



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 66 • Číslo | Number 5 • Říjen/Listopad | October/November 2024

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

Cor et Vasa

**Evaluation of an effect of profundoplasty
on peripheral tissue perfusion in patients
with PAD**

Intraindividuální variabilita Lp(a)

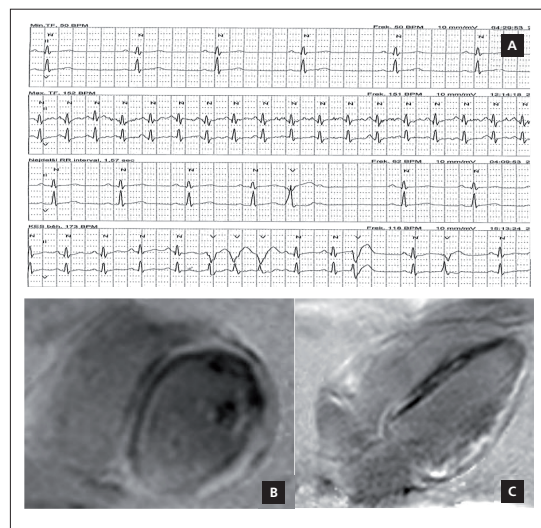
**Role spádového kardiologa – dospělí
s vrozenou srdeční vadou**

**Extremity Ischemia after Peripheral Vascular
Intervention in Newborns with CHD**

**The Correlation of Level of Surgical Risk
with HS Troponin**

**Hypertension and DNA damage – from cells
to patients**

Koarktace aorty u novorozence



Proband's stress test ECG record (A) and CMR scans (B, C). (Veselá M, Dostálová G, Hlubocká Z, Kuchynka P, Tuka V, Kovárník T, Mašek M, Linhart A. Time to change the family diagnosis: Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. Kazuistika, str. 525–528).



**CZECH
SOCIETY
OF CARDIOLOGY**



November 4-5, 2024
Vienna House Hotel,
Prague

**CZECH CARDIOVASCULAR RESEARCH
AND INNOVATION DAYS**

2024

REGISTER AT WWW.CKSONLINE.CZ

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine, Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters, Web of Science a Journal Citation Reports – impakt faktor 0,1 za r. 2023.

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

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 inzerce.

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

Vychází 6x ročně
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

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, Web of Science, and Journal Citation Reports – impact factor 0.1 for year 2023.

Please submit your contributions formatted as per Instructions to Authors through the ACTAVIA editorial system to be entered at <http://actavia.e-coreetvasa.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
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2024, ČKS.

WITH SUPPLEMENT **Kardio**

Publisher

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

President

Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Managing Editor

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

Advertising information

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

Distribution, subscription

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

Obsah | Contents

Svazek | Volume 66

Číslo | Number 5

Původní sdělení | Original research articles

Evaluation of an effect of profundoplasty on peripheral tissue perfusion in patients with peripheral arterial disease using transcutaneous oximetry D. Maduda, L. Kubíček, K. Bílá, R. Staffa	474
Intraindividuální variabilita lipoproteinu(a) a její potenciální dopad na rozhodnutí ohledně léčby tohoto rizikového faktoru T. Nezbedová, O. Mayer Jr.	481
Role spádového kardiologa – dospělí s vrozenou srdeční vadou R. Hazuková	488
Extremity Ischemia after Peripheral Vascular Intervention in Newborns with Congenital Heart Disease: Our Single Center Experience K. A. Kara, E. Arslanoğlu, F. Yiğit, E. Tunçer, N. Çine, H. Ceyran	495
The Correlation of Level of Surgical Risk with High Sensitivity Cardiac Troponin in Non-Cardiac Surgical Patients D. K. S. C. Putri, M. Y. Alsagaffa, B. S. Pikira, M. R. Fuadic	500

Original review article

Arterial hypertension and significant DNA damage – from cell lines to patients R. Hazuková	506
---	-----

Přehledové články | Review articles

Koarktace aorty u novorozence s anomálií mitrální a aortální chlopně M. Perušičová, V. Tomek, V. Chaloupecký, J. Janoušek	512
Cardiovascular Risk Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients A. Melenevych, O. Melenevych	518

Kazuistiky | Case reports

Time to change the family diagnosis: Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy M. Veselá, G. Dostálová, Z. Hlubocká, P. Kuchynka, V. Tuka, T. Kovárník, M. Mašek, A. Linhart	525
--	-----

Komplexní léčba a její komplikace u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií	
Z. Holubcová, M. Stryček, R. Polášek, P. Tomašov	529
A rare case of cardiac arrest caused by hyponatremia	
M. Kalina, D. Flak, J. Beneš	534
Connection of superior vena cava to left atrium in a newborn followed with unexplained mild cyanosis	
M. T. Basunlu, G. Sari, E. Oteyaka, M. S. Dogan, T. Saritas, A. Erdem, C. Amet, A. Sert, D. M. Oztas, G. Demirel, H. Turkoglu, M. Ugurlucan	539
An unusual case of left-sided hemitruncus arteriosus associated with aortic arch hypoplasia	
H. Akilli, H. Alhashmi, A. Babayigit, S. Yucel, D. M. Oztas, M. Ugurlucan, E. Tireli	543

Kardio Příloha I Supplement

Ze života společnosti

Pan profesor Jan Petrášek slaví 95. narozeniny	
M. Aschermann, J. Hradec	548
Průkopník české kardiologie, prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., slaví osmdesáté narozeniny	
A. Linhart	549
Michael Aschermann se v plné svěžesti dožívá osmdesátky	
P. Widimský	550
Michael Aschermann – kamarád, přítel a učitel	
J. Vítovec	551
Významné životní jubileum profesorky Zuzany Moťovské	
P. Widimský	552
Paní profesorka Zuzana Moťovská slaví životní jubileum	
M. Aschermann	553
Prim. MUDr. Ladislav Groch, Ph.D., slaví 70 let	
J. Vítovec, L. Špinarová	554
Sedmdesát let primáře MUDr. Ladislava Grocha, Ph.D.	
M. Aschermann	555

Zpráva o knize

Daniel E. Lieberman: Příběh lidského těla. Evoluce, zdraví a nemoci	
J. Petrášek	556

Seznam inzerentů



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



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

Evaluation of an effect of profundoplasty on peripheral tissue perfusion in patients with peripheral arterial disease using transcutaneous oximetry

Dominik Maduda, Luboš Kubíček, Katěrina Bílá, Robert Staffa

2nd Department of Surgery, Center for Vascular Diseases, Faculty of Medicine, Masaryk University and St. Anne's University Hospital Brno, Brno, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 8. 4. 2024

Accepted: 19. 8. 2024

Available online: 7. 10. 2024

Klíčová slova:

Ischemická choroba dolních končetin

Profundoplastika

Transkutánní oxymetrie

SOUHRN

Úvod: Arteria profunda femoris (APF) je důležitou tepnou, která v případě postižení arteria femoralis superficialis (AFS) zabezpečuje perfuzi tkání dolní končetiny přes tzv. kolaterální řečiště. Izolovaná angiochirurgická rekonstrukce, plastika APF (profundoplastika), je ve vědecké literatuře diskutovaným tématem, co se týče významu kolaterálního řečiště a jeho přínosu ke zlepšení klinického stavu pacienta. Cílem projektu je zhodnotit dopad izolované profundoplastiky na zlepšení prokrvení dolní končetiny, a tím přispět v rozhodovacím procesu indikace tohoto typu výkonu.

Metodika: Do této prospektivní monocentrické studie byli zahrnuti pacienti se symptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) ve stadiu klaudikačních potíží, klidových bolestí nebo s tkáňovým defektem hodnoceným dle Rutherfordovy klasifikace stupněm 1 až 5. Kritériem pro zařazení byla významná stenóza APF s konkomitantním uzávěrem AFS a insuficientním výtokem pro bypass. S odstupem jednoho a šesti měsíců od výkonu byly hodnoceny změny klaudikačního intervalu, Rutherfordova klasifikace a přítomnost chronické končetiny ohrožující ischemie (CLTI). Měření transkutánní tenze kyslíku ($TcpO_2$) bylo využito k objektivizaci úrovně perfuze a oxygenace tkání.

Výsledky: V průběhu dvou let byla profundoplastika provedena u 45 pacientů – u 23 pacientů klaudikantů a 22 pacientů s CLTI (9 s klidovou bolestí, 13 s ischemickým defektem). Ve skupině klaudikantů došlo k prodloužení klaudikačního intervalu ze 128 m před operací na 505 m po šesti měsících od revaskularizace. Ve skupině CLTI došlo k signifikantnímu zlepšení a vymizení klidových bolestí u všech pacientů, což bylo objektivizováno zlepšením $TcpO_2$ na bérce o 52 % na hodnotu 52 mm Hg a na dorzu chodidla o 143 % na hodnotu 35,8 mm Hg. Ovlivnění osudu těžších forem CLTI jenom izolovanou profundoplastikou je již obtížnější úkol a i tak došlo ke zhojení akrálního ischemického defektu u 61,5 % pacientů s přežitím bez potřeby amputace (amputation free survival) po šesti měsících 76 %, kdy tři pacienti v průběhu sledování podstoupili vysokou amputaci ve stehně. U pacientů s defektem byl pooperačně také pozorován nárůst hodnot $TcpO_2$, kdy na bérce a nártu došlo k 1,3- a 1,6násobnému zvýšení hodnot (na 43 mm Hg, resp. 27 mm Hg).

Závěr: Profundoplastika jako izolovaná procedura revaskularizace pacientů s ICHDK je nadále metodou volby u selektivní skupiny pacientů. Dle naší studie je neefektivnější k léčbě klidových bolestí nebo k prodloužení klaudikačního intervalu, ale může přispět i k hojení menších akrálních defektů. V literatuře absentující konsenzus na tzv. $TcpO_2$ threshold pro hojení defektů byl naší studií pozorován při hodnotě 27 mm Hg, resp. 35,8 mm Hg pro vymizení klidových bolestí.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Profunda femoris artery (PFA) is an important artery that provides perfusion of the lower limb tissues via collateral circulation in case of superficial femoral artery (SFA) occlusion. Isolated angiovascular reconstruction, APF reconstruction (profundoplasty), is a debated topic in the scientific literature regarding the importance of collateral circulation and its contribution to improving the patient's clinical condition. This project aims to evaluate the impact of isolated profundoplasty on the improvement of lower limb perfusion and thus to contribute to the decision-making process for the indication of this type of procedure.

Methods: This prospective single-center study enrolled patients with peripheral artery disease (PAD) in the stage of claudication, rest pain or presence of tissue foot ulcer assessed according to Rutherford classification grade 1 to 5. Inclusion criteria were significant APF stenosis with concomitant AFS closure and no

Address: MUDr. Dominik Maduda, 2nd Department of Surgery, Center for Vascular Diseases, Faculty of Medicine, Masaryk University and St. Anne's University Hospital Brno, Pekařská 664/53, 656 91 Brno, the Czech Republic, e-mail: dominik.maduda@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.065

distal runoff to the feet. Changes in claudication interval, Rutherford classification, and presence of chronic limb-threatening ischemia (CLTI) were assessed at one and six months after surgery. Transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) was measured to objectify the tissue perfusion and oxygenation level.

Results: During two years, profundoplasty was performed in 45 patients, 23 claudicants, and 22 CLTI patients (9 with rest pain, 13 with foot ulcer). The claudicant group's intermittent claudication interval was prolonged from average 128 metres (m) preoperatively to 505 m six months after revascularization. In the CLTI group, there was a significant improvement and disappearance of rest pain in all patients, which was objectified by an improvement in TcPO₂ on the calf by 52% to 52 mmHg and on the dorsum of the foot by 143% to 35.8 mmHg. Controlling the fate of more severe forms of CLTI by isolated profundoplasty alone is already a more difficult task, and even so, healing of the acral ischemic defect occurred in 61.5% of patients with amputation free survival at six months of 76%, with three patients undergoing high amputation in the thigh during follow-up. Postoperatively, an increase in TcPO₂ values was also observed in patients with the foot ulcer, with 1.3 and 1.6 times increases in the tibia and calcaneus (to 43 mmHg and 27 mmHg, respectively).

Conclusion: Profundoplasty as an isolated procedure for revascularization of patients with PAD remains the method of choice in a selective group of patients. Our study shows it is the most effective for treating rest pain. However, it may contribute to healing of smaller acral ulcers or prolong the claudication interval. The lack of consensus in the literature on the so-called TcPO₂ threshold for defect healing was observed by our study at 27 mmHg and 35.8 mmHg for resolution of rest pain, respectively.

Keywords:

Peripheral artery disease of the legs

Profundoplasty

Transcutaneous oximetry

Introduction

Profunda femoris artery (PFA) is an important artery that provides perfusion to the tissues of the lower limb through the collateral circulation in case of closure of the superficial femoral artery (SFA).¹ With the development of endovascular interventions in the management of PAD, there has been a decline in open surgical procedures. However, in certain cases a simple vascular surgical intervention may be the only hope for limb salvage.^{2,3} Profundoplasty is an example of such a procedure. Profundoplasty either alone or as a procedure complementing proximal vascular reconstruction, e.g., with aorto-femoral bypass, is common in vascular surgical practice.

As an isolated vascular surgical intervention, it becomes more important in SFA closure when femoropopliteal bypass is impossible due to poor infrapopliteal outflow.⁴ It is a procedure that can be performed even under local anesthesia with low morbidity/mortality and a high technical success rate and is therefore suitable for higher risk patients.^{5,6} Profundoplasty can be effective in patients with significantly restrictive claudications but less effective to save the limb, when, on the contrary, arterial reconstruction in the form of distal bypass is often necessary.⁷ According to Diehm et al. isolated PFA revascularization is insufficient to promote wound healing. However, it may be a treatment option for patients with critical limb threatening ischemia (CLTI) with rest pain.⁶

Transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) measurement was used to objectify lower extremity tissue perfusion and oxygenation. Transcutaneous oximetry is a noninvasive method used to determine peripheral tissue perfusion at the capillary level based on measurement of the partial pressure of oxygen diffusing through the skin.⁸

The project aims to evaluate the impact of profundoplasty as an isolated angiosurgical procedure in patients with symptomatic PAD associated with PFA stenosis and SFA closure when distal bypass is not possible due to poor performance of popliteal/tibial arteries.

At the same time, to evaluate the effect of collateral support on the improvement of the patient's clinical com-

plaints both subjectively (claudication and rest pain) and objectively (change in TcPO₂ value and change in ischemic skin defect status).

Material and methods

Forty-five patients with PAD who underwent reconstructive surgery in the form of profundoplasty at the 2nd Department of Surgery, St. Anne's University Hospital in Brno participated in this prospective study between January 2022 and December 2023.

All patients with symptomatic PAD at the stage of claudication, rest pain or presence of tissue defect assessed according to Rutherford classification (RC) grade 1 to 5 were included in the study. Patients with RC grade 6 associated with a high rate of mortality and high morbidity were not included in the study because of the low probability of defect healing.⁹

Another inclusion criteria were a significant APP stenosis > 50% with concomitant technically unresolvable stenosis or closure of the AFS and insufficient popliteal/tibial artery outflow when femoropopliteal bypass or endovascular intervention in CLTI patients is with no benefit. We know that in the claudicants group, there is no indication of bypass, even with a possibility of distal runoff.

Patients with concomitant lesions of the pelvic arteries first underwent revascularization in this area (possibly as a hybrid procedure), ensuring the same starting position as patients with isolated involvement of the arteries in the groin.

Prior to the procedure, computed tomography angiography (CTA) was performed in all patients to describe and identify the degree of involvement of the inflow arteries, PFA, SFA, and quality of the tibial outflow. Peripheral angiography was performed to evaluate an outflow in tibial region in cases when it was necessary and when the femoral access was possible.

The study population was divided into two groups, a group of patients with claudications (Rutherford 1–3) and a group of patients with CLTI with subgroups of pa-

tients with rest pain (RC 4) and ischemic acral defect (RC 5). In the claudicant group, the change in claudication interval and the degree of difficulty according to RC were evaluated. The second group evaluated CLTI symptomatology (change in rest pain, presence/healing of defect) with change in Rutherford classification scores. Clinical success was considered to be either the elimination of rest pain or complete healing of the ischemic defect, thus improving the RC grade by at least one grade, or more than 2 grades in the case of patients with a defect. Amputation-free survival was defined as the follow-up period without amputation above the ankle. All data were statistically processed using Statistica 14 software (StatSoft Inc., USA). T-test was used for data with parametric distribution to calculate statistical significance (p -value <0.05 was considered statistically significant) for changes in claudication interval, changes in the presence of CLTI and RC.

As an auxiliary method to objectify the level of perfusion and oxygenation of lower limb tissues, the determination of transcutaneous oxygen tension was used.

Follow-up

Patients indicated for profundoplasty were evaluated for clinical findings, a detailed medical history was taken and $TcpO_2$ was measured at two sites in the infrapopliteal region before the procedure. Further follow-up was performed 1 and 6 months after the surgery, when the clinical findings and $TcpO_2$ measurements were assessed again (the position of both electrodes remained the same during the study to ensure data validity). Ultrasound or CTA was performed in only a few patients with clinical deterioration.

Transcutaneous oxygen tension

It is a non-invasive method in which adhesive electrodes are applied to the skin. According to the pressure gradient, oxygen diffusion occurs between tissue capillaries and the electrode membrane through the avascular layer of the epidermis. The electrodes heat the surrounding skin, creating local hyperemia and thus facilitating oxygen diffusion. The device then records the $TcpO_2$ (partial pressure of oxygen) value in mmHg.^{10,11} According to several studies, it is evident that $TcpO_2$ values correlate with increasing skin ischemia,¹² with physiological values independent of electrode position being approximately 60 mmHg¹³ and values associated with inadequate tissue blood supply with non-healing wounds being represented by heterogeneous values of 20–40 mmHg.^{12,14–16} The optimal $TcpO_2$ cut off point for wound healing has not yet been accurately determined due to the heterogeneity of study results.¹⁶

Our study used a Radiometer TCM400 device with two electrodes to measure $TcpO_2$ (Fig. 1). Currently, there is no precise recommendation for electrode placement.¹⁷ Electrode placement was performed at two sites in the infrapopliteal area with one electrode on the dorsum of the foot and the other electrode on the anterolateral edge



Fig. 1 – Radiometer TCM400 monitor is a portable unit providing measurements of transcutaneous oxygen tension ($TcpO_2$).



Fig. 2 – Position of electrodes during the measurement – one electrode on the dorsum of the foot and the other electrode on the anterolateral edge of the calf muscles.

of the calf muscles about 10 cm below the knee (Fig. 2). The patient was in a supine position during the examination. After calibration of the device followed by placing the electrodes on the patient's skin, the electrodes were heated to 45 °C and after 10 min of measurement, the pO_2 value in mmHg was read.

Procedure

Under general or epidural anesthesia, a longitudinal groin incision was performed, followed by preparation of the CFA, SFA, and PFA. Longitudinal arteriotomy starts from the CFA to the healthy parts of the PFA. Subsequently, endarterectomy was performed and closure of the artery with a patch of artificial or autologous material in the form of vena saphena magna (VSM) or desobliterated SFA artery. The concomitant iliac stenosis (if present) was

addressed at the same time by an endovascular hybrid procedure.

Postoperative therapy included aggressive lipid lowering therapy with management of diabetes mellitus (if present) and dual antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid [ASA] 100 mg and clopidogrel 75 mg daily) for three months, followed by ASA alone for life.

Demographics

Forty-five patients with PAD were included in the study, 23 claudicants (RC 1–3) and 22 CLTI patients, including 9 patients with rest pain (RC 4) and 13 patients with peripheral skin defect (RC 5). In the CLTI group, there was a more significant representation of patients with DM, 45% versus 30% representation in claudicants ($p = 0,3$). Ischemic heart disease, with its most severe form in the form of myocardial infarction, also dominated the CLTI group. There was a higher representation of patients with a history of smoking in the milder form of PAD group.

Twenty-three patients were managed as a hybrid procedure (pelvic artery PTA + profundoplasty). The most common patch form was artificial prosthetic material – polyester-urethane Vascular-Patch (B. Braun Medical Ltd, UK) in 20 patients. Seven patients were treated with bovine XenoSure patch (LeMaitre Vascular, Inc., USA), and 18 autologous grafts with VSM or AFS patch were used mostly in patients with CLTI. The choice of patch material was always up to the surgeon's preference and clinical situation (Table 1).

Table 1 – Demographics and clinical characteristics

Characteristics	Claudicants (RC 1–3)	CLTI (RC 4–5)	P-value
Number of patients (n)	23	22 (9–13)	
Age (mean, SD)	69 ± 7.9	73 ± 6.9	0.07
BMI (mean)	28.6	28.4	0.87
Male gender (%)	82	69	0.27
DM (%)	30	45	0.3
Hyperlipidemia (%)	86.9	91	0.7
IHD (%)	26	50	0.1
MI (%)	17	32	0.3
Hypertension (%)	96	100	0.33
Renal insufficiency (%)	4	14	0.28
Smoking (%)	83	59	0.08
Hybrid procedure (%)	57	45	0.46
Patch type (%)			
Protetic	65	23	
Bovine	9	23	
Autolog	26	54	

BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; IHD – ischemic heart disease; MI – myocardial infarction; SD – standard deviation; smoking – former or active smoker.

Hybrid procedure (PTA of iliac artery + profundoplasty).

Results

APF revascularization was performed in all patients with 100% technical success with 0% mortality throughout the study. Forty-five surgical procedures in the form of profundoplasty were performed for 23 patients with claudications and 22 patients with CLTI. Concomitant pelvic artery stenosis was managed by a hybrid procedure in 23 patients (13 patients in RC 1–3 and 10 patients in RC 4–5) (Table 2).

Surgical wound healing was complicated in 8 patients due to surgical wound infection (Szilagyi grade – I [3 times], grade II [5 times]). Infection of deep structures with fascia disruption did not occur. All wounds were healed ad integrum by local and negative pressure therapy (Vivano Tec), 5 patients even by administration of i.v. antibiotics.

Claudicants group (RC 1–3)

The initial mean length of the claudication interval was 128 m, which corresponded to a mean RC classification of 2.15. At one month after the procedure, the mean claudication interval increased to 410 m and at six months to 505 m (absolute increase of 377 m on average, 3.94 times the initial value, $p = 0.00005$). Patients evaluated postoperatively as asymptomatic were excluded from the claudication interval assessment.

Rutherford's class improved by 0.65 points (from an initial value of 2.15) to 1.5 points at one month to a final value of 1 point at six months ($p = 0.0000045$).

The initial TcPO₂ value averaged 39.6 mmHg at the calf and 20.3 mmHg at the dorsum of the foot. After six months, the calf value improved to 51 mmHg – a 28% improvement ($p = 0.0006$), but the significant increase in values occurred mainly at the periphery of the limb, with values at the dorsum of the foot showing an overall improvement of 79% with a mean value of 36.5 mmHg ($p = 0.00038$). This increase in values clearly indicates improved tissue perfusion in correlation with subjective prolongation of the claudication interval with a positive change in RC.

During follow-up, a MALE (major adverse limb event) occurred in two patients, both with early closure of the iliac artery; one patient resolved with PTA, the other with implantation of an iliac-femoral bypass. Complicated healing in surgical site in the groin occurred in three patients with Szilagyi grade of infection – one time grade I, two times grade II. In one patient, subjective discomfort worsened during follow-up with shortening of the claudication interval (patient who underwent reoperation with implantation of iliac-femoral bypass). Three patients got lost to follow-up.

CLTI group (RC 4–5)

Subgroup RC 4

Out of nine patients with rest pain two got lost to follow-up. Significant clinical improvement was observed in all remaining seven patients with rest pain (RC 4), with all patients experiencing resolution of rest pain and an improvement in RC by a mean of 3 points ($p = 0.0002$).

Table 2 – Procedure outcomes

	Claudicants (RC 1–3): n = 23				Rest pain group (RC 4): n = 9				Tissue loss group (RC 5): n = 13			
Follow-up – months	0	1	6	P-value	0	1	6	P-value	0	1	6	P-value
Intermittent claudication (m)	128	410	505	< 0.0001	–	–	–	–	–	–	–	–
RC	2.15	1.5	1	< 0.0001	4	1.28	1	0.0002	5	3.3	2.1	0.0008
TcpO₂ (mmHg)												
Calf	39.6	45.9	51	0.0006	34	51.7	52	0.0005	32.5	40.4	43	0.016
Dorsum of the foot	20.3	28.35	36.5	0.0003	14.7	36.2	35.8	0.001	17.4	23.5	27.7	0.007
MALE (n)	2				0				1			
Groin infection (n)	Szilagyi I			1	Szilagyi I			1	Szilagyi I			1
	Szilagyi II			2	Szilagyi II			1	Szilagyi II			2
Amputation free survival (%)	1 month			6 months	1 month			6 months	1 month			6 months
	100			100	100			100	92			76
Lost to follow-up (n)	3				2				0			

Data are presented as mean.

m – metres; MALE – major adverse limb event – referred to major amputation above the ankle level or reintervention in one month after the procedure; RC – Rutherford classification; TcpO₂ – transcutaneous oxygen pressure.

Table 3 – Characteristics of TcpO₂ in patients with limb loss

	Time to amputation	TcpO ₂ of calf (mmHg)	TcpO ₂ of dorsum of the foot (mmHg)	Reasons for amputation
Patient	One month	20	6	Rest pain, progression of gangrene
Patient	Three month	40	20	Septic shock
Patient	Six months	39	5	Rest pain, progression of gangrene

Time to amputation after the procedure, TcpO₂ – transcutaneous oximetry mean data before amputation.

TcpO₂ values indicated an immediate increase in values postoperatively at both the tibia and dorsum of the foot. After six months, we observed a 52% increase in TcpO₂ at the tibia to a value of 52 mmHg ($p = 0.0005$) and a 143% increase at the dorsi of the foot to a value of 35.8 mmHg ($p = 0.001$).

Subgroup RC 5

In the group of 13 patients with an acral defect, eight patients experienced healing of the defect during follow-up, assessed as a positive effect of the procedure in 61.5% of patients. There was a significant clinical improvement from the initial RC 5 score to 2.1 points in RC ($p = 0.0008$). One patient with a healed defect with the absence of claudication jumped straight to the asymptomatic RC 0 category, which may be influenced by the presence of neuropathy in the diabetic patient. In two cases, CLTI with the defect persisted until the end of follow-up. This group was also the only one to observe an incidence of above-knee amputation (AKA), which was observed in three patients (Table 3).

When TcpO₂ was measured six months after surgery, a 1.3-fold increase in calf values from the initial mean of 32.5 mmHg to 43 mmHg was measured ($p = 0.016$).

A slightly higher value increase was observed at the dorsum of the foot by 1.6 times from 17.4 mmHg to 27.7 mmHg ($p = 0.007$).

Follow-up of CLTI patients resulted in 85% amputation-free survival at six months after surgery. Amputation-free survival in patients with tissue loss was 92% and 76% at one month and six months, respectively. Patients with rest pain did not undergo the amputation procedure. Two patients with persistent acral defect refused the amputation procedure. An overall positive effect of the procedure in CLTI patients at six months (resolution of rest pain or healing of the defect) was observed in 75% of cases. Two patients in the CLTI group got lost to follow-up.

Discussion

In the cases of patients with intermittent claudication problems, the procedure significantly prolonged the claudication interval from an initial mean value of 128 m to a value of 505 m six months after surgery and improved Rutherford classification from an initial value of 2.15 to a final value of 1. Although the changes in the RC were

statistically significant, it is necessary to clarify that the RC has a wide range of individual grades (200 m); thus, even a slight improvement in one case may have the same effect on the shift in the RC as a more significant improvement in another case, thus we consider the assessment of the change in the claudication interval value as a more objective parameter for perfusion assessment.

TcpO₂ measurements in this group showed an overall improvement in mmHg values compared to the starting position of 28% at the calf (51 mmHg) and 79% at the dorsum of the foot (36.5 mmHg). This increase in values clearly indicates improved tissue perfusion in correlation with subjective prolongation of the claudication interval leading to a positive change in RC. These results suggest that profundoplasty may be an effective treatment modality for patients with milder forms of lower limb ischemic disease who are unable to undergo other forms of infrainguinal vascular reconstruction.

The disappearance of rest pain or healing of the defect was considered a treatment success in the CLTI patient group. A comparison of claudication intervals in this category is not meaningful because patients are usually limited in walking due to the presence of a skin defect or rest pain. In this study, we observed post revascularization clinical improvements in both subgroups of CLTI patients (RC 4, RC 5).

In patients with rest pain, resolution of CLTI symptoms was observed in 100% of cases, with an improvement in RC to a mean value of 1 with statistical significance ($p = 0.0002$), a large change may be influenced by diabetic neuropathy which is explained further. In correlation with the subjective improvement, there was an increase in TcpO₂ measurements, with a mean increase in calf values of 52% to 52 mmHg, but more significant was the 143% increase in dorsal foot values to 35.8 mmHg ($p = 0.001$).

The subgroup of patients with skin defects also showed a positive effect of the procedure, with 61.5% of patients (8/13 patients with healed defects). The mean value in the RC classification also improved significantly to 2.1 points in the RC ($p = 0.0008$). Mean TcpO₂ values showed a 1.3-fold increase in tibia to 43 mmHg ($p = 0.016$) and dorsum of the foot by 1.6-fold to 27.7 mmHg ($p = 0.007$). The increase is not as significant as in the rest pain group, probably related to the more advanced atherosclerotic findings of the tibial arteries in the higher CLTI class.

As expected, the incidence of major amputation was highest in the subgroup of patients with a skin defect. The mean TcpO₂ values at the calf and dorsum at the time just before amputation were 33 mmHg and 10.33 mmHg, respectively, which are lower values compared to patients with a healed defect (43 mmHg with $p = 0.07$, 27.7 mmHg with $p = 0.03$). Any of the patients with rest pain did not undergo the amputation procedure after revascularization. Follow-up of CLTI patients resulted in a 76% amputation-free survival rate at six months after profundoplasty in patients with tissue loss.

The diagnosis of CLTI is associated with a poor prognosis for limb salvage and patient survival. In cases where effective revascularization of the compromised limb has failed or is not possible, the incidence of AKA increases by more than 40% in the first year and the risk of death by

approximately 20%,^{18,19} with deaths associated with complications of AKA ranging from 62–78% in the first year.²⁰ The primary mechanism for reversing these consequences is revascularization. According to studies, isolated profundoplasty is an inadequate tool to prevent major amputation because of the almost always certain need for distal bypass surgery in CLTI patients.⁵ In cases where distal bypass surgery or other reconstruction is not possible, profundoplasty may be considered as a ultimum refugium. The results of this study suggest that profundoplasty is an effective treatment for patients with lower limb ischemic disease who have occlusion of the SFA and stenosis of the PFA with no distal runoff to the feet. In claudicants with SFA closure, it has positive effects on prolonging the claudication interval. In patients with CLTI, it may contribute to the relief of rest pain, where the most significant effect has been observed; in some cases, it may also contribute to the healing of peripheral skin defects. In cases of significant loss of skin integrity with ischemia in patients in RC class 6, isolated profundoplasty may not be sufficient to heal the defect as described in studies (Savolainen and Diehm). Therefore, our study did not evaluate patients with the most advanced stage of CLTI.

Way Lam Yip's review highlights the ongoing controversy about the validity and reliability of transcutaneous oximetry.²¹ However, according to other studies, TcpO₂ measurement may have a predictive value in the healing of ischemic and diabetic ulcerations,²² predicting the risk of amputation or healing of the amputation stump in patients with PAD. Consensus on the exact TcpO₂ value that guarantees wound healing has not yet been established.¹⁶

Limitations

However, it is essential to note that this study has several limitations. One of these limitations is the limited number of patients and the other one is short-term follow-up, when two patients with persistent CLTI may also have developed proximal limb amputation in a short time frame. Another exemplary factor reducing the validity of assessing changes in Rutherford classification may be the 45% prevalence of diabetes in CLTI patients, which is associated with diabetic neuropathy, a risk factor for skin defect development, but may also bias patients' subjective complaints, such as claudication interval. A patient with a cutaneous defect, rated as RC 5, may jump straight to the asymptomatic patient class RC 0 (inability to perceive claudication due to neuropathy) after healing of the defect.

More extensive studies with longer follow-up could provide further information on the long-term results of profundoplasty and on potential complications. Further studies should also examine factors that may influence the efficacy of profundoplasty, such as lifestyle factors, comorbid conditions, and lesion characteristics of the arteries. Overall, this study's results support the use of profundoplasty as an effective surgical procedure for treating lower extremity ischemic disease in a selected group of patients. However, further research is needed to confirm these findings further and assess the long-term outcomes and complications of this procedure.

Conclusion

The results of this study suggest that profundoplasty remains an effective treatment modality in a selected group of PAD patients with PFA stenosis and concomitant SFA closure while being without distal outflow for eventual bypass grafting (or not indicated for a distal grafting in the case of claudicants). Claudicants with SFA closure showed positive effects of the procedure on claudication interval prolongation. In CLTI patient cases, acral defect healing was achieved in 61.5% of patients, but the greatest effect was observed in the treatment of rest pain. Even if there is still a lack of consensus in the literature on the so-called "TcPO₂ threshold", according to data observed in our study we would suggest the threshold for defect healing at 27mmHg and 35.8 mmHg for resolution of rest pain, respectively.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding

This work was carried out at St. Anne's University Hospital Brno, supported with local hospital grant in 2022–2023 with evidence number IIT/2022/03.

Ethical statement

The local ethics committee at St. Anne's Hospital in Brno granted consent for the study and all participating patients signed informed consent.

References

- Morris GC Jr, Edwards E, Cooley DA, et al. Surgical importance of profunda femoris artery. Analysis of 102 cases with combined aortoiliac and femoropopliteal occlusive disease treated by revascularization of deep femoral artery. *Arch Surg* 1961;82:32–37.
- Guez D, Hansberry DR, Gonsalves CF, et al. Recent Trends in Endovascular and Surgical Treatment of Peripheral Arterial Disease in the Medicare Population. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:962–966.
- Desoky HF, Zied SA, Karmota AG. Limb saving by profundoplasty in patients with no distal runoff. *Egypt J Surg* 2020;39:313–316.
- Totolici B, Alexa M, Ciurdariu D. Profundoplasty – a solution for distal revascularization. *Jurnal Med Aradean* 2010;XIII:67–70.
- Taurino M, Persiani F, Ficarelli R, et al. The Role of the Profundoplasty in the Modern Management of Patient with Peripheral Vascular Disease. *Ann Vasc Surg* 2017;45:16–21.
- Diehm N, Savolainen H, Mahler F, et al. Does deep femoral artery revascularization as an isolated procedure play a role in chronic critical limb ischemia? *J Endovasc Ther* 2004;11:119–124.
- Towne JB, Rollins DL. Profundaplasty: its role in limb salvage. *Surg Clin North Am* 1986;66:403–414.
- Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, et al. Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea Hyperb Med* 2009;36:43–53.
- Lee RE, Patel A, Soon SXY, et al. One year clinical outcomes of Rutherford 6 chronic limb threatening ischemia patients undergoing lower limb endovascular revascularisation from Singapore. *CVIR Endovasc* 2022;5:32.
- Vesterager P. Transcutaneous pO₂ electrode. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1977;146:27–30.
- Huch R, Huch A, Lübbers DW. Transcutaneous measurement of blood Po₂ (tcPo₂) – Method and application in perinatal medicine. *J Perinat Med* 1973;1:183–191.
- Dowd GS, Linge K, Bentley G. Measurement of transcutaneous oxygen pressure in normal and ischaemic skin. *J Bone Joint Surg Br* 1983;65:79–83.
- Zierler R, Sumner D. Physiologic assessment of peripheral arterial occlusive disease. In: Rutherford R (ed.). *Vascular surgery*, 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, 1999:140–163.
- Burgess EM, Matsen FA 3rd, Wyss CR, et al. Segmental transcutaneous measurements of PO₂ in patients requiring below-the-knee amputation for peripheral vascular insufficiency. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:378–382.
- Ratliff DA, Clyne CA, Chant AD, et al. Prediction of amputation wound healing: the role of transcutaneous pO₂ assessment. *Br J Surg* 1984;71:219–222.
- Catella J, Long A, Mazzolai L. What Is Currently the Role of TcPO₂ in the Choice of the Amputation Level of Lower Limbs? A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2021;10:1413.
- López-Moral M, García-Madrid M, Molines-Barroso RJ, et al. Analyses of transcutaneous oxygen pressure values stratified for foot angiosomes to predict diabetic foot ulcer healing. *J Tissue Viability* 2023;32:480–486.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5–S67.
- Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, et al. Suboptimal treatment of risk factor for atherosclerosis in critical limb ischemia. *Int Angiol* 2005;24:59–63.
- Ploeg AJ, Lardenoye JW, Vrancken Peeters MP, et al. Contemporary series of morbidity and mortality after lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:633–637.
- Yip WL. Evaluation of the clinimetrics of transcutaneous oxygen measurement and its application in wound care. *Int Wound J* 2015;12:625–629.
- Leenstra B, de Kleijn R, Kuppens G, et al. Photo-Optical Transcutaneous Oxygen Tension Measurement Is of Added Value to Predict Diabetic Foot Ulcer Healing: An Observational Study. *J Clin Med* 2020;9:E3291.

Intraindividuální variabilita lipoproteinu(a) a její potenciální dopad na rozhodnutí ohledně léčby tohoto rizikového faktoru

(Intra-individual variability of lipoprotein(a) and its potential impact on treatment decisions regarding this risk factor)

Tereza Nezbedová^a, Otto Mayer Jr.^{a,b}

^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, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 21. 7. 2024

Přijat: 19. 8. 2024

Dostupný online: 27. 9. 2024

Klíčová slova:

Biologická variabilita

Indikační kritéria léčby

Lp(a)

Screening

SOUHRN

Úvod: Lipoprotein(a) (Lp(a)) je donedávna přehlížený rizikový faktor, u něhož možná bude brzy k dispozici cílená léčba. Předpokládá se, že status Lp(a) je natolik stabilní, že bude vyžadovat pouze jedno stanovení za život. Cílem studie bylo ověřit toto v praxi.

Metodika: Testovaný soubor zahrnuje celkem 490 ambulantních pacientů, u nichž byl opakovaně proveden náběr Lp(a), a posoudili jsme jeho intraindividuální variabilitu.

Výsledky: Celkově bylo provedeno 1 657 jednotlivých stanovení Lp(a), při mediánu tři vyšetření na pacienta a odstupu mezi prvním a posledním stanovením 1,1 roku. Průměrný koeficient variability CVi (poměr směrodatných odchylek [SD] všech individuálních hodnot a jejich průměru) činil 18,2 %, medián rozdílu mezi dvěma hodnotami téhož pacienta 6,7 nmol/l (36,4 %), zatímco nejvyšší pozorovaný intraindividuální rozdíl až 228 nmol/l (86 %).

Porovnávali jsme také, kolik pacientů dosáhlo hodnoty Lp(a) alespoň 175 nmol/l (potenciální kritérium léčby), při použití minimální a maximální individuální hodnoty. Při hodnotách Lp(a) < 75 nmol/l by variabilita stanovení ve směru indikace léčby žádný dopad neměla. Naopak u pacientů s Lp(a) ≥ 125 nmol/l by při použití nejnižší individuální hodnoty byla léčba indikována u 57 %, zatímco při použití nejvyšší hodnoty až u 88 % pacientů. V „šedé zóně“ 75–125 nmol/l by ke špatné klasifikaci z hlediska indikace léčby došlo jen u 15 % pacientů.

Závěr: V praxi vykazuje Lp(a) poměrně vysokou intraindividuální variabilitu. Potenciální dopad z hlediska eventuální indikace k léčbě to ale má až u pacientů s hodnotou ≥ 125 nmol/l, kde je tedy namísto opakovaného stanovení tohoto parametru. Naopak u osob s Lp(a) < 75 nmol/l bude opravdu postačovat jedno screeningové vyšetření za život, jak je doporučováno.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Lipoprotein(a) represents a virtually overlooked risk factor for which targeted treatment may be available soon. It has been suggested that Lp(a) concentrations are stable over time and need to be measured only once in a lifetime. We aimed to verify this in clinical practice.

Methods: The study includes 490 patients in whom Lp(a) was repeatedly collected, and we assessed its intra-individual variability.

Results: A total of 1657 individual Lp(a) determinations were performed, with a median of 3 examinations/patient and an interval between the first/last determination of 1.1 years. The mean coefficient of variability (CVi, ratio of the SD of all individual values and their mean) was 18.2%, the median intra-individual difference was 6.7 nmol/L (36.4%), while the highest observed difference was 228 nmol/L (86%).

We also compared how many patients achieved 175 nmol/L (potential treatment cut-off), either by minimal or maximal individual value. If Lp(a) < 75 nmol/L, the factor variability would have no impact in this way. In patients with ≥ 125 nmol/L, treatment would be indicated by 57% using the lowest, while 88% using the highest individual value. In the “grey zone” of 75–125 nmol/L, only 15% of patients would be misclassified in this way.

Keywords:

Biological variability

Indication criteria of treatment

Lp(a)

Screening

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.2024.064

Conclusions: Lp(a) shows relatively high intra-individual variability in our series. However, we observed the potential impact in terms of treatment indication only in patients with Lp(a) ≥ 125 nmol/L, where repeated determination of this parameter would be appropriate. In contrast, one screening examination per lifetime will virtually be sufficient for persons with Lp(a) < 75 nmol/L.

Úvod

Lipoprotein(a) (Lp(a), „lipoprotein malé a“) je znám po více než 60 let,¹ nicméně po dlouhá léta nedosáhl větší pozornosti nad rámec konstatování, že by mohl potenciálně vstupovat do etiologie aterosklerotických vaskulárních chorob. Teprve po roce 2010 odborné společnosti² tento parametr „formálně uznávají“ jako nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor a doporučují jeho screening u vybraných rizikových jedinců. Za touto změnou paradigmatu jsou pochopitelně poměrně rozsáhlé důkazy v podobě prospektivních studií, souhrnně o desetitisícových souborech a nověji v podobě i tzv. mendelovské randomizace, která nám dává vysoký stupeň jistoty kauzality daného faktoru.^{3–5} Hyperlipoproteinemie Lp(a) rovněž obdržela svůj formální kód v mezinárodním seznamu diagnóz ICD-10 (tj. E78.41). Skutečný přelom však přinesla až poslední dekáda, kdy se objevila celá řada léčiv cíleně vyvinutých k ovlivnění koncentrace Lp(a), nejčastěji mechanismem narušení exprese genu *LPA*, který je z více než 90 % zodpovědný za individuální status Lp(a).² Většinou se jedná o tzv. siRNA (small interfering RNA), což jsou přípravky olpasiran, zerlasiran a lepodisiran či tzv. ASO (antisense oligonucleotide), což je lék pelacarsen; ve vývoji je ještě i přípravek muvalaplin, což je léčivo s malou molekulou inhibující syntézu Lp(a). Všechny zmíněné přípravky vykazují ve studiích vysokou účinnost (až 100% pokles) z hlediska potenciálu ke snížení cirkulujícího Lp(a)^{6–9} a přinejmenším dva z nich (olpasiran a pelacarsen) jsou i poměrně daleko v klinickém testování III. fáze (první výsledky v tomto směru bychom mohli znát již v polovině roku 2025). Je tedy vhodné začít se vážně zabývat některými praktickými aspekty screeningu Lp(a), zejména otázkou, jak budeme pacienti vhodné k léčbě vyhledávat.

Podle převládajícího konsenzu^{10,11} je vhodné distribuici Lp(a) vnímat ve třech kategoriích. První nejnížší představují jedinci s „vyloučenou hyperlipoproteinemií Lp(a)“, definovaní obvykle jako ti s koncentrací Lp(a) < 75 nmol/l či < 30 mg/dl (dostupné laboratorní metodiky se mezi sebou bohužel mohou dosti zásadně lišit). Opačný pól představují pacienti s již naopak „prokázanou hyperlipoproteinemií Lp(a)“, definovanou jako koncentrace Lp(a) ≥ 125 nmol/l či ≥ 50 mg/dl. A mezi těmito dvěma skupinami byla ponechána ještě určitá „šedá zóna“, kde není situace z hlediska formálního statusu Lp(a) jednoznačná. Zcela jinou otázku však představuje, jaká koncentrace Lp(a) bude eventuálně považována za indikaci k cílené léčbě některým z výše uvedených přípravků (samozřejmě, pokud se prokáže jejich přínos) a lze celkem s jistotou předpokládat, že přinejmenším zpočátku budou daleko vyšší než uvedená dolní hranice hyperlipoproteinemie Lp(a).

Jak již bylo řečeno, individuální hodnoty Lp(a) jsou z více než 90 % geneticky determinovány a předpoklad je, že se zásadněji v průběhu života nemění. Ke screeningu tohoto faktoru tedy postačuje dle převládajícího konsen-

zu pouze jeden náběr za život.^{10,11} Na druhé straně každý fyziologický parametr podléhá určité fluktuaci, dané jednak jeho biologickou variabilitou, ale také analytickou variabilitou použité laboratorní metody či dalšími okolnostmi. Protože rozhodnutí o indikaci léčby bude nejspíše kategorické (tj. bude arbitrárně určena hodnota Lp(a), od které budeme moct příslušný přípravek podat), může se teoreticky snadno stát, že právě tato fyziologická variabilita povede ke špatnému klinickému rozhodnutí ohledně zahájení léčby (pacient prostě třeba jen o několik nmol/l příslušné kritérium nesplní).

Cílem této naší studie bylo posoudit, jaká je variabilita stanovení Lp(a) u reálných pacientů a nakolik se to může právě z hlediska rozhodnutí o léčbě promítnout do klinické praxe.

Metodika

Uspořádání a výběr studovaného souboru

Studie vznikla jako sekundární analýza epidemiologického projektu (survey), jenž byl zaměřen na mortalitní trendy a úroveň léčby hlavních aterosklerotických chorob u pacientů hospitalizovaných či v ambulantní péči FN Plzeň.^{12–14} Představuje deskriptivní studii u pacientů ambulantně sledovaných z libovolných důvodů ve FN Plzeň, u nichž byla v rámci jejich laboratorního screeningu opakovaně stanovena hodnota Lp(a) identickou metodikou.

Celkově bylo ve FN Plzeň mezi lety 2003 a 2023 provedeno více než 34 000 stanovení Lp(a), pro potřeby této analýzy jsme však použili pouze 6 771 stanovení realizovaných (počínaje rokem 2015) v současné době používanou metodikou (viz dále) u celkem 3 759 probandů. Z tohoto iniciačního souboru jsme dále vybrali pouze ty pacienty, u nichž bylo stanovení Lp(a) realizováno alespoň dvakrát, a to s minimálním odstupem šesti měsíců. Finální analyzovaný soubor tedy zahrnuje 490 osob, u nichž bylo souhrnně realizováno 1 657 jednotlivých stanovení Lp(a), kdy jsme pro každého pacienta měli k dispozici 2–10 různých individuálních měření s odstupem alespoň půl roku mezi nimi.

Analýza dat

Individuální plazmatické hodnoty Lp(a) byly stanoveny v rutinní laboratoři Ústavu klinické biochemie a hematologie pomocí komerčního kitu firmy Roche na analytické platformě COBAS c701 (ROCHE Diagnostics, Basilej, Švýcarsko). Pro statistickou analýzu byly použity převážně konvenční deskriptivní metody. Zaměřili jsme se především na minimální a maximální hodnotu, která byla u dané osoby naměřena (aniž bychom brali v potaz, v jakém časovém pořadí byla tato stanovení realizována. Kalkulován byl absolutní rozdíl mezi těmito dvěma hodnotami a relativní procentuální nárůst oproti minimální hodnotě (tj. maximální *minus* minimální

a [maximální *minus* minimální]/minimální Lp(a)) Dále jsme použili i intraindividuální průměr a standardní odchylku stanovení (tj. napříč všemi naměřenými hodnotami u jednoho pacienta). Biologická variabilita Lp(a) byla hodnocena jednak pomocí modifikované Blandovy–Altmanovy analýzy (kde jsme použili minimální a maximální hodnotu, bez zřetele na jejich pořadí) a dále pak pomocí koeficientu variability (tj. podíl směrodatné odchylky [SD] všech jednotlivých stanovení a jejich průměru). Statistická analýza byla realizována pomocí softwaru STATISTICA 14 (TIBCO Software Inc, Palo Alto, CA, USA).

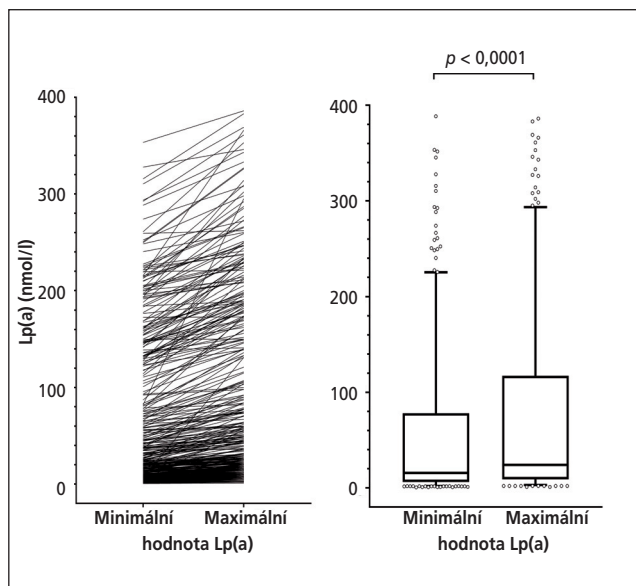
Výsledky

Analýzovaný soubor představuje 490 osob (46 % mužů) o průměrném věku 51,1 roku ($\pm 21,9$), u nichž bylo souhrnně realizováno 1 657 jednotlivých stanovení Lp(a) a kdy jsme pro každého pacienta měli k dispozici 2–10 různých individuálních měření. Medián činil tři vyšetření Lp(a) na osobu s celkovým odstupem mezi prvním a posledním stanovením asi 1,1 roku (tabulka 1).

Intraindividuální rozdíl mezi nejnižší a nejvyšší naměřenou hodnotou Lp(a) ukazuje **obrázek 1**. Obě hodnoty se mezi sebou při párovém porovnání vysoce statisticky lišily ($p < 0,0001$, Wilcoxonův párový test), přičemž medián absolutního rozdílu činil ≈ 8 nmol/l. To se ale promítlo do více než 36% relativního rozdílu mezi oběma hodnotami (tj. nejvyššího pozorovaného procentuálního vzestupu individuální hodnoty Lp(a) mezi dvěma měřeními). Průměrná biologická variabilita měření Lp(a) (koeficient intraindividuální variability, CVi), stanovená tentokrát již na základě všech dostupných měření, činila asi 18 % (tabulka 1), přičemž tuto hodnotu vyšší než 10 % vykazovalo více než 70,4 % pacientů. Tento intraindividuální rozdíl by tak vedl u části souboru k mírně rozdílné klasifikaci pacientů z hlediska diagnózy hyperlipoproteinemie Lp(a) (≥ 125 nmol/l) a potenciálního indikačního kritéria léčby (≥ 175 nebo ≥ 200 nmol/l) (tabulka 1, dolní panel).

Obrázek 2 dokumentuje vztah mezi absolutní hodnotou Lp(a) a variabilitou jeho stanovení. Na horním panelu je uvedena Blandova–Altmanova analýza dokládající, že čím vyšší je hodnota Lp(a), tím vyšší je také maximální intraindividuální rozdíl mezi hodnotami téhož pacienta, regresní křivka vztahu těchto dvou veličin ukazuje na statisticky vysoce signifikantní vzájemnou asociaci (**obr. 2, horní panel**). Provedli jsme ovšem rovněž analýzu pomocí koeficientu variability (CVi), který zahrnoval všechny změřené hodnoty, a nikoliv jen ty extrémní. Zde jsme naopak žádný zásadnější nárůst biologické variability při vyšších hodnotách Lp(a) nepozorovali, resp. dokonce maximum efektu lze nalézt spíše v nižších hodnotách.

Tabulka 2 porovnává, nakolik se klasifikace jednotlivých pacientů lišila z hlediska teoretického indikačního kritéria léčby při použití minimální a maximální pozorované individuální hodnoty Lp(a); použili jsme dvě různá indikační kritéria (viz oddíl Diskuze) a soubor ještě rozdělili do tří doporučených kategorií^{10,11} statusu Lp(a). U osob s vyloučenou hyperlipoproteinemií Lp(a) (< 75 nmol/l) by z hlediska dosažení indikačního kritéria nehrálo žádnou



Obr. 1 – Intraindividuální rozdíl mezi nejnižší a nejvyšší naměřenou hodnotou Lp(a) (hodnota p na základě Wilcoxonova párového testu).

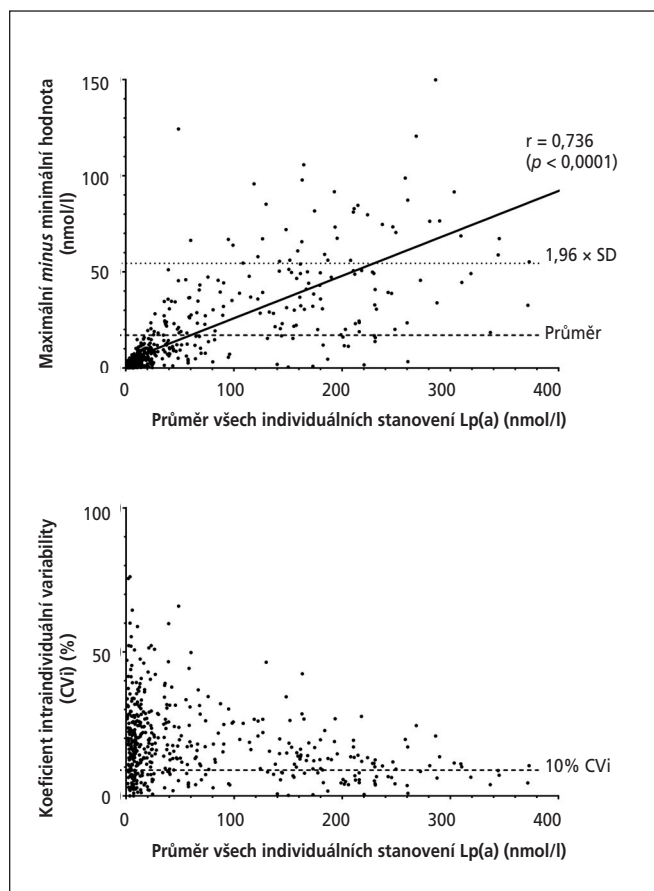
Tabulka 1 – Základní charakteristiky souboru, parametry variability stanovení Lp(a) a prevalence nadnormálních hodnot

n	490
Věk (SD) (rok)	51,1 (21,9)
Pohlaví (% mužů)	46,0
Medián (IQR) počtu individuálních stanovení Lp(a)	3(2–4)
Medián (IQR) sledovaného období [†] (rok)	1,1 (0,8–1,6)
Průměr (SD) minimální individuální hodnoty Lp(a) (nmol/l)	58,8 (84,8)
Průměr (SD) maximální individuální hodnoty Lp(a) (nmol/l)	77,6 (105,5)
Individuální průměr (SD) všech stanovení (nmol/l)*	68,0 (95,1)
Medián absolutního intraindividuálního rozptylu Lp(a) [§] (nmol/l)	6,7 (1,8–23,9)
Medián procentuálního intraindividuálního rozptylu Lp(a) [§] (nmol/l)	36,4 (17,1–65,9)
Průměr (SD) koeficientu intraindividuální variability [‡] (%)	18,2 (13,5)
Lp(a) ≥ 125 nmol/l (%):	
Na základě minimální individuální hodnoty	20,2
Na základě maximální individuální hodnoty	24,7
Lp(a) ≥ 175 nmol/l (%):	
Na základě minimální individuální hodnoty	11,6
Na základě maximální individuální hodnoty	18,6
Lp(a) ≥ 200 nmol/l (%):	
Na základě minimální individuální hodnoty	8,8
Na základě maximální individuální hodnoty	14,1

IQR – mezikvartilové rozpětí; SD – směrodatná odchylka.

[†] Odstup prvního a posledního stanovení Lp(a); * průměr všech jednotlivých stanovení Lp(a) u konkrétního pacienta; [§] maximální individuální hodnota *minus* minimální individuální hodnota;

[‡] SD všech jednotlivých stanovení / průměr všech jednotlivých stanovení Lp(a) u konkrétního pacienta.



Obr. 2 – Vztah mezi absolutní hodnotou Lp(a) a variabