNN indices exhibit diurnal interactions, but the impact of heart rate respiration on short-term variations is limited.¹³ The variable NN50 represents the count of intervals in which the duration between consecutive NN intervals exceeds 50 milliseconds (ms). pNN50 refers to the proportion of NN50 events in relation to the overall count of NN intervals. The HRV triangle index is a metric derived from the transformation of NN interval data into a geometric shape.

Frequency-domain indices

The utilisation of power spectral density analysis enables the decomposition of the HRV signal into distinct spectrum components and their respective intensities. The spectrum analysis of short-term or long-term 24-hour HRV recordings typically spans a duration of 2 to 5 minutes. This approach involves the segregation of the heart rate data based on its frequency and intensity. Information regarding various changes in heart rate can be acquired by utilising periodic fluctuations of the heart rate at different frequencies.¹⁴

The power spectral density analysis encompasses the measurement of four frequencies ranging from 0 to 0.5 Hz. The aforementioned components are classified as ultra-low frequency (ULF), very low frequency (VLF), low frequency (LF), and high frequency (HF). The utilisation of LF, HF, and their corresponding ratios (LF/HF) is prevalent within these specific frequency bands. There exists a perspective that posits frequency analysis as the primary determinant of parasympathetic nervous system function. The LF/HF ratio exhibits variability in response to fluctuations in LF and HF; however, the majority of research findings indicate that an elevation in the LF/HF ratio signifies a prevailing influence of sympathetic nervous system activity. The correlation between VLF and ULF components and physiological processes remains uncertain.¹⁴

Electrocardiographic and echocardiographic assessments

Philips affinity 50 ultrasound imaging equipment with an S4-2 transducer was utilised for echocardiograms. The subject was in the left lateral decubitus for the parasternal long and short axes and apical 4 and 2 space pictures. Left atrial, left ventricular end-systolic, and end-diastolic diameters were determined using two-dimensional imaging. Simpson's method computed ejection %. For PW Doppler apical four-chamber view, the sample volume was at the mitral valve leaflet apex. The maximum early and late diastolic peak transmitral flow velocity (E and A) in cm/s were observed at this site. A/E ratio calculated. E-wave deceleration was ms. Mitral lateral annulus peak early, late, and systolic wave velocities were determined using tissue Doppler in apical four-cavity imaging. The Doppler measured myocardial isovolumetric relaxation time (IVRT), contraction time, and ejection time in ms. E/Em was computed.

Tokyo, Japan's Nihon Kohden ECG recorder has 50 mm/s paper speed and 10 mm/mV voltage sensitivity. Two blinded cardiologists measured the maximum and minimum QT and Tp-e intervals. We used callipers to measure QT and Tp to reduce mistakes. Patients with U-waves on their ECGs were excluded. The time from QRS complex onset to the T wave end was used to measure the QT interval. For heart rate fluctuations, Bazett's formula was used to alter the QT interval: $QT_c = QT / \sqrt{(R-R \text{ interval})}$. QT-max and QT-min were the longest and smallest observed periods of QT waves in any lead, respectively. The difference between the longest and shortest QTc intervals was used to calculate the adjusted QTd. Tp-Te is the time between the T-wave peak and termination. Precordial leads were measured at TP-e. Recorded values were used to calculate Tp-e/QT and QTc ratios.

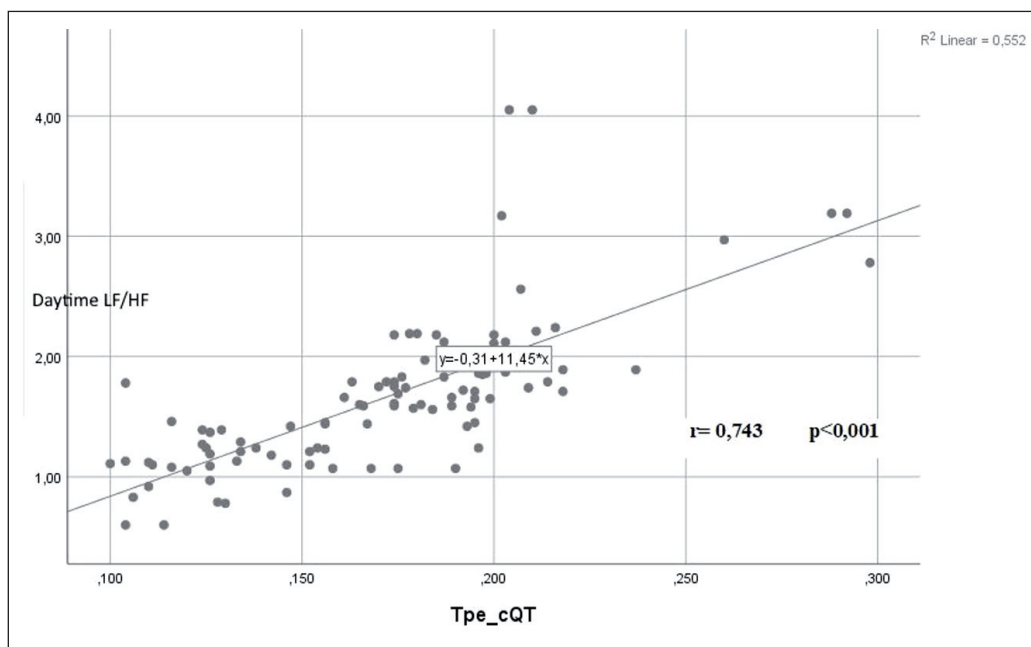


Fig. 2 – The correlation between daytime LF/HF ratio and Tpe_cQT.

Statistical analysis

The statistical analysis was done using SPSS 21 for Windows, created in Chicago, IL, USA. Our study examined statistical analyses with 95% confidence. Categorical variables were analyzed using the Chi-square test and continuous variables with and without normal distribution were analyzed using the Student's T and Mann-Whitney tests, respectively. Correlations between Tpe_cQT, daytime, and nighttime LF/HF ratios were assessed with Pearson's and Spearman's correlation coefficients. The significance level adopted in the statistical analysis was 5%.

Results

The study included 100 brucellosis patients and 100 healthy controls. The proportion of male individuals in the brucellosis patient group was found to be 56%, whereas in the control group, this proportion was seen to be 46%. Upon demographic evaluation of the groups, it was seen that the data exhibited similarity in all aspects except for age. The control group had a statistically significant greater mean age compared to the mild brucellosis group. The biochemical and hemogram parameters exhibited similarities between the groups. Compared to other groups, the control group had a statistically significant increase in systolic blood pressure (SBP). There was no discernible distinction seen among the groups with regards to echocardiographic characteristics, as indicated in Table 1.

The groups' electrocardiographic parameters are in Table 2. The brucellosis group had significantly higher QT_{max} , $QT_{c_{max}}$, QT_{min} , and $QT_{c_{min}}$ than the control group. Brucellosis patients had significantly higher Tp-e, cTp-e, Tp-e/QTc, and Tp-e dispersion ratios compared to the control group (80.2 ± 4.4 and 73.8 ± 5.4 , $p < 0.001$; 87.5 ± 6.2 and 82.6 ± 7.8 , $p = 0.001$; 0.20 ± 0.01 and 0.21 ± 0.01 , $p = 0.004$; 29.4 ± 11.9 , and 21.7 ± 10.2 , $p < 0.001$, as shown in Table 2). QTd was not significantly different across groups ($p >$

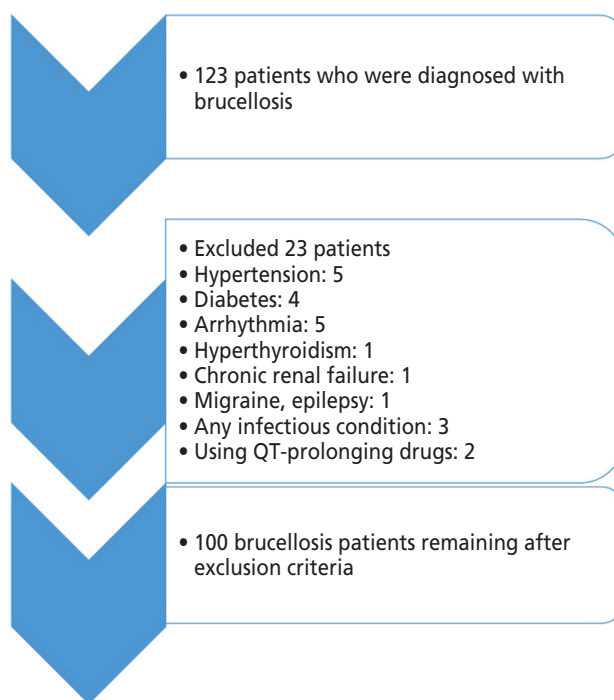


Fig. 3 – Central illustration: investigation of heart rate variability and ventricular repolarization indexes in brucella patients with palpitations.

0.05). The kappa score's interobserver reliability was 86% with a 95% CI, indicating high agreement.

Intergroup HRV temporal values were not significantly different ($p > 0.05$). Table 3 shows that the LF/HF ratios in the brucellosis group were considerably higher during both daylight and evening ($p < 0.001$). Both daytime and nighttime LF/HF ratios were positively correlated with Tpe_cQT ($r = 0.700$, $p < 0.001$ and $r = 0.746$, $p < 0.001$, respectively), as shown in Figures 2 and 3.

Table 1 – Baseline clinical and laboratory characteristics of the study population

	Brucellosis (n = 100)	Control (n = 100)	p-value
Age, years	39.2±1.1	44.3±1.0	0.025
Gender, male, n (%)	56 (56)	46 (46)	0.064
BMI (kg/m ²)	26.3±3.6	27.6±5.1	0.156
SDB (mmHg)	113.9±8.7	119.3±13.8	0.020
DBP (mmHg)	71.6±7.8	73.0±9.4	0.402
HR (beats/min)	73.9± 1.0	72.5±1.0	0.465
Glucose (mg/dL)	99.5±11.7	105.1±29.4	0.102
BUN (mg/dL)	12.2±2.8	13.4±3.0	0.633
Creatine (mg/dL)	0.83±0.13	0.83±0.15	0.859
T. arm (mg/dl)	192.7±34.0	191.5±34.7	0.240
TG (mg/dl)	143.0±11.5	160.0±10.8	0.855
HDL (mg/dl)	49.5±10.4	47.1±10.7	0.254
LDL (mg/dl)	112.7±31.9	110.8±30.4	0.761
BKS (10 ³ × µL)	7.0±1.5	6.8±2.1	0.486
Hemoglobin (g/dL)	14.6±1.6	14.2±1.6	0.254
Platelets (× 103/µL)	266.5±40.7	254.4±55.8	0.219
CRP (mg/L)	6.2±1.6	4.2±1.2	0.365
Sedimentation (mm/h)	13.3±6.5	12.8±8.9	0.756
Echocardiography (2D)			
LVEF (%)	61.2±2.9	62.0±2.7	0.140
SVEDC (mm)	46.5±2.8	46.6±3.4	0.875
SVESC (mm)	27.5±2.3	27.7±2.7	0.671
IVS (mm)	1.1±0.2	1.1±0.4	0.936
PDC (mm)	0.8±0.1	0.8±0.2	0.837
HAIR (mm)	3.4±0.2	3.4±0.3	0.932
PABP (mmHg)	24.9±2.3	24.6±2.9	0.232
E/A	1.2±0.2	1.1±0.1	0.104
DZ	193.5±32.9	202.1±22.4	0.132
IVRT	72.6±11.3	75.1±11.3	0.260
IVCT	51.1±11.2	49.8±11.8	0.845
ET	286.8±33.6	281.8±35.0	0.463
E/Em	5.8±1.1	6.0±1.0	0.324

BMI – body mass index; BUN – blood urea nitrogen; CRP – C-reactive protein; DBP – diastolic blood pressure; DZ – deseleration time; ET – ejection time; HDL – high density lipoprotein; IVCT – interventricular contraction time; IVRT – interventricular relaxation time; HR – heart rate; LAD – left atrial diameter; LDL – low density lipoprotein; LVEDC – left ventricular end diastolic diameter; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVESC – left ventricular end systolic diameter; PAD – posterior wall; PAP – pulmonary artery pressure; SBP – systolic blood pressure; T. arm – total cholesterol; TG – triglycerides; WBC – white blood cell count.

Discussion

This study is the inaugural investigation into the correlation between HRV and VR parameters among individuals diagnosed with brucellosis. The findings of our study indicate that individuals diagnosed with brucellosis exhibited a significantly elevated LF/HF ratio in comparison to the control group. Furthermore, our research showed that the Tp-e, cTp-e, Tp-e/QTc, and Tp-e dispersion ratios were higher in people who had been diagnosed with brucello-

sis compared to healthy people. Nevertheless, a statistically significant positive connection was seen between the LF/HF ratios and Tp-e/QTc.

Cardiac manifestations in cases of *Brucella* infection might exhibit a diverse range of clinical presentations, encompassing endocarditis, myocarditis, or pericarditis. However, the most prevalent and significant consequence among these is endocarditis.³ The precise understanding of the relationship between *Brucella* infection and its impact on morbidity and mortality in the cardiovascular sys-

Table 2 – Electrocardiographic parameters of the study group

	Brucellosis (n = 100)	Control (n = 100)	p-value
QT _{min} (ms)	365.2±19.8	348.7±20.8	0.001
cQT _{min} (ms)	399.5±20.0	385.5±21.4	0.006
QT _{max} (ms)	390.3±18.7	373.6±25.5	0.001
cQT _{max} (ms)	427.6±20.6	412.3±26.5	0.007
Tp-e (ms)	80.2±4.4	73.8±5.4	<0.001
cTp-e (ms)	87.5±6.2	82.6±7.8	0.001
QTd (ms)	25.1±10.6	23.1±11.7	0.707
Tp-e dispersion	29.4±11.9	21.7±10.2	<0.001
Tp-e/cQT	0.20±0.01	0.21±0.01	0.004

cTp-e – corrected transmural dispersion of repolarization; QTc_{min} – corrected QT minimum; QTcd – corrected QT dispersion; QTd – QT dispersion; QT_{max} – corrected QT_{max}; QT_{min} – QT minimum; Tp-e – transmural dispersion; Tp-e/QT – transmural dispersion of repolarization; Tp-e/QTc – transmural dispersion of repolarization/corrected QT.

Table 3 – Heart rate variability of the study group

Daytime HRV time analysis	Brucellosis (n = 100)	Control (n = 100)	p-value
SDNN	119.1±34.2	123.9±33.2	0.552
SDANN	96.6±35.2	103.0±27.2	0.342
PNN50	9.9±7.7	10.9±9.8	0.568
rMSSD	52.3±62.5	62.7±86.1	0.490
Daytime HRV frequency analysis			
Total power (ms ²)	9475.6±6144.1	11684.3±7472.3	0.110
ULF power (ms ²)	4705.8±3174.2	5765.5±3487.7	0.115
VLF power (ms ²)	2504.5±1753.3	3015.9±1928.6	0.169
LF power (ms ²)	1741.8±1239.4	1522.2±867.2	0.307
HF power (ms ²)	871.9±697.3	840.6±523.7	0.800
LF NUs	54.6±12.2	55.4±12.9	0.756
HF NUs	41.3±9.3	39.4±12.3	0.385
LF/HF ratio	1.9±0.6	1.4±0.4	<0.001
Night HRV time analysis			
SDNN	107.5±39.2	117.4±34.2	0.200
SDANN	74.6±42.0	86.9±41.2	0.142
PNN50	17.6±15.6	20.3±17.4	0.418
rMSSD	52.0±24.0	54.1±29.6	0.691
Night HRV frequency analysis			
Total power (ms ²)	8898.5±5619.5	10279.2±6691.3	0.267
ULF power (ms ²)	2295.2±2096.6	3370.9±2053.7	0.368
VLF power (ms ²)	2970.8±2373.2	3715.9±3020.7	0.173
LF power (ms ²)	1727.8±1506.0	1674.6±1469.4	0.858
HF power (ms ²)	1227.9±1197.3	1275.2±1356.3	0.854
LF NUs	86.0±17.1	55.5±11.5	0.215
HF NUs	45.4±13.1	43.6±11.0	0.452
LF/HF ratio	1.8±0.5	1.3±0.4	<0.001

HF – high frequency; LF – low frequency; NUs – normalized units; ULF – ultra low frequency; VLF – very low frequency.

tem remains incomplete. Hence, there is a requirement for novel approaches to evaluate the risk and identify early signs of cardiovascular system involvement.

Multiple processes have an impact on the heart tissue when inflammation occurs. The initiation of apoptosis in cardiomyocytes is triggered by the activation of caspase-3, while autonomic dysfunction in the heart is a result of apoptosis in the autonomic centres involving both neuronal and glial cells.^{4,5} Moreover, the infiltration of immunocytes, particularly macrophages and neutrophils, as a consequence of inflammation leads to subendocardial haemorrhage and interstitial fibrosis.¹⁵

In addition to inducing inflammation, this physiological response also gives rise to disruptions in the heart's conduction system. Numerous studies have demonstrated a heightened susceptibility to arrhythmias as a result. Cardiac myocyte damage may manifest in infectious situations and can impact the cardiac conduction system even in the absence of myocardial injury. This is mostly attributed to the release of pro-inflammatory mediators, which have the potential to induce the onset of atrial and VA, ultimately culminating in fatality.¹⁶

QTd is a metric used to assess the variability in VR.^{17,18} It is widely recognised that the presence of extended QTd is closely linked to the occurrence of severe VA and sudden cardiac death. The association between prolonged QTd and life-threatening arrhythmias has been documented in various clinical scenarios, including inflammation, administration of certain antiarrhythmic medications, post-operative cases of tetralogy of Fallot, hypertrophic cardiomyopathy, myocardial infarction, valvular disease, and drug toxicity.¹⁹ In contrast to the aforementioned information, our study did not find any statistically significant disparity between those diagnosed with brucellosis and those who were deemed healthy.

Some people think that the new Tp-e parameter in electrocardiography (ECG) could show how the VR spreads across the myocardium. It has also been seen that having a high Tp-e interval and Tp-e/QT ratio is connected to having malignant VA.²⁰ In their research, Ozdemir et al. found that patients with sepsis had significantly higher amounts of QTc, Tp-e, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratios than the control group. The authors proposed that the measurement of Tp-e and Tp-e/QT could serve as useful indicators for predicting mortality in individuals diagnosed with sepsis.²⁰ The current study looked at how cQTmin, cQTmax, Tp-e, and Tp-e/QTc ratios were higher in people who had been diagnosed with brucellosis compared to a healthy control group.

The findings of our study indicate a potential correlation between brucella infection and myocardial inflammation, which in turn may impact the functionality of the cardiac communication system. It is hypothesised that there is a positive correlation between elevated Tp-e, Tp-e/QTc, and Tp-e dispersion ratios in individuals diagnosed with brucellosis, leading to an augmentation of VR heterogeneity and the subsequent occurrence of VA. This association may contribute to a better understanding of the underlying pathophysiological mechanisms responsible for arrhythmia development in this patient population. Furthermore, the study group did not see any significant changes in QTd values during the therapy period.

Further investigation is warranted to ascertain whether the observed phenomenon is temporary or persistent, even in the light of the administered medication.

Previous studies have proposed that Tp-e dispersion, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc are more effective indicators of VR compared to QT parameters.²¹ In the present investigation, it was shown that the QTd exhibited an increment; however, this observed increment did not attain statistical significance among those diagnosed with brucellosis. This phenomenon could potentially be attributed to the limited sample size of patients or the observation that QTd exhibits a delayed deterioration compared to other parameters associated with VR.

Brucellosis causes HRV variability, sympathetic overactivity, or decreased vagal activity. Myocarditis, fibrillary stress, and fibrosis might disrupt cellular electrical flow and create aberrant impulses that can trigger reentry mechanisms and malignant arrhythmias in brucellosis.²² Reduced parasympathetic tone, sympathetic overrelease, and baroreceptor dysfunction diminish HRV.²³ Elderly hypertensives with autonomic nervous system dysfunction have decreased parasympathetic tone and increased sympathetic activity.²⁴ Standardised LF spectral component power indicates sympathetic modulation in healthy adults. LF/HF shows the heart's sympathovagal balance.¹² We believe this is the first HRV investigation in VR-positive brucellosis patients. More randomised controlled trials are needed to resolve this issue.

Limitations

This study has limitations. Cross-sectional design limited ventricular arrhythmia follow-up, our study's principal weakness. Long-term Holter recording could aid in ventricular arrhythmia detection in these patients. The tiny sample size and single-centre design were significant drawbacks. More participants in long-term, multicenter trials may help us understand our findings.

Conclusion

This study demonstrated that brucellosis had greater cardiac involvement than previously considered, perhaps subclinical. The ECG can quickly measure Tp-e dispersion, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc to forecast atrial and VA in these patients. These ECG anomalies in brucellosis patients need further prospective studies to establish their long-term prognosis and the prevalence of arrhythmias in recovered individuals. Additionally, HRV measurements in brucellosis patients could be part of a thorough cardiovascular regulation assessment. This study shows that brucellosis patients should see at least one cardiologist for clinical or subclinical cardiac involvement.

Conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Funding

There were no external funding sources for this study.

Ethical statement

In this study, artificial intelligence (AI)-supported Chat-GPT technology was employed. Additionally, the authors claim that the work is devoid of plagiarism, including text and images created by AI.

References

1. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat* 2009;48:41–46.
2. Young EJ. *Brucella species*. In: Mandel GL, BennetT JE, Dolin E (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2010:2921–2926.
3. Abid L, Frikha Z, Kallel S, et al. Brucella myocarditis: a rare and life-threatening cardiac complication of brucellosis. *Intern Med* 2012;51:901–904.
4. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:526–535.
5. Hoover DB, Ozment TR, Wondergem R, et al. Impaired heart rate regulation and depression of cardiac chronotropic and dromotropic function in polymicrobial sepsis. *Shock* 2015;43:185–191.
6. Okutucu S, Aytemir K, Oto A. P-wave dispersion: what we know till now? *JRSM Cardiovasc Dis* 2016;5:2048004016639443.
7. Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, et al. Pwave dispersion: an update. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2016;16:126–133.
8. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the TpTe interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol* 2008;41:575–80.
9. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm* 2007;4:1114–6.
10. Kaplan O, Kurtoglu E, Nar G, et al. Evaluation of Electrocardiographic T-peak to T-end Interval in Subjects with Increased Epicardial Fat Tissue Thickness. *Arq Bras Cardiol* 2015;105:566–572.
11. Kardelen F, Tezcan G, Akçurur G, et al. Heart Rate Variability in Patients with Thalassemia Major. *Pediatr Cardiol* 2008;29:935–939.
12. Askin L, Cetin M, Turkmen S. Ambulatory blood pressure results and heart rate variability in patients with premature ventricular contractions. *Clin Exp Hypertens* 2018;40:251–256.
13. Aşkın L, Türkmen S. The Relationship Between Heart Rate Variability Parameters and Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia. *Koşuyolu Heart J* 2018;21:128–134.
14. Švorc P Jr, Grešová S, Švorc P. Heart rate variability in male rats. *Physiol Rep* 2023;11:e15827.
15. Hobai IA, Edgecomb J, LaBarge K, et al. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy. *Shock* 2015;43:3–15.
16. Kowalewski M, Urban M, Mroczko B, et al. [Proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha) and cardiac troponin I (cTnI) in serum of young people with ventricular arrhythmias]. *Pol Arch Med Wewn* 2002;108: 647–51.
17. Shturman A, Vardi S, Bickel A, et al. Ventricular Late Potentials Immediately Post ST-Elevation Myocardial Infarction, and Very Long-Term Mortality. *Isr Med Assoc J* 2017;19:246–250.
18. Dahlberg P, Axelsson KJ, Rydberg A, et al. Spatiotemporal repolarization dispersion before and after exercise in patients with long QT syndrome type 1 versus controls: probing into the arrhythmia substrate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2023;325:1279–1289.
19. Fukusaki M. [Usefulness and the limitation of QT dispersion]. *Masui* 2009;58:832–837.
20. Ozdemir R, Isguder R, Kucuk M, et al. Valuable tool in predicting poor outcome due to sepsis in pediatric intensive care unit: Tp-e/QT ratio. *J Trop Pediatr* 2016;62:377–384.
21. Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002;25:335–349.
22. Bekar L, Kalçık M, Kilci H, et al. Presence of fragmented QRS may be associated with complex ventricular arrhythmias in patients with essential hypertension. *J Electrocardiol* 2019;55:20–25.
23. Dericioglu N, Demirci M, Cataltepe O, et al. Heart rate variability remains reduced and sympathetic tone elevated after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2013;22:713–718.
24. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res* 2014;114:1804–1814.

Baseline intervals in electrocardiogram for risk stratification in Brugada syndrome: A 10-year prospective study

Vanda Devesa Neto^{a,b}, Joana Correia^a, António Costa^a, Luís Santos^a

^a Cardiology Department, Tondela-Viseu Hospital Centre, Viseu, Portugal

^b Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 14. 2. 2024

Revised: 14. 3. 2024

Accepted: 19. 3. 2024

Available online: 20. 8. 2024

Klíčová slova:

Elektrokardiogram

Stratifikace rizika

Syndrom Brugadových

SOUHRN

Kontext: Stratifikace rizika u syndromu Brugadových (Brugada syndrome, BrS) představuje i nadále značný problém. Cílem této studie bylo změřit vstupní intervaly na klidovém elektrokardiogramu (EKG) kohorty portugalských pacientů a jejich příbuzných prvního stupně, u nichž byla stanovena diagnóza BrS, a identifikovat EKG parametry spojené se vznikem srdečních příhod v období deseti let.

Metody: Byla provedena prospektivní studie, v níž bylo vyšetřeno 107 portugalských pacientů spolu s příbuznými prvního stupně, u nichž byla stanovena diagnóza BrS a kteří byli sledováni po dobu deseti let s cílem zaznamenat jakoukoli srdeční příhodu. Byly vytvořeny podskupiny spontánního typu (spontaneous type 1, SB), indukovatelného typu (inducible type 1, IB) a s normálním EKG. Souhrnný sledovaný parametr srdečních příhod zahrnoval náhlou srdeční smrt (SCD), implantaci kardioverteru-defibrilátoru (implantable cardioverter-defibrillator, ICD) a vhodné (adekvátní) vyslání výboje z ICD.

Výsledky: Celkem u 15 % pacientů byla stanovena diagnóza SB a u 10 % pacientů byl diagnostikován IB; průměrný věk účastníků studie byl $29,9 \pm 16$ let; 51 % z nich byli muži. Pacienti se SB a IB vykazovali statisticky významně delší intervaly PR než jedinci s normálním EKG ($p < 0,01$, resp. $p = 0,02$). Žádné rozdíly v intervalu PR mezi podskupinami SB a IB nebyly zjištěny ($p = 0,93$). Srdeční příhody byly zaznamenány u 41,5 % pacientů se SB a 18,2 % pacientů s IB. U pacientů s normálním EKG a s normálním výsledkem provokačního testu s flecainidem nebyla zaznamenána žádná srdeční příhoda. Po adjustaci na rodinnou anamnézu SCD a při pozitivním výsledku genetického testu představoval interval PR nezávislý prediktor časnějšího vzniku srdeční příhody (HR 1,06; 95% CI 1,02–1,10; $p < 0,01$). U pacientů s PR > 200 ms byla průměrná doba do vzniku srdeční příhody statisticky významně kratší, přičemž optimální mezní hodnota pro predikci srdeční příhody byla 180 ms.

Závěr: Interval PR představuje na vstupním EKG záznamu významný parametr spojený se vznikem srdečních příhod při BrS. Pro přesné stanovení individuálního rizika se doporučuje zařadit do klinického algoritmu interval PR.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: Risk stratification in Brugada syndrome (BrS) remains challenging. The aim of this study was to evaluate the baseline intervals in resting ECG of a cohort of Portuguese patients with first-degree relatives diagnosed with BrS and to identify ECG parameters associated with cardiac events (CE) over a 10-year period.

Methods: Prospective study assessing 107 Portuguese patients with first-degree relatives diagnosed with BrS and followed over a decade to detect CE. Subgroups included spontaneous type 1 (SB), inducible type 1 (IB), and normal ECG. CE were a composite endpoint comprising of sudden cardiac death (SCD), implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implantation and appropriate ICD shocks.

Results: 15% patients with SB and 10% patients with IB, mean age was 29.9 ± 16 years; 51% were male. SB and IB patients exhibited significantly higher PR intervals than those with normal ECG ($p < 0.01$, $p = 0.02$, respectively). There were no differences in PR interval between SB and IB ($p = 0.93$). CE occurred in 41.5% of SB and in 18.2% of IB patients. No CE in patients with normal ECG and normal flecainide provocative test. PR interval was an independent predictor of earlier CE (HR 1.06 CI 95% [1.02–1.10]; $p < 0.01$), adjusted to familiar SCD and positive genetic test. Mean time for a CE was significantly shorter in patients with PR > 200 ms and the optimal cutoff value for predicting CE was 180 ms.

Conclusion: The PR interval is a significant parameter in basal ECG associated with CE in BrS. Considering the PR interval in the design of clinical algorithms is recommended for accurate individual risk assessment.

Keywords:

Brugada syndrome

Electrocardiography

Risk stratification

Address: Vanda Devesa Neto, MD, Av. Dom Duarte, 3504-509 Viseu, Portugal, e-mail: vandadevesaneto@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.027

Background

Brugada syndrome (BrS) is an inherited ion channel disorder distinguished by a unique electrocardiographic (ECG) pattern showing J point elevation of 0.2 mV with coved ST elevation and T wave inversion in at least one right precordial ECG lead, positioned in the second, third or fourth intercostal spaces. This condition is associated with a higher risk of sudden cardiac death (SCD) in the absence of detectable structural heart disease. The ECG pattern can occur spontaneously or be inducible by exposure to drugs such as sodium channel blockers or fever.¹

Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is indicated in patients with aborted SCD or with syncope episodes due to ventricular arrhythmia.¹ Risk stratification in asymptomatic patients is challenging. Some features such as ECG abnormalities or inducibility of sustained ventricular arrhythmias in programmed electrical stimulation (PES) studies appear to be associated with a higher risk of SCD.² Fragmented QRS (fQRS), prolongation of PR and QRS intervals or right bundle branch block are described in literature as being related to a higher risk.² Nevertheless, the assessment of the independent prognostic efficacy of these baseline ECG abnormalities in long-term follow-up is lacking solid evidence.

The primary aim of this study is to evaluate the resting ECG of a cohort of Portuguese patients with first-degree relatives diagnosed with BrS and to identify ECG parameters associated with cardiac events (CE) over a 10-year period.

Methods

Study design and patient recruitment

We conducted a prospective, longitudinal, observational, single-center study that included 107 consecutive patients with first-degree relatives diagnosed with Brugada syndrome (BrS). These patients underwent three routine ECGs in 2009 for screening of type 1 BrS at a Portuguese center. The diagnosis of index patients was made incidentally during these routine ECG examinations.

ECG analysis

All subjects underwent a standard 12-lead and a high-lead ECG, following specific measurement criteria (paper speed 25 mm/s, gain of 10 mm/1 mV and filter of 0.05–150 Hz) for the initial identification of a spontaneous type 1 Brugada pattern. The type 1 Brugada pattern was defined as a prominent coved ST-segment elevation displaying J-point amplitude or ST-segment elevation ≥ 2 mm, followed by a negative T wave in right precordial leads (V_1 to V_3). Quantitative ECG parameters of interest included heart rhythm, PR interval (ms), QRS duration (ms), QTc interval (ms), RR interval (ms), QRS axis calculation and presence of fQRS. Conditions that could produce a Brugada-like pattern were excluded.

Patients with a normal baseline ECG were submitted to provocative test with flecainide to diagnose an induced type 1 Brugada pattern based on the clinician judgment at the time. The flecainide provocative test was conducted following established literature guidelines, involving

intravenous infusion of flecainide 2 mg/kg over a duration of 10 minutes, accompanied by concurrent electrocardiographic monitoring.

All patients were submitted to genetic testing with an NGS panel (CNV analysis) for the diagnosis of BrS.

Electrophysiological study

A PES was performed whenever it was deemed appropriate, according to the family history and clinician discretion. The PES followed a protocol comprising programmed ventricular stimulation at the right ventricle apex with two pacing cycle lengths (600 and 400 ms) and the introduction of up to three ventricular extrastimuli with a minimum coupling interval of 200 ms. A positive test result was defined as the induction of sustained ventricular arrhythmia lasting for more than 30 seconds or requiring termination due to hemodynamic compromise. The detection of inducibility during programmed ventricular stimulation was regarded as a valid indication for ICD implantation before the initiation of follow-up.

Clinical follow-up

After subgroup stratification (spontaneous type 1, inducible type 1 or normal ECG) patients were submitted to clinical follow-up for 10 years. CE were a composite endpoint comprising of SCD, cardiac syncope, detected arrhythmic events and appropriate ICD shocks. Clinical records were used to identify time until event and type of event.

Data management and statistical analysis

Categorical variables were characterized by determining the absolute and relative frequencies, and the continuous variables were expressed as central tendency and dispersion measures according to their distribution after normality testing with the Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov test was performed.

The Chi-squared test was used for between-group comparisons of the categorical variables. To assess differences in the distribution between continuous variables, parametric or non-parametric tests were used according to the type of distribution (Mann–Whitney U test and t-student test for two groups, and Kruskal–Wallis and ANOVA test were used to compare between more than two groups).

A survival analysis was performed through the Kaplan–Meier method to analyze CE (single event) over the 10-year follow-up period according to the presence of first-degree atrioventricular block. A Cox regression was employed to study the hazard impact of variables on the time until cardiac event occurs.

SPSS 29.0 was used for statistical analysis, with a 5% significance level for hypothesis testing.

The study protocol was approved by the Institutions' Ethics Committee and conforms to the 1975 Declaration of Helsinki. A patient consent form was signed for every participant in the study.

Results

Patient characteristics and ECG parameters

A total of 107 patients, from three different families, underwent ECG for screening of BrS in our department in

the year of 2009. No phenocopies of Brugada pattern were identified. In 12.7% (16) a spontaneous type 1 Brugada pattern was detected and in 10% (11) the ECG was normal but a provocative test with flecainide was positive.

The parameters in baseline ECG that significantly differ between groups were PR interval and QRS interval (Table 1).

Both patients with spontaneous type 1 Brugada pattern (202.5 ± 32.8 vs 150.2 ± 29.3 ms; $p < 0.01$) and induced type 1 Brugada pattern (177.3 ± 33.5 vs 150.2 ± 29.3 ms; $p = 0.02$) had significantly higher PR intervals in comparison with patients with normal ECG. No differences were found in PR interval between patients with spontaneous and induced type 1 Brugada pattern ($p = 0.93$).

QRS interval was significantly higher in patients with spontaneous type 1 Brugada pattern in comparison with patients with normal ECG (110.0 ± 16.3 vs 89.5 ± 15.6 ms; $p < 0.01$). No differences were found between other groups regarding QRS interval.

SCN5A mutations were identified in 34.6% ($n = 37$) of patients, among whom 4.7% ($n = 5$) had a normal ECG and tested negative on provocative flecainide testing, while 9.3% ($n = 10$) had a normal ECG and did not undergo provocative testing.

EPS was performed in 63% (16) patients with spontaneous type 1 and in 55% (6) patients with induced type 1 Brugada pattern. No differences were found between spontaneous or induced Brugada pattern regarding AH ($p = 1.0$) and HV ($p = 0.52$) intervals. Three patients had a positive EPS study, all of them with spontaneous type 1 Brugada pattern, leading to ICD implantation.

Clinical follow-up

No patients were lost in follow-up. CE at the 10-year follow-up occurred in 7.5% of the study population. Among

patients with a type 1 Brugada pattern, CE occurred in 35.7% (5) of cases. Specifically, 3 patients underwent ICD implantation due to arrhythmic events/syncope, 1 patient experienced an appropriate ICD shock, and 1 SCD.

In patients with an induced type 1 Brugada pattern, 20% (2) experienced CE (2 patients underwent ICD implantation due to an arrhythmic event). No CE were reported in the population with a normal ECG.

The mean time taken for a CE to happen was 302 months (95% confidence interval 298 to 305). The time to the event was significantly shorter in the group with PR > 200 ms ($p < 0.01$) (Fig. 1).

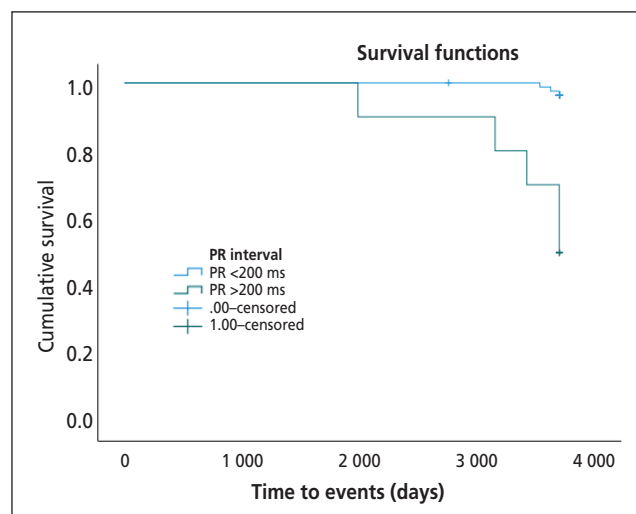


Fig. 1 – Kaplan-Meier curve showing the association between first-degree atrioventricular block and clinical outcomes. Blue line – PR interval < 200 ms; green line – PR interval > 200 ms.

Table 1 – Patients' characteristics and baseline ECG evaluation according to the subgroup of Brugada syndrome study

Variables	Spontaneous type 1 Brugada pattern (n = 16)	Inducible type 1 Brugada pattern (n = 11)	Normal ECG (n = 80)	p-value
Patients' characteristics				
Age (years) Median (IQR)	31.0 $\pm$ 16.2	34.5 $\pm$ 12.3	28–29 $\pm$ 16.4	0.76 [#]
Male sex, n (%)	11 (68.80%)	5 (45.50%)	39 (48.80%)	0.32*
History of syncope, n (%)	1 (6.30%)	1 (9.10%)	1 (3.80%)	0.17*
Positive genetic test, n (%)	15 (93.80%)	7 (63.60%)	15 (18.80%)	$< 0.01^*$
History of sudden cardiac death in the first degree relatives, n (%)	2 (15.4%)	2 (20.00%)	0 (0.00%)	$< 0.01^*$
ECG parameters				
PR interval (ms) Median (IQR)	202.5 $\pm$ 32.8	177.3 $\pm$ 33.5	150.2 $\pm$ 29.3	$< 0.01^{\#}$
QRS interval (ms) Median (IQR)	110.0 $\pm$ 16.3	100.0 $\pm$ 28.4	89.5 $\pm$ 15.6	$< 0.01^{\#}$
QTc interval (ms) Mean (SD)	397.6 $\pm$ 41.3	392.8 $\pm$ 28.4	409.8 $\pm$ 29.3	0.76 [§]
Fragmented QRS, % (n)	4 (25.00%)	4 (36.40%)	25 (31.30%)	0.81*
EPS parameters				
AH intervals (ms) Mean (SD)	106.3 $\pm$ 34.9	88.5 $\pm$ 9.2		1.00%
HV intervals (ms) Mean (SD)	48.2 $\pm$ 9.9	45.2 $\pm$ 6.3		0.52%

ICD – implantable cardioverter-defibrillator; IQR – interquartile range; SD – standard deviation; [#] Kruskal-Wallis test, * Chi-squared test;

[§] ANOVA test, % independent t test.

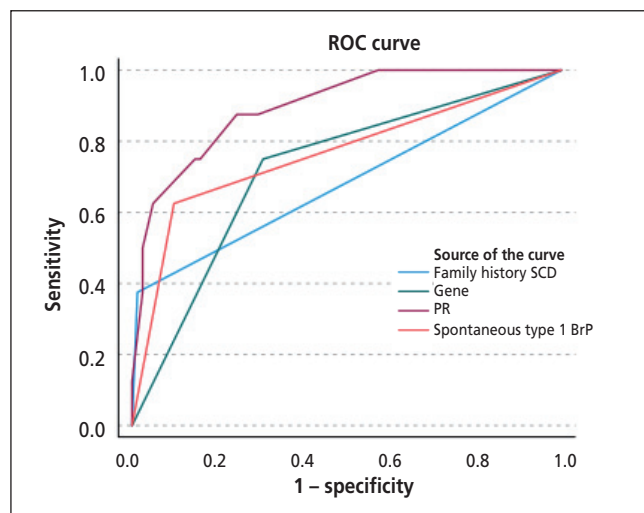


Fig. 2 – ROC curve analysis for the multivariate logistic regression analysis and discriminant analysis models. Blue line – family history of sudden cardiac death (AUC 0.681); red line – spontaneous type 1 Brugada pattern in basal ECG (AUC 0.764); green line – positive genetic test (AUC 0.723); purple line – PR interval in basal ECG (AUC 0.898).

Multivariate Cox regression analysis demonstrated that PR interval was an independent predictor of earlier CE (HR 1.06 95% CI [1.02–1.10]; $p < 0.01$) (Table 2), adjusted to other significant clinical variables such as familial SCD, spontaneous type 1 Brugada pattern, and positive genetic test.

The Receiver Operating Characteristic curve (ROC) analysis demonstrated that the PR interval exhibits

a highly predictive effect concerning CE (area under the curve [AUC] 0.896; $p < 0.01$; 95% CI 0.79–1.00). In the multivariate analysis, the PR interval (AUC 0.896) emerged as a superior predictor of CE when compared to familial SCD (AUC 0.681), spontaneous type 1 Brugada pattern (AUC 0.764), and positive genetic test (AUC 0.723) (Fig. 2).

The optimal cutoff value for predicting CE, determined by maximizing Youden's index ($J = 0.581$; sensitivity 87.5%; specificity 92.4%), was identified at 180 ms in our analysis of the diagnostic test results.

Discussion

This study offers a detailed long-term follow-up of individuals with BrS, emphasizing the significance of ECG parameters in assessing risk, particularly the PR interval.

In BrS, the *SCN5A* gene is frequently implicated, with loss-of-function mutations linked to an elevated risk of bradycardia and atrioventricular (AV) conduction disorders.³ First-degree AV block on the baseline ECG is identified as an independent predictor of severe arrhythmic events, serving as a valuable prognostic marker.^{4,5} This block may indicate a heightened risk due to a more pronounced reduction in sodium current (I_{Na}), leading to increased myocardial electrical instability.⁶ Yet, there's uncertainty regarding BrS patients with a normal PR interval or without first-degree AV block, and their risk during follow-up.⁷ This study establishes that the risk threshold falls below the level for a first-degree atrioventricular

Table 2 – Clinical and ECG characteristics by family

Variables	Family 1 (n = 36)	Family 2 (n = 49)	Family 3 (n = 22)
Patients' characteristics			
<i>SCN5A</i> mutation, n (%)	11 (30.6%)	22 (44.9%)	4 (18.2%)
CE events 10-year follow-up, n (%)	2 (5.6%)	6 (12.2%)	1 (4.5%)
ECG parameters			
Normal ECG and negative provocative test, n (%)	10 (27.8%)	6 (12.2%)	2 (9.1%)
Normal ECG and provocative test not performed, n (%)	15 (41.7%)	31 (63.3%)	16 (72.7%)
Spontaneous type 1 BrP, n (%)	5 (13.9%)	9 (18.4%)	2 (9.1%)
Inducible type 1 BrP, n (%)	6 (16.7%)	3 (6.1%)	2 (9.1%)

BrP – Brugada pattern in ECG.

Table 3 – Multivariate Cox regression for predictors of time to cardiac events

Variables	p-value	HR	95% confidence interval	
			Lower	Upper
PR interval	<0.01	1.06	1.02	1.10
f-QRS	0.41	0.39	0.04	3.72
Induced type 1	0.03	60.86	1.62	2 283.15
Spontaneous type 1	0.02	139.36	1.96	9 912.75
Positive genetic testing	0.05	39.56	1.05	1 486.02
Familiar history of SCD	<0.01	79.87	3.85	1 657.64

HR – hazard ratio; SCD – sudden cardiac death.

block, but questions about dynamic PR interval fluctuations and their correlation with developing prolonged PR intervals or first-degree AV blocks in successive follow-ups remain unanswered.

Consistent with existing literature, our findings emphasize the predictive value of a family history of SCD, the presence of spontaneous type 1 Brugada pattern, and positive genetic testing as robust indicators for anticipating CE.^{2,4} Symptomatic patients weren't in our study, but syncope is a clear risk factor acknowledged by various studies. Within 4 to 7 years after being diagnosed with BrS, 17% to 62% of patients may experience an arrhythmic event that can lead to SCD.^{8,9}

Besides first-degree AV block,⁹ other ECG markers have been identified as indicators of increased risk in asymptomatic BrS patients. These include fQRS,¹⁰ prolonged QRS,^{11,12} ST-segment elevation after exercise,¹³ a prolonged T-peak–T-end interval,¹⁴ prominent R wave in aVR (aVR sign),^{15,16} wide and deep S wave in lead I and II,^{17,18} the presence of T-wave alternans.¹⁹ Our study found that a prolonged QRS was linked to the diagnosis of BrS but did not indicate a worse prognosis. Additionally, the presence of fQRS was not associated with arrhythmic events in our study. These findings underscore the need for a better understanding of the risk stratification in this population and the importance of developing improved tools.

In this cohort, a positive PES was not associated with CE over a decade of follow-up. The use of PES to evaluate the risk of asymptomatic BrS patients remains a topic of debate and is challenging to determine [1], with varying findings in the literature.^{1,8,20,21} Adverse events in asymptomatic BrS patients are relatively low,^{20,21} and implantation of prophylactic ICD in this group is not without risk.²² ICD implantation may be considered in selected asymptomatic BrS patients with inducible ventricular fibrillation during PES (recommendation IIb).¹ The PRELUDE registry in the United States, studying 308 patients over an average of 34 months, found that induced ventricular arrhythmias didn't identify high-risk patients.⁸ Conversely, an Italian study of 404 asymptomatic patients over 20 years revealed that PES was valuable in predicting rhythmic events, particularly in those with a type 1 Brugada pattern, whether spontaneous or induced by sodium channel blockers.²³

BrS has a higher prevalence in males, and there's a scarcity of studies on risk stratification in women.^{24–26} Our population, predominantly female, supports these findings also in this gender.

Conclusion

In this population, a longer PR interval was identified as the most significant ECG parameter associated with a higher risk of adverse outcomes in first-degree relatives diagnosed with BrS and followed for over 10 years. The PR interval, with its independently predictive capability for adverse arrhythmic events, coupled with its practicality and widespread availability, establishes it as a valuable tool for augmenting the precision of risk stratification in individuals with BrS.

Limitations

The present study has limitations predominantly related to inclusion of only a small cohort of a single center in Europe. It is also important to refer that not all patients with normal ECG were submitted to provocative test and selection for PES study was performed only based on clinical judgment. The study does not include patients with type 2 and type 3 BrS.

Acknowledgements

We want to express our heartfelt thanks to Dr. Inês Silva Costa for her significant contribution to this project.

Conflict of interest

The authors have nothing to declare.

Funding

The authors have nothing to declare.

Ethical statement

This study has received ethics commission approval from Tondela-Viseu Hospital Center.

References

1. Zeppenfeld J, Asano T, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.
2. Honarbakhsh S, Providência R, Lambiase PD. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Current Status and Emerging Approaches. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018;7:79–83.
3. Makiyama T, Akao M, Tsuji K, et al. High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2100–2106.
4. Pranata R, Yonas E, Chintya V, et al. Association between PR Interval, First-degree atrioventricular block and major arrhythmic events in patients with Brugada syndrome – Systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm* 2019;35:584–590.
5. Honarbakhsh S, Providência R, García-Hernández J, et al. A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients with Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC: Clin Electrophysiol* 2021;7:210–222.
6. Migliore F, Testolina M, Zorzi A, et al. First-degree atrioventricular block on basal electrocardiogram predicts future arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: a long-term follow-up study from the Veneto region of Northeastern Italy. *Europace* 2019;21:322–331.
7. Chung FP. Risk stratification beyond electrocardiographic manifestation in Brugada syndrome: The important parameter of PR interval. *J Arrhythm* 2019;35:591–592.
8. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive value) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37–45.
9. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, et al. Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm* 2018;15:716–724.
10. Morita H, Watanabe A, Morimoto Y, et al. Distribution and prognostic significance of fragmented QRS in patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004765.
11. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:380–383.

12. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, et al. Prolonged QRS duration in lead V2 and risk of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Int Heart J* 2011;52:98–102.
13. Huang Z, Patel C, Li W, et al. Role of signal averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study. *Heart Rhythm* 2009;6:1156–1162.
14. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, et al. Increased Tpeak-Tend interval is highly and independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2015;12:2469–2476.
15. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007;4:1009–1012.
16. Ragab AAY, Houck CA, van der Does LJME, et al. Usefulness of the R-wave sign as a predictor for ventricular tachyarrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2017;120:428–434.
17. Calò L, Giustetto C, Martino A, et al. A new electrocardiographic marker of sudden death in Brugada syndrome: the S-wave in lead I. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1427–1440.
18. Giustetto C, Nangeroni G, Cerrato N, et al. Ventricular conduction delay as marker of risk in Brugada syndrome. Results from the analysis of clinical and electrocardiographic features of a large cohort of patients. *Int J Cardiol* 2020;302:171–177.
19. Fish JM, Antzelevitch C. Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:301–308.
20. Gaita F, Cerrato N, Giustetto C, et al. Asymptomatic patients with Brugada ECG pattern: long-term prognosis from a large prospective study. *Circulation* 2023;148:1543–1555.
21. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635–643.
22. El-Battrawy I, Pilsitz P, Liebe V, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in Brugada syndrome: Long-term follow-up. *Clin Cardiol* 2019;42:958–965.
23. Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:777–784.
24. Satryan A, Kojuri J, Ben-Haim Y, et al. Sex-Related Differences in Cardiac Channelopathies. *Circulation* 2020;143:739–752.
25. Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1567–1573.
26. Sacher F, Meregalli P, Veltmann C, et al. Are women with severely symptomatic brugada syndrome different from men? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1181–1185.

Heart Rate Recovery Index Evaluation in Prediabetic Patients

Okan Tanriverdi

Department of Cardiology, Siirt Education and Research Hospital, Siirt, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 8. 4. 2024

Accepted: 29. 5. 2024

Available online: 19. 8. 2024

Klíčová slova:

Index obnovy srdeční frekvence

Kardiovaskulární onemocnění

Prediabetes

SOUHRN

Kontext: Z hlediska veřejného zdraví představuje prediabetes jeden z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj diabetu 2. typu. Index obnovy srdeční frekvence (heart rate recovery index, HRRI) je nezávislým ukazatelem autonomních funkcí a prediktorem rozvoje kardiovaskulárního onemocnění (KVO). Cílem našeho výzkumu bylo stanovit hodnotu HRRI u jedinců s prediabetem.

Metody: Do studie bylo zařazeno 400 pacientů navštěvujících kliniku kardiologie: 164 (41 %) žen a 316 (59 %) mužů. Podle Bruceho protokolu museli všichni účastníci absolvovat zátěžové EKG vyšetření na běžec-kém pásu. Průběh obnovy srdeční frekvence se zaznamenává 1, 2, 3 a 5 minut po zátěžovém testu, přičemž se odečítá maximální srdeční frekvence jedince na konci testu od hodnoty naměřené během 1, 2, 3 a 5 minut zotavování.

Výsledky: Obě skupiny měly podobné hodnoty délky zátěže, metabolického ekvivalentu (metabolic equivalent of task, MET), maximální srdeční frekvenci i vstupní a maximální hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku i změny těchto dvou parametrů ($p > 0,05$). Hodnoty HRRI po 1, 2, 3 a 5 minutách byly vyšší u pacientů, kteří prodělali onemocnění covid-19 ($p < 0,001$).

Závěry: Prediabetes má statisticky významný vliv na hodnotu HRRI. Prediabetes může působit na nervový i kardiovaskulární systém.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: Prediabetes is a major public health risk factor for type 2 diabetes. The heart rate recovery index (HRRI) shows autonomic function and predicts cardiovascular disease (CVD) independently. The objective of the research was to assess the HRRI in individuals with prediabetes.

Methods: The study comprised 400 cardiology clinic patients, 164 (41% female) and 316 (59% male). The Bruce protocol required treadmill stress ECGs for all patients. After the stress test, HRRI was collected at 1, 2, 3, and 5 minutes. HRRI is calculated by subtracting the subject's maximal exercise HR at the end of the session from HR after 1, 2, 3, and 5 minutes of recovery.

Results: Both groups had a similar exercise time, METs, max. HR, baseline, max., and change in SBP and DBP ($p > 0.05$). HRRI were higher in COVID-19 patients than controls at 1, 2, 3, and 5 minutes ($p < 0.001$).

Conclusions: Prediabetes has a significant influence on the HRRI. Prediabetes has the potential to impact neural-cardiovascular systems.

Keywords:

Cardiovascular diseases

Heart rate recovery index

Prediabetes

Introduction

By 2030, 470 million individuals would have impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG), often known as prediabetes. Type 2 diabetes affects 200 million individuals globally. Decreased β -cell activity and increased insulin resistance characterise type 2 DM. Each year, 5–10% of prediabetics develop diabetes and the same percentage reverse their glucose levels. IFG and IGT

rise before type 2 DM, according to recent research. IFG is 3–5% in 20–44-year-olds and 20–30% in 65–74-year-olds. IFG affects men more; however, this changes with age.^{1,2}

Heart rate recovery index (HRRI) measures heart rate decreases following exercise stress testing. Blood pressure (BP), HR, and electrocardiography (ECG) normalise during HR recovery. Left ventricular dysfunction and decreased exercise capacity slow HR recovery. It takes 9 minutes. HR drops dramatically in the first 30 seconds after

Address: Okan Tanriverdi, MD, Siirt Education and Research Hospital, 56000 Siirt, Turkey, e-mail: tanriverdiokan02@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.046

activity and then slows. This decline can be prevented by early atropine, suggesting vagal activation. The primary objective of this study was to assess the HRRi in individuals with prediabetes.^{3,4}

Patients and methods

Between June 1 and November 1, 2016, 200 people with prediabetes and an equal number of healthy volunteers of the same gender signed up for the study at the clinic. Every participant had normal blood pressure and no heart disease. Current guidelines were used to diagnose prediabetes.⁵ In prediabetics, fasting blood sugar was 5.6–6.9 mM and HbA_{1c} was 5.7–6.4%.⁶ A local ethics committee approved this. All study participants provided informed consent.

Age, sex, and cardiac risk factors were collected from all participants. Excluded patients had cardiovascular disease (CVD) (arterial hypertension [HT], heart failure [HF], thyroid dysfunction, atrial fibrillation [AF], myocardial infarction [MI], or severe heart valve disease), chronic renal disease or impaired estimated glomerular filtration rate, malignant neoplastic diseases, chronic obstructive lung disease (COPD), or liver diseases.

An M-mode echocardiogram was performed using Vivid E9 equipment (Bioject Medical Technologies Inc., Portland, OR, USA) in the left lateral decubitus position.

Table 1 – Characteristics of the study population

	Controls (n = 240)	Prediabetes (n = 240)	p-value
Age (years)	59.2±0.3	60.1±0.2	0.712
Gender, male, n (%)	150	166	0.152
BMI (kg/m ²)	26.1±0.2	28.2±0.3	<0.001
Clinic systolic BP (mmHg)	121.4±6.3	122.1±5.8	0.709
Resting diastolic BP (mmHg)	75.3±5.5	76.1±1.3	0.852
Fasting plasma glucose (mg/dL)	25.8±4.4	111.5±4.7	<0.001
HbA _{1c} (%)	4.7±0.2	6.2±0.2	<0.001
Cre (mg/dL)	0.82±0.2	0.87±0.1	0.156
TG (mg/dL)	177.1±3.8	198.5±3.2	0.004
HDL-C (mg/dL)	39.6±0.8	34.1±1.2	0.012
LDL-C (mg/dL)	101.8±3.4	128.3±5.7	0.022
TC (mg/dL)	144.6±7.0	193.6±6.8	0.005
WBC (10 ³ × µL)	7.3±2.1	8.6±2.8	0.512
Hgb (g/dL)	14.2±1.3	14.3±1.2	0.834
Ejection fraction (%)	54.1±0.6	53.7±0.7	0.774
Resting HR (beats/min)	86.4±1.2	88.2±1.0	0.362

Bold values indicate statistical significance.

BMI – body mass index; BP – blood pressure; Cre – creatinine; HbA_{1c} – glycolized hemoglobin; HDL – high-density lipoprotein; Hgb – hemoglobin; HR – heart rate; LDL – low-density lipoprotein; TC – total cholesterol; TG – triglyceride; WBC – white blood cell.

Images were collected using the American Society of Echocardiography (ASE) criteria.⁷ Data on patients' demographics were recorded following a physical examination. Participants were assessed for smoking status using pack years. Everyone's blood glucose, lipid profile, and creatinine were recorded.

Cardiac stress testing

All participants underwent Bruce Protocol treadmill stress ECGs. For 48 hours before the test, medicines that might impact the results were stopped. The chest was shaved and alcohol-cleaned for artefact-free recording. The stress test used a Schiller CS-200 (Schiller AG, Baar, Switzerland). We measured BP and ECG every 3 minutes throughout the stress test and at the 1st, 2nd, 3rd, and 5th minutes of recovery after baseline. The American Heart Association (AHA) recommends 85% maximal HR to cease treadmill stress testing.⁸

After the stress test, HR, rest (systolic BP [SBP], diastolic BP [DBP]), exercise duration, capacity, maximal (HR, SBP, DBP), and HRRIs were measured after 1, 2, 3, and 5 minutes of recovery. When calculating HRRi, one subtracted their maximum exercise HR at the end of the exercise from their HR at 1, 2, 3, and 5 minutes of recovery.

Statistical analysis

Statistics were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 (Armonk, NY, USA). Data normality was confirmed using the Kolmogorov–Smirnov test. Mann–Whitney U and student's t-tests compared study groups' means and medians. Percentages were used for chi-square tests. The significance level was $p < 0.05$.

Table 2 – Exercise testing results among groups

	Controls (n = 240)	Prediabetes (n = 240)	p-value
Duration of exercise (min)	12.1±1.3	12.6±1.1	0.752
METs	12.4±1.2	12.1±1.5	0.758
Max. HR (beats/min)	176.5±6.3	170.2±5.4	0.556
Baseline SBP (mmHg)	110.4±6.7	113.6±7.8	0.314
Baseline DBP (mmHg)	70.2±2.4	72.2±2.6	0.516
Max. SBP (mmHg)	163.4±8.0	166.2±8.2	0.438
Max. DBP (mmHg)	81.1±6.9	84.9±6.5	0.678
SBP changes (mmHg)	40.0 (15–88)	41.4 (5–113)	0.456
DBP changes (mmHg)	7 (–9–45)	10 (–19–68)	0.474
HRRi1	35.1±5.3	23.8±7.3	<0.001
HRRi2	53.1±6.1	40.2±6.8	<0.001
HRRi3	61.2±6.5	50.1±7.5	<0.001
HRRi5	65.4±6.1	57.6±8.0	<0.001

*Student's t-test, Mann–Whitney U test. p -value < 0.05 .

HRRi – heart rate recovery index; max. DBP – maximum diastolic blood pressure; max. HR – maximum heart rate; max. SBP – maximum systolic blood pressure; MET – metabolic equivalent.

Results

Table 1 shows study group baselines. The prediabetic and control groups had mean ages of 60.1 ± 0.2 and 59.2 ± 0.3 years, respectively. Both groups had similar age, sex distribution, blood pressure, and HR ($p > 0.05$). From controls to prediabetics, fasting glucose and HbA_{1c} levels increased ($p < 0.001$). Significantly higher body mass index (BMI) in the prediabetic group compared to the control group ($p < 0.001$). Prediabetics had slightly increased TC, TG, HDL, and LDL, respectively ($p = 0.005, 0.004, 0.012, \text{ and } 0.022$). Creatinine, white blood cell (WBC), and hemoglobin (Hgb) showed a similar trend ($p < 0.05$). LVEF were similar between groups ($p > 0.05$).

Between groups, exercise duration, metabolic equivalent of tasks (METs), maximum HR, baseline, maximal, and change in SBP and DBP were comparable ($p > 0.05$). HRRIs increased in prediabetics ($p < 0.001$) at 1, 2, 3, and 5 minutes (**Table 2**).

Discussion

We found higher HRRIs at 1, 2, 3, and 5 minutes in prediabetes patients than controls. A meta-analysis of 20 studies found that nondiabetic glucose levels (100 mg/dL fasting plasma glucose and 140 mg/dL 2nd-hour glucose) were linked to 1.33 and 1.58 times more cardiovascular events than 75 mg/dL levels.

Although contradictory, some studies have connected IGT to autonomic dysfunction. Patient demographics, glucose dysmetabolism, and autonomic function testing cause study variability. Fourteen trials linked pre-diabetes to autonomic dysfunction.⁹ Four of these 14 trials and two others included both IFG and IGT, eight only IGT, four solely IFG, and the KORA S4 trial had a second IFG category.¹⁰ Despite variability, early glucose dysregulation decreases autonomic function, especially cardiovagal HRV indices. Early DAN typically alters cardiovagal responses.¹¹ Isak et al.¹² found no difference between IGT and NGT people. In studies comparing IFG with IGT, IGT was associated with more autonomic dysfunction.¹³ Combined IFG and IGT cause more severe autonomic neuropathy.¹⁰

In a population-based sample of healthy people, fasting plasma glucose was strongly associated with abnormal HRRi, even after correcting for confounding factors. Those with resting heart rates ≥ 80 bpm had the highest connection between fasting plasma glucose and HRRi. Abnormal HRRi predicted death and impaired fasting glucose in normal plasma glucose patients. Fasting plasma glucose and low fitness were no longer linked after adjusting for confounding variables.¹⁴

We believe this is the first study to examine prediabetes and irregular HRRi. Previous investigations used power spectral analysis of heart rate variability to assess autonomic dysfunction and diabetes. Parasympathetic and sympathetic cardiac impacts may be distinguished by heart rate variability and frequency. Diabetes and decreased fasting hyperglycemia reduced heart rate variability in the Framingham Heart Study.¹⁴

Our study yields several crucial findings. Prediabetes was strongly associated with abnormal HRRi, a reliable

autonomic dysfunction indicator, and all-cause mortality prediction.¹⁴ It's uncertain how prediabetes causes irregular HRRi. Vagal reactivation drives post-exercise heart rate reduction. Poor HRRi indicates parasympathetic issues. In the Framingham Heart Study, fasting plasma glucose lowered vagal tone. Even minor glucose metabolism problems may disturb sympathetic and parasympathetic balance, according to our results. High glucose levels may alter autonomic function. Plasma insulin may cause autonomic neuropathy. Plasma insulin promoted vagal, sympathetic, and baroreflex activity, whereas weight loss decreased insulin levels and improved autonomic function.¹⁴

Recent studies demonstrate that obesity increases prediabetes and BMI. Food, exercise, and behavioural interventions may significantly reduce prediabetics' body weight and diabetes risk.¹⁵ Prediabetics showed higher BMIs in our study. Lipid investigations showed higher LDL, TG, and TC and reduced HDL in prediabetics.¹⁶ Our study found similar results.

Endothelial dysfunction, MI history, poor lipid profile, and poorly controlled diabetes lower HRRi.¹⁴ Our findings showed that LDL-C and HDL-C varied across groups despite identical coronary risk factors. There was no association between these characteristics and the HRRi score.

Sympathetic hyperactivity increases circulatory preload and hemodynamic stress, leaving patients prone to CVD.¹⁷ To avoid ischemic arrhythmia, parasympathetic activity lowers HR and BP.¹⁸ Healthy and unhealthy cardiovascular function is controlled by the autonomic nervous system. Nishime et al.¹⁹ found that individuals who failed to drop their HR by more than 12 beats in the first minute after exercise (HRRi at 1 minute in 20% of healthy middle-aged people is 12 beats per minute) had a fourfold higher mortality risk over five years. Unusual HRRi predicted 2.58 times more mortality in 5200 healthy persons.

Study limitations

This research has several limitations. First, prediabetes and HRRi may be less correlated due to the small patient pool. Second, individuals without coronary angiography cannot rule out subclinical coronary artery disease. Our patients exhibited no echocardiographic signs of ischemic heart disease and were asymptomatic. Third, we cannot confirm the proportion of prediabetics who developed diabetes. Lastly, the stress test did not evaluate HRV or baroreceptor sensitivity, which are indications of autonomic response. For broad clinical usage of HRRi, larger studies are needed.

Conclusions

After 1–5 minutes of recovery, prediabetics showed lower HRRi. The neuro-cardiovascular system may be harmed by prediabetes. Understanding how prediabetes impacts HRRi requires further research.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Funding

There were no external funding sources for this study.

Ethical statement

In this study, artificial intelligence (AI)-supported Chat-GPT technology was employed. Additionally, the authors claim that the work is devoid of plagiarism, including text and images created by AI.

References

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279–2290.
2. Askin L, Cetin M, Tasolar H, et al. Left ventricular myocardial performance index in prediabetic patients without coronary artery disease. *Echocardiography* 2018;35:445–449.
3. Nederend I, Schutte NM, Bartels M, et al. Heritability of heart rate recovery and vagal rebound after exercise. *Eur J Appl Physiol* 2016;116:2167–2176.
4. Askin L. Evaluation of heart rate recovery index in patients with coronary slow flow: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:7941–7946.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:62–69.
6. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:384–386.
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–1463.
8. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531–1540.
9. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J* 2019;43:3–30.
10. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia* 2015;58:1118–1128.
11. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, et al. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:747–787.
12. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, et al. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:563–569.
13. Dimova R, Tankova T, Guergueltcheva V, et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications* 2017;31:537–543.
14. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, et al. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002;51:803–807.
15. Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term effectiveness of weight-loss interventions in adults with pre-diabetes: a review. *Am J Prev Med* 2005;28:126–139.
16. Chakarova N, Tankova T, Atanassova I, et al. Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes-impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:56–60.
17. Higgins JP, Higgins JA. Electrocardiographic exercise stress testing: An update beyond the ST segment. *Int J Cardiol* 2007;116:285–299.
18. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res* 2014;114:1004–1021.
19. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000;284:1392–1398.

Neinvazivní hodnocení myokardiální práce: od teorie k praxi

(Non-invasive evaluation of myocardial work efficiency: from theory to practice)

Tereza Hadžić, Olena Iurchenko, Jan Kovanda, Michal Vrbík, Miroslav Ložek, Jan Janoušek

Dětské kardiocentrum, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 29. 1. 2024

Přepřacován: 15. 3. 2024

Přijat: 30. 3. 2024

Dostupný online: 19. 8. 2024

Klíčová slova:

Echokardiografie

Myokardiální práce

Speckle-tracking

Strain

SOUHRN

Funkce srdečních komor je v klinické praxi zásadním parametrem rozhodujícím o prognóze, indikaci k léčbě a hodnocení efektivity terapie u řady kardiovaskulárních onemocnění. Ačkoliv již existuje celá řada invazivních a neinvazivních metod jejího hodnocení, tyto metody mají své limity. Jedním z možných způsobů hodnocení srdeční funkce je také měření myokardiální práce, které lépe odráží efektivitu práce komory, pokud ji vztáhneme např. k srdečnímu výdeji. Toto měření nicméně dříve vyžadovalo provedení invazivního katetrizačního vyšetření. V nedávné době ale byla vyvinuta nová metoda hodnocení myokardiální práce pomocí spojení echokardiografického deformačního zobrazení a neinvazivního měření krevního tlaku.¹ Tato metoda vychází z poznatků ze studie autorů Sugy a spol., kde je pro hodnocení práce levé komory využívána tlakově-objemová křivka. Tu lze získat pomocí invazivního měření a v minulosti se již prokázala být vhodnou metodou k hodnocení celkové mechanické energie srdeční komory.² Zmíněná nová echokardiografická metoda nahrazuje invazivně získané hodnoty tlaku a objemu veličinami měřenými pomocí neinvazivních vyšetřovacích metod. Hodnocení myokardiální práce touto metodou bylo doposud publikováno u celé řady získaných srdečních onemocnění, kde se prokázala být stejně spolehlivou v hodnocení srdeční funkce jako jiné metody, včetně invazivního měření.^{1,3-7}

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Ventricular function is a fundamental parameter in clinical practice when it comes to prognosis, indication for treatment, and evaluation of effectiveness of applied therapy in a variety of cardiovascular diseases. Even though there already exists a whole range of invasive and non-invasive methods of its evaluation, all these methods have their limitations. One of the possible means of evaluation of ventricular function is the measurement of myocardial work which enables to assess myocardial work efficiency if related, for example, to cardiac output. This has, however, required performing an invasive study in the past. Recently, a new method of myocardial work evaluation was introduced using a combination of echocardiographic deformation imaging and non-invasive blood pressure measurement.¹ This method follows the findings from a study by Suga et al., where a pressure-volume loop was used for evaluating left ventricular work. This loop can be acquired by invasive measurements, and it has proven itself to be a feasible method to evaluate total mechanical energy of the ventricle.² The new echocardiographic method replaces invasively acquired values of pressure and volume by variables measured using non-invasive techniques. Evaluation of myocardial work by this method has already been published in many acquired heart diseases, where it has proven itself to be just as reliable in evaluating heart function as other methods, including invasive measurement.^{1,3-7}

Keywords:

Echocardiography

Myocardial work

Speckle-tracking

Strain

Adresa pro korespondenci: MUDr. Tereza Hadžić, Dětské kardiocentrum, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: tereza.hadzic@fnmotol.cz, terezmat@email.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.030

Úvod

Srdeční práce je definována jako síla nutná k přemístění určitého objemu krve proti určitému odporu, jenž je vyjádřen tlakem nutným k jeho překonání. Tuto práci lze proto vyjádřit součinem tlaku a přemístěného objemu.⁸ Kardiální energetikou, specificky energetikou srdečních komor, se zabýval Hiroyuki Suga, který ve své práci z roku 1990 představil a revidoval koncept umožňující přímé hodnocení celkové mechanické energie kontrakce levé komory a její kvantifikaci pomocí výpočtu plochy tlakově-objemové křivky.² Měření vycházející z tohoto konceptu, založené na modelu elastance měnící se v čase (modelu srdeční komory), ale v praxi u člověka vyžaduje provedení invazivního katetizačního vyšetření s cílem měřit změny tlaku a objemu levé komory v čase.^{2,9} V nedávné době byla vyvinuta metoda vycházející z téhož konceptu, eliminující nevýhodu v podobě invazivity, založená na kombinaci deformačního echokardiografického vyšetření (speckle-tracking echokardiografie) a neinvazivního měření krevního tlaku pomocí manžety.⁹ Využití této metody bylo poprvé popsáno v práci dr. Russella a spol. z roku 2012, na niž navázali další autoři s možností jejího využití v různých oblastech klinické praxe.¹ V tomto článku se zaměříme na podstatu nového konceptu měření myokardiální práce a shrneme dosavadní dokumentované poznatky o využití této metody v praxi.

Hodnocení myokardiální práce dříve

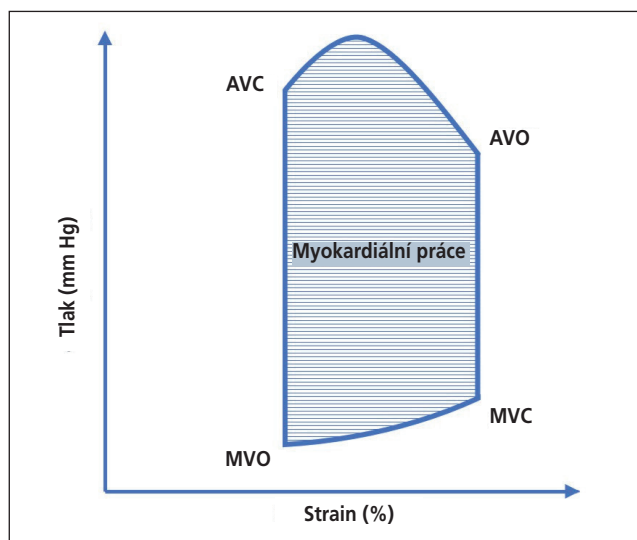
Ve své práci zaměřené na energetiku srdeční komory popsal Suga na základě modelu elastance měnící se v čase (zastupující srdeční komoru) možnost výpočtu srdeční práce, respektive celkové mechanické energie srdeční komory, jako plochy tlakově-objemové křivky. Svě výsledky potvrdil mimo jiné také korelací s myokardiální spotřebou kyslíku.² Tlakově-objemovou křivku lze získat invazivním katetizačním vyšetřením s měřením změn tlaku a objemu srdeční komory v reálném čase. Mimoto existují také metody hodnotící myokardiální práci nepřímo na základě hodnocení systolické a diastolické funkce srdce – např. ejekční frakce. Tyto metody mají ovšem svoje limity. Ejekční frakce, jejíž spolehlivost se odvíjí od kvality měření konkrétním vyšetřujícím, je zatížena vysokou interobservační variabilitou. Použití samotné speckle-tracking echokardiografie zase nezohledňuje ve svém hodnocení dotížení (afterload).⁹

Nová metoda hodnocení myokardiální práce

Kvůli výše zmíněným nevýhodám ostatních metod hodnocení práce srdeční komory byla v roce 2012 vyvinuta Russellem nová metoda, která tyto nevýhody eliminovala.^{1,9} V roce 2013 byla tato metoda stejným týmem poprvé použita k měření promarněné práce u dyssynchronie levé komory při kompletní bloádě levého Tawarova raménka.¹⁰

Princip

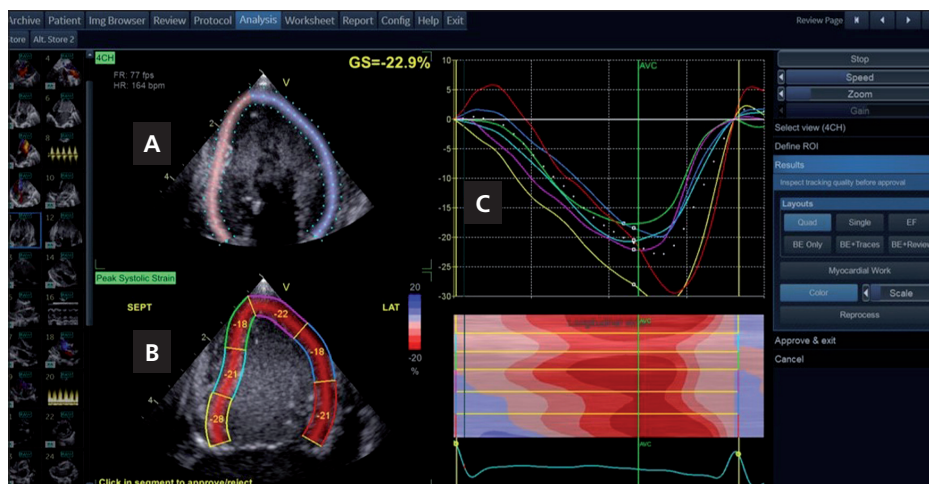
Neinvazivní metoda hodnocení myokardiální práce v sobě spojuje dvě vyšetřovací metody – speckle-tracking echokardiografii a neinvazivní měření krevního tlaku.¹



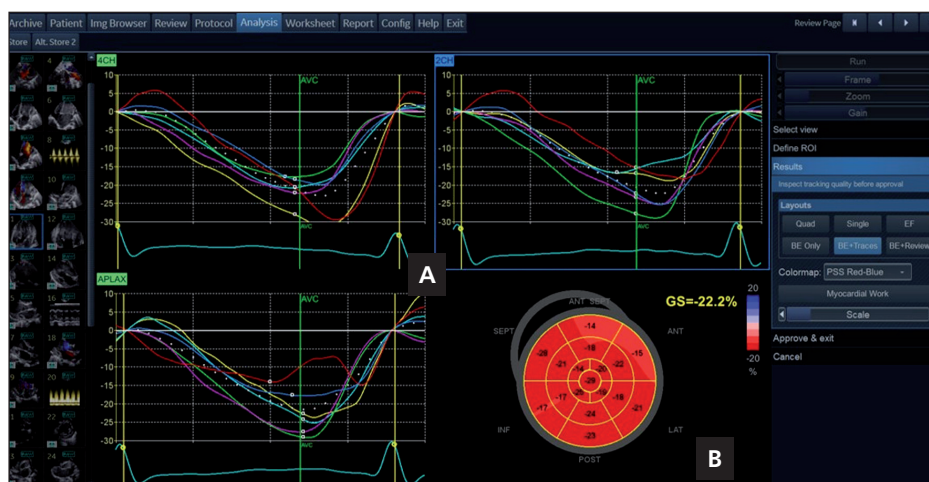
Obr. 1 – Schéma tlakově-strainové křivky LK.⁹ AVC – uzavěr aortální chlopně; AVO – otevření aortální chlopně; MVC – uzavěr mitrální chlopně; MVO – otevření mitrální chlopně.

Metoda vychází z poznatků o tlakově-objemových křivkách a jejich využití k výpočtu srdeční práce, kdy jsou ale invazivně získané veličiny nahrazeny veličinami získanými neinvazivně.^{1,2} Základem pro neinvazivní hodnocení myokardiální práce je sestavení tlakově-strainové křivky (obr. 1), která je obdobou tlakově-objemové křivky. Udává vztah těchto dvou veličin v čase v průběhu srdečního cyklu a její plocha odpovídá hodnotě myokardiální práce. Tato křivka je sestavena na základě empirické referenční tlakové křivky, vytvořené podle dat o tlaku v levé komoře získaných z řady invazivních měření a normalizované podle doby trvání jednotlivých fází srdeční revoluce. Horní hranice tlakové amplitudy křivky se odhaduje z neinvazivně naměřené hodnoty systolického krevního tlaku, která zastupuje maximální tlak v levé komoře. Předpokladem přesného měření myokardiální práce je absence gradientu na výtokovém traktu levé komory a aortální chlopně. Dále je křivka u konkrétního pacienta při analýze rovněž adjustována podle délky trvání jednotlivých fází srdečního cyklu, získané z časování uzavěru a otevření mitrální a aortální chlopně pomocí echokardiografie. Data o strainu vyplývají ze speckle-tracking analýzy.^{1,9}

Speckle-tracking echokardiografie je ultrazvuková metoda spočívající ve sledování specifických ultrazvukových vzorů v myokardu (tzv. speckles) a analýze jejich pohybu v čase. Takto lze získat data o rychlosti deformace myokardu komory během srdečního cyklu (strain rate), ze kterých lze integrací plochy pod křivkou hodnot strain rate vypočítat strain, tedy poměrnou míru deformace v procentech. Deformační parametry lze hodnotit ve čtyřech základních směrech – longitudinálním, cirkumferenciálním, transversálním a radiálním, z nichž při hodnocení myokardiální práce používáme strain ve směru longitudinálním. Na základě této analýzy jsou následně sestaveny křivky závislosti strainu na čase v jednotlivých segmentech komory, vyjadřující míru zkrácení či prodloužení kardiomyocytů daného segmentu během srdeční revoluce. Segmenty myokardu, které se během systoly zkracují, mají



Obr. 2 – Speckle-tracking analýza ve čtyřdutinové projekci. Ohraničená oblast pohybujícího se myokardu levé komory. (A) Myokard levé komory rozdělený na jednotlivé segmenty s číselnou hodnotou strainu v každém z nich. (B) Křivka vyobrazující hodnoty strainu pro jednotlivé segmenty. (C) Analýza byla provedena v systému GE EchoPAC verze 204.57.0.745.



Obr. 3 – Křivky zobrazující hodnoty strainu pro jednotlivé segmenty myokardu levé komory ve všech třech projekcích potřebných pro analýzu myokardiální práce. (A) Diagram bull's eye plot zobrazující hodnoty strainu v jednotlivých segmentech levé komory. (B) Analýza byla provedena v systému GE EchoPAC verze 204.57.0.745.

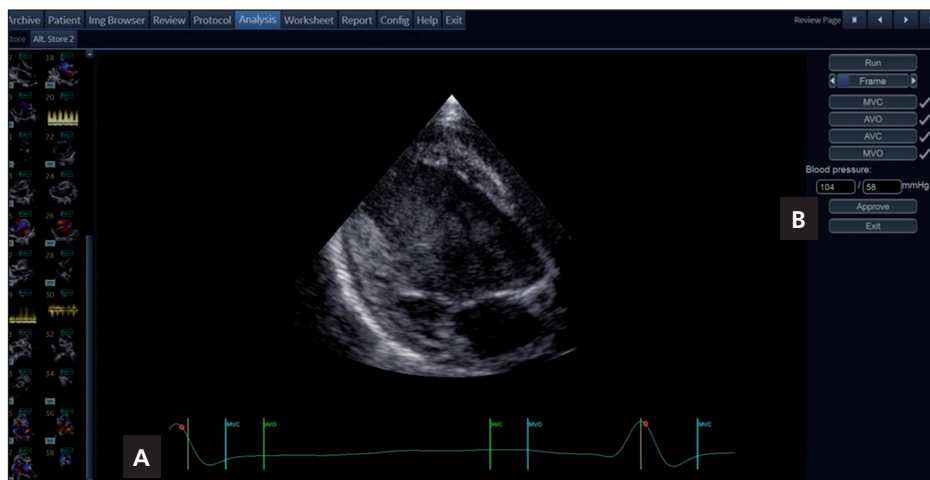
negativní hodnotu longitudinálního strainu, na rozdíl od prodlužujících se segmentů s hodnotou pozitivní.^{9,11–13}

Metodologie

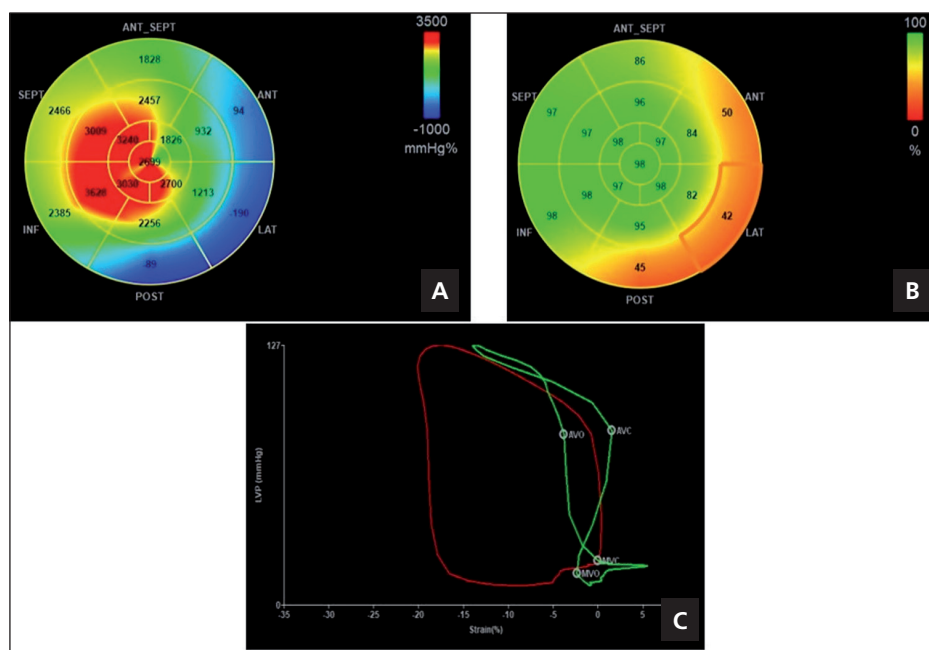
Samotná analýza začíná provedením běžného echokardiografického vyšetření na přístroji disponujícím zabudovaným speciálním softwarem pro měření myokardiální práce. Základem je echokardiografický záznam ve třech projekcích – apikální čtyřdutinová a dvoudutinová projekce a projekce v apikální dlouhé ose, z nichž v každé provedeme speckle-tracking analýzu. Prvním krokem je ohraničení oblasti zájmu (obr. 2) – tedy pohybujícího se myokardu levé komory, od septa po volnou stěnu, který je následně rozčleněn do jednotlivých segmentů myokardu levé komory. Software sám nabídne možné ohraničení ob-

lasti zájmu, které lze pak upravovat tak, aby bylo měření co nejpřesnější. V projekci v dlouhé ose by měly být z oblasti zájmu vyřazeny papilární svaly a výtokový trakt levé komory. Do analyzované oblasti by rovněž neměl být zahrnut perikard.^{9,13,14} V ohraničené oblasti je poté provedena analýza, jejímž výstupem jsou křivky vyjadřující závislost strainu, tedy míry deformace, v daném segmentu na čas, a také tzv. bull's eye plot, tedy diagram vyobrazující levou komoru rozdělenou do jednotlivých segmentů a hodnoty strainu v každém z nich (obr. 2, 3). Výsledný strain v longitudinálním směru (globální longitudinální strain, GLS) se poté využije ve výpočtu myokardiální práce.^{9,13}

Následně je nutné podle echokardiografického 2D záznamu označit dobu otevření a uzavěru jednotlivých chlopní (obr. 4). V případě levé komory se jedná o označení otevření a uzavěru mitrální a aortální chlopně v projekci v apikální dlouhé ose.⁹



Obr. 4 – Proces označení načasování otevírání a uzavírání jednotlivých chlopní. (A) Kolonka pro doplnění hodnoty krevního tlaku. (B) Analýza byla provedena v systému GE EchoPAC verze 204.57.0.745.



Obr. 5 – Diagram bull's eye plot zobrazující hodnoty myokardiální práce (A), efektivity myokardiální práce (B) a tlakově-strainová křivka (C) u pacienta s Wolffovým-Parkinsonovým-Whiteovým syndromem s levou laterální přídavnou spojkou před provedenou katetrizační ablací. V případě tlakově-strainové křivky odpovídá zelená křivka pouze vybranému segmentu (v tomto případě segmentu v místě komorové inzerce spojky) a červená křivka všem segmentům současně. Zelená segmentální křivka je zcela patologická a odpovídá časně aktivaci komorového myokardu v místě spojky s vysokým podílem promarněné práce s nízkou efektivitou 42 % (viz dále v textu) na rozdíl od segmentů vzdálených od spojky, které mají efektivitu myokardiální práce vyšší než 90 %. Analýza byla provedena v systému GE EchoPAC verze 204.57.0.745.

Posledním krokem je vložení neinvazivně naměřeného krevního tlaku do softwaru (obr. 4).⁹ V případě přítomnosti obstrukce výtokového traktu levé komory, např. u aortální stenózy, kdy nelze nahradit systolický tlak v levé komoře neinvazivním systolickým arteriálním tlakem, je nutné k neinvazivně změřenému krevnímu tlaku připočítat také střední gradient na aortální chlopní.⁴

Veškeré záznamy echokardiografického vyšetření by měly být zaznamenány s ohledem na dostatečné časové rozlišení speckle-tracking analýzy s frekvencí 40–80 snímků za sekundu (frames per second, fps).^{9,14}

Výstupem analýzy je opět diagram „bull's eye plot“, tedy diagram vyobrazující levou komoru rozdělenou do jednotlivých segmentů, tentokrát zobrazující hodnoty myokardiální práce (myocardial work index) a efektivity

myokardiální práce (myocardial work efficiency) v jednotlivých segmentech, a dále také tlakově-strainovou křivku, jejíž plocha odpovídá vykonané myokardiální práci levé komory (**obr. 5**). Tuto křivku je opět možno zobrazit globálně pro celou komoru nebo pro jednotlivé segmenty.⁹

V rámci analýzy je možné vypočítat i další veličiny mimo samotnou myokardiální práci (global work index, GWI). Mezi nejvýznamnější patří celková konstruktivní (global constructive work, GCW) a promarněná práce (global wasted work, GWW) a z nich odvozená, již zmíněná efektivita myokardiální práce (global work efficiency, GWE). Definice jednotlivých veličin jsou popsány v **tabulce 1**.⁹

Referenční hodnoty

Za účelem stanovení referenčních hodnot myokardiální práce a přidružených veličin byla provedena již řada studií, z nichž první evropskou velkou multicentrickou prospektivní studií byla studie NORRE (Normal Reference Ranges for Echocardiography), publikovaná v *European Heart Journal* v roce 2019. Do studie bylo zařazeno 226 zdravých subjektů, účastnilo se celkem 23 pracovišť a cílem bylo vymezit normální hodnoty GWI, GCW, GWW a GWE u zdravých dospělých a zkoumat vliv věku a pohlaví na tyto hodnoty.¹⁵ Výsledné referenční hodnoty z této studie zobrazuje **tabulka 2** níže.

Další studie, publikovaná v časopise *Circulation*, analyzovala myokardiální práci u celkem 1 827 zdravých subjektů, se zaměřením na stanovení referenčních hodnot pro GWI, GCW, GWW a GWE, jejich závislost na věku a pohlaví a jejich hodnoty s ohledem na míru kardiovaskulárního rizika u konkrétního subjektu. Výsledné referenční hodnoty ukazuje **tabulka 3**.¹⁶

Co se týče pediatrických norem, v roce 2021 byla publikována monocentrická prospektivní studie zabývající se echokardiografickými referenčními hodnotami neinvazivně měřené myokardiální práce u dětí a také sledováním závislosti těchto hodnot na věku, pohlaví a dalších klinických faktorech. Do studie bylo zařazeno 212 zdravých jedinců s normální systolickou a diastolickou funkcí (maximálně s mírnou valvulární regurgitací) a jinak normálním fyzikálním nálezem a EKG, bez kardiovaskulárních rizikových faktorů, u nichž byla měřena GWI, GCW, GWW a GWE pomocí tlakově-strainových křivek. V souboru nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v myokardiální práci napříč věkovými skupinami nebo mezi pohlavími. Výsledek studie shrnuje **tabulka 4**.¹⁷

Výhody a nevýhody

Hlavní výhodou nové metody stanovení myokardiální práce je její neinvazivita. Vyšetření je tedy pro pacienty šetrnější, lze jej dle potřeby opakovat a sledovat dyna-

Tabulka 1 – Základní měřené veličiny v analýze myokardiální práce, jejich definice a jednotky⁹

Název veličiny	Definice	Jednotka
Myokardiální práce / index myokardiální práce (global work index = GWI = myocardial work index = MWI)	Celková práce odvedená v době od uzavěru po otevření mitrální chlopně, odpovídající ploše tlakově-strainové křivky	mmHg%
Konstruktivní práce (global constructive work = GCW = myocardial constructive work = MCW)	Celková práce přispívající k ejekci krve, tedy práce kardiomyocytů, které se zkracují během systoly a prodlužují během izovolumické relaxace	mmHg%
Promarněná práce (global wasted work = GWW = myocardial wasted work = MWW)	Celková práce, která nepřispívá k ejekci krve, tedy práce kardiomyocytů, které se prodlužují během systoly a zkracují proti uzavřené aortální chlopně	mmHg%
Efektivita myokardiální práce (global work efficiency = GWE = myocardial work efficiency = MWE)	Poměr celkové konstruktivní práce ku součtu celkové konstruktivní a promarněné práce $GWE = GCW / (GCW + GWW)$	%

Tabulka 2 – Referenční hodnoty pro dospělé u jednotlivých parametrů myokardiální práce stanovené ve studii NORRE¹⁵

	Obě pohlaví (n = 226)	Muži (n = 85)	Ženy (n = 141)	p-hodnota
GWI (mmHg%) Průměr ± SD	1 896 ± 308	1 849 ± 295	1 924 ± 313	0,07
GCW (mmHg%) Průměr ± SD	2 232 ± 331	2 228 ± 295	2 234 ± 352	0,9
GWW (mmHg%) Medián (IQR)	78,5 (53–122,2)	94 (61,5–130,5)	74 (49,5–111)	0,013
GWE (%) Medián (IQR)	96 (94–97)	95 (94–97)	96 (94–97)	0,026

GCW – celková konstruktivní práce (global constructive work); GWE – celková efektivita myokardiální práce (global work efficiency); GWI – index myokardiální práce (global work index); GWW – celková promarněná práce (global wasted work); IQR – mezikvartilové rozpětí; SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 3 – Referenční hodnoty pro dospělé u jednotlivých parametrů myokardiální práce a jejich rozdíly u jednotlivých pohlaví publikované v roce 2022¹⁶

	Obě pohlaví (n = 1 827)	Muži (n = 711)	Ženy (n = 1 116)	p-hodnota
GWI (mmHg%) Průměr ± SD	2 118 ± 277	2 062 ± 269	2 155 ± 275	< 0,001
GCW (mmHg%) Průměr ± SD	2 262 ± 283	2 229 ± 275	2 283 ± 286	< 0,001
GWW (mmHg%) Medián (IQR)	64 (47–89)	60 (42–84)	68 (49–93)	< 0,001
GWE (%) Medián (IQR)	97,1 (96,0–97,9)	97,2 (96,0–98,0)	97,0 (95,9–97,9)	< 0,001

GCW – celková konstruktivní práce (global constructive work); GWE – celková efektivita myokardiální práce (global work efficiency); GWI – index myokardiální práce (global work index); GWW – celková promarněná práce (global wasted work); IQR – mezikvartilové rozpětí; SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 4 – Referenční hodnoty parametrů myokardiální práce u dětí¹⁷

	Obě pohlaví (n = 212)	Muži (n = 100)	Ženy (n = 112)	p-hodnota
Věk (roky) Medián (IQR)	9 (6–12)	8 (6–12)	9 (7–15)	0,03
Hmotnost (kg) Průměr ± SD	33,6 ± 12,8	33,2 ± 14,0	34,0 ± 11,7	0,64
Výška (cm) Průměr ± SD	134,2 ± 19,5	133,1 ± 20,9	135,2 ± 18,2	0,44
EF LK (%) Průměr ± SD	64 ± 3	64 ± 4	64 ± 3	0,58
GLS (%) Průměr ± SD	–21,3 ± 1,5	–21,3 ± 1,5	–21,4 ± 1,6	0,57
Systolický tlak (mm Hg) Průměr ± SD	103 ± 9	104 ± 10	102 ± 8	0,14
GWI (mmHg%) Průměr ± SD	1 688 ± 219	1 699 ± 211	1 679 ± 226	0,51
GCW (mmHg%) Průměr ± SD	1 959 ± 207	1 961 ± 206	1 958 ± 210	0,93
GWW (mmHg%) Průměr ± SD	61,1 ± 30,9	60,4 ± 31,9	61,6 ± 30,1	0,77
GWE (%) Průměr ± SD	96,5 ± 1,4	96,5 ± 1,4	96,4 ± 1,4	0,60

EF – ejekční frakce; GCW – celková konstruktivní práce (global constructive work); GLS – globální longitudinální strain; GWE – celková efektivita myokardiální práce (global work efficiency); GWI – index myokardiální práce (global work index); GWW – celková promarněná práce (global wasted work); IQR – mezikvartilové rozpětí; LK – levá komora; SD – směrodatná odchylka.

miku vývoje myokardiální práce v souvislosti s terapeutickými zásahy. Na rozdíl od samotné speckle-tracking echokardiografie zohledňuje také afterload zastoupený neinvazivně měřeným krevním tlakem.⁹

Hlavní nevýhodou této metody, zmíněnou už Russellem, je, že se nejedná o přímé měření myokardiální práce, ale pouze o odhad založený na výpočtu plochy křivky odvozené z empirické standardizované referenční křivky. Dalším problémem přispívajícím k nepřesnosti měření myokardiální práce je absence zakřivení a tloušťky stěny, případně jiných anatomických variací,

ve výpočtu.^{5,9,10} Podobně je nevýhodou i fakt, že metoda nezohledňuje absolutní změnu end-diastolického objemu komory, např. po intervenčním odstranění objemové zátěže. Hodí se tedy ke srovnání stavu před intervencí a po intervenci pouze tehdy, pokud nedošlo ke změně objemu komory.

Další limitací této metody je nezbytnost vysoké kvality echokardiografického vyšetření pro zachování přesnosti následného měření, jakož i možné ovlivnění výsledku manuálním výběrem oblasti zájmu pro speckle-tracking analýzu.¹⁸

Dosavadní studie

Popsaná nová metoda hodnocení myokardiální práce byla zatím využita k hodnocení srdeční funkce u řady získaných srdečních onemocnění u dospělých pacientů, kde se jevila jako užitečná a srovnatelná s jinými běžně užívanými metodami. Například studie autorů Jain a spol. z roku 2020 se zabývala hodnocením myokardiální práce u pacientů s těžkou aortální stenózou podstupujících katetrizační náhradu aortální chlopně. Tato studie se zaměřila také na problém s hodnocením tlaku v levé komoře u těchto pacientů, s navrhovaným řešením v podobě připočítání středního gradientu na aortální chlopně k neinvazivně naměřenému systolickému tlaku pro zvýšení přesnosti analýzy.⁴ Práce autorů Vecera a spol., publikovaná v roce 2016, se zaměřila na predikci odpovědi na resynchronizační terapii pomocí parametrů myokardiální práce.³ Boe a spol. se zase ve své studii zaměřili na využití analýzy k identifikaci pacientů s akutní koronární okluzí při akutním koronárním syndromu bez elevací úseku ST.⁵

Samostatnou kapitolou je hodnocení myokardiální práce pravé komory, která má zcela odlišné vlastnosti než komora levá. Pravá komora má kupříkladu tenčí stěnu a nižší komorovou elastanci. Touto problematikou se zabývali například Butcher a spol. ve studii publikované v roce 2020, která si kladla za cíl prozkoumat vztah mezi neinvazivním odhadem myokardiální práce pravé komory a invazivními hodnotami získanými z pravostranné srdeční katetrizace. Ačkoliv studie zaznamenala nižší hodnoty celkové myokardiální práce, konstruktivní myokardiální práce i efektivity myokardiální práce pravé komory u pacientů se srdečním selháním, a naopak vyšší hodnoty promarněné práce pravé komory, byla to pouze globální konstruktivní práce pravé komory, která korelovala s invazivními měřeními.⁷

Myokardiální práce v dětské kardiologii

I v dětské kardiologii již našla tato nová neinvazivní metoda své uplatnění. Například Aly a spol. se ve své studii z roku 2021 zabývali využitím hodnocení myokardiální práce pomocí této metody u dětských pacientů s dilatační a hypertrofickou kardiomyopatií.¹⁹ Další studie kolektivu z Univerzity Johnse Hopkinse z roku 2022 srovnávala použitelnost neinvazivního hodnocení myokardiální práce v hodnocení funkce levé komory s konvenčními markery srdeční funkce u dětských pacientů s hypertenzí.²⁰ Studie autorů Borrelli a spol. prokázala signifikantně snížené parametry myokardiální práce u pacientů s Wolffovým–Parkinsonovým–Whiteovým (WPW) syndromem, a to i v případě normální ejekční frakce a globálního longitudinálního strainu levé komory. Dále také prokázala negativní korelaci délky trvání komplexu QRS s celkovou efektivitou myokardiální práce (myocardial work efficiency, MWE) a pozitivní korelaci s celkovou promarněnou prací (myocardial wasted work, MWW). Tato studie proto podpořila systematické použití myokardiální práce ve sledování dětských pacientů s WPW syndromem.²¹ Studie zaměřená na dětské pacienty po transplantaci srdce, publikovaná autory Pradhan a spol. v roce 2021, prokázala u těchto pacientů negativní korelaci mezi účinností myokar-

diální práce a přítomností koronární vaskulopatie, která se standardně diagnostikuje pomocí koronární angiografie.²² Studie autorů Sabatino a spol. se zaměřila na pacienty s Kawasakiho chorobou, u nichž prokázala snížení parametrů myokardiální práce (index myokardiální práce [myocardial work index, MWI], celková konstruktivní práce [myocardial constructive work, MCW] a MWE) navzdory normální ejekční frakci levé komory a normálnímu GLS, a považuje proto hodnotu myokardiální práce za senzitivnější indikátor myokardiální dysfunkce u pacientů s Kawasakiho chorobou se zachovanou ejekční frakcí a GLS levé komory.²³

Obecně věříme, že nová metoda neinvazivního stanovení myokardiální práce může v dětské kardiologii v budoucnu pomoci hodnotit efektivitu provedených intervencí u pacientů s vrozenou srdeční vadou a za pomoci kardiiovaskulárního modelování také predikovat efektivitu plánovaných intervencí, ještě před jejich uskutečněním.²⁴ Například u pacientů s asymptomatickou komorovou preexcitací by mohla pomoci při rozhodování o indikaci profylaktické ablace s ohledem na riziko rozvoje patologické remodelace levé komory. Potenciál má také výzkum v oblasti využití měření myokardiální práce v kvantifikaci míry dyssynchronie pravé komory.

Diskuse

Popsaná nová metoda neinvazivního stanovení myokardiální práce má potenciál zařadit se mezi další hojně používané neinvazivní metody hodnocení srdeční funkce pomocí echokardiografie. V budoucnu lze navíc očekávat další zjednodušení analýzy pomocí automatizace jednotlivých kroků. Nesmíme ale zapomínat na její výše zmíněné limitace. Problém vyvstává mimo jiné v souvislosti se situacemi, kdy dochází po provedené intervenci ke změně objemu komory, která při klasickém měření pomocí tlakově-objemové křivky logicky ovlivní velikost vypočtené myokardiální práce. Při použití strainu však není objem komory zohledněn a faktické snížení myokardiální práce např. po zmenšení objemu komory při zachování stejné míry deformace myokardu nebude zohledněno. V tomto směru by mohla pomoci indexace vypočtené práce pomocí echokardiograficky změřených objemů komor před intervencí a po intervenci. Data k takovému postupu však zatím chybějí.

Také nutno zmínit, že studie zabývající se hodnocením myokardiální práce se zaměřovaly doposud především na dospělé pacienty se získanými onemocněními srdce a v menší míře na pediatrickou populaci s vrozenými srdečními vadami. Bylo by proto vhodné rozšíření analýzy také na tuto skupinu pacientů.

Další specifickou situací je již zmíněné hodnocení myokardiální práce pravé komory. Jak již bylo uvedeno, vzhledem k rozdílu v geometrii pravé komory oproti komoře levé může být hodnocení myokardiální práce pravé komory nepřesné. Přestože již existují studie zabývající se touto problematikou (například uvedená práce Butchera a spol., kde je spolehlivost metody prokazována korelací s tepovým objemem), dostatečné důkazy o využitelnosti této metody pro hodnocení práce pravé komory zatím dostupné nejsou.⁷

Co se týče rozdílů v referenčních hodnotách u zmíněných dvou studií u dospělých pacientů, odlišnosti mohou mít hned několik příčin. Rozdíly mohou být vysvětleny např. odlišnostmi v metodologii (rozdílný software pro analýzu myokardiální práce, rozdíly mezi odhady načasování otevírání a uzavírání chlopní). Studie NORRE navíc aplikovala přísnější kritéria při definování zdravého subjektu. U jedinců zařazených do studie NORRE také byly zaznamenány celkově nižší hodnoty krevního tlaku (systolický tlak 116 ± 12 vs. $124 [116-131]$ mm Hg, diastolický tlak 73 ± 8 vs. $74 [69-79]$ mm Hg), což mohlo přispět k nižším hodnotám GWI a GCW pozorovaným ve studii NORRE. Rozdíly mohly být ovlivněny také dalšími faktory na straně pacientů (např. srdeční frekvence atd.).¹⁶

Závěr

Neinvazivní analýza myokardiální práce je nová metoda hodnocení srdeční funkce kombinující speckle-tracking echokardiografii a neinvazivní měření krevního tlaku. Výhodou této metody je především absence nutnosti invazivního vyšetření a zohlednění afterloadu. Nevýhodou je především vysoká náročnost z hlediska kvality vyšetření, možná interobservační ale i intraobservační variabilita výsledků, kterou by také bylo v budoucnu vhodné u této metody vyhodnotit. Další nevýhodou je chybějící zohlednění případné změny objemu při měření myokardiální práce před srdeční intervencí a po srdeční intervenci. Zajímavou se do budoucna jeví simulace myokardiální práce pomocí počítačového modelování v predikci efektu plánovaných intervencí. Nová metoda má proto potenciál zařadit se do běžně užívaného echokardiografického instrumentária a v budoucnu se stát nedílným nástrojem diagnostiky a eventuálně i predikce vývoje stavu myokardu u celé řady pacientů.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů
Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Financování

Výzkum zaměřený na myokardiální práci, v rámci něhož byl sepsán tento článek, je podporován prostředky z Institucionální podpory – Interní granty FNM: MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

Literatura

- Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure – strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J* 2012;33:724–733.
- Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990;70:247–277.
- Vecera J, Penicka M, Eriksen M, et al. Wasted septal work in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:624–632.
- Jain R, Bajwa T, Roemer S, et al. Myocardial work assessment in severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:715–721.
- Boe E, Russell K, Eek C, et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1247–1255.
- Taconne M, Le Rolle V, Panis V, et al. How myocardial work could be relevant in patients with an aortic valve stenosis? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;24:119–129.
- Butcher SC, Fortuni F, Montero-Cabezas JM, et al. Right ventricular myocardial work: proof-of-concept for non-invasive assessment of right ventricular function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:142–152.
- Kittnar O. Lékařská fyziologie. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2020:752.
- Papadopoulos K, Özden Tok Ö, Mitrousi K, Ikonomidis I. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. *Diagnostics* 2021;11:573.
- Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ* 2013;305:H996–H1003.
- Marwick TH. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313–1327.
- Hutrya M, Skála T, Kamínek M, et al. Speckle tracking echokardiografie – nová ultrazvuková metoda hodnocení globální a regionální funkce myokardu. *Kardiol Rev* 2008;2008:8–13.
- Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J* 2013;65:117–123.
- Smiseth OA, Donal E, Penicka M, Sletten OJ. How to measure left ventricular myocardial work by pressure-strain loops. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:259–261.
- Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:582–590.
- Olsen FJ, Skaarup KG, Lassen MCH, et al. Normal Values for Myocardial Work Indices Derived From Pressure-Strain Loop Analyses: From the CCHS. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;15:e013712.
- Pham TTM, Truong VT, Vu PN, et al. Echocardiographic Reference Ranges of Non-invasive Myocardial Work Indices in Children. *Pediatr Cardiol* 2022;43:82–91.
- Roemer S, Jaglan A, Santos D, et al. The Utility of Myocardial Work in Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:807–818.
- Aly DM, Nguyen M, Auerbach S, et al. Pressure-Strain Loops, a Novel Non-invasive Approach for Assessment of Children with Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2022;43:1704–1715.
- Zhan J, Van Den Eynde J, Ozdemir E, et al. Left ventricular myocardial work indices in pediatric hypertension: correlations with conventional echocardiographic assessment and subphenotyping. *Eur J Pediatr* 2022;181:2643–2654.
- Borrelli N, Di Salvo G, Ciriello GD, et al. Myocardial work in children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging* 2023;39:1697–1705.
- Pradhan S, Mullikin A, Zang H, et al. Decreased Global Myocardial Work Efficiency Correlates with Coronary Vasculopathy in Pediatric Heart Transplant Patients. *Pediatr Cardiol* 2022;43:515–524.
- Sabatino J, Borrelli N, Fraise A, et al. Abnormal myocardial work in children with Kawasaki disease. *Sci Rep* 2021;11:7974.
- Walmsley J, Arts T, Derval N, et al. Fast Simulation of Mechanical Heterogeneity in the Electrically Asynchronous Heart Using the MultiPatch Module. *PLoS Comput Biol* 2015;11:e1004284.

Fibrilace síní u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

(Atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy)

Veronika Puchnerová, Michael Jenšovský, Petr Ošťádal, Jiří Bonaventura

Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 30. 4. 2024

Přijat: 1. 5. 2024

Dostupný online: 6. 8. 2024

Klíčová slova:

Fibrilace síní

Hypertrofická kardiomyopatie

Prognóza

Tromboembolické riziko

Keywords:

Atrial fibrillation

Hypertrophic cardiomyopathy

Prognosis

Thromboembolic risk

SOUHRN

Fibrilace síní je nejčastější setrvalou arytmií u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. Souhrnný článek se zabývá komplexními mechanismy vedoucími k rozvoji fibrilace síní u této skupiny pacientů a specifickými aspekty její terapie (zejména antikoagulační terapie a přístupy k udržení sinusového rytmu). Závěrečná část je věnována vlivu arytmií na klinickou symptomatologii a prognózu pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. The review article focuses on the complex mechanisms of development of atrial fibrillation in this subgroup of patients and on specific aspects of treatment (anticoagulation therapy and rhythm control). The final part focuses on the arrhythmia's effect on clinical symptomatology and prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou arytmií u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií (HCM).¹⁻³ Její prevalence je v populaci pacientů s HCM výrazně vyšší než v běžné populaci srovnatelného věku, dle různých zdrojů se pohybuje kolem 20 %.^{1,4} S FS je spojeno zejména riziko rozvoje srdečního selhání a tromboembolických komplikací, které mohou zhoršovat prognózu pacientů s HCM.^{5,6} Proto je zcela zásadní FS u pacientů s HCM časně diagnostikovat a zahájit její adekvátní terapii.¹

Mechanismus rozvoje fibrilace síní u HCM

Hlavním patofyziologickým mechanismem vedoucím k rozvoji FS je dilatace a dysfunkce levé síně (LS). Vyšší objem a snížená kontraktilita LS jsou nezávislými prediktory rozvoje FS.^{7,8}

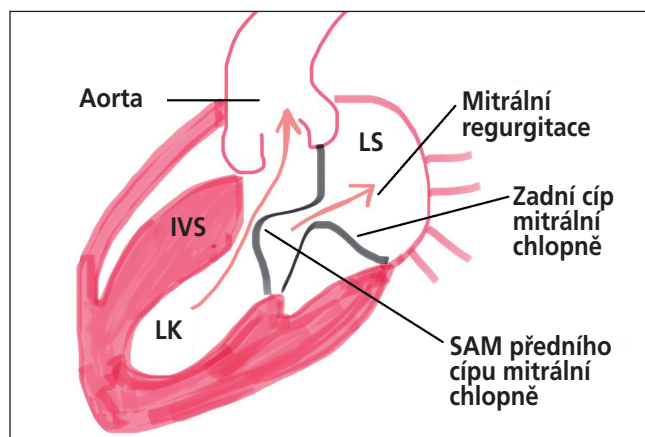
Diastolická dysfunkce a zvýšený plicní tlak hypertrofické levé komory (LK) jsou jednou z příčin dilatace LS.

Zhoršené plnění LK souvisí se stupněm hypertrofie, abnormálním uspořádáním myocytů a množstvím fibrózy v myokardu. Bylo prokázáno, že s vyšším podílem pozdního syčení gadoliniem (late gadolinium enhancement, LGE) LK jako nepřímým ukazatelem fibrózy stoupá incidence FS.⁹

Další příčinou zvětšování rozměrů LS je mitrální regurgitace (MR), která u pacientů s HCM vzniká kvůli strukturálním abnormalitám mitrální chlopně a obstrukci ve výtokovém traktu levé komory (left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO). Nejčastějším mechanismem rozvoje MR je LVOTO, která je přítomna zhruba u dvou třetin pacientů s HCM.¹⁰ Při rychlé ejekci krve skrze výtokový trakt LK (LVOT) zúžený hypertrofickým interventrikulárním septem (IVS) dochází ke vzniku turbulentního proudění a nasávání (obvykle prodloužených) cípů mitrální chlopně a závěsného aparátu směrem k IVS a rozvoji tzv. dopředného pohybu mitrální chlopně (systolic anterior motion, SAM, **obr. 1**). Protože SAM předního cípu je obvykle výraznější než cípu zadního, koaptační zóna chlopně se posouvá směrem k IVS, rozvíjí se defekt

Adresa pro korespondenci: MUDr. Veronika Puchnerová, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: veronika.puchnerova@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.038



Obr. 1 – Schéma dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně (systolic anterior motion, SAM) – tok krve přes zúžený výtokový trakt levé komory (LVOT) vytváří turbulentní proudění a nasává abnormálně prodloužený přední cíp mitrální chlopně směrem do LVOT, kde tvoří dynamickou obstrukci. IVS – interventrikulární septum; LK – levá komora; LS – levá síň; SAM – dopředný pohyb mitrální chlopně (systolic anterior motion).

koaptace a vzniká typicky excentrická regurgitace pod zadní cíp mitrální chlopně. Tíže MR je dynamická, stejně jako LVOTO, závislá na analogických hemodynamických parametrech (hypovolemie, vazodilatace, systémový tlak, tepová frekvence, pozitivně/negativně inotropní medikace).¹¹

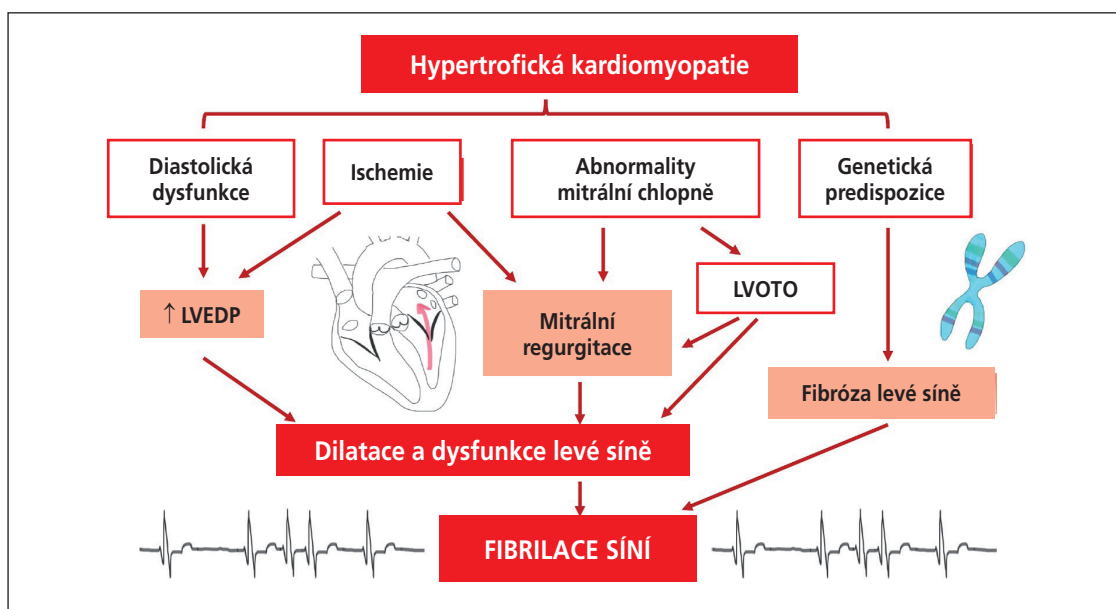
Zhruba 10–20 % MR u pacientů s HCM vzniká na podkladě primárního postižení mitrální chlopně či subvalvulárního aparátu bez přítomnosti SAM a LVOTO.¹² Pokud regurgitační jet (tryska) nesměřuje typicky pod zadní cíp při SAM, je třeba vždy pečlivě dovyšetřit možnost primární mitrální vady. Z abnormalit samotné chlopně je typické prodloužení cípů mitrální chlopně (zejména předního), cípy chlopně mohou být ztlustělé, s restriktivním pohybem či prolapsem. Můžeme se setkat i s dilatací mitrální

ního anulu. Často jsou přítomny abnormality papilárních svalů, které jsou typicky hypertrofické, s posunem blíže k přední stěně LK, mohou být bifidní i více rozečkané, akcesorní nebo mají atypické úpony (nezřídka do IVS s podílem na subvalvulární obstrukci). Vzácností není ani ruptura šlašinky mitrální chlopně, která vzniká v důsledku mechanického stresu nebo myxomatózní degenerace.¹³

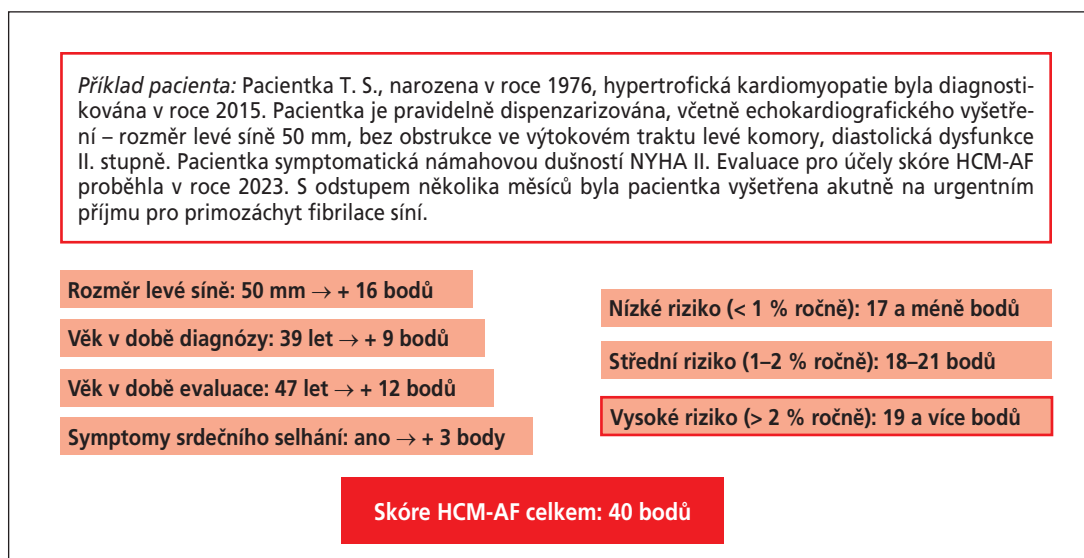
Kromě hemodynamických faktorů mohou mít vliv na remodelaci levé síně i faktory genetické (obr. 2).¹⁴ Geny zodpovědné za rozvoj HCM jsou rozdílně exprimovány v tkáních komor a síní.¹⁵ V menších studiích bylo uváděno, že u konkrétních genetických variant (v sarkomerických i nesarkomerických genech), které mohou být asociovány s remodelací a fibrotizací tkáně LS, může být vyšší pravděpodobnost rozvoje FS.^{16–18} V recentní mezinárodní studii však nebyl prokázán významný rozdíl v prevalenci FS u pacientů s pozitivním genotypem (průkaz patogenní nebo pravděpodobně patogenní mutace) proti pacientům s negativním genotypem (15,0 % vs. 13,5 %, $p = 0,1$).¹⁹ Byla vypracována i polygenní riziková skóre (polygenic risk score, PRS), jež využívají kombinace bodových polymorfismů (single-nucleotide polymorphism, SNP) v populaci. PRS mají dle proponentů ambici zpřesnit odhad rizika řady kardiovaskulárních onemocnění včetně arytmií, nicméně dosud nebyla validována u pacientů s HCM.^{20–23}

Diagnostika

V diagnostice FS se u pacientů s HCM nelze spoléhat pouze na klinickou symptomatologii, protože až 25 % pacientů může mít klinicky němé epizody arytmií, které mohou mít závažné konsekvence, zejména ve smyslu tromboembolických příhod.^{24,25} U pacientů s implantovanými přístroji (trvalý kardiostimulátor – TKS či implantabilní kardioverter-defibrilátor – ICD) lze paměť přístroje využít jako dlouhodobou EKG monitoraci. Dvoudutinová



Obr. 2 – Schéma faktorů vedoucích k rozvoji fibrilace síní u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. LVEDP – end-diastolický tlak v levé komoře; LVOTO – obstrukce ve výtokovém traktu levé komory. Upraveno podle odkazu¹⁴.

Obr. 3 – Příklad výpočtu rizika rozvoje fibrilace síní – skóre HCM-AF u pacienta v praxi dle odkazu ³⁵.

vé přístroje, které jsou schopny snímat síňovou i komorovou aktivitu, jsou v diagnostice FS logicky přesnější.²⁶ Síňová elektroda detekuje epizody rychlé síňové akce (atrial high-rate episodes, AHRE, frekvence > 175/min), které mohou odpovídat (a dle klinické zkušenosti obvykle odpovídají) FS. Nicméně k definitivní diagnóze FS je nutno splnit diagnostická kritéria dle soudobých guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) – na EKG zaznamenaná absence vln P a nepravidelný interval R-R.²⁷ Jednodutinové přístroje informaci o aktivaci síní postrádají, diskriminace mezi supraventrikulární a komorovou tachykardií je tedy založena na nepřímých známkách ze signálu z pravé komory (frekvence arytmie, morfologie elektrokardiogramu, pravidelnost intervalu R-R, rychlost nástupu arytmie apod.).^{28–30} Pro subkutánní ICD, které postrádají možnost stimulace a snímají pouze EKG signál z podkoží, byly vyvinuty diskriminační systémy, jež zahrnují podobné parametry jako u jednodutinových přístrojů.^{31,32} U ostatních pacientů je nutná periodická ambulantní EKG monitorace. V evropských doporučených postupech pro diagnózu a management HCM z roku 2014 se doporučuje 48hodinová ambulantní monitorace EKG každých 6–12 měsíců u pacientů s HCM s rozměrem levé síně ≥ 45 mm.³³ Podobné konkrétní doporučení týkající se monitorace rytmu k diagnostice FS u pacientů s HCM není zmiňováno v nových doporučených postupech pro kardiomyopatie z roku 2023, ani v doporučených postupech pro diagnózu a management FS z roku 2020.^{27,34} V amerických postupech je uvedeno 12svodové EKG jako součást periodického sledování každé 1–2 roky. Holterovské 24- nebo 48hodinové monitorování má být zváženo u pacientů s HCM a rizikovými faktory FS (doporučení ve třídě IIa) a může být zváženo u pacientů bez rizikových faktorů pro rozvoj FS (doporučení ve třídě IIb).²

Pro zlepšení predikce rozvoje FS, a tím optimalizaci diagnostiky a terapie, bylo vyvinuto rizikové skóre HCM-AF.³⁵ Pacienti jsou děleni do skupin s nízkým rizikem (< 1 % ročně, ≤ 17 bodů), se středním rizikem (1–2 % ročně, 18–21 bodů) a vysokým rizikem rozvoje FS (> 2 %, ≥ 22 bodů). Model zahrnuje následující proměnné – velikost

LS, věk v době diagnózy, věk v době klinického vyšetření a přítomnost symptomů srdečního selhání (obr. 3). Autoři skóre validovali na externí kohortě pacientů a senzitivitu a specifitu porovnávali s užitím rozměru LS jako prediktoru prevalence FS. Hodnota skóre HCM-AF ≥ 22 měla senzitivitu 58 % a specifitu 66 % oproti rozměru levé síně ≥ 45 mm se senzitivitou 35 % a specificitou 81 %. Při porovnání s dalšími modely byla konkordance skóre HCM-AF nejvyšší (0,7 u skóre HCM-AF vs. 0,61 u skóre CHA₂DS₂-VAsC vs. 0,58 u rozměru levé síně nad 45 mm).³⁵

Specifika terapie fibrilace síní u HCM

Terapie fibrilace síní má dva základní aspekty: i) prognostický, tzn. prevence tromboembolických příhod a prevence rozvoje srdečního selhání; ii) symptomatický, se zaměřením na kontrolu rytmu či frekvence arytmie. Obě složky terapie mají u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií svoje specifika.

Snížení rizika tromboembolismu

Riziko tromboembolických příhod, zejména cévní mozkové příhody (CMP), která může mít fatální či invalidizující následky, může být u pacientů s HCM a současnou FS až osmkrát vyšší než u pacientů bez diagnostikované arytmie.¹⁵ Na rozdíl od běžných pacientů s nevalvulární fibrilací síní u pacientů s HCM nelze k rizikové stratifikaci užít skóre CHA₂DS₂-VAsC, protože i u pacientů s nízkým skóre CHA₂DS₂-VAsC je riziko CMP při HCM vysoké.^{4,36} Jedním z důvodů nefunkčnosti tohoto nejpoužívanějšího skórovacího systému je fakt, že v minulosti nebyli pacienti s HCM zahrnuti v klinických studiích týkajících se tromboprofylaxe.³³ Další zásadní informací je, že riziko CMP není závislé na tom, zda se FS vyskytuje ve formě paroxysmální nebo perzistující, u paroxysmální formy pak riziko není závislé na počtu zachycených epizod arytmie.¹⁴

V guidelines ESC z roku 2014 byla doporučena anti-koagulační terapie warfarinem s cílovou hodnotou mezinárodního normalizovaného poměru (INR) 2–3 u všech

pacientů s HCM a FS při absenci kontraindikace antikoagulační terapie (doporučení ve třídě I). Pro přímá perorální antikoagulační (DOAC) v tu dobu nebyl dostatek dat a byla doporučena pouze u pacientů s labilním INR či nemožností pravidelných kontrol INR.³³ V nedávných doporučeních ESC z roku 2023 je uvedeno, že v běžné populaci s FS je preferováno užití DOAC, ale u pacientů s kardiomyopatiemi neexistují randomizované studie, které by přímo srovnávaly užití warfarinu a DOAC.³⁴ Nicméně z observačních studií se zdá, že jsou DOAC bezpečná a efektivní v prevenci CMP i u pacientů s HCM.³⁷

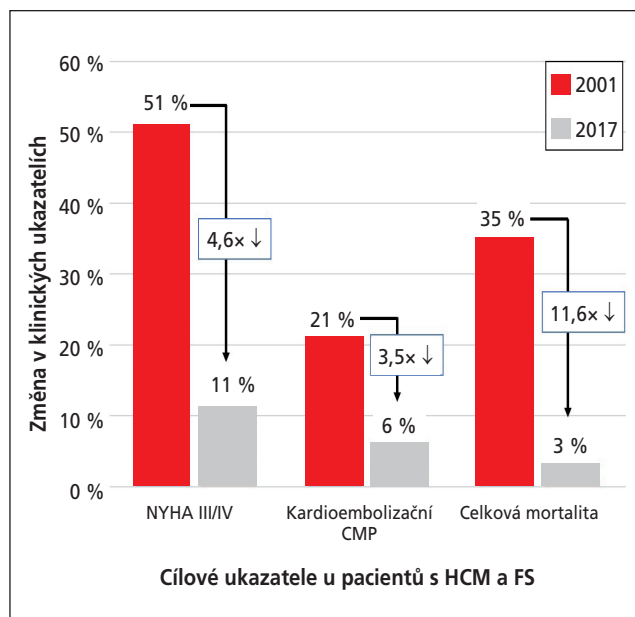
Ovlivnění symptomatologie

U pacientů s HCM se FS může projevit poměrně dramaticky jako akutní zhoršení dušnosti, nebo dokonce plicní edém. Hlavní roli hraje ztráta síňového příspěvku a zkrácení diastoly při arytmií s rychlou odpovědí komor, což zkrátí plnění noncompliantní levé komory, a tím vede ke zvýšení plicních tlaků.³⁷ Ke zlepšení symptomatologie a kvality života se snažíme u pacientů udržet sinusový rytmus (pokud věk a komorbidita dovolí) či snížit frekvenci epizod FS farmakoterapií nebo katetrizační ablací.²⁷

Amiodaron je nejefektivnější antiarytmikum k udržení sinusového rytmu, nicméně nebývá lékem první volby (a to zejména u mladších nemocných) pro svoje multiorgánové nežádoucí účinky.^{1,38} Další možností je užití sotalolu, který v observační studii prokázal svoji efektivitu – sinusový rytmus byl udržen u 74 % pacientů po jednom roce a u 50 % pacientů po třech letech. Nežádoucí účinky vedly k vysazení u minima pacientů (2,2 %).³⁹ Iniciační terapie sotalolem obvykle probíhá za hospitalizace vzhledem k nutnosti monitorace srdečního rytmu a délky intervalu QT, zároveň je nutná důsledná pravidelná kontrola iontogramu a renálních funkcí.⁴⁰ Kromě výše uvedených je možné užití disopyramidu a dofetilidu, které však v podmínkách ČR t.č. nejsou k dispozici.^{1,41} Široce užívaná antiarytmika I. třídy propafenon a flecainid nejsou u pacientů s HCM doporučovány kvůli proarytmogennímu efektu u pacientů se strukturálním onemocněním srdce.³³

V případě, že je pacient symptomatický navzdory farmakoterapii, netoleruje farmakoterapii či preferuje primárně invazivní řešení, přistupujeme ke katetrizační ablací – v první době obvykle izolaci plicních žil. Efektivita katetrizační ablace je u pacientů s HCM nižší než v běžné populaci, recidiva arytmiie je po první ablací zaznamenána do jednoho roku po výkonu zhruba u poloviny pacientů.^{41,42} Nicméně v případě kombinace antiarytmické terapie a opakovaných komplexních katetrizačních ablací je stabilní sinusový rytmus úspěšně udržen zhruba u 70 % pacientů.^{41,43}

Podobně jako u pacientů podstupujících kardiokirurgický výkon je u pacientů s obstrukční HCM a FS s indikací k myektomii možné chirurgický výkon rozšířit o proceduru Cox-Maze k odstranění arytmiie.⁴⁴ V současnosti užívaná procedura Cox-Maze IV kombinuje radiofrekvenční ablací a kryoablaci. Kromě izolace plicních žil a ablace v levé síni je provedeno i několik ablačních linií v pravé síni.⁴⁵ Zároveň je obvykle prováděn podvaz či resekce ouška levé síně ke snížení rizika tromboembolismu. Chirurgická terapie fibrilace síní se zdá být dle recentních studií úspěšnější než katetrizační ablace – recidiva FS nebyla zaznamenána po jednom roce u zhruba 90 %, po třech letech u 70 %



Obr. 4 – Graf srovnání symptomů a prognózy pacientů s fibrilací síní a hypertrofickou kardiomyopatií v roce 2001^{4,15} a v roce 2017.^{3,24} CMP – cévní mozková příhoda; NYHA – New York Heart Association. Převzato a upraveno podle odkazu ¹.

pacientů.^{46,47} Nicméně je třeba vzít v úvahu, že chirurgická myektomie, v některých případech spojená s plastikou mitrální chlopně a mitrálního aparátu, vede sama o sobě k normalizaci hemodynamických poměrů, a tím tedy dále významně ovlivňuje patofyziologii arytmiie.^{44,48}

Prognóza pacientů s HCM a fibrilací síní

Prognóza pacientů s HCM a FS je ovlivněna zejména tromboembolickými komplikacemi a rozvojem srdečního selhání. Ve studiích s daty z doby zhruba před více než 20 lety měli pacienti s FS vyšší mortalitu než pacienti se sinusovým rytmem,^{6,15} rozdíl byl dán zejména úmrtím v důsledku CMP nebo progresu srdečního selhání.⁴ Stejně jako se v čase zlepšuje prognóza pacientů s HCM v důsledku nových možností diagnostiky a léčebných postupů, zlepšují se i možnosti antiarytmické terapie a intervenční léčby FS.⁴⁹ Dále musíme vzít v úvahu fakt, že v historických kohortách HCM pacientů neznamenal diagnóza FS při HCM automatické nasazení antikoagulační terapie u všech pacientů.⁴ V současné době je doporučena antikoagulační terapie u všech pacientů s HCM a FS, pokud nemají kontraindikaci.^{33,34} S implementací moderních terapeutických postupů v expertních centrech³ významně klesla morbidita a mortalita pacientů s FS při HCM (až 12krát).¹ Oproti historickým kohortám⁴ se prevalence CMP snížila 3,5násobně a daří se významně lépe kontrolovat symptomy (prevalence třídy NYHA III/IV je 4,6x nižší)¹ (obr. 4).

Závěr

Etiologie rozvoje FS je u pacientů s HCM multifaktoriální, na vině jsou faktory hemodynamické, metabolické i genetické. Vzhledem k riziku rozvoje CMP, zhoršení

klinické symptomatologie a prognózy je nutné FS časně diagnostikovat a zahájit adekvátní terapii – zejména anti-koagulační. Nasazení antikoagulační terapie je (na rozdíl od ostatních populací pacientů, kde využíváme skórovací systémy) indikováno u všech pacientů s HCM již při první epizodě FS, pokud nemají jasnou kontraindikaci. S rozvojem moderních terapeutických postupů, které umožňují efektivnější kontrolu rytmu či frekvence, dochází v moderní éře ke zlepšování prognózy pacientů s HCM a FS. V expertních centrech tak může být morbidita a mortalita pacientů s FS srovnatelná s pacienty bez této arytmie. Velká část pacientů může být bezpečně sledována ambulantními kardiology, při neúspěchu farmakoterapie nebo komplikacích léčby je zásadní reference do expertního centra ke komplexním intervencím a nastavení optimální antiarytmické terapie.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že v souvislosti s danou publikací nemají žádný konflikt zájmů.

Financování

Publikace byla podpořena institucionální podporou MZ ČR RVO FN Motol 00064203.

Literatura

1. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:390–414.
2. Ommen SR, Mital S. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2020;142:e558–e631.
3. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2420–2436.
4. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517–2524.
5. Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001002.
6. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;103:672–678.
7. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, et al. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004052.
8. Maron BJ, Haas TS, Maron MS, et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2014;113:1394–1400.
9. Raphael CE, Liew AC, Mitchell F, et al. Predictors and Mechanisms of Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;136:140–148.
10. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–2239.
11. Liew AC, Vassiliou VS, Cooper R, Raphael CE. Hypertrophic cardiomyopathy – past, present and future. *J Clin Med* 2017;6:118.
12. Hong JH, Schaff H V, Nishimura RA, et al. Mitral Regurgitation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Implications for Concomitant Valve Procedures. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1497–1504.
13. Ashraf MA. Mitral Regurgitation in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Narrative Review of Mechanism and Current Management. *Int J Clin Cardiol* 2022;9:248.
14. Falasconi G, Pannone L, Slavich M, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Cardiovasc Dis* 2020;10:409–418.
15. Olivetto I, Maron BJ, Cecchi F. Clinical Significance of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2001;3:141–146.
16. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA, et al. Familial Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation Caused by Arg663His Beta-Cardiac Myosin Heavy Chain Mutation. *Am J Cardiol* 1999;83(12A):13H–18H.
17. Eiras S, Narolska NA, van Loon RB, et al. Alterations in contractile protein composition and function in human atrial dilatation and atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:467–477.
18. Bongini C, Ferrantini C, Girolami F, et al. Impact of genotype on the occurrence of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;117:1151–1159.
19. Bonaventura J, Rowin EJ, Chan RH, et al. Relationship Between Genotype Status and Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e033565.
20. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, et al. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e93–e118.
21. Choi SH, Jurgens SJ, Weng LC, et al. Monogenic and Polygenic Contributions to Atrial Fibrillation Risk: Results from a National Biobank. *Circ Res* 2020;126:200–209.
22. Bonaventura J, Polakova E, Vejtasova V, Veselka J. Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci* 2021;22:10401.
23. Bonaventura J, Krebsova A, Zoubkova V, et al. Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou kardiomyopatií a indikace ke genetickému vyšetření. *Cor Vasa* 2020;62:272–278.
24. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, et al. Occurrence and Natural History of Clinically Silent Episodes of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;119:1862–1865.
25. Van Velzen HG, Theuns DAMJ, Yap SC, et al. Incidence of Device-Detected Atrial Fibrillation and Long-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;119:100–105.
26. Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, et al. Dual-chamber versus single-chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: The detect supraventricular tachycardia study. *Circulation* 2006;113:2871–2879.
27. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
28. Grünefeld GC, Schulte B, Hohnloser SH, et al. Morphology discrimination: A beat-to-beat algorithm for the discrimination of ventricular from supraventricular tachycardia by implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1519–1524.
29. Swerdlow CD, Brown ML, Lurie K, et al. Discrimination of ventricular tachycardia from supraventricular tachycardia by a downloaded wavelet-transform morphology algorithm: A paradigm for development of implantable cardioverter defibrillator detection algorithms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:432–441.
30. Lee MA, Corbisiero R, Nabert DR, et al. Clinical results of an advanced SVT detection enhancement algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1032–1040.
31. Hareesh K, Patel K, Lambiase PD. The subcutaneous ICD – current evidence and challenges. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014;4:449–459.
32. Gold MR, Theuns DA, Knight BP, et al. Head-to-head comparison of arrhythmia discrimination performance of subcutaneous and transvenous ICD arrhythmia detection algorithms: The START study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:359–366.

33. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
34. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44:3503–3626.
35. Carrick RT, Maron MS, Adler A, et al. Development and Validation of a Clinical Predictive Model for Identifying Hypertrophic Cardiomyopathy Patients at Risk for Atrial Fibrillation: The HCM-AF Score. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14:e009796.
36. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail* 2015;17:837–845.
37. Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, Rader F. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: A review. *Heart Rhythm* 2021;18:297–302.
38. Rowin EJ, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Evolving Contemporary Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2023;148:1797–1811.
39. Miller CAS, Maron MS, Estes NAM, et al. Safety, Side Effects and Relative Efficacy of Medications for Rhythm Control of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2019;123:1859–1862.
40. Chen C, Lal M, Burton Y, et al. Efficacy and safety of dofetilide and sotalol in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Commun Med* 2023;3:99.
41. Castagno D, Di Donna P, Olivotto I, et al. Transcatheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Long-term results and clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:657–666.
42. Creta A, Elliott P, Earley MJ, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A European observational multicentre study. *Europace* 2021;23:1409–1417.
43. Di Donna P, Olivotto I, Delcrè SDL, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: Impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 2010;12:347–355.
44. Schaff HV, Juarez-Casso FM. Treatment Strategies for Hypertrophic Cardiomyopathy: Surgical. *Am J Cardiol* 2024;212:53–63.
45. Robertson JO, Lawrance CP, Maniar HS, Damiano RJ. Surgical techniques used for the treatment of atrial fibrillation. *Circ J* 2013;77:1941–1951.
46. Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, et al. Efficacy of Combined Cox-Maze IV and Ventricular Septal Myectomy for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;125:120–126.
47. Meng Y, Zhang Y, Liu P, et al. Clinical Efficacy and Safety of Cox-Maze IV Procedure for Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:720950.
48. Cui H, Schaff HV, Dearani JA, et al. Does ablation of atrial fibrillation at the time of septal myectomy improve survival of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161:997–1006.
49. Prystowsky EN. The history of atrial fibrillation: The last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:575–582.

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 podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVA) 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 NVA: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užívat jednorázovou nasycovací dávku 10 mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoaganciem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrobené a rozmíchané v tekutině či v jablečném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulanty výjima specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancí zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová 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 gama-glutamyltransferázy 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 EEGL, 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 seznáme s úplnou informací o přípravku.

1. Souhrn informací o přípravku ELIQUIS®

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

PP-ELI-CZE-0638



Lymphomyokinetic exercises and activities for treatment of lower limb lymphedema: review

Jose Maria Pereira de Godoy^a, Henrique Jose Pereira de Godoy^b,
Maria de Fatima Guerreiro Godoy^b

^a Cardiology and Cardiovascular Surgery Department of the Medicine School in São José do Rio Preto (FAMERP), Director Clínica Godoy-Brazil and research CNPq (National Council for Research and Development), Brazil

^b Medicine School in São José do Rio Preto (FAMERP) and the Clínica Godoy, São José do Rio Preto, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 4. 2024

Accepted: 20. 5. 2024

Available online: 20. 8. 2024

Klíčová slova:

Aktivita

Léčba

Lymfedém dolních končetin

Lymfokinetická cvičení

Keywords:

Activities

Lower limb lymphedema

Lymphomyokinetic exercises

Treatment

SOUHRN

Dosud bylo publikováno málo studií věnovaných různým formám svalové aktivity v monoterapii zaměřené na zmenšení objemu otoku. Jedním z hlavních problémů je používání jediné metody umožňující hodnocení cviků jako monoterapie pro co nejrychlejší a dlouhodobé zmenšení rozsahu otoku. Byla nalezena jediná studie hodnotící stav bezprostředně po svalové aktivitě. Pasivní cvičení jako monoterapie může zmenšit objem otoku, ale lepších výsledků lze dosáhnout v kombinaci s mechanismy komprese. Zachování komprese po cvičení nebo aktivitách umožňuje dosáhnout lepších výsledků.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

There is a scarcity of studies on active forms of muscle activity as monotherapy for the reduction in the volume of the edema. One of the major challenges is the use of an isolated method to enable the evaluation of exercises as monotherapy for an immediate and long-term reduction in edema. The only study encountered is an evaluation immediately after muscle activity. Passive exercise can reduce the edema as monotherapy, but better results are achieved when combined with compression mechanisms. The maintenance of compression after exercises or activities enables achieving better results.

Introduction

Lymphedema is a clinical condition resulting from the accumulation of macromolecules in the interstitial space, with the consequent accumulation of liquids. This condition may be primary or secondary. Patients with primary lymphedema are born with a deficient lymphatic system, whereas secondary lymphedema occurs due to a damage occurring to the lymphatic system some time in life.^{1,2}

Lymphedema is classified in clinical stages. In Stage I, lymphedema worsens throughout the day but is reversed with rest. In Stage II, the condition is not reversed even with several days of rest. Stage III (elephantiasis) constitutes the most severe cases. The prevalence of chronic edema in the population is 1.33 per every 1000 individuals and this figure increases to 5.4 per every 1000 individuals

older than 65 years of age. Regarding secondary lymphedema, the main causes are neoplasms, trauma, inflammatory processes, infectious processes and filariasis,^{3–5} the latter of which is the most common cause, affecting approximately 120 million people throughout the world.⁵

Diagnosis

The diagnosis of lymphedema is based on a clinical history, physical examination and complementary exams, when necessary. The detailed, specific patient history and physical examination should investigate the evolution of signs and symptoms, episodes of infection, the presence of skin lesions, trauma, Stemmer sign in lymphedemas and edema other parts of the body reported by the patient.^{1,5} The most

Address: Jose Maria Pereira de Godoy, MD, PhD, Floriano Peixoto 2950, São Jose do Rio Preto, SP, Brazil, e-mail:godoyjmp@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.043

widely used complementary exams are volumetry, circumference measurements, bioelectrical impedance analysis and lymphoscintigraphy. Other exams, such as ultrasonography, magnetic resonance, and computed tomography, detect the presence of edema, but are less specific.^{6,7}

Lymphedema and treatment

There is no consensus on a single therapy for the treatment of lymphedema. A combination of therapies is suggested, generally including manual or mechanical lymphatic drainage, compression mechanisms, and exercises, the aim of which is to improve the quality of life of affected individuals.^{8,9} In recent years, however, novel therapeutic options have been developed by Godoy & Godoy, such as a cervical lymphatic therapy, mechanical lymphatic therapy with an electromechanical device that performs passive muscle activity, lymphomyokinetic exercises and handcrafted, laced stockings/sleeves in grosgrain (non-elastic) fabric for use on the lower and upper limbs.^{2,9}

Lymphomyokinetic exercises and activities

There is a scarcity of studies on active forms of muscle activity as monotherapy for the reduction in the volume of the edema. One of the major challenges is the use of an isolated method to enable the evaluation of exercises as monotherapy for an immediate and long-term reduction in edema. The only study encountered is an evaluation immediately after muscle activity.¹⁰ The study evaluated active exercises of plantar flexion and extension in the lying position, compared to rest and raising the limbs. All three alternatives led to a reduction in volume, but the reduction was greater when the individual was at rest compared to the active exercises and the greatest reduction occurred when the limb was raised. This study showed that active exercises reduce the volume of the edema less than rest and that the effect of gravitational pressure is a factor to consider in the prescription of exercises.¹⁰

Venolymphatic return depends on the integrity and trophism of the musculature. The calf muscles constitute a venolymphatic pump and are therefore one of the targets of active exercises to improve trophism. However, no articles are found in the literature that evaluate this approach. The aim is to maintain trophism without hypertrophy.

The type of exercise and how this muscle group is used is fundamental to the stimulation of venolymphatic return. A study evaluating venous return by puncturing the medial vein of the hallux and measuring systolic pressure every 0.5 seconds found a change that walking led to a variation in venous pressure ranging from 10 to more than 150 mmHg, whereas the range when using an exercise bike was only around 20 mmHg, demonstrating practically a lack of effective plantar flexion and extension stimulus with the latter modality, in which the calf muscle pump is not well utilized.¹¹

Joint range of motion is normally compromised in individuals with lymphedema due to the increase in volume

of the limb, which constitutes another limiting factor regarding the function of the calf muscle pump. Therefore, improving joint mobility is fundamental, which is achieved through the reduction of edema in venolymphatic disease.^{9,12} The two studies cited report that gravitational pressure and the type of muscle activity exert an influence on the functioning of the muscle pump. Three basic aspects regarding exercises are expected: the immediate reduction in volume, long-term maintenance, and the maintenance of muscle trophism.

The type of exercise (passive or active) is another aspect to consider. Passive exercise normally reduces the edema, whereas active exercise improves muscle trophism. In a study evaluating passive plantar flexion and extension, the researchers punctured the medial vein of the hallux and measured dynamic pressure every 30 seconds. In the lying position, changes in pressure ranged from 8 to 77 mmHg, whereas this range was 10 to 150 mmHg in the standing position.^{10,13} Therefore, the gravitational effect is the main aspect influencing the variation in pressure.

A study investigating the effect of one hour of therapy using an electromechanical device (RAGodoy®) that performs passive plantar flexion and extension found a significant reduction in the volume of the limb immediately after the session.¹⁴ Another study (in publication phase) used the same device two hours per day for two weeks and found a reduction after each session; an increase in volume was found during a subsequent session in comparison to the end of the previous session, but the volume was lower than that at the beginning of the previous session. At the end of the two weeks, a statistically significant reduction was detected. Elastic stockings placed below the knee after the sessions and worn throughout the entire day led to better maintenance of the results at the end of the two weeks, with a greater reduction in comparison to patients who did not wear elastic stockings. Therefore, the use of a compression mechanism leads to a better result after the reduction in the volume of the limb achieved through passive exercises for mechanical lymphatic drainage (RAGodoy® device) or a session of manual lymphatic drainage.¹⁵ Another study evaluated the adjustment of the elastic stocking during treatment with passive exercises (RAGodoy®) found a superior result.¹⁶ Therefore, a set of small details is fundamental for achieving the best result.

With regards to the activity of walking as monotherapy for the treatment of lymphedema, a study found that an increase in the volume of the limb can occur, but a reduction occurs when walking is performed with compression stockings. Several studies in the literature have shown that this combination of therapies enables a reduction in volume in cases of lymphedema and venous disease.^{17,18}

Regarding active exercises as monotherapy for the lower limbs, no studies have described a long-term reduction in the volume of the limb. However, such a reduction is possible with passive exercise as monotherapy.^{15,16} When combined with a well-adjusted compression mechanism, a synergic effect occurs with passive and active (walking) exercises.¹⁴⁻¹⁹ The type of exercise, muscle group, and gravitational pressure all exert an influence on the results.

A study evaluating intermittent changes in pressure at the stocking/skin interface measured every 30 seconds

for 12 consecutive hours found that an individual spends several hours per day without any calf muscle activity, but when it occurs, it generates an intermittent variation in pressure, thereby facilitating venolymphatic return.^{20–22} The combination of muscle activity and a well-adjusted compression mechanism enables reducing the volume of the lymphedema. A hand-crafted laced compression stocking made from grosgrain (non-elastic) fabric allows the constant adjustment of the stocking to accompany the reduction in the edema, enabling the transformation of activities of daily living and walking into a form of treatment for lymphedema.^{2,23,24} Thus, exercises and daily activities can serve a lymphomyokinetic purpose, leading to a reduction in the volume of the edema.²⁰

Physical activity is defined as any body movement produced by skeletal muscles with an increased energy expenditure, such as household, labor, and leisure activities, exercise and sports.^{20,25} Such activities can be strategically programmed to improve health and can be transformed into occupational exercises.^{20,26} Exercises are structured muscle activities to improve physical fitness and health with no competitive purpose. In the treatment of lymphedema, muscle exercises and activities of daily living play a fundamental role in maintaining the functional aspects of the limb and reducing the edema.

Due to the physiology of venolymphatic return, every exercise and muscle activity requires a greater amount of blood, consequently leading to greater capillary filtration. Therefore, the limb may either increase or decrease in volume after such activities. Considering this response, Godoy & Godoy suggest the term therapeutic lymphomyokinetic exercise and activity when a reduction in volume of the lymphedema occurs after the execution of such activities.²⁰

The main objectives of exercises and activities of daily living during treatment for lymphedema are the maintenance of muscle trophism, the enhancement of joint mobility, and a reduction in edema. Considering these three goals, there are different types of exercise with different energy expenditures. Thus, a good exercise for the reduction in edema may not be adequate for the maintenance of muscle trophism. Such an analysis is fundamental when choosing the best type of exercise.

When the goal is therapeutic (exercises used as a form of treatment for lymphedema), the aim is to identify and enhance the physiological mechanisms involved. When therapeutic exercises are prescribed for lymphedema, one must follow the principles that govern the dynamics of venolymphatic drainage and physiological responses to exercise to avoid complications, such as an increase in edema. Another important aspect to consider in the therapeutic approach is the use of compression mechanisms combined with exercises, with a specific analysis of the type of material and therapeutic response to determine whether a positive or negative synergic effect will be achieved.

Conclusion

Active exercises as monotherapy to reduce edema in cases of lower limb lymphedema are not described in the

literature. However, such exercises may be useful when combined with compression mechanisms, provided such mechanisms are adjusted well to each patient. Passive exercise can reduce the edema as monotherapy, but better results are achieved when combined with compression mechanisms. The maintenance of compression after exercises or activities enables achieving better results. The maintenance of muscle trophism is suggested to improve the function of the calf muscle pump, but the reduction in volume is the initial priority.

References

1. Gasparis AP, Kim PS, Dean SM, et al. Diagnostic approach to lower limb edema. *Phlebology* 2020;35:650–655.
2. Pereira de Godoy AC, Pereira de Godoy JM, Guerreiro Godoy MF. Primary Congenital Lymphedema with More Than 10 Years of Treatment Using the Godoy Method Through to Adolescence. *Pediatr Rep* 2021;13:91–94.
3. Al-Kubati AS, Al-Samir AR, Al-Kubati S, Ramzy RMR. The story of Lymphatic Filariasis elimination as a public health problem from Yemen. *Acta Trop* 2020;212:105676.
4. Pereira de Godoy JM, Guerreiro Godoy MF, Barufi S, Pereira de Godoy HJ. Intensive Treatment of Lower-Limb Lymphedema and Variations in Volume Before and After: A Follow-Up. *Cureus* 2020;12:e10756.
5. Keo HH, Gretener SB, Staub D. Clinical and diagnostic aspects of lymphedema. *Vasa* 2017;46:255–261.
6. Mills M, van Zanten M, Borri M, et al. Systematic Review of Magnetic Resonance Lymphangiography From a Technical Perspective. *J Magn Reson Imaging* 2021;53:1766–1790.
7. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, et al. Lymphoscintigraphy for Evaluation of Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2019;11:e6363.
8. Huggenberger K, Wagner S, Lehmann S, et al. Health and quality of life in patients with primary and secondary lymphedema of the lower extremity. *Vasa* 2015;44:129–137.
9. Pereira de Godoy JM, Pereira de Godoy LM, Pereira de Godoy AC, et al. Gain in joint mobility during intensive treatment of lymphedema using Godoy Method. *Acta Phlebol* 2019;20:27–29.
10. Godoy JMP, Godoy MFG, Valente FM. Interference of gravitational pressure during active exercising of patients with lymphedema of the lower limbs. *Journal of Phlebology and Lymphology* 2009;2:8–9.
11. Godoy JMP, Braille DM, Barufi S, Godoy MFG. Dynamic study of venous blood pressure in the lower extremities during walking and exercising using a stationary bicycle. *Journal of Phlebology and Lymphology* 2010;3:1–3.
12. Pereira de Godoy JM, Braille DM, de Fátima Guerreiro Godoy M. Lymph drainage in patients with joint immobility due to chronic ulcerated lesions. *Phlebology* 2008;23:32–34.
13. Pereira de Godoy JM, de Fátima Guerreiro Godoy M, Batigália F, Geraldi Xavier MI. Dynamic Evaluation of the Venous Pressure During Passive Plantar Flexion and Dorsiflexion Exercises with the RAGodoy® Apparatus. *IJPMR* 2008;19:6–7.
14. Amador Franco BP, Pereira de Godoy JM, Lopes Pinto R, et al. Redução do volume do linfedema de membro inferior com drenagem linfática mecânica com RAGodoy® avaliado pela bioimpedância. *Angiol Cir Vasc* 2013;9:154–157.
15. de Godoy JM, Lopes Pinto R, de Godoy AC, Godoy M de F. Synergistic effect of elastic stockings to maintain volume losses after mechanical lymphatic therapy. *Dermatol Res Pract* 2014;2014:430636.
16. Godoy M. Synergistic effect of adjustments of elastic stockings to maintain reduction in leg volume after mechanical lymph drainage. *Int J Vasc Med* 2014;2014:640189.
17. Fukushima T, Tsuji T, Sano Y, et al. Immediate effects of active exercise with compression therapy on lower-limb lymphedema. *Support Care Cancer* 2017;25:2603–2610.

18. Sierakowski K, Piller N. Pilot study of the impact of sporting compression garments on composition and volume of normal and lymphedema legs. *Lymphology* 2014;47:187–195.
19. Carvalho CA, Lopes Pinto R, Guerreiro Godoy M de F, Pereira de Godoy JM. Reduction of Pain and Edema of the Legs by Walking Wearing Elastic Stockings. *Int J Vasc Med* 2015;2015:648074.
20. Godoy JMP, Godoy LMP, Godoy MFG. Activities and Myolymphokinetic Exercises: therapeutic approach to lymphedema. TSH Editora, 2013:169.
21. Pereira de Godoy JM, de Fátima Guerreiro Godoy M, Valente FM. Interference of gravitational pressure during active exercising of patients with lymphedema of the lower limbs. *Journal Phlebology and Lymphology* 2009;2:8–9.
22. Pereira de Godoy JM, Pereira de Godoy LM, Barufi S, et al. Control of Lymphedema of the Lower Limbs Using Grosgrain Stockings as Monotherapy. *International Journal of Scientific Research* 2018;7:32–33.
23. Barufi S, Pereira de Godoy HJ, Pereira de Godoy JM, Guerreiro Godoy MF. Exercising and Compression Mechanism in the Treatment of Lymphedema. *Cureus* 2021;13:e16121.
24. De Godoy JMP, Lopes Pinto R, Godoy LMP, et al. Pilot Study on the Association of Different Compression Mechanisms to Maintain the Results of Lymphedema Treatment over One Year. *Ann Med Health Sci Res* 2017;7:365–367.
25. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011279.
26. World Health Organization. Physical activity. Fact sheet 385. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/ [cited 2015-12-4]

Plaváním indukovaný plicní edém jako neobvyklá příčina náhle vzniklé dušnosti

(Swimming induced pulmonary edema as an unusual cause of acute dyspnea)

Kateřina Gottwaldová^a, Marie Bulíčková^b, Marek Houra^a

^a Interní oddělení, Oblastní nemocnice Kolín, Kolín, Česká republika

^b Oddělení tělovýchovného lékařství, Oblastní nemocnice Kolín, Kolín, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 1. 3. 2024

Přepřacován: 29. 3. 2024

Přijat: 29. 3. 2024

Dostupný online: 5. 8. 2024

Klíčová slova:

Plavání

Plicní edém

Triatlon

Keywords:

Pulmonary edema

Swimming

Triathlon

SOUHRN

Plaváním indukovaný plicní edém je akutní, potenciálně život ohrožující stav, který má při včasné, správné diagnóze a terapii dobrou prognózu. Postihuje fyzicky aktivní jedince, častěji ženy, během sportovních aktivit, jako jsou plavání či potápění. Klinickými projevy jsou náhle vzniklá dušnost, kašel, hypoxemie. Jsou identifikovány rizikové faktory, mezi které patří i dosud nediagnostikované kardiální onemocnění. Z toho vyplývá důležitost preventivních vyšetření u fyzicky aktivních jedinců.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Swimming induced pulmonary edema is an acute, potentially life-threatening condition that has a good prognosis with early, correct diagnosis and therapy. It affects physically active individuals, more often women, during sports activities such as swimming or diving. Clinical manifestations are sudden shortness of breath, cough, hypoxemia. Risk factors are identified, including previously undiagnosed cardiac disease. This implies the importance of preventive examinations for physically active individuals.

Úvod

Plaváním indukovaný plicní edém (swimming induced pulmonary edema, SIPE) je náhle vzniklý, potenciálně život ohrožující stav projevující se dušností, kašlem, hemoptýzou a hypoxemií. Jedná se o stav vzniklý působením faktorů zevního prostředí, kdy kombinace působení chladné vody, pohybového a psychického stresu vyvolá patologickou reakci kardiovaskulárního aparátu. Dochází ke klinickému obrazu akutního plicního edému (obdobně jako výškový edém plic – high altitude pulmonary edema [HAPE], fyzickou aktivitou indukovaný edém – exercise induced pulmonary edema [EIPE], ponořením vzniklý plicní edém – immersion pulmonary edema [IPE]). SIPE byl identifikován při plavání, šnorchlování či potápění.¹ V případě správné diagnózy a adekvátní terapie dochází k rychlému ústupu symptomů. Odhadovaná prevalence mezi triatlonisty je 1,4 %.² Za povšimnutí stojí práce autorů Moon

a spol.,³ podle které bylo ve Spojených státech amerických a v Kanadě mezi lety 2008–2015 identifikováno 58 úmrtí během triatlonového tréninku či závodu, z toho 42 případů bylo v plavecké části.

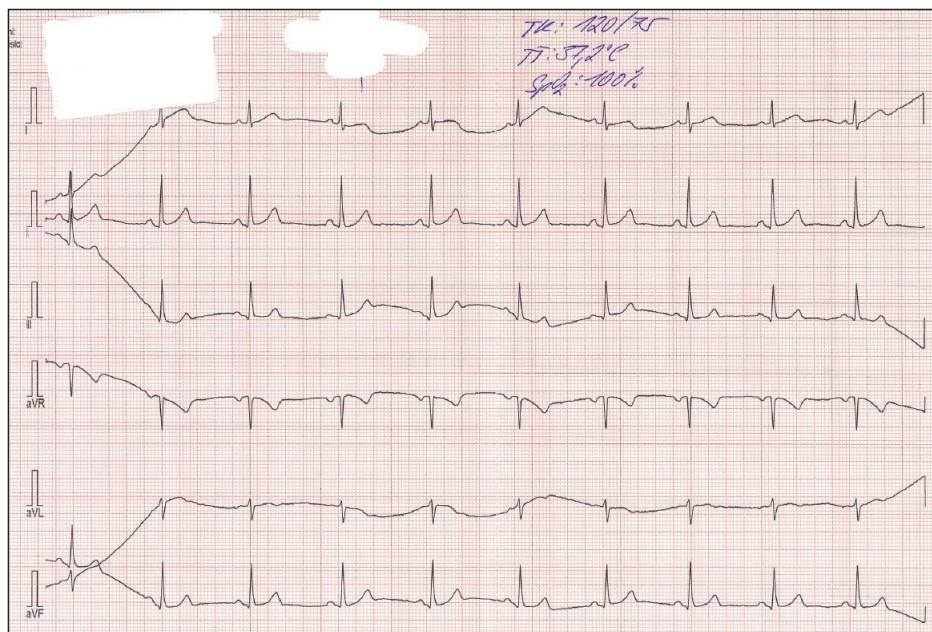
Popis případu

Pacientka, 47 let, amatérská sportovkyně, byla přijata na urgentní příjem s náhle vzniklou dušností a kašlem. Anamnesticky prodělala hlubokou žilní trombózu s plicní embolií před dvěma lety (jeden rok antikoagulována, koagulopatie vyloučena), jinak bez dalších známých onemocnění, nekuřačka, sportovkyně s velmi dobrou fyzickou zdatností. Obtíže začaly téhož dne v plavecké části triatlonového závodu, kdy se po uplávání 200 m v neoprenu v přírodní vodě (teplota vzduchu 25 °C, teplota vody 17 °C) objevil tlak na hrudi spojený s výrazným zhoršením dechu,

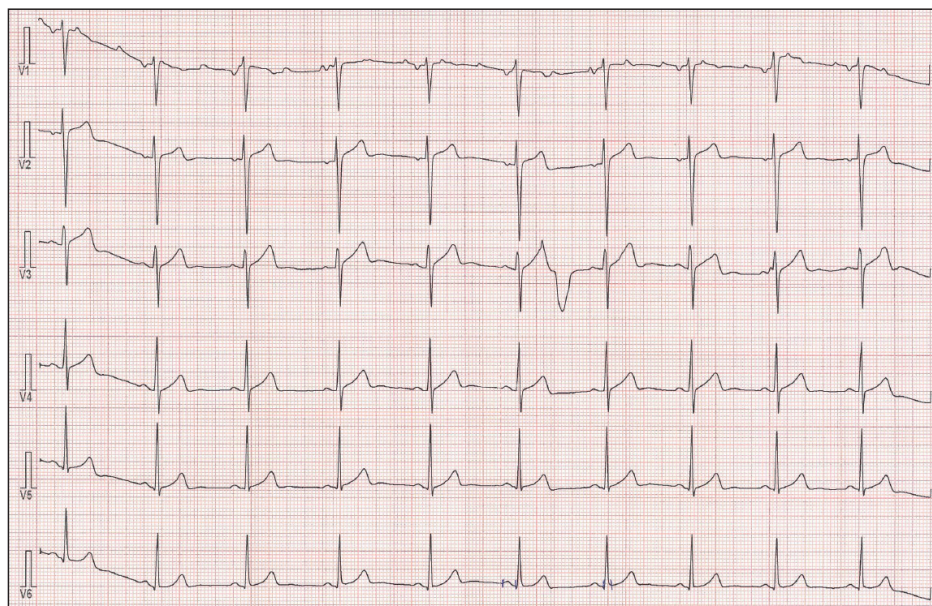
Adresa pro korespondenci: MUDr. Kateřina Gottwaldová, Interní oddělení, Oblastní nemocnice Kolín, Žižkova 146, 280 02 Kolín III, Česká republika,

e-mail: gottwaldova.katka@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.028



Obr. 1 – Vstupní EKG, končetinové svody.



Obr. 2 – Vstupní EKG, hrudní svody.

následně v cyklistické části kašel s expektorací růžového sputa, pro který byla nucena závod ukončit a vyhledat lékaře. Při převozu netolerovala horizontálu. Na urgentním příjmu pacientka již popisovala pozvolný ústup obtíží, hodnoty vitálních funkcí byly v normě. Elektrokardiogram byl bez ischemických změn (obr. 1, 2), na vstupním skiagramu hrudníku byla popsána zhrubělá bronchovaskulární kresba (obr. 3), laboratorně elevace vysoce senzitivního troponinu I (hsTPI, 2 500,5 ng/l, norma < 47 ng/l), N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) 306,0 ng/l a D-dimerů (1,5 mg/l), dále lehká leukocytóza a neutrofilie bez elevace C-reaktivního proteinu (CRP). Pacientka byla přijata na lůžko intenzivní péče, kde byla doplněna CT angiografie plicnice s vyloučením plicní embolizace, ale zjištěny změny charakteru odeznívajícího plicního edému (obr. 4). Echokardiograficky zcela normální nález na obou komorách i chlopních,

s normální ejekční frakcí levé komory bez poruch kinetiky. V kontrolní laboratoři byla zachycena dynamika hsTPI s elevací a následným poklesem, bez vzestupu zánětlivých parametrů. V diferenciální diagnóze byl zvažován akutní koronární syndrom, proto doplněna selektivní koronarografie s normálním nálezem na obou věnčitých tepnách. V této fázi byla pacientka propuštěna ve stabilizovaném stavu do domácího prostředí. Ambulantně byla doplněna magnetická rezonance srdce s normálním nálezem, dále spiroergometrie, kdy reakce krevního tlaku na statickou i dynamickou zátěž byla normotnická, zdatnost nadprůměrná (4,8 W/kg, 16,7 MET, VO_{2max} 38,5 ml/min/kg), EKG bez arytmií, beze změn úseku ST. Na základě anamnézy, klinického obrazu a provedených vyšetření byl stav uzavřen jako plaváním indukovaný plicní edém. Pacientka je v dalším sledování asymptomatická, bez nutnosti medikace, nadále se věnuje sportovním aktivitám.



Obr. 3 – Skiagram hrudníku se zhrubělou bronchovaskulární kresbou.



Obr. 4 – CT hrudníku s obrazem odeznívajícího plicního edému.

Diskuse

Diagnostická kritéria SIPE jsou náhle vzniklá dušnost, kašel, hemoptýza či tlak na hrudi vzniklé při plavání či bezprostředně po něm, hypoxemie (saturace $O_2 < 92\%$ nebo alveolo-arteriální kyslíkový gradient > 30 mm Hg), radiologické známky alveolárního/intersticiálního plicního edému mizející do 48 hodin. Dále nedošlo k aspiraci vody, k laryngospasmu ani předcházejícímu infekčnímu onemocnění.^{1,2}

Patofyziologický mechanismus je vysvětlován aktivací sympatiku během zátěže, působením hydrostatického tlaku a vlivem nižší teploty vody, kdy dochází k periferní vazokonstrikci na končetinách a redistribuci krve do velkých cév hrudníku. Redistribuce může být akcentována těsným neoprenem a zvýšenou tělesnou námahou. Následně dochází ke zvýšení žilního návratu, zvýšenému preloadu obou komor, ke zvýšení tepového objemu¹

a zvýšení tlaku v plicních cévách. Ten vede k drobným rupturám alveolokapilární membrány s následnou extravazací do plicních alveolů.^{1,4}

Rizikovými faktory pro vznik SIPE jsou arteriální hypertenze preexistující či dosud nediagnostikovaná,⁵ preexistující srdeční onemocnění – hypertrofie či snížená poddajnost levé komory, chlopenní vady, (typicky např. dynamická mitrální insuficience), ženské pohlaví, vyšší věk, hydratace a užití minerálů před sportovním výkonem, nižší teplota vody, použití neoprenu, dlouhá vzdálenost, prodělaná epizoda SIPE (riziko rekurence se udává 13–75 %),⁶ užívání rybího oleje,⁷ iniciálně nižší plicní objemy a průtoky.⁷

Prvním terapeutickým opatřením je okamžité opuštění vody, svléknutí neoprenu a zajištění tepelného komfortu. Další terapie se řídí klinickým obrazem, možností je poloha v polosedě, oxygenoterapie, podání diuretik a β_2 -agonistů.¹ Klinický stav se zpravidla upraví do 48 hodin. Jako prevence je možné zvážit sildenafil nebo v přítomnosti arteriální hypertenze dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu.^{1,8}

Závěr

SIPE je akutní, málo běžný stav vzniklý v souvislosti s plaváním v přírodní vodě, který může vést k akutnímu ohrožení života. S narůstající popularitou outdoorových sportovních aktivit a závodění v extrémních podmínkách můžeme očekávat zvýšený výskyt plicního edému ze zevního prostředí.

Prognóza pacientů, kteří prodělali SIPE, je dobrá, větší noua nedochází k poškození plicních funkcí, difúzní kapacity NO, toleranci zátěže ani k rozvoji plicní hypertenze v reakci na hypoxemii.⁹

V managementu diagnostiky a terapie SIPE je klíčové vyloučení preexistujícího onemocnění kardiovaskulárního systému. Je doporučováno provedení preventivní sportovní prohlídky u sportovců nad 35 let před zahájením tréninku na závody s potenciálním rizikem vzniku plicního edému. Poměrně zásadní je informovanost odborné veřejnosti, sportující komunity a zejména složek participujících na zdravotním zajištění sportovních akcí, při kterých hrozí riziko rozvoje SIPE.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že kazuistika byla vypracována podle etických standardů.

Informovaný souhlas

Pacient byl řádně informován a vyslovil souhlas s uveřejněním případu v rámci kazuistického sdělení.

Literatura

1. Ankit BS, Aaron LB. Swimming-Induced Pulmonary Edema. [internet]. Washington DC: American College of Cardiology;

- [2022; cited 2024 Feb 24]. Dostupné z: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2018/08/14/06/49/Swimming-Induced-Pulmonary-Edema>
2. Paz P, Makram J, Mallah H, et al. Swimming-induced pulmonary edema. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;33:409–412.
 3. Moon RE, Martina SD, Peacher DF, et al. Deaths in triathletes: immersion pulmonary oedema as a possible cause. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2016;2:1–8.
 4. Wester TE, Cherry AD, Pollock NW, et al. Effects of head and body cooling on hemodynamics during immersed prone exercise at 1 ATA. *J Appl Physiol* 2009;106:691–700.
 5. Peacher DF, Martina SD, Otteni CE, et al. Immersion pulmonary edema and comorbidities: case series and updated review. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:1128–1134.
 6. Grunig H, Nikolaidis PT, Moon RE, et al. Diagnosis of swimming induced pulmonary edema – a review. *Front Physiol* 2017;8:652.
 7. Spencer S, Dickinson J, Forbes L. Occurrence, Risk Factors, Prognosis and Prevention of Swimming-Induced Pulmonary Oedema: a Systematic Review. *Sports Med – Open* 2018;4:43.
 8. Moon RE, Martina SD, Peacher DF, et al. Swimming-Induced Pulmonary Edema: Pathophysiology and Risk Reduction With Sildenafil. *Circulation* 2016;133:988–996.
 9. Ludwig BB, Mahon RT, Schwartzman EL. Cardiopulmonary function after recovery from swimming-induced pulmonary edema. *Clin J Sport Med* 2006;16:348–351.

Bilateral Acute Limb Ischemia due to Severe Rheumatic Mitral Stenosis and Atrial Fibrillation with Neglected International Normalized Ratio Control

Muhammad Aditya^{a,b}, Tita Rif'atul Mahmudah^{a,b}, I Gde Rurus Suryawan^{a,b}

^a Department of Cardiology and Vascular Medicine, Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 15. 8. 2023

Revised: 14. 1. 2024

Accepted: 8. 5. 2024

Available online: 21. 8. 2024

Klíčová slova:

Akutní končetinová ischemie

Fibrilace síní

Mitrální stenóza revmatické etiologie

Mezinárodní normalizovaný poměr

SOUHRN

Akutní končetinová ischemie (acute limb ischemia, ALI) představuje zásadní hrozbu pro životaschopnost končetin vyžadující urgentní revaskularizační intervence. V této kazuistice popisujeme případ 47leté Asiatky s bilaterální ALI v důsledku těžké mitrální stenózy (MS) revmatické etiologie a fibrilace síní (FS) se zanedbanou úpravou mezinárodního normalizačního poměru (INR). Pacientka byla přivezena do nemocnice s náhlou klidovou bolestí obou dolních končetin, již namodralých a naprosto bez citu. Echokardiografické vyšetření prokázalo těžkou MS revmatické etiologie spolu s trombem v oušku levé síně. CT angiogram odhalil téměř úplně obturující trombus v místě odstupu horní břišní aorty. Okamžitě byla provedena bilaterální tromboembolektomie, po níž došlo ke zlepšení stavu, a pacientka byla nakonec propuštěna z nemocnice ve stabilizovaném stavu. Pro optimální výsledek v případech ALI zahrnujících současně MS a FS jsou absolutně nezbytné vhodná antikoagulační terapie, důsledné monitorování INR a použití vhodné strategie k náhradě chlopně.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Acute limb ischemia (ALI) poses a critical threat to limb viability, necessitating urgent revascularization interventions. This case report discusses a 47-year-old Asian woman with bilateral ALI due to severe rheumatic mitral stenosis (MS) and atrial fibrillation (AF), with neglected international normalized ratio (INR) control. The patient presented with sudden bilateral leg pain at rest, accompanied by bluish discoloration and sensory loss. Echocardiographic findings indicated severe rheumatic MS along with a thrombus in the left atrial appendage. The computed tomography angiogram revealed a near-total thrombus originating from the upper abdominal aorta. Immediate bilateral thromboembolectomy was performed. Subsequent improvements were observed, and the patient was eventually discharged in stable condition. Proper anticoagulant therapy, vigilant INR monitoring, and a strategic approach to valve replacement are crucial for optimizing outcomes in cases of ALI involving concurrent MS and AF.

Keywords:

Acute limb ischemia

Atrial fibrillation

International normalized ratio

Rheumatic mitral stenosis

Introduction

Acute limb ischemia (ALI) is an emergency vascular condition capable of threatening limb viability.¹postrandomization ALI hospitalization. Baseline factors associated with ALI were identified using Cox proportional hazards modeling. Models with ALI hospitalization as a time-dependent covariate were developed for secondary outcomes of major adverse cardiovascular events (myocardial infarction, cardiovascular death, ischemic stroke This phenomenon arises due to the insufficient timeframe for the establishment of compensatory neovascularization sub-

sequent to the abrupt cessation of blood supply.² Urgent revascularization interventions are crucial to maintain the viability of the limb.

The etiology of ALI is predominantly attributed to arterial occlusion resulting from thrombosis of an existing diseased artery (40%) and arterial embolism (30%).² The coexistence of mitral stenosis (MS) with atrial fibrillation (AF) increases the risk of cardiac embolization.³ Inadequate achievement of the recommended international normalized ratio (INR) through the utilization of oral anticoagulant (OAC) potentially predisposes to thromboembolic events, such as acute limb ischemia. In this report,

Address: Muhammad Aditya, MD, Pusat Pelayanan Jantung Terpadu Building at Mayjen Prof. Dr. Moestopo Street Number 6-8, Airlangga, Surabaya, Indonesia, 60286, e-mail: adite.ppdskardio.unair@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.039

we present a case of bilateral acute limb ischemia secondary to severe rheumatic mitral stenosis and atrial fibrillation due to neglected INR control. Written consent was obtained from the patient before collecting her medical information.

Case description

A 47-year-old Asian woman was referred from a rural hospital due to the sudden onset of bilateral leg pain at rest that had been experienced for 3 days prior to admission. The complaint was accompanied by tingling sensations and sensory loss extending up to the ankles. No motor disturbances were observed. Bluish discoloration extended up to the ankles on both legs, with no evidence of tissue loss (Fig. 1). As initial therapy, the referring hospital administered a bolus of 5,000 units of unfractionated heparin (UFH), followed by a continuous infusion of 1,000 units per hour, and 30 mg of ketorolac injection every 8 hours.

The patient has a history of severe mitral stenosis accompanied by atrial fibrillation, which was only diagnosed in the last 3 months. Since then, the patient has been regularly taking 2 mg of warfarin once a day, 2.5 mg of bisoprolol once a day, and 40 mg of furosemide *pro re nata*. There is no record of INR measurements during warfarin treatment, and dose titration of warfarin has never been performed.

The patient is fully conscious with a blood pressure of 124/84 mmHg, a heart rate of 94 beats per minute irregularly, a respiratory rate of 18 breaths per minute, and a body temperature of 36.7 °C. A Grade II/IV diastolic murmur was audible at the cardiac apex. Pulse in the femoral artery extending to the dorsalis pedis artery of both lower limbs was not palpable. Both legs from the ankles downward felt cold. The pulse oximetry device was unable to detect oxygen saturation in the digits of both feet.

The electrocardiogram exhibited atrial fibrillation. The chest X-ray disclosed cardiomegaly with a dual atrial contour. The laboratory assessment revealed an out-of-range



Fig. 1 – Bluish discoloration extended up to the ankles on both legs, with no evidence of tissue loss.

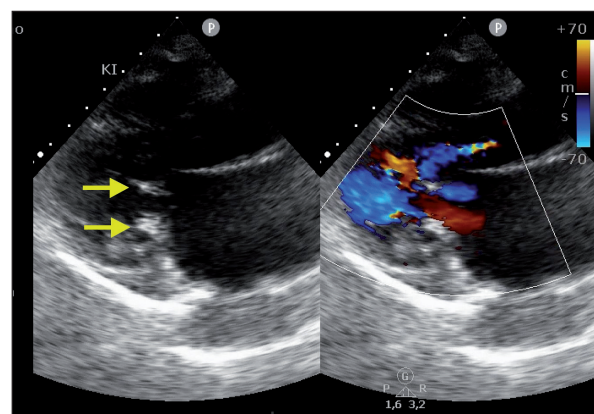


Fig. 2A – Transthoracic echocardiography in the parasternal long-axis view showed calcified anterior and posterior mitral leaflets (arrow).

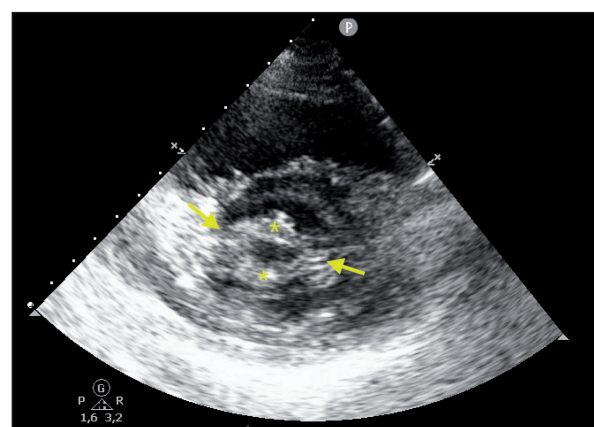


Fig. 2B – Transthoracic echocardiography in the parasternal short-axis view showed calcified and thickened anterior and posterior mitral leaflets (asterisk) with commissural fusion (arrow).

INR of 1.7. Transthoracic echocardiography displayed thickened mitral leaflets with commissural fusion, indicative of severe rheumatic mitral stenosis (mitral valve area planimetry 1.15 cm) (Figs 2A and 2B). There was a mild mitral regurgitation, as well as aortic and tricuspid regurgitation, coupled with left atrial (LA) dilation. Both normal left ventricle systolic function (ejection fraction of 68%) and normal right ventricle systolic function were observed. Doppler ultrasound was conducted, detecting a thrombus without flow in the right common femoral artery (Figs 3A and 3B). Meanwhile, the left common femoral artery exhibited slow flow. Subsequent to these findings and due to suspicions of a thrombus extending to the abdominal aorta, an immediate computed tomography angiogram (CTA) was performed. The CTA revealed a near-total thrombus originating from the upper abdominal aorta at the level of the 3rd lumbar vertebrae, with a distance of 2.6 cm from the bifurcation (Fig. 4). Furthermore, near-total thrombi were observed in the right common iliac artery (approximately 5.0 cm in length), the right external iliac artery (approximately 13.8 cm in length), the right internal iliac artery (approximately 4.2 cm in length), and the left common iliac artery (approximately 2.6 cm in length).

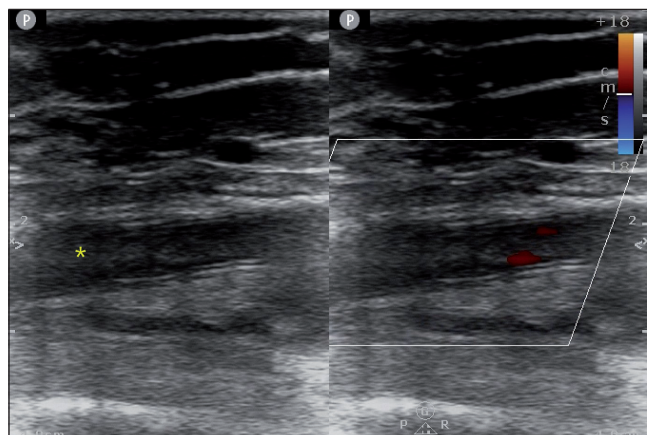


Fig. 3A – Doppler ultrasound of the right common femoral artery showed thrombus (asterisk) without flow.

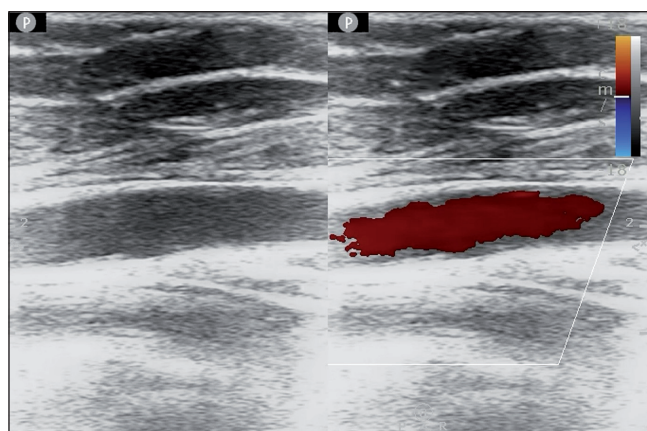


Fig. 3B – Doppler ultrasound of the left common femoral artery showed slow flow.

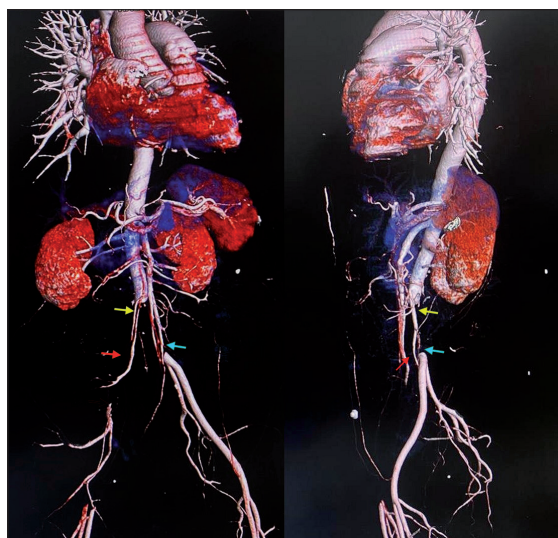


Fig. 4 – The computed tomography in the front view (left panel) and lateral view (right panel) revealed a near-total thrombus originating from the upper abdominal aorta at the level of the 3rd lumbar vertebrae with a distance of 2.6 cm from the bifurcation (yellow arrow), while nearly complete thrombi were observed in the right common iliac artery (red arrow), encompassing the right external iliac artery and the right internal iliac artery, as well as in the left common iliac artery (blue arrow).

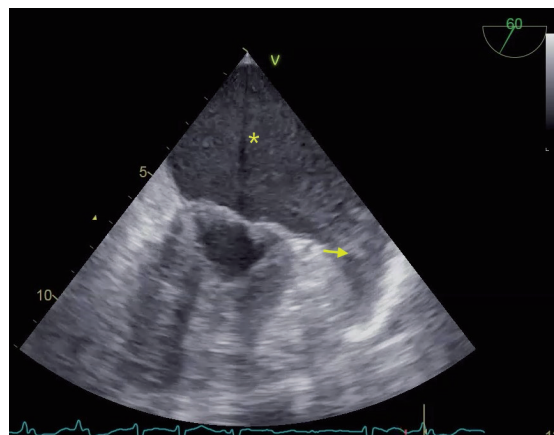


Fig. 5 – Transesophageal echocardiography revealed the presence of a thrombus within the left atrial appendage (arrow) along with spontaneous echocontrast in the left atrium (asterisk).

The patient was diagnosed with Rutherford grade IIb ALI. Subsequently, urgent bilateral thromboembolectomy was performed, followed by the initiation of warfarin bridged with heparin. After the surgery, the patient underwent a 5-day rehabilitation period and demonstrated improvements in both legs. The patient could ambulate without pain or tingling sensations. Both legs were warm to touch with no sensory loss. Peripheral pulse oximetry readings showed 98% in both extremities.

A day prior to discharge, transesophageal echocardiography was conducted, revealing calcification and thickening of the anterior and posterior mitral leaflets with severe mitral stenosis, accompanied by mild mitral regurgitation, mild aortic regurgitation, and mild tricuspid regurgitation. A 3.1×1.9 cm thrombus was detected in the left atrial appendage, accompanied by LA spontaneous echocontrast (Fig. 5). On the 8th day of treatment, the patient was discharged in good condition, without complaints, with an INR of 2.4 on warfarin. Subsequently, the patient received regular follow-up care at our hospital's outpatient clinic. The next step in the management plan is mitral valve replacement; however, the patient is still unwilling to undergo the valve replacement surgery.

Discussion

Acute limb ischemia is characterized by a sudden decrease in perfusion to the limb.⁴ This condition can lead to nerve, muscle, and skin damage, with amputation rates ranging from 10–15%.² Immediate revascularization is necessary to preserve limb viability.

In the observed case, there was extensive thrombosis affecting the abdominal aorta, right common iliac, right internal and external iliac arteries, as well as the left common iliac artery. The occurrence was suspected to be a result of embolism inducing vascular stasis (Virchow's triad) and inflammatory reactions, consequently initiating subsequent thrombotic processes.^{5,6} Evaluation of hypercoagulable conditions, such as thrombophilia screening, may be considered.^{6,7}

The initial management that can be undertaken includes providing adequate analgesia and the intravenous

administration of UFH.^{4,8} The UFH is administered as an intravenous bolus of 70–100 international units per kilogram of body weight, followed by an infusion with a dosage adjusted according to the patient's response.⁸ Activated partial thromboplastin time should be monitored during the administration of UFH. ALI patients in non-vascular centers should be promptly transferred to a vascular center to facilitate revascularization procedures.

Revascularization strategies can take the form of either endovascular or surgical approaches.^{2,8} Endovascular techniques that can be performed include catheter-directed thrombolysis (for Rutherford grade IIa ALI), percutaneous thromboaspiration (with or without thrombolysis), and percutaneous mechanical thrombectomy.^{2,4,8} Thrombolysis typically requires time, and the ischemic process continues during thrombolysis, making it not indicated for Rutherford grade IIb ALI.⁸ Percutaneous mechanical thrombectomy is indicated for Rutherford grade IIb due to its shorter reperfusion time compared to catheter-directed thrombolysis.² Surgery is recommended for patients with thromboembolism, Rutherford IIb, non-viable limbs, or those who are not candidates for thrombolysis.^{2,8} Surgical interventions may involve thrombectomy using a balloon catheter (Fogarty) or bypass surgery.

The coexistence of mitral stenosis (MS) and atrial fibrillation (AF) increases the risk of thromboembolic events.^{3,9} Transesophageal echocardiography should be performed after an embolic episode.¹⁰ Oral anticoagulant (OAC) is necessary to prevent thromboembolism. Monotherapy with oral anticoagulant is recommended for post-surgery ALI patients requiring long-term oral anticoagulation.⁴ In patients with rheumatic mitral stenosis and atrial fibrillation / a history of previous emboli / thrombus in the left atrium, anticoagulation with vitamin K antagonists (VKAs) is recommended.³ The use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants is not recommended in patients with AF and moderate to severe mitral stenosis.¹⁰

Warfarin (VKA) is a commonly used oral anticoagulant. The use of VKA requires monitoring through the measurement of INR. The target INR that should be achieved with VKA usage is between 2 and 3 to prevent both thromboembolic events and bleeding incidents.¹⁰ INR values below the target range place the patient at risk of thromboembolism, while excessively high INR values can elevate the risk of bleeding. INR values exceeding 4.5 pose a significant risk of bleeding.¹¹ The 2012 guidelines of the American College of Chest Physicians discourage administration of vitamin K. At the study hospital, it was observed that vitamin K was frequently prescribed for patients with INR of 4.5 or higher and no bleeding. Objectives: To compare efficacy and safety outcomes between holding warfarin alone and holding warfarin with administration of vitamin K and to compare these outcomes among various doses and routes of vitamin K administration in non-critical care inpatients experiencing supratherapeutic INR without evidence of bleeding. Methods: This single-centre retrospective chart review involved non-critical care inpatients with supratherapeutic INR (4.5–8.9

Mitral valve replacement surgery is the established management for patients with severe rheumatic mitral stenosis who are not suitable candidates for percutaneous mitral commissurotomy.¹⁰ The presence of severe

valvular thickening and subvalvular fibrosis with leaflet tethering necessitates mitral valve replacement as the preferred therapeutic option.³ Bioprosthetic valves can be considered for patients with limited access for INR monitoring or an inability to regulate VKA.³ In our case, the patient was not willing to undergo valve replacement surgery. Patients in such a condition are at a high risk of recurrent thromboembolic events. Hence, it is crucial to consistently motivate the patient to undergo mitral valve replacement during each outpatient visit.

Conclusions

Acute limb ischemia can occur as a secondary result of coexisting rheumatic mitral stenosis and atrial fibrillation with poorly controlled INR. Proper anticoagulant therapy, INR monitoring, and valve replacement strategy are crucial for optimizing outcomes in ALI cases involving MS and AF.

Conflict of interest

No conflicts of interest were disclosed.

Funding

The authors declared that no grants were involved in supporting this work.

References

1. Hess CN, Huang Z, Patel MR, et al. Acute limb ischemia in peripheral artery disease insights from EUCLID. *Circulation* 2019;140:556–565.
2. Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, et al. Acute limb ischemia: An update on diagnosis and management. *J Clin Med* 2019;8:1–12.
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:E72–E227.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017;39:763–816.
5. Smith DA, Lilie CJ. Acute Arterial Occlusion. StatPearls, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441851/> [cited 2024-1-14].
6. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. *Cases Lab Genet Genomics Pract* 2023;125–128.
7. May JE, Moll S. Unexplained arterial thrombosis: approach to diagnosis and treatment. *Hematology* 2021;2021:76–84.
8. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:173–218.
9. Kaleta FP, Afriyie F, Kajal D, et al. Critical Limb Ischemia From Rheumatic Mitral Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2903.
10. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2022;75:524.
11. Tai C, Wu H, San C, et al. Management of supratherapeutic international normalized ratio without bleeding after warfarin use: An evaluation of Vitamin K administration (SUPRA-WAR-K study). *Can J Hosp Pharm* 2017;70:207–214.

Coronary Artery Fistula As An Unexpected Cause of Heart Failure: A Case Report

Andrianto, Alqi Yutha, Primasitha Maharany Harsoyo

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 13. 2. 2024

Accepted: 9. 3. 2024

Available online: 20. 8. 2024

Klíčová slova:

Angiografické vyšetření

Koronární píštěl

Srdeční selhání

Steal syndrom

Keywords:

Angiography

Coronary artery fistula

Heart failure

Steal phenomenon

SOUHRN

Koronární píštěl (coronary artery fistula, CAF) je nepříliš často se vyskytující spojka mezi epikardiální částí koronární tepny na jedné straně a buď srdečním oddílem (anglicky coronary cameral fistula, CCF), nebo s velkou srdeční cévou, například plicními tepnami nebo žilami na straně druhé. Protože je většina pacientů v prvních dvou dekádách života asymptomatických, zůstává tato anomálie dlouhodobě skryta; symptomů a komplikací začíná přibývat až po třetí dekádě života. Soudí se, že primárním patofyziologickým problémem u koronárních píštělí je jev označovaný jako koronární steal syndrom. Symptomy závisejí na rozsahu steal („vykrádání krve určené pro srdce“) nebo shuntu. Popisujeme případ 70letého muže se symptomy srdečního selhání, u něhož byla následně pomocí angiografického vyšetření stanovena diagnóza koronární píštěle.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Coronary artery fistulae (CAF) are uncommon epicardial connections between coronary vessels and either a heart chamber, known as coronary cameral fistula (CCF), or the major vessels of the heart, such as pulmonary arteries or veins. Most patients remain asymptomatic in the first two decades, thus making their presence all the more concealed. Following the third decade, occurrence of both symptoms and complications rises. The primary pathophysiological issue in coronary fistulae is believed to be the coronary steal phenomenon. The symptoms experienced are contingent on the extent of steal or shunt. We report the case of a 70-year-old man presenting with symptoms of heart failure, subsequently diagnosed with a coronary artery fistula through angiography.

Introduction

Coronary artery fistulae (CAF) are uncommon epicardial connections between coronary vessels and either a cardiac chamber, known as coronary cameral fistula (CCF), or the major vessels of the heart, such as pulmonary veins or arteries. Coronary artery fistulae (CAF) constitute a rare and major coronary anomaly, found in approximately 0.1% of the general population, accounting for 0.4% of all congenital cardiac malformations. Typically, these anomalies are incidentally discovered during coronary angiography. Most patients remain asymptomatic in the first two decades, thusmaking their presence all the more concealed. Following the third decade, occurrence of both symptoms and complications rises. The primary pathophysiological issue in coronary fistulae is believed to be the coronary

steal phenomenon. The symptoms experienced are contingent on the extent of steal or shunt. We present the case of 54-year-old man with heart failure symptoms who was later found to have a coronary artery fistula on angiography.

Case report

A male patient, aged 70 years, presented at the clinic with complaints of fatigue and shortness of breath during moderate to vigorous activity over the last few months. These complaints manifest during activities such as ascending and descending stairs and diminish with rest. The patient has a history of diabetes mellitus and atrial fibrillation. Despite the current therapy, the patient did not experien-

Address: Alqi Yutha, MD, 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

DOI: 10.33678/cor.2024.023

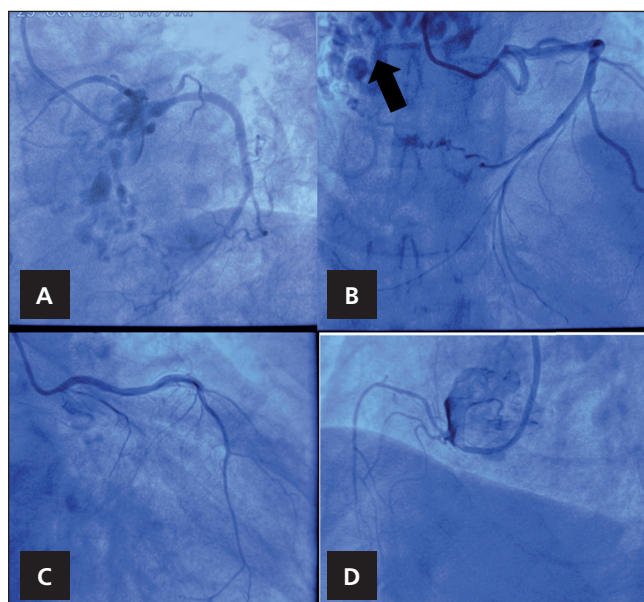


Fig. 1 – Coronary angiography. (A) LM; (B) LCx accompanied by fistula (black arrow) from proximal segment; (C) LAD; (D) RCA.

ce significant improvement in their symptoms, prompting them to seek a change in healthcare providers. Transthoracic echocardiography revealed a reduction in left ventricular function with global hypokinesis (EF 40%). Valves were within normal limits, and no abnormal color jet turbulence was observed. Subsequently, the patient received a diagnosis of ischemic cardiomyopathy (ICM). Following that, the patient underwent a cardiac catheterization examination, revealing challenges in evaluating the left main (LM). The left anterior descending (LAD) was found to be normal, while the left circumflex (LCx) was dominant and exhibited a fistula to a major blood vessel. Additionally, the right coronary artery (RCA) was noted to be small (Fig. 1).

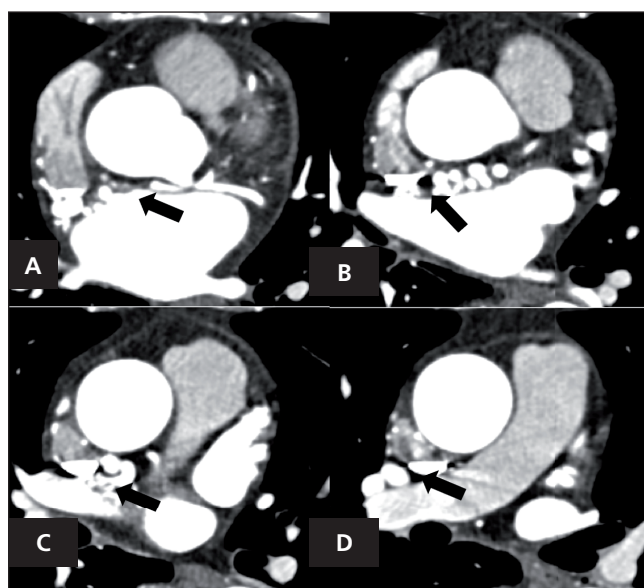


Fig. 2 – Sequential CTA (A–D) images showing a fistula (black arrow) extending from the LCx towards the RPA.

For a more detailed view of the coronary anatomy and fistula, a computed tomography angiography (CTA) examination was performed (Fig. 2). The results indicated left coronary artery dominance, a short LM, mild stenosis in the LAD, and a vascular malformation with the presence of a fistula extending from the LCx to the right pulmonary artery (RPA).

The patient then also underwent an MRI examination with results of late gadolinium enhancement (LGE) non specific mid myocardial fibrosis at basal septum with regional hypokinesia of the septum. MRI impression as non ischemic cardiomyopathy with a global reduced left ventricle ejection fraction (EF) of 39.8%. In conclusion, patients that previously diagnosed with Ischemic Cardiomyopathy (ICM) exhibiting symptoms of heart failure may not necessarily have coronary artery disease. Instead, the patient's symptoms seem to be attributed to a coronary steal phenomenon induced by coronary arteriovenous fistula (CAF). Subsequently, a transcatheter coiling closure procedure was carried out. Upon evaluation three months post-coiling, the patient reported an improvement in symptoms, and there was an observed increase in the EF to 45%.

Discussion

A fistula of coronary artery is characterized by the formation of an abnormal connection between the coronary arteries of the heart and either the pulmonary or systemic circulation. The term "coronary-cameral fistula" specifically refers to the communication between the coronary arteries and heart chambers.¹ Although most coronary fistulas are congenital anomalies, acquired fistulas have been documented in cases of trauma, as complications arising from coronary artery bypass surgery, and in certain instances of Takayasu's arteritis.²

Coronary artery fistula's incidence is often underreported, with some studies suggesting it to be less than 1%. Said et al. observed that 69% of unilateral fistulae originated from the left coronary artery (LCA), while 31% originated from the RCA. Among the LCA-originating fistulae, approximately 29% were traced back to the left circumflex artery (LCx). Notably, only 4% of LCx-originating fistulae terminated in the left ventricle, whereas the majority (81%) concluded in the pulmonary artery/right atrium/right ventricle, aligning with the findings in our case.³

Coronary artery fistulas typically remain asymptomatic during the initial two decades, particularly if they have a minor hemodynamic impact. However, beyond this timeframe, the frequency of symptoms and complications tends to increase.⁴ The hemodynamic consequences are contingent upon factors such as the pressure gradient across it, the volume of shunt flow, and the size of the fistula.¹ While the majority of fistulas is small and does not induce significant alterations, a sizable fistula with an excessive flow into the right heart has the potential to cause volume overload, leading to pulmonary hypertension. The redirection of blood through a fistula can also trigger a coronary steal syndrome/phenomenon, resulting in a reduction of blood flow to the myocardium

and leading to myocardial ischemia with accompanying symptoms.⁵

Complications associated with coronary artery fistulas encompass atrial fibrillation, heart failure, thrombosis and embolism, endocarditis/endarteritis, aneurysm, and fistula rupture, arrhythmia, and sudden death. Although thrombosis within the fistula is uncommon, it has the potential to precipitate acute myocardial infarction.⁴ Moreover, there have been reported instances of the spontaneous rupture of an aneurysmal fistula, resulting in hemopericardium.⁶

A study conducted by Said and Werf in 2007 included 13 patients experiencing angina pectoris in the absence of coronary heart disease (CHD), with seven of them exhibiting objective evidence of coronary insufficiency. The research highlighted that increased myocardial work during exercise leads to microvasculature dilation, up to 4-5 times, to augment coronary blood flow, known as coronary flow reserve (CFR). In CAF-Associated Angina, there is an elevated basal coronary blood flow, resulting in decreased CFR. At rest, myocardial perfusion is sufficient. However, during exercise, the myocardium may experience inadequate perfusion because CFR cannot be increased. The study clarifies a continuous flow pattern characterized by higher velocity during the systole phase compared to diastole in the CAF originating from the LAD coronary artery to the pulmonary artery. This observation was made after assessing the flow velocity within the coronary arteries and the fistula. A high average peak flow velocity (APV) at baseline was found by intracoronary Doppler flow monitoring, along with a loss of CFR.⁷

Following successful percutaneous transcatheter embolization (PTE) from the right coronary artery (RCA) to the fistula-associated angina (FAK), CFR could recover to normal, accompanied by a reduction in baseline APV. As a result, the study concludes that persistently elevated basal coronary flow, even in the absence of coronary artery narrowing, has adverse effects on CFR. This condition can potentially lead to angina pectoris in individuals with relatively normal coronary artery conditions. Moreover, in patients with CAF accompanied by mild coronary stenosis, angina symptoms may develop prematurely.^{7,8}

Physical examinations often reveal a continuous murmur, the degree and location of which can vary significantly depend on the position and size of the coronary fistula. Many patients, however, may have a normal physical examination. Large fistulas with substantial flow/shunts may manifest signs and symptoms of early congestive heart disease. Angina, exertional dyspnea, syncope, and palpitations are among the various symptomatic manifestations.⁹

Doppler echocardiography-2D proves highly beneficial in revealing the dilatation of coronary arteries that are impacted, and color flow mapping is a useful tool for locating drainage. However, determining the anatomical details of the fistula can be challenging with this technique. In color Doppler flow imaging, significant flow can be observed at the origin or even along the blood vessels, with the flow into the right heart chamber it can also be visualized.¹⁰

Cardiac catheterization and angiography serve as methods for evaluating fistulas. Catheterization is em-

ployed to assess the hemodynamics of the fistula, while cardiac catheterization is the preferred modality for visualizing the structure and flow patterns of the coronary arteries. In most cases, intracardiac pressure is normal, and shunt flow is typically small. Using selective coronary arteriography or aortography, the anatomy of the fistula can be examined in more detail, providing information about its size, origin, course, presence of stenosis, and drainage sites.¹¹

Although coronary angiography remains the gold standard for coronary artery imaging, there are situations in which it may not always be clear where the fistula originated or how it relates to the surrounding cardiac structures. The ability to observe and measure abnormal tortuous vessels with angiography in a single plane can be challenging. In such cases, noninvasive methods such as CT and MRI can be employed to complement coronary angiography.¹² CT can offer high-resolution anatomical images through ECG-gated reconstruction. These images can reveal an enlarged fistula and assess for thrombus formation or aneurysmal dilatation in the blood vessels. Three-dimensional CT volume-rendered pictures offer a thorough view of the vascular and heart anatomy. CT is regarded as a beneficial alternative for coronary angiography. However, it's important to note that one of the main limitations of CT is radiation exposure.¹³

In this particular case, echocardiography failed to detect a fistula, while a CT examination revealed a clear image of a coronary artery fistula. CT enables excellent anatomical imaging with high resolution, facilitating the identification of the fistula's origin, course, location, and diameter. The discovery of a coronary artery fistula in this case was unexpected, aligning with existing literature that often characterizes this lesion as being diagnosed incidentally.¹⁴

Therapeutic intervention, such as transcatheter closure (TCC) or surgical ligation is typically undertaken in patients with symptomatic fistulas or those experiencing complications. These complications may include left ventricular volume overload, left ventricular dysfunction, large left-to-right shunting, congestive heart failure, myocardial ischemia, and efforts to prevent endocarditis or endarteritis.¹⁵

The preferred method for closing a fistula is percutaneous transcatheter closure, as it is a less invasive procedure that can help avoid potential surgical complications. However, in cases where the anatomy of the fistula is not conducive to transcatheter closure, especially if the fistula is tortuous or large in size, surgical closure is recommended.¹⁴ Presently, there is no unanimous agreement on the treatment of asymptomatic patients. However, elective closure of fistulas is advised in children aged older than 3 to 5 years due to the heightened risk of complications in this age group. Additionally, elective closure is recommended for cases in which fistulas arise from the proximal segments of the coronary arteries. This recommendation is based on the susceptibility of these fistulas to aneurysm formation and rupture.¹⁶

Having a comprehensive understanding of the fistula's anatomy is critical when considering closure via transcatheter. The fistula's body usually acts as the designated landing zone for the selected closure device. It is impera-

tive to avoid specific sites, such as the fistula ostium, the fistula termination, or the native coronary vessel. Landing the device in or interfering with the native coronary vessel can lead to complications such as *in situ* thrombosis, spasm, or dissection. The choice of closure devices is determined by the size of the fistula. Hydrophilic vascular coils are usually the preferred initial option when dealing with fistulas that have a diameter of less than 5 mm. In cases where the fistula measures more than 5 mm in diameter, the use of patent ductus occluders or vascular coils is a common practice. This careful consideration of anatomy and device selection is crucial for the success and safety of the transcatheter closure procedure.

Conclusion

A coronary artery fistula is an anomaly of the coronary arteries that can be either congenital or acquired. While most patients may remain asymptomatic, large and high-flow fistulas can lead to symptomatic presentations and even life-threatening complications. Imaging modalities, such as contrast-enhanced CT-angiography, can accurately depict the anatomy of the fistula, although the gold standard for diagnosis remains diagnostic coronary catheterization. In the management of symptomatic patients, transcatheter fistula closure is a preferred treatment modality. The techniques employed should be appropriate for the size and location of the coronary artery fistula, taking into consideration the patient's size. The successful closure of coronary artery fistulas through transcatheter interventions is crucial in addressing symptoms and preventing potential complications.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Funding

No funding.

References

1. Challooumas D, Pericleous A, Dimitrakaki IA, et al. Coronary arteriovenous fistulae: a review. *Int J Angiol* 2014;23:1–10.
2. Raufi MA, Baig AS. Coronary artery fistulae. *Rev Cardiovasc Med* 2014;15:152–157.
3. Said SA. Current characteristics of congenital coronary artery fistulas in adults: a decade of global experience. *World J Cardiol* 2011;3:267–277.
4. Qureshi SA. Coronary arterial fistulas. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:51.
5. Hobbs RE, Millit HD, Raghavan PV, et al. Coronary artery fistulae: a 10-year review. *Cleve Clin Q* 2011;49:191–197.
6. Bauer HH, Allmendinger PD, Flaherty J, et al. Congenital coronary arteriovenous fistula: spontaneous rupture and cardiac tamponade. *Ann Thorac Surg* 2006;62:1521–1523.
7. Said SAM, Werf T. Dutch Survey of Coronary Artery Fistulas in Adults: Congenital Solitary Fistulas Multicentre observational survey in the Netherlands. *Coronary Artery Fistulas in Adults Clinical and Coronary Angiographic Aspects* 2007;106:105.
8. Loukas M, Germain AS, Gabriel A, et al. Coronary artery fistula: a review. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:141–148.
9. Buccheri D, Chirco PR, Geraci S, et al. Coronary artery fistulae: anatomy, diagnosis and management strategies. *Heart Lung Circ* 2018;27:940–951.
10. Yun G, Nam TH, Chun EJ, et al. Coronary artery fistulas: pathophysiology, imaging findings, and management. *Radiographics* 2018;38:688–703.
11. Almazini P, Rahman A, Yaniarti D, et al. Coronary Artery Fistula, an Unusual Cause of Chest Pain in Adult: Role of Computed Tomography Angiography. *Jurnal Kardiologi Indonesia* 2015;36(4).
12. Loukas M, Germain AS, Gabriel A, et al. Coronary artery fistula: a review. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:141–148.
13. Schmid M. Visualization of coronary artery anomalies by contrast-enhanced multi-detector row spiral computed tomography. *Int J Cardiol* 2005;111:430–435.
14. Armsby LR, Keane JF, Sherwood MC, et al. Management of coronary artery fistulae. Patient selection and results of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1026–1032.
15. Al-Hijji M, El Sabbagh A, El Hajj S, et al. Coronary Artery Fistulas: Indications, Techniques, Outcomes, and Complications of Transcatheter Fistula Closure. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1393–1406.
16. Sunkara A, Chebrolu LH, Chang SM, Barker C. Coronary Artery Fistula. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2017;13:78–80.
17. Bruckheimer E, Harris M, Kornowski R. Transcatheter closure of large congenital coronary-cameral fistulae with Amplatzer devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:850–854.
18. Reddy G, Davies JE, Holmes DR, et al. Coronary artery fistulae. *Circulation* 2015;8:850.

Never Give Up: A Case Report on Transcatheter Mitral Valve Replacement by MyVal for Degenerated Mitral Bioprosthesis During Hostilities in Ukraine

Mykola Stan^{a,b}, Andrii Khokhlov^a, Oleh Zelenchuk^{b,c}, Borys Todurov^{b,c},
Natalia Ponych^b, Serhii Sudakevych^{b,c}, Stepan Maruniak^{b,d}

^a Department of Endovascular Surgery and Angiography, Heart Institute Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
^b Department of Cardiac Surgery, Endovascular and Extracorporeal Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
^c Department of Extracorporeal Methods of Treatment, Heart Institute Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
^d Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ARTICLE INFO

Article history:
Submitted: 3. 2. 2024
Revised: 2. 4. 2024
Accepted: 22. 4. 2024
Available online: 21. 8. 2024

Klíčová slova:
Degenerace biologické chlopně
Katetrizační implantace mitrální bioprotézy
Klinický případ
Mitrální chlopeň

Keywords:
Clinical case
Degeneration of the bioprosthesis
Mitral valve
Transcatheter implantation of a mitral valve bioprosthesis

SOUHRN

Tato kazuistika popisuje zkušenosti s katetrizační implantací bioprotézy MyVal (Meril Life Sciences) s cílem odstranit těžkou insuficienci biologické mitrální chlopně, k jejíž degeneraci došlo v průběhu nepřetržitých vojenských operací a s tím souvisejících leteckých poplachů a výpadků proudu, což komplikovalo logistiku popisovaného výkonu.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

The following clinical case presents the experience of using the MyVal (Meril Life Sciences) transcatheter biological aortic valve prosthesis to eliminate severe insufficiency of a degenerated mitral valve (MV) bioprosthesis, which occurred in the context of constant military operations, related air alerts, and power outages, which complicated the logistics of this procedure.

Introduction

One of the most common diseases of the heart valve apparatus is mitral valve (MV) disease, which is diagnosed with a frequency of about 10%.¹ This article presents the case of using the MyVal (Meril Life Sciences) transcatheter biological aortic valve prosthesis to eliminate severe insufficiency of a degenerated mitral valve bioprosthesis, which occurred in the context of constant military operations, related air alerts, and power outages, which complicated the logistics of this procedure.

Clinical case

The 70-year-old patient K. was admitted to the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine" with complaints of severe shortness of breath during physical activity and at rest for 4 months, and unproductive cough. According to the patient, due to the occupation of her village by Russian troops, she was unable to seek assistance earlier and receive proper medical care, which led to an exacerbation of her condition. Anthropometric data on admission: height – 157 cm, weight

Address: Maruniak Stepan, Heart Institute Ministry of Health of Ukraine, Bratyslavka Street, 5A, Suite 5064, Kyiv 02166, Ukraine,
e-mail: maruniak.stepan@gmail.com
DOI: 10.33678/cor.2024.032

Table 1 – Relevant past interventions with outcomes

Year	Events
2010	Successful MV prosthetics with Hancock 2 – 27 mm bioprosthesis for severe mitral insufficiency, posterior leaf mitral valve detachment, chordal damage
2020	Successful transcatheter closure of paraprosthetic mitral valve fistula with Occlutech PLD occluder
2021	Severe form of COVID-19, with severe respiratory failure – SpO ₂ <85%, which required artificial lung ventilation
2022	Repeated appeal to the State Institution “Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine” with the above complaints

– 58 kg, BMI – 23,53 kg/cm². The medical history of the disease is shown in **Table 1**.

A general clinical blood test and biochemical analysis without any special features. NT-proBNP level – 1496 ng/ml (normal 0–125). According to the electrocardiogram: sinus rhythm, correct; PQ interval – 0.14 s; QRS complex – 0.08 s, not extended; pathological Q waves – absent.

Echocardiography (EchoCG) data: aortic valve – tricuspid, maximal Δp = 10 mm Hg, regurgitation – 1+; mitral valve – bioprosthesis, severe eccentric regurgitation along the posterior-lateral wall of the left atrium, Δp = 21/6 mmHg; tricuspid valve – normal leaves, mild regurgitation; left atrium – 5.8 cm, volume/volume index – 121 cm³/75 ml/m²; right atrium – volume/volume index – 48 cm³/30 ml/m²; right ventricle – 3.5 cm; pulmonary hypertension (PH) – 48 mmHg; left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) – 90 ml, left ventricular end-systolic volume (LVESV) – 33 ml; left ventricular ejection fraction (LVEF) – 63%; interventricular septal thickness – 1.2 cm, posterior wall – 1.0 cm.

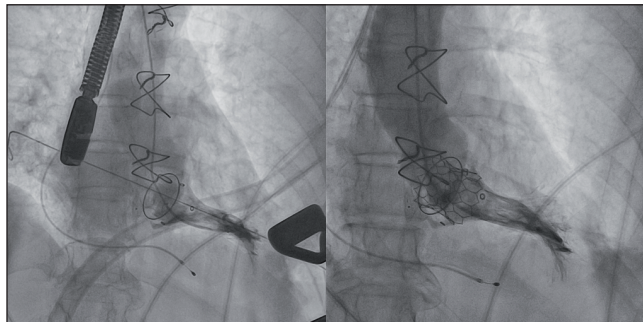


Fig. 1 – Left ventriculography showing mitral valve insufficiency before implantation (left). Left ventriculography without mitral valve insufficiency after implantation (right).

According to the results of computed tomography with intravenous contrast, the left ventricular outflow tract (LVOT) was 337.3 mm².

Given the high risk of repeat surgery (EuroSCORE II – 7.98%, STS – 9.209%), a decision was made to transcatheter implant a balloon-expandable biological aortic valve prosthesis into the degenerated mitral valve prosthesis.

The intervention was postponed 2 times due to missiles attack. The operation was performed as follows: after intercostal thoracotomy and U-shaped sutures, a pouch suture was made at the apex of the LV and the apex was punctured with a needle, followed by insertion of a working J-shaped guide through the valve into the left atrium with the placement of a 14Fr introducer. Then a temporary rhythm driver is connected. Due to the absence of effective contraction (rapid ventricular pacing) of the left ventricle, a 24.5 mm diameter MyVal balloon-expandable valve was implanted.

The intervention was performed under the control of angiography (Philips AZURION) (**Fig. 1**) and transesophageal echocardiography (**Figs. 2 and 3**).

The early postoperative period was not complicated. After 1 day in the intensive care unit, the patient was transferred to the ward. The control computed tomography showed that the Neo LVOT was 143.6 mm², the aorto-mitral angle was 57.9°, which was considered an acceptable risk of LVOT obstruction after ViV-TMVR.

The patient was discharged in a satisfactory condition on the 8th day after the intervention. The HF functional class according to NYHA decreased from class III–IV to class II. A visit 3 months later revealed no significant abnormalities according to the EchoCG. HF grade = II FC according to NYHA.

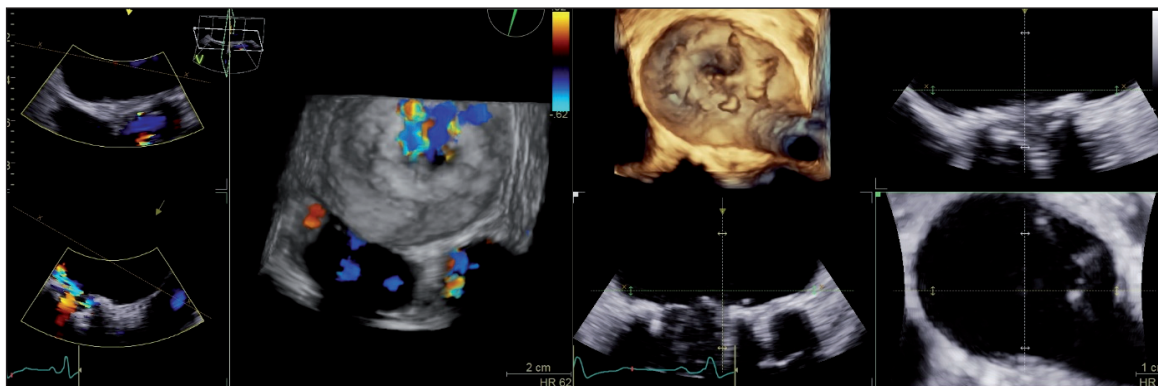


Fig. 2 – The results of TEEchoCG before implantation of the bioprosthesis: Eccentric regurgitation on the MV bioprosthesis (left). Prolapse of the anterior leaf of the MV bioprosthesis (right).

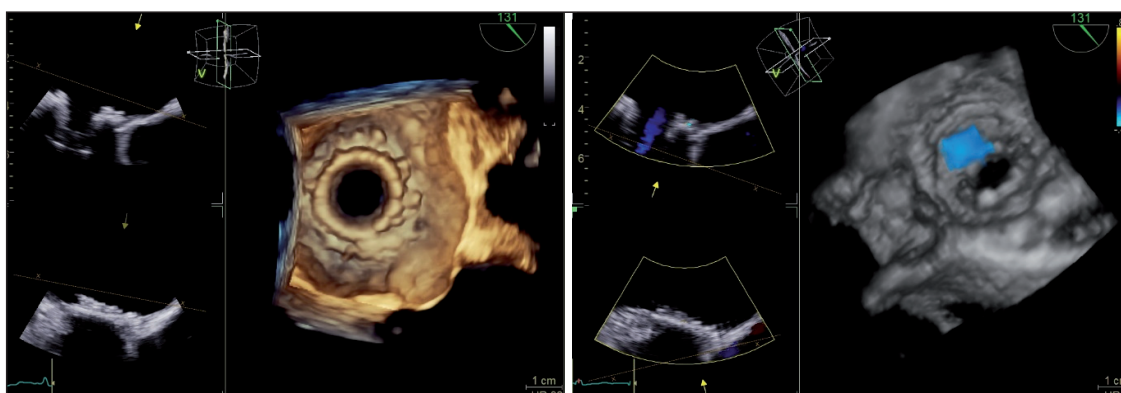


Fig. 3 – The results of TEEchoCG after implantation of the bioprosthesis: MV bioprosthesis (left). No regurgitation (right).

Conclusion

The use of transapical transcatheter prosthetics of the degenerated mitral valve with the MyVal aortic prosthesis together with a detailed CT analysis with contrast can be considered as the main treatment method in high-risk patients.

Conflict of interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical statement

IRB number and date of approval: Heart Institute Ministry of Ukraine Ethics Committee protocol №10 from 7. 10. 2022.

Informed consent

The written informed consent was obtained from the patient to publish this report in accordance with the journal's patient consent policy.

References

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005–1011.

Kritický komentář k textu „2023 ESC Guidelines for the Management of Endocarditis“

(Critical comments on the document “2023 ESC Guidelines for the Management of Endocarditis”)

Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 14. 7. 2024

Přijat: 18. 7. 2024

Dostupný online: 19. 8. 2024

Klíčová slova:

Antibiotická profylaxe

Antibiotická terapie

Doporučený postup

Infekční endokarditida

Keywords:

Antibiotic prophylaxis

Antibiotic therapy

Guidelines

Infective endocarditis

SOUHRN

Článek obsahuje kritiku Doporučeného postupu pro léčbu endokarditidy, který vydala Evropská kardiologická společnost na podzim 2023 a který byl přeložen do češtiny a vydán v časopise *Cor et Vasa* na jaře 2024. Doporučený postup obsahuje řadu formálních i věcných závad v oblasti antibiotické profylaxe i léčby. Autor kritického komentáře radí českým lékařům nepřijímat doporučované režimy antibiotické profylaxe a terapie bez předchozí konzultace s pracovníky místních antibiotických středisek nebo antibiotickými konzultanty.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

The article contains criticism of the 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis, which was published by the European Society of Cardiology in autumn 2023 and which was translated into Czech and published in the *Cor et Vasa* journal in spring 2024. The Guidelines contain a number of formal and factual mistakes in the field of antibiotic prophylaxis and treatment. The author of the critical comments advises Czech doctors not to accept the recommended regimens of antibiotic prophylaxis and therapy without prior consultation with the local antibiotic center or antibiotic consultant.

Evropská kardiologická společnost vydala na podzim 2023 nový doporučený postup pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy,¹ který byl následně přejímán jednotlivými národními odbornými společnostmi. Autorský tým sestával z 25 odborníků z různých zemí. Bohužel většina z nich byli kardiologové a jen jediný člověk (prof. J. M. Miro) zastupoval odbornost infektologickou a mikrobiologickou. Tento výběr je v přímém rozporu s principem deklarovaným v kapitole 4, podle něhož je diagnostika a léčba infekční endokarditidy (IE) mezioborovou záležitostí. Důsledkem tohoto nevyváženého uspořádání autorského týmu jsou nepřesnosti a chyby, které se týkají antibiotické léčby.

Evropský doporučený postup byl přeložen do češtiny a vyšel v *Cor et Vasa* na jaře 2024.² Evropská kardiologická společnost obecně nedovoluje doporučené postupy měnit nebo doplňovat poznámkami překladatelů, což musel kolektiv překladatelů respektovat. Formální i věcné nedostatky v oblasti antibiotické léčby, které byly přítomny

v anglickojazyčném originále, se tak ocitají i v českém překladu. Tento text si klade za úkol české čtenáře upozornit a varovat před neuváženým přebíráním doporučených antibiotických režimů.

Připomínky ke kapitole 3 (prevence a profylaxe IE)

V oddílu 3.3.1 je v tabulce 6 (str. 120) popsána antibiotická profylaxe u stomatologických výkonů. Tato profylaxe je zaměřena proti orálním (viridujícím) streptokokům. Není pochyb o tom, že nejvhodnějším přípravkem je amoxicilin, při nutnosti parenterálního podání je analogicky lékem první volby ampicilin. Jako alternativu lze použít cefalosporiny 1. generace, a to perorální (cefadroxil) nebo parenterální (cefazolin). Cephalexin, který je v evropských guidelinech doporučován, není v ČR registrovaný. Ceftriaxon je cefalosporin 3. generace, který patří k záložním antibiotikům a nemá být používán k profylaxi.

Jestliže není možné použít penicilinové ani cefalosporinové antibiotikum, typicky kvůli předchozí alergické reakci,

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc., Klinika infekčních nemocí, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8, Česká republika, e-mail: benes.infekce@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.053

Tabulka 6 – Profylaktický antibiotický režim u vysoce rizikových stomatologických výkonů

Situace	Antibiotikum	Jedna dávka 30–60 minut před výkonem	
		Dospělí	Děti
Není alergie na penicilin nebo ampicilin	amoxicilin	2 g p.o.	50 mg/kg p.o.
	ampicillin	2 g i.m. nebo i.v.	50 mg/kg i.v. nebo i.m.
	cefazolin nebo ceftriaxon	1 g i.m. nebo i.v.	50 mg/kg i.v. nebo i.m.
Alergie na penicilin nebo ampicilin	cephalexin ^{a,b}	2 g p.o.	50 mg/kg p.o.
	azitromycin nebo claritromycin	500 mg p.o.	15 mg/kg p.o.
	doxycyclin	100 mg p.o.	< 45 kg: 2,2 mg/kg p.o. > 45 kg: 100 mg p.o.
	cefazolin nebo ceftriaxon ^b	1 g i.m. nebo i.v.	50 mg/kg i.v. nebo i.m.

i.m. – intramuskulárně; i.v. – intravenózně; p.o. – perorálně.

^a Nebo jiné perorální cefalosporiny první nebo druhé generace v ekvivalentních dávkách pro dospělé a děti.

^b Cefalosporiny by neměly být podávány u pacientů s anamnézou anafylaxe, angioedému nebo kožních projevů (urtika, kopřivka) po penicilinu nebo ampicilinu.

ci, lze podle doporučeného postupu podat makrolidová antibiotika (azitromycin nebo claritromycin), případně tetracyklinové antibiotikum doxycyclin. K tomu je nutné připomenout, že makrolidová antibiotika mají nižší účinnost než amoxicilin.^{3–5} Doxycyclin je při léčbě streptokokových infekcí nespolehlivý a běžně není uváděn jako lék volby;^{6,7} kromě toho jako tetracyklinové antibiotikum není vhodný pro podávání dětem do osmi let věku.

Mezi doporučenými antibiotiky naopak chybí clindamycin, který byl v dřívějších guidelines^{8,9} vždy uváděn; tento přístup je zdůvodněn obavami z klostridiové kolitidy (*Clostridioides difficile* infection, CDI). Klíčový význam měla rozsáhlá retrospektivní studie z Velké Británie, podle níž bylo v letech 1969–2014 zaznamenáno 15 úmrtí po profylaktickém jednorázovém podání clindamycinu, přičemž hlavní příčinou úmrtí byla právě klostridiová kolitida. Autoři dokonce spočítali, že profylaxe clindamycinem je spojena s rizikem úmrtí 12,6/milion profylaxí a s rizikem méně významných nežádoucích příhod 149,1/milion profylaxí.¹⁰ Nicméně je možno oponovat, že citovaný výzkum probíhal v době, kdy ještě nebyla dobře podchycena časná diagnostika CDI a zároveň nebyla k dispozici moderní léčba. Strach z CDI byl v té době oprávněný.¹¹ Nejúčinnější antibiotikum pro terapii CDI, fidaxomicin, bylo uvedeno na světový trh až v roce 2015. V současné době při správně vedené léčebné péči je však riziko úmrtí na CDI minimální.^{12,13} Obavy z jednorázového podání clindamycinu, které jsou vyjádřeny v doporučených postupech, nejsou sdíleny dalšími odborníky: clindamycin je nadále doporučován k profylaxi IE jako alternativa aminopenicilinů v recentních renomovaných učebnicích.^{14,15}

Připomínky ke kapitole 7 (antimikrobiální terapie IE), oddíly 7.1–7.9

Číslování oddílů uvnitř kapitoly neodpovídá anglickojazyčnému originálu, protože text českého doporučeného postupu byl podle požadavku ČKS zkrácen přibližně na polovinu. Číslování a obsah tabulek však zůstal zachován podle původního znění. Připomínky se proto týkají jen tabulek.

Připomínky k tabulce Komentovaná doporučení 7 – Doporučená ATB léčba endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a *Streptococcus gallolyticus* (str. 137–138)
Tabulka je pro svou rozsáhlost špatně přehledná a její uspořádání je zmatečné. Navíc obsahuje některé kontrolní údaje:

- Již název tabulky je zavádějící: „Doporučená ATB léčba endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a *Streptococcus gallolyticus*, dobře citlivými k penicilinu“. Ve skutečnosti však druhá polovina tabulky popisuje režimy vhodné pro léčbu endokarditid způsobených streptokoky, které mají sníženou citlivost k penicilinu.
- V tabulce ani v textu doporučeného postupu není specifikováno, kde leží hranice mezi streptokoky dobře citlivými a streptokoky se sníženou citlivostí. V dřívějších doporučených postupech^{8,9} byla tato hranice definována na základě hodnot minimálních inhibičních koncentrací (MIC).
- Jako jedna z léčebných možností je uváděn amoxicilin i.v., což odpovídá praxi v některých evropských zemích. V podmínkách ČR je však zavedeno, že pro intravenózní terapii se používá ampicilin, zatímco amoxicilin je vzhledem k dobrému vstřebávání z gastrointestinálního traktu (GIT) vyhrazen pro perorální léčbu.
- Není jasné, proč dávkování pro dospělé pacienty je u některých antibiotik (amoxicilin, gentamicin) vztahováno na hmotnost pacienta, ale u jiných je uvedena celková denní dávka bez vztahu k hmotnosti (penicilin G, ceftriaxon).
- Dávkování ceftriaxonu pro dospělé pacienty činí 2 g/den, pro děti 100 mg/kg/den. To znamená, že dítě o hmotnosti 40 kg by dostalo dvakrát větší dávku než dospělý člověk.
- U gentamicinu je nabízena možnost podávání intramuskulárně, přestože je zřejmé, že pacient dostávající současně ještě další nitrožilně podávaná antibiotika musí mít zajištěný žilní vstup.
- Dávkování gentamicinu a zejména vancomycinu je formulováno 3 mg/kg/den, resp. 30 mg/kg/den, což neodpovídá současným standardům. Standardním postupem v současné době je podání úvodní nasycovací dávky a následné monitorování koncentrací, s úpravou dávkování podle naměřených hodnot. Nemocnice, které takovou službu neposkytují, nemají léčit IE, stejně jako nemocnice, které nedisponují echokardiografií.
- Biologický poločas penicilinu činí 30 minut, biologický poločas ampicilinu nebo amoxicilinu 60 minut. Není proto logické, jestliže se v druhé části tabulky píše, že penicilin se má podávat v intervalech čtyř až šesti hodin (nebo kontinuální infuzí), zatímco amoxicilin (ampicilin) má být podáván výhradně v režimu šesti denních dávek.

Komentovaná doporučení 7 – Doporučená ATB léčba endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a *Streptococcus gallolyticus*, dobře citlivými k penicilinu

Doporučení			Třída doporučení	Úroveň důkazů
Antibiotikum	Dávkování u dospělých	Dávkování u dětí		
Standardní i.v. léčba; doba léčby: NVE 4 týdny, PVE 6 týdnů				
penicilin G	12–18 milionů j./den ^a ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi	200 000 j./kg/den ve 4–6 dávkách	I	B
amoxicilin	100–200 mg/kg/den ve 4–6 dávkách	100–200 ^a mg/kg/den ve 4–6 dávkách		
ceftriaxon	2 g/den v jedné dávce	100 mg/kg/den v jedné dávce		
Zkrácená léčba s penicilinem G, amoxicilinem, ceftriaxonem v kombinaci s gentamicinem jen pro pacienty s nekomplikovanou NVE způsobenou viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> u pacientů s normálními renálními funkcemi. Doba léčby: 2 týdny				
penicilin G	12–18 milionů j./den ^a ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi	12–18 milionů j./den ^a ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi	I	B
amoxicilin	100–200 mg/kg/den ve 4–6 dávkách i.v.	100 mg/kg/den ve 4–6 dávkách i.v.		
ceftriaxon	2 g/den v jedné dávce	100 mg/kg/den v jedné dávce		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v jedné dávce ^b	3 mg/kg/den v jedné dávce nebo ve 3 stejně rozdělených dávkách ^b		
Doporučená ATB léčba endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> se sníženou citlivostí k penicilinu				
Léčba NVE způsobené viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> : penicilin G, amoxicilin, ceftriaxon v kombinaci s gentamicinem se podává 4 týdny, první 2 týdny současně s gentamicinem				
penicilin G	24 milionů j./den ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi		I	B
amoxicilin	12 g/den i.v. v 6 dávkách			
ceftriaxon	2 g/den i.v. v jedné dávce			
gentamicin	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v jedné dávce ^b			
Léčba PVE způsobené viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> : penicilin G, amoxicilin, ceftriaxon v kombinaci s gentamicinem se podávají 6 týdnů, první 2 týdny současně s gentamicinem				
penicilin G	24 milionů j./den ve 4–6 dávkách nebo v kontinuální infuzi		I	B
amoxicilin	12 g/den i.v. v 6 dávkách			
ceftriaxon	2 g/den i.v. v jedné dávce			
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v jedné dávce ^b			
Alergie na beta-laktamy				
U pacientů s NVE způsobené viridujícími streptokoky a <i>Streptococcus gallolyticus</i> a alergií na beta-laktamy je doporučen vancomycin ^c po dobu 4 týdnů			I	C
Dávkování antibiotika u dospělých				
vancomycin ^c	30 mg/mg/den ve 2 dávkách ^c			
Dávkování antibiotika u dětí				
vancomycin ^c	30 mg/mg/den ve 2 dávkách ^c			
Léčba PVE: vancomycin se podává 6 týdnů, první 2 týdny současně s gentamicinem				
Dávkování antibiotika u dospělých				
vancomycin ^c	30 mg/kg/den ve 2 dávkách ^c			
gentamicin ^b	3 mg/kg/den v jedné dávce ^b			
Dávkování antibiotika u dětí				
vancomycin ^c	30 mg/kg/den ve 2 dávkách ^c			
gentamicin ^b	3 mg/kg/den v jedné dávce ^b			

^aZahajovací doporučené dávky jsou nižší, mohou být zvýšeny. ^bMaximální dávka je 240 mg/den. Vysoké dávky jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Jednou týdně je třeba monitorovat funkci ledvin a sérové koncentrace gentamicinu. Při podání jedné denní dávky by měly být koncentrace před dávkou (trough) < 1 mg/l a po dávce (peak; 1 hodinu po injekci) by měly být sérové koncentrace ~10–12 mg/l.

^cKoncentrace vancomycinu v séru by měly dosahovat 10–15 mg/l na úrovni před podáním dávky (trough), i když někteří odborníci doporučují zvýšit dávku vancomycinu na 45–60 mg/kg/den i.v. ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách, aby se dosáhlo sérových koncentrací vancomycinu v trough ($C_{\min}$) 15–20 mg/l jako u stafylokokové endokarditidy. Dávka vancomycinu by však neměla překročit 2 g/den, pokud nejsou monitorovány sérové koncentrace a pokud je nelze upravit tak, aby bylo dosaženo vrcholové plazmatické koncentrace 30–45 µg/ml 1 hodinu po ukončení i.v. infuze antibiotika.

- U endokarditid způsobených streptokoky se sníženou citlivostí k penicilinu se jako kompenzace vždy podávají vyšší dávky beta-laktamových antibiotik. Doporučená denní dávka 2 g ceftriaxonu je v tomto případě příliš nízká a může způsobit selhání léčby.
- Věta obsažená v legendě: „Maximální dávka (gentamicinu) je 240 mg/den,“ je nesprávná, protože při léčbě nemocných s vysokou hmotností neumožňuje dosažení účinných koncentrací.
- V legendě je i další nekorektní výrok: „Koncentrace vancomycinu v séru by měly dosahovat 10–15 mg/l na úrovni před podáním dávky (trough), i když někteří odborníci doporučují zvýšit dávku vancomycinu na 45–60 mg/kg/den i.v.“ To je alibistická formulace, která do guidelines nepatří. Doporučený postup má sloužit jako vodítko pro klinické lékaře, proto by měl obsahovat jednoznačná stanoviska.

Připomínky k tabulce Komentovaná doporučení 8 Doporučení pro antibiotickou léčbu infekční endokarditidy způsobené *Staphylococcus* spp. (str. 139–141). I tato tabulka je nepřehledná a obsahuje kontroverzní tvrzení:

- Jako zástupce protistafylokokových penicilinů zde figuruje (flu)cloxacilin, o oxacilinu není v tabulce zmínka; v ČR je to však nejvíce používaný zástupce této skupiny.
- Dávkování cefazolinu v osmihodinových intervalech není optimální. I když deklarovaný poločas cefazolinu činí 1,5–2 hodiny, platí poučka, že při podávání

beta-laktamových antibiotik je léčba tím účinnější, čím lépe je pokryt celý dávkový interval. Dávka 2 g není vysoká, proto je spolehlivější podávat cefazolin po šesti hodinách.

- Přidání gentamicinu k dalším antibiotikům při léčbě protézové endokarditidy není zdůvodněno. Přínos dvoutýdenního podávání aminoglykosidů v léčbě stafylokokových endokarditid nikdy nebyl prokázán a rovněž u stafylokokových infekcí na rozdíl od infekcí streptokokových a enterokokových nikdy nebyla prokázána synergie mezi beta-laktamovými antibiotiky a aminoglykosidy.
- U pacientů s endokarditidou nativní chlopně (NVE) způsobenou meticilin-citlivými stafylokoky se při alergii na penicilinová antibiotika doporučuje podat cefazolin, případně zvážit podání daptomycinu s kombinací s ceftarolinem či fosfomycinem. Jako alternativa však není zmíněn vancomycin s odůvodněním, že jde o málo spolehlivý lék. U endokarditid vyvolaných meticilin-rezistentními stafylokoky (MRSA) je však vancomycin ponechán jako lék volby.
- Údajná nespolehlivost vancomycinu je zdůvodněna výsledky ze studie na pokusných králících, v níž byl efekt antibiotik hodnocen po třech dnech podávání (citace 309 v originálním anglickojazyčném textu). Autoři této studie však nevzali v úvahu, že vancomycin je pomalu působící antibiotikum, takže po třech dnech léčby nemůže být smysluplně srovnáván s beta-laktamy.¹⁶

Komentovaná doporučení 8 – Doporučení pro antibiotickou léčbu infekční endokarditidy způsobené *Staphylococcus* spp.

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
IE způsobená meticilin-senzitivním <i>Staphylococcus aureus</i>		
U pacientů s NVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky se doporučuje podávat (flu)cloxacilin nebo cefazolin po dobu 4–6 týdnů v následujícím dávkování:	I	B
<i>Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých</i>		
(flu)cloxacilin ^a 12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
cefazolin ^c 6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
<i>Dávkování a způsob podání antibiotika u dětí</i>		
(flu)cloxacilin ^a 200–300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 rovnoměrně rozdělených dávkách	I	B
cefazolin ^c 300–600 mg/kg/den ve 3–4 dávkách		
U pacientů s PVE způsobenou meticilin-senzitivním <i>Staphylococcus aureus</i> se doporučuje podávat (flu)cloxacilin nebo cefazolin s rifampicinem po dobu nejméně 6 týdnů a gentamicinem po dobu 2 týdnů v následujících dávkách:		
<i>Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých</i>		
(flu)cloxacilin ^a 12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
cefazolin 6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
rifampicin 900 mg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b 3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (preferované) nebo 2 dávkách		
<i>Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí</i>		
(Flu)cloxacilin ^a 200–300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách		
cefazolin ^c 300–600 mg/kg/den ve 3–4 dávkách		
rifampicin 20 mg/kg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b 3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (preferované) nebo 2 dávkách		

Alergie na beta-laktamy			
U pacientů s NVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky, kteří jsou alergičtí na penicilin, se doporučují následující dávky cefazolinu po dobu 4–6 týdnů:		I	B
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
cefazolin ^c	6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí		I	B
cefazolin ^c	300–600 mg/kg/den ve 3–4 dávkách		
U pacientů s PVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky, kteří jsou alergičtí na penicilin, se doporučuje cefazolin v kombinaci s rifampicinem po dobu nejméně 6 týdnů a gentamicinem po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:			
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
cefazolin ^e	6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
rifampicin	900 mg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách	I	B
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo 2 dávkách		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí			
cefazolin ^c	300–600 mg/kg/den ve 3–4 dávkách	I	B
rifampicin	20 mg/kg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo 2 dávkách		
U pacientů s NVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky, kteří jsou alergičtí na penicilin, lze zvážit použití daptomycinu v kombinaci s ceftarolinem nebo fosfomycinem.		IIb	C
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých			
daptomycin	10 mg/kg/den i.v. v 1 dávce		
ceftarolin ^d NEBO fosfomycin ^e	1 800 mg/den i.v. ve 3 dávkách NEBO 8–12 g/den i.v. ve 4 dávkách		
U pacientů s PVE způsobenou meticilin-senzitivními stafylokoky, kteří jsou alergičtí na penicilin, lze zvážit použití daptomycinu v kombinaci s ceftarolinem nebo fosfomycinem nebo gentamicin s rifampicinem po dobu nejméně 6 týdnů a gentamicinu po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:		IIb	C
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých			
daptomycin	10 mg/kg/den i.v. v 1 dávce		
ceftarolin ^d NEBO fosfomycin ^e	1 800 mg/den i.v. ve 3 dávkách NEBO 8–12 g/den i.v. ve 4 dávkách		
rifampicin	900 mg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^d	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo ve 2 dávkách		
IE způsobená meticilin-rezistentními stafylokoky			
U pacientů s NVE způsobenou meticilin-rezistentními stafylokoky se doporučuje podávat vancomycin po dobu 4–6 týdnů v následujících dávkách:		I	B
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
vancomycin ^f	30–60 mg/kg/den i.v. ve 2–3 dávkách		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí		I	B
vancomycin ^f	30 mg/kg/den i.v. ve 2–3 rovnoměrně rozdělených dávkách		
U pacientů s PVE způsobenou meticilin-rezistentními stafylokoky se doporučuje vancomycin s rifampicinem po dobu nejméně 6 týdnů a gentamicin po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:			
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
vancomycin ^f	30–60 mg/kg/den i.v. ve 2–3 dávkách		
rifampicin	900–1 200 mg/den i.v. nebo perorálně ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách	I	B
gentamicin ^d	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo 2 dávkách		
Dávkování a způsob podání u dětí			
vancomycin ^f	30 mg/kg/den i.v. ve 2–3 stejně rozdělených dávkách	I	B
rifampicin	20 mg/kg/den i.v. nebo perorálně ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 (upřednostňované) nebo 2 dávkách		

U pacientů s NVE způsobenou meticilin-rezistentními stafylokoky lze zvážit kombinaci daptomycinu s (flu)cloxacilinem, ceftarolinem nebo fosfomycinem s použitím následujících dávek:		IIb	C
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých			
daptomycin	10 mg/kg/den i.v. v 1 dávce		
(flu)cloxacilin ^a NEBO	12 g/den i.v. v 6 dávkách NEBO		
ceftarolin ^d NEBO	1 800 mg/den i.v. ve 3 dávkách NEBO		
fosfomycin ^a	8–12 g/den i.v. ve 4 dávkách		

IE – infekční endokarditida; i.m. – intramuskulárně; i.v. – intravenózně; j. – jednotky; NVE – endokarditida nativní chlopně; PVE – protézová endokarditida.

^a (Flu)cloxacilin se nedoporučuje, pokud má pacient alergii na penicilin.

^b Maximální dávky 240 mg/den. Vysoké dávky jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Jednou týdně je třeba monitorovat renální funkce a sérové koncentrace gentamicinu. Při podání jedné denní dávky by měly být koncentrace před dávkou (trough) < 1 mg/l a po dávce (peak; 1 hodinu po injekci) by měly sérové koncentrace dosahovat ~10–12 mg/l.

^c Cefazolin může nahradit (flu)cloxacilin pouze u pacientů s hypersenzitivními reakcemi na penicilin jiného než střednědobého typu.

^d Vysoké dávky ceftarolinu mohou být po 2 týdnech spojeny s rizikem leukopenie. Ceftarolin může nahradit (flu)cloxacilin pouze u pacientů s reakcemi přecitlivělosti na penicilin jiného než středně závažného typu.

^e U pacientů se srdečním selháním může vysoká zátěž sodíkem spojená s užíváním fosfomycinu vést k akutnímu srdečnímu selhání.

^f Koncentrace vancomycinu v séru by měly dosahovat 10–15 mg/l na úrovni před podáním dávky (trough), i když někteří odborníci doporučují zvýšit dávku vancomycinu na 45–60 mg/kg/den i.v. ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách, aby se dosáhlo sérových koncentrací vancomycinu (C_{min}) 15–20 mg/l jako u stafylokokové endokarditidy. Dávka vancomycinu by však neměla překročit 2 g/den, pokud nejsou monitorovány sérové koncentrace a pokud je nelze upravit tak, aby bylo dosaženo maximální plazmatické koncentrace

- Pro léčbu endokarditid vyvolaných MRSA je jako jedna z možností doporučeno podání daptomycinu s cloxacilinem. Účinnost této kombinace však nebyla prokázána a ani teoreticky není důvod očekávat v tomto případě synergii.

Připomínky k tabulce Komentovaná doporučení 9 – Doporučení pro antibiotickou léčbu infekční endokarditidy způsobené *Enterococcus* spp. (str. 141–143). I proti údajům v této tabulce je možné vznést výhrady:

- Již v poznámkách ke komentovanému doporučení 7 píšou, že v našich podmínkách se amoxicilin nepoužívá pro parenterální léčbu. Nicméně amoxicilin

i ampicilin jsou přibližně stejně váhově účinné a mají stejné spektrum působení. Není proto jasné, proč je dávkování amoxicilinu vyjádřeno v mg/kg/den, zatímco dávkování ampicilinu v g/den. Rovněž není jasné, proč dávkování amoxicilinu u dětí má být poloviční proti ampicilinu.

- Není jasné, proč se ceftriaxon při endokarditidě způsobené enterokokem citlivým ke gentamicinu má dávat jen intravenózně, zatímco je-li původcem rezistentní enterokok (high level aminoglykoside resistance, HLAR), je možná i intramuskulární aplikace.
- Podávání ceftriaxonu, gentamicinu nebo ertapenemu intramuskulárně je nelogické, jestliže je pacient

Komentovaná doporučení 9 – Doporučení pro antibiotickou léčbu infekční endokarditidy způsobené <i>Enterococcus</i> spp.		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Kmeny citlivé na beta-laktamy a gentamicin		
U pacientů s NVE způsobenou non-HLAR <i>Enterococcus</i> spp. se doporučuje kombinace ampicilinu nebo amoxicilinu s ceftriaxonem po dobu 6 týdnů nebo s gentamicinem po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:	I	B
<i>Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých</i>		
amoxicilin		
ampicilin		
ceftriaxon		
gentamicin ^a		
<i>Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí</i>		
ampicilin		
ceftriaxon		
gentamicin ^a		

U pacientů s PVE a u pacientů s komplikovanou NVE nebo > 3 měsíce trvajících příznaky způsobenými non-HLAR <i>Enterococcus</i> spp. se doporučuje kombinace ampicilinu nebo amoxicilinu s ceftriaxonem po dobu 6 týdnů nebo s gentamicinem po dobu 2 týdnů s použitím následujících dávek:		I	B
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
amoxicilin	200 mg/kg/den i.v. ve 4–6 dávkách		
ampicilin	12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
ceftriaxon	4 g/den i.v. ve 2 dávkách		
gentamicin ^a	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
Dávkování a způsob podání u dětí			
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 rovnoměrně rozdělených dávkách		
amoxicilin	100–200 mg/kg/den i.v. ve 4–6 dávkách		
ceftriaxon	100 mg/kg/den i.v. ve 2 dávkách		
gentamicin ^a	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. ve 3 rovnoměrně rozdělených dávkách		
Vysoká rezistence k aminoglykosidům ^b		I	B
U pacientů s NVE nebo PVE způsobenou HLAR <i>Enterococcus</i> spp. se doporučuje kombinace ampicilinu nebo amoxicilinu a ceftriaxonu po dobu 6 týdnů s použitím následujících dávek:			
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
ampicilin	12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
amoxicilin	200 mg/kg/den i.v. ve 4–6 dávkách		
ceftriaxon	4 g/den i.v. nebo i.m. ve 2 dávkách		
Dávkování a způsob podání u dětí			
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách		
amoxicilin	100–200 mg/kg/den i.v. ve 4–6 dávkách		
ceftriaxon	100 mg/kg i.v. nebo i.m. ve 2 dávkách		
Beta-laktam-rezistentní <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>) ^c			
U pacientů s IE způsobenou beta-laktam-rezistentními <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>) se doporučuje podávat vancomycin po dobu 6 týdnů v kombinaci s gentamicinem po dobu 2 týdnů v následujících dávkách:			
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
vancomycin	30 mg/kg/den i.v. ve 2 dávkách		
gentamicin	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
Dávkování a způsob podání antibiotik u dětí			
vancomycin	30 mg/kg/den i.v. ve 2–3 rovnoměrně rozdělených dávkách		
gentamicin	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
Vancomycin-rezistentní <i>Enterococcus</i> spp. ^d		I	C
U pacientů s IE způsobenou <i>Enterococcus</i> spp. rezistentním vůči vancomycinu se doporučuje používat následující dávky daptomycinu v kombinaci s beta-laktamy (ampicilinem, ertapenemem nebo ceftarolinem) nebo fosfomycinem:			
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých			
daptomycin	10–12 mg/kg/den i.v. v 1 dávce		
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách		
fosfomycin	12 g/den i.v. ve 4 dávkách		
ceftarolin	1 800 mg/den i.v. ve 3 dávkách		
ertapenem ^e	2 g/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
Dávkování a způsob podání u dětí			
daptomycin	10–12 mg/kg/den i.v. v 1 dávce (podle věku)		
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 rovnoměrně rozdělených dávkách		
fosfomycin	2–3 g/den i.v. v 1 dávce		
ceftarolin	24–36 mg/kg/den ve 3 dávkách		
ertapenem ^e	1 g/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce (pokud je mladší 12 let, 15 mg/kg/dávku [maximálně 500 mg] dvakrát denně)		

HLAR – vysoká rezistence na aminoglykosidy; IE – infekční endokarditida; i.m. – intramuskulárně; i.v. – intravenózně; NVE – endokarditida nativní chlopně; PBP – protein vázající penicilin; PVE – protézová endokarditida.

^a Maximální dávky 240 mg/den. Vysoké dávky jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Jednou týdně je třeba monitorovat renální funkce a sérové koncentrace gentamicinu. Při podání jedné denní dávky by měly být koncentrace před dávkou (trough) < 1 mg/l a po dávce (peak; 1 hodinu po injekci) by měly sérové koncentrace dosahovat ~10–12 mg/l.

^b Vysoká rezistence na gentamicin: pokud je mikrob citlivý na streptomycin, nahraďte gentamicin streptomycinem v dávce 15 mg/kg/den ve dvou stejně rozdělených dávkách.

^c Beta-laktamová rezistence: (i) pokud je způsobena produkcí beta-laktamázy, nahraďte ampicilin ampicilin-sulbaktamem nebo amoxicilin amoxicilin-klavulanátem; (ii) pokud je způsobena změnou PBP5, použijte režimy založené na vancomycinu.

^d Multirezistence na aminoglykosidy, beta-laktamy a vancomycin: navrhovanými alternativami jsou (i) daptomycin 10 mg/kg/den plus buď ampicilin 200 mg/kg/den i.v. ve čtyřech až šesti dávkách, ertapenem (2 g/den i.v.), ceftarolin (600 mg/8 h i.v.), nebo fosfomycin (3 g/6 h i.v.); (ii) linezolid 2x 600 mg/den i.v. nebo perorálně po dobu ≥ 8 týdnů (sledovat hematologickou toxicitu); (iii) quinupristin-dalfopristin 3x 7,5 mg/kg/den po dobu ≥ 8 týdnů. Quinupristin-dalfopristin není účinný proti *E. faecalis*; (iv) pro ostatní kombinace (daptomycin plus ertapenem nebo ceftarolin nebo fosfomycin). Konzultace infektologa.

^e Vysoké dávky ertapenemu mohou způsobit epileptické křeče.

současné léčení parenterálně podávaným aminopenicilinem, a má tedy zaveden žilní vstup.

- Je pozoruhodné, že gentamicin je dospělým pacientům doporučeno podávat v jediné denní dávce, zatímco děti ho mají dostávat ve třech rovnoměrně rozdělených dávkách. Příčinou je zřejmě skutečnost, že gentamicin byl původně rozepisován do tří denních dávek. V 90. letech minulého století bylo prokázáno, že léčba *once daily* je výhodnější, nikdo však neověřil, že to platí i pro dětskou populaci. Proto zůstalo pediatrické dávkování v původním modu, i když není žádný důvod pro představu, že by u dětí měly v tomto ohledu platit jiné zákonitosti než u dospělých osob.
- V terapii endokarditid způsobených vancomycin-rezistentními enterokoky je jednou z možností podání daptomycinu v kombinaci s ceftarolinem. Ceftarolin je však antibiotikum vyvinuté speciálně proti meticilin-rezistentním stafylokokům a podle platné dokumentace není účinný proti enterokokům.¹⁷ V textu originálních evropských guidelines je na podporu podávání ceftarolinu v této indikaci uveden odkaz na citaci 369; to však je studie na krysách, u nichž byla experimentální enterokoková endokarditida léčena

vysokými dávkami daptomycinu; o ceftarolinu zde není ani zmínka.¹⁸

- Fosfomycin se obvykle podává tak, že se zvolená denní dávka aplikuje rozděleně ve dvou až třech dílčích dávkách. Není jasné, proč se v léčbě enterokokové endokarditidy má fosfomycin podávat dospělým rozděleně ve čtyřech dílčích dávkách a dětem v jediné dávce. A proč se dětem má podávat dávka 2–3 g bez ohledu na hmotnost.

Připomínky k tabulce Komentovaná doporučení 10 – Doporučení pro antibiotické režimy pro počáteční empirickou léčbu infekční endokarditidy (str. 144). Ani tato tabulka není v originálních guidelines dobře napsána. Kromě výtek uvedených výše jsou zde následující závažné nedostatky:

- V úvodu tabulky je věta „U pacientů s komunitně získanou NVE nebo pozdní PVE (≥ 12 měsíců po operaci) je třeba zvážit podání ampicilinu v kombinaci s ceftriaxonem nebo s (flu)cloxacilem a gentamicinem v následujících dávkách:“ – z této formulace není zřejmé, jakou kombinaci kdy použít. Nejčastějším vyvolavatelem endokarditidy jsou v současnosti

Komentovaná doporučení 10 – Doporučení pro antibiotické režimy pro počáteční empirickou léčbu infekční endokarditidy (před identifikací patogenu)^a

Doporučení		Třída doporučení	Úroveň důkazů
U pacientů s komunitně získanou NVE nebo pozdní PVE (≥ 12 měsíců po operaci) je třeba zvážit podání ampicilinu v kombinaci s ceftriaxonem nebo s (flu)cloxacilem a gentamicinem v následujících dávkách: <i>Pozn. překl.: U pacientů s komunitně získanou IE nativní chlopně nebo pozdní protézovou IE (≥ 12 měsíců po operaci) je doporučena jedna z kombinací 1) ampicilin + oxacilin + gentamicin nebo 2) ampicilin + oxacilin + ceftriaxon.</i>		IIa	C
<i>Dávkování antibiotika a způsob podání u dospělých</i>			
ampicilin	12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
ceftriaxon	4 g/den i.v. nebo i.m. ve 2 dávkách		
(flu)cloxacilin	12 g/den i.v. ve 4–6 dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
<i>Dávkování a způsob podání u dětí</i>			
ampicilin	300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách		
ceftriaxon	100 mg/kg i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
(flu)cloxacilin	200–300 mg/kg/den i.v. ve 4–6 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. ve 3 rovnoměrně rozdělených dávkách		

U pacientů s časnou PVE (< 12 měsíců po operaci) nebo s nozokomiální a non-nozokomiální IE spojenou se zdravotní péčí lze podat vancomycin nebo daptomycin v kombinaci s gentamicinem a rifampicinem při použití následujících dávek:		IIb	C
Dávkování a způsob podání antibiotik u dospělých			
vancomycin ^c	30 mg/kg/den i.v. ve 2 dávkách		
daptomycin	10 mg/kg/den i.v. v 1 dávce		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
rifampicin	900–1 200 mg i.v. nebo perorálně ve 2 nebo 3 dávkách		
Dávkování a způsob podání u dětí			
vancomycin ^c	40 mg/kg/den i.v. ve 2–3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. ve 3 stejně rozdělených dávkách		
rifampicin	20 mg/kg/den i.v. nebo perorálně ve 3 stejně rozdělených dávkách		
Alergie na beta-laktamy		IIb	C
U pacientů s komunitně získanou NVE nebo pozdní PVE (≥ 12 měsíců po operaci), kteří jsou alergičtí na penicilin, cefazolin nebo vancomycin, lze v kombinaci s gentamicinem zvážit použití následujících dávek:			
Dávkování a způsob podání antibiotika u dospělých			
cefazolin	6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
vancomycin ^c	30 mg/kg/den i.v. ve 2 dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. v 1 dávce		
Dávkování a způsob podání u dětí			
cefazolin	6 g/den i.v. ve 3 dávkách		
vancomycin ^c	40 mg/kg/den i.v. ve 2–3 stejně rozdělených dávkách		
gentamicin ^b	3 mg/kg/den i.v. nebo i.m. ve 3 stejně rozdělených dávkách		

BCNIE – infekční endokarditida s negativní hemokulturou; IE – infekční endokarditida; i.m. – intramuskulárně; i.v. – intravenózně; NVE – endokarditida nativní chlopně; PVE – protézová endokarditida.

^a Jestliže je počáteční kultivace krve negativní a není klinická odpověď, je třeba zvážit etiologii BCNIE (viz oddíl 7.10) a rozšíření spektra antibiotik na patogeny negativní na kultivaci krve. Pokud je indikována kardiokirurgická operace, lze provést molekulární diagnostiku.

^b Maximální dávky 240 mg/den. Vysoké dávky jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Jednou týdně je třeba monitorovat renální funkce a sérové koncentrace gentamicinu. Při podání jedné denní dávky by měly být koncentrace před dávkou (trough) < 1 mg/l a po dávce (peak; 1 hodinu po injekci) by měly být sérové koncentrace ~10–12 mg/l.

^c Koncentrace vancomycinu v séru by měly dosahovat 10–15 mg/l na úrovni před podáním dávky (trough), i když někteří odborníci doporučují zvýšit dávku vancomycinu na 45–60 mg/kg/den i.v. ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách, aby se dosáhlo sérových koncentrací vancomycinu v trough (C_{min}) 15–20 mg/l jako u stafylokokové endokarditidy. Dávka vancomycinu by však neměla překročit 2 g/d, pokud nejsou monitorovány sérové koncentrace a pokud je nelze upravit tak, aby bylo dosaženo vrcholové plazmatické koncentrace 30–45 µg/ml 1 h po ukončení i.v. infuze antibiotika.

stafylokoky. Kdyby ošetřující lékař v souladu s tímto doporučením zvolil kombinaci ampicilin + ceftriaxon, bude terapie u více než 50 % pacientů nevhodná, protože ani ampicilin, ani ceftriaxon nepatří mezi protistafylokoková antibiotika.

- Při léčbě časně PVE považují za vhodné rozlišovat, jestli jde o subakutní endokarditidu, která vznikla s odstupem týdnů až měsíců po operaci, nebo zda má pacient akutní endokarditidu, která se vyvinula krátce po výkonu a probíhá pod obrazem sepse.
- Jestliže má pacient alergii na beta-laktamová antibiotika a není připojena žádná upřesňující specifikace, nemůže dostat ani peniciliny, ani cefalosporiny, tedy ani cefazolin.

Připomínky k oddílu 7.10 – Ambulantní a domácí léčba IE (str. 143–146).

Tento oddíl zasluhuje zvláštní pozornosti, protože vzbuzuje dojem, že stabilizované pacienty s infekční endokarditidou lze jednoduše a levně doléčit ambulantní cestou. K tomuto lákavému scénáři je potřeba dodat několik upřesňujících informací; podrobnější rozbor a inspiraci lze nalézt např. v doporučených postupech Americké in-

fektologické společnosti¹⁹ nebo na webových stránkách Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP.²⁰

- I když je pacient propuštěn z nemocnice a doléčení endokarditidy se děje v domácích podmínkách, zůstává dohled nad léčbou v kompetenci nemocničních specialistů a ti jsou nadále za průběh i výsledky léčby odpovědní. U takto závažné a komplexní nemoci není možné předat odpovědnost za mimonemocniční léčbu do rukou praktického lékaře. To znamená, že pacient v domácím prostředí musí zůstat v trvalém kontaktu se členy nemocničního týmu, musí být zajištěna možnost konzultací v režimu 24/7 a samozřejmě i možnost urgentní rehospitalizace v případě potřeby.
- Pacient musí s převedením na ambulantní léčbu souhlasit a musí být prokazatelně a adekvátně poučen o rizicích zvoleného postupu a o nutnosti dodržovat léčebný režim.
- Zdravotnický personál (lékaři i sestry), který bude ambulantní léčbu IE provádět, musí být pro tuto činnost náležitě vycvičen. Organizace této formy léčby musí být podrobně popsána v provozním řádu příslušného pracoviště.

Tabulka S7 – Kombinace antibiotik pro převedení na perorální antibiotickou léčbu

Meticilin-senzitivní <i>S. aureus</i> a CoNS	Meticilin-rezistentní CoNS	<i>E. faecalis</i>	Penicilin-senzitivní streptokoky	Penicilin-rezistentní streptokoky
(flu)cloxacilin 4x 1 g rifampicin 2x 600 mg	linezolid 2x 600 mg kyselina fusidová 2x 750 mg	amoxicilin 4x 1 g moxifloxacin 1x 400 mg	amoxicilin 4x 1 g rifampicin 2x 600 mg	linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg
(flu)cloxacilin 4x 1 g kyselina fusidová 2x 750 mg	linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg	amoxicilin 4x 1 g linezolid 2x 600 mg	amoxicilin 4x 1 g moxifloxacin 1x 400 mg	moxifloxacin 1x 400 mg rifampicin 2x 600 mg
moxifloxacin 1x 400 mg rifampicin 2x 600 mg		amoxicilin 4x 1 g rifampicin 2x 600 mg	amoxicilin 4x 1 g linezolid 2x 600 mg	linezolid 2x 600 mg moxifloxacin 1x 400 mg
linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg		linezolid 2x 600 mg moxifloxacin 1x 400 mg	linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg	
linezolid 2x 600 mg kyselina fusidová 2x 750 mg		linezolid 2x 600 mg rifampicin 2x 600 mg	linezolid 2x 600 mg moxifloxacin 1x 400 mg	

CoNS – koaguláza-negativní stafylokoky.

- Antibiotická léčba musí být nastavena tak, aby bylo dosaženo spolehlivého baktericidního účinku vůči původci nemoci. Perorální léčba je obecně méně spolehlivá než léčba parenterální, což není dáno jen problematikou vstřebávání farmak z GIT, ale také přístupem pacienta k léčbě. Výběr vhodného přípravku se tedy má opírat o znalost MIC, čili kvantitativně vyjádřené citlivosti mikroba k antibiotikům, a rovněž o kvalifikovaný odhad farmakokinetiky použitých antibiotik u daného pacienta. Zároveň je nutné posoudit, zda je pacient reálně schopen domácí léčbu v domluveném rozsahu dodržovat.

Připomínky k tabulce S7 – Kombinace antibiotik pro převedení na perorální antibiotickou léčbu (str. 145)

Tabulka nabízí řadu antibiotických kombinací pro ambulantní léčbu infekční endokarditidy, nejsou však zmíněny různé okolnosti, které reálný výběr přípravků významně omezují:

- Kyselina fusidová je v ČR registrována jen ve formě krémů a kapek pro lokální aplikaci, nikoli v tabletové formě nebo pro nitrožilní podávání. Cloxacilin v ČR rovněž není registrován.
- Léčebné režimy zahrnující podávání antibiotika v pravidelných šestihodinových intervalech pacienti v praxi málokdy dodržují. U beta-laktamových antibiotik (amoxicilin, oxacilin, flucloxacilin) je přitom dodržování správných intervalů nezbytnou podmínkou pro úspěšnou léčbu. Náročnost dodržování léčebného režimu je ještě umocněna kombinací beta-laktamového antibiotika s rifampicinem, který vyžaduje užívání přísně nalačno.
- Při podávání rifampicinu je nutné pamatovat na možnost různých lékových interakcí; u polymorbidních pacientů s rozsáhlou medikací může být taková terapie problémem.

Kromě těchto formálních a organizačních problémů je však možné vznést i ryze odborné námitky vůči některým doporučeným režimům:

- Dicloxacilin se vstřebává z GIT nejlépe ze všech izoxazolyl-penicilinů, ale přesto neúplně (dicloxacilin 74 %, flucloxacilin 61 %, cloxacilin 50 %, oxacilin 30 %), takže dávkování perorálně podávaného flucloxacilinu (4 g/den) má přibližně čtyřikrát nižší účinnost ve srovnání s doporučovanou parenterální

léčbou flucloxacilinem (12 g/den).²¹ Tyto závěry vycházející z porovnání farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) parametrů obou antibiotik byly potvrzeny klinickou studií, při níž byly léčebné režimy s perorálním dicloxacilinem vyhodnoceny jako nedostatečné pro ambulantní léčbu stafylokokové endokarditidy.²²

- Rifampicin snižuje vstřebávání linezolidu z GIT, takže jeho využitelnost klesá až o 50 %.²³ Léčba kombinací rifampicin + p.o. linezolid by proto měla být kontrolována monitorováním koncentrací linezolidu v krvi.

Závěr

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy obsahují v oblasti antibiotické terapie řadu nepřesností i závažných nedostatků. Jejich striktní dodržování by mohlo vést k poškození pacienta. Doporučujeme proto nepřebírat navrhované způsoby léčby bez předchozí konzultace s místními odborníky v oblasti infekčního lékařství, mikrobiologie a klinické farmacie.

V současnosti se již připravuje Doporučený postup antibiotické léčby infekční endokarditidy, který bude garantován Společností infekčního lékařství ČLS JEP, Společností pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP a Českou odbornou společností klinické farmacie ČLS JEP. V tomto doporučeném postupu se budeme snažit vyvarovat chyb, které jsou obsaženy v guidelines Evropské kardiologické společnosti.

Literatura

- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J 2023;44:3948–4042.
- Linková H, Marek D, Mates M, et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro léčbu endokarditidy 2023. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. Překlad zkráceného dokumentu vypracovaný Pracovní skupinou pro chlopenní a vrozené srdeční vady České kardiologické společnosti, Českou společností kardiologické chirurgie ČLS JEP a Společností infekčního lékařství ČLS JEP. Cor Vasa 2024;66:112–168.
- Maeda K, Hirai Y, Nashi M, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility of oral bacteria isolated from the blood cultures of patients with infective endocarditis. J Dent Sci 2022;17:870–875.

4. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: A systematic review. *J Am Dent Assoc* 2019;150:948.e4–959.e4.
5. Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM, et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1673–1676.
6. Glauser MP, Francioli P. Successful prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis with bacteriostatic antibiotics. *J Infect Dis* 1982;146:806–810.
7. Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada, 2018.
8. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary: The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267–276.
9. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
10. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, et al. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2382–2388.
11. Miller M, Gravel D, Mulvey M, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010;50:194–201.
12. Beneš J, Stebel R, Musil V, et al. Aktualizovaný doporučený postup pro léčbu nemocných s kolitidou vyvolanou *Clostridioides difficile*. *Klin Mikrobiol a inf Léč* 2022;28:72–89.
13. Cloitre A, Duval X, Tubiana S, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019;24:e296–e304.
14. Hoen B, Duval X, Durack DT. Prevention of Infective Endocarditis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th ed. Elsevier, 2020:1141–1150.
15. Kaplan SL, Vallejo JG. Infective Endocarditis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds.). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier, 2019:256–270.
16. Apellaniz G, Valdés M, Pérez R, et al. [Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:208–210.
17. Zinfo: Summary of Product Characteristics. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinfo-epar-product-information_en.pdf [citováno 2024-08-17].
18. Wang JT, Yang CJ, Yang JL, et al. A High Daptomycin Dose Is Associated with Better Bacterial Clearance in Infections Caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Regardless of Daptomycin Minimum Inhibitory Concentration in a Rat Infective Endocarditis Model. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0255122.
19. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis* 2019;68:1–4.
20. Štefan M, Dlouhý P. OPAT – ambulantní parenterální antimikrobiální terapie. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (17. 5. 2023). Dostupné z: https://infektologie.cz/Standardy/OPAT_DP_2023_05_17-2.pdf [citováno 2024-08-17].
21. Turnidge J. Isoxazolyl Penicillins: Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin and Flucloxacillin. In: Grayson ML (ed): *Kucer's The Use of Antibiotics*, 6th ed. London: Edward Arnold Ltd, 2010:100–114.
22. Bock M, Theut AM, van Hasselt JGC, et al. Attainment of Target Antibiotic Levels by Oral Treatment of Left-Sided Infective Endocarditis: A POET Substudy. *Clin Infect Dis* 2023;77:242–251.
23. Bock M, Van Hasselt JGC, Schwartz F, et al. Rifampicin reduces plasma concentration of linezolid in patients with infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2023;78:2840–2848.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Ze života společnosti

Zprávy o knize

Docent MUDr. Petr Němec, CSc., MBA, oslavil 70. narozeniny



V srpnu letošního roku oslavil sedmdesáté narozeniny pan docent Petr Němec, ředitel Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně a přednosta Kliniky kardiovaskulární a transplantační chirurgie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně.

Po maturitě v rodném Blansku byl Petr Němec přijat na Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, kterou úspěšně dokončil v roce 1979. Po promoci nastoupil na II. chirurgickou kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. V roce 1984 složil první atestaci z chirurgie a úspěšně obhájil kandidátskou disertační práci. Již jako mladý chirurg oplýval zručností a pílí a projevoval velký zájem o nové moderní operační metody. Proto mu jako jedinému chirurgovi z kliniky bylo nabídnuto, aby se věnoval kardiochirurgii a orgánovým transplantacím. Nastoupil tedy na nově zřízené kardiochirurgické a transplantační oddělení, kde se pod vedením pana profesora Jana Černého podílel na programech transplantací jater, ledvin a srdce a na rozvoji kardiochirurgie. Atestaci z kardiochirurgie složil v roce 1991 už jako člen týmu

samostatného Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně (CKTCH). V následujících letech absolvoval řadu zahraničních stáží v Evropě a ve Spojených státech amerických.

V roce 2002 se přesunul do Olomouce poté, co byl jmenován primářem nově vzniklého kardiochirurgického oddělení a později se stal přednostou Kardiochirurgické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Na počátku tohoto období habilitoval na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně (LF MU) obhájením habilitační práce na téma Mechanické srdeční podpory.

Po návratu do Brna v roce 2007 se stává ředitelem CKTCH a od roku 2020 je přednostou nově ustavené Kliniky kardiovaskulární a transplantační chirurgie LF MU.

Petr Němec má významný podíl na rozvoji kardiochirurgie a zavádění nových progresivních operačních metod a postupů, jako je rozvoj programu mechanických srdečních podpor, záchovných operací aortální chlopně, širokého spektra miniinvazivních a hybridních výkonů, strukturálních transkatérových intervencí a dalších. Zároveň je autorem více než 150 publikací a přednesl přes 250 odborných přednášek. Jako řešitel nebo spoluřešitel se podílel na 21 výzkumných pracích nebo grantových projektech.

Jeho aktivní členství v odborných společnostech je také velkým přínosem, který byl mnohokrát oceněn.

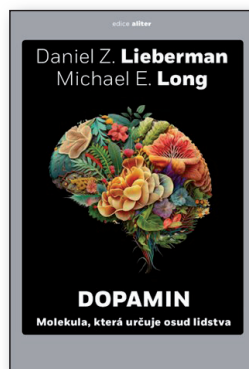
Po tři funkční období byl předsedou České společnosti kardiovaskulární chirurgie ČLS JEP a také členem výboru České transplantační společnosti. Za svůj široký odborný záběr od kardiovaskulární přes transplantační chirurgii a kardiologii obdržel medaili profesora Libenského a v letošním roce získal Cenu za celoživotní přínos v kardiologii od České kardiologické společnosti.

Vážený pane docente, milý Petře,

rádi bychom Ti poděkovali za vše, co jsi udělal a stále děláš pro pacienty, studenty, pro své kolegy a pro chod celého CKTCH. Do dalších let Ti přejeme především pevné zdraví, aby sis mohl v plné míře užívat nejen práce, ale i času se všemi svými blízkými.

Ad multos annos,

*prof. MUDr. Jan Černý, CSc.;
MUDr. Petr Fila, Ph.D.*



Daniel Z. Lieberman a Michael E. Long: Dopamin. Molekula, která určuje osud lidstva

Z anglického originálu The Molecule of More: How a Single Chemical in Your Brain Drive Love, Sex, and Creativity – and Will Determine the Fate of the Human Race. Nakladatelství Bebbella Books 2018, přeložil Pavel Pecháček.

Praha, Dokořán a Argo, 2023, 301 stran.

První vydání v českém jazyce, formát 140 × 207 mm,
černobílý výtisk, vázaná vazba.

ISBN: 978-80-7675-135-4 (Dokořán).

ISBN: 978-80-4257-0 (Argo).

Cena: 399 Kč.

Titul této knihy mne upoutal, vždyť jsem se dvanáct let zabýval problematikou katecholaminů, a tedy i dopaminu. Samozřejmě jsem si vědom, že klinická endokrinologie se zabývá zcela jinými aspekty funkcí dopaminu než autor této monografie. Ale tím víc mne zajímalo, jaké má fyziologické funkce látka, kterou znám jen jako „flek“ na papírovém chromatogramu.

Dovolte, abych nejprve představil autory. Daniel Z. Lieberman je profesorem lidské evoluční biologie, klinické psychiatrie a behaviorálních věd na Univerzitě George Washingtona. Je autorem více než 100 publikací, mnohých zveřejněných v časopisech *Nature* a *Science*. Michael E. Long vystudoval fyziku na Vanderbiltově univerzitě. Je autorem velkého množství přednášek pro členy Kongresu, ministry americké vlády, guvernéry a diplomaty. Učí na Georgetownské univerzitě ve Washingtonu, D.C.

Předesílám, že nejde o vědecké dílo, ale populárně-vědeckou publikaci. Kniha představuje sedm kapitol v tomto pořadí: 1. Lásky (30 s.), 2. Drogy (40 s.), 3. Nadvláda (58 s.), 4. Kreativita a šílenství (40 s.), 5. Politika (34 s.), 6. Pokrok (34 s.) a 7. Harmonie (16 s.). Seznam doporučené literatury (24 s.) a dvousloupcový rejstřík (7 s.) textovou část uzavírají. Text je ilustrován pěti jednoduchými schematickými obrázky.

Dopamin je multifunkčním hormonem, který mají v mozku všichni savci, ale žádný ho nemá tolik jako člověk. Hraje významnou roli v citu zvaném láska, v sexu, radosti i zármutku i v drogové závislosti. Má vliv na lidské chování. Někteří vědci dopamin překlátili na „molekulu štěstí“.

Ačkoliv do knihy jsou zahrnuty výsledky nejzajímavějších pokusů, zdály se mi závěry některých až příliš spekulativní. Mimoto v některých pasážích musel autor přistoupit k různě hlubokému zjednodušení, aby text zůstal srozumitelný i pro laickou veřejnost. Je ovšem nutné vzít na vědomí, že některé vědy (biologie, fyziologie, medicína) nepřinášejí vždy jednoznačné a „křišťálově čisté“ výsledky. A není zcela výjimečné, že výsledky některých studií si dokonce protiřečí. Udělat z nich jednoznačně platné závěry je obtížné. Bohužel stále platí, že porozumět lidskému chování je nesnadné a někdy i nemožné.

Autor vybral některé zajímavé činnosti centrální nervové soustavy, kde se jeví vliv dopaminu jako dominantní nebo významný. Všechna vybraná témata jsou velmi zajímavá, pěkně zpracována. Překlad do češtiny nebyl jistě lehký, ale je srozumitelný i bezchybný a je psán pěknou češtinou.

Komu knihu doporučit?

Všem, kteří mají zájem o fyziologii duševní činnosti, tedy nejen lékařům. Proto doporučuji všem, kdo se chtějí poučit – já jsem tu knihu přečetl a nenudil jsem se ani okamžik.

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



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

XXVII. Konference České asociace srdečního selhání

Termín: 8. – 9. listopadu 2024

Místo: OREA Resort Santon, Brno

Registrace do: 31. října 2024

www.cksonline.cz

Těšíme se na Vaši účast!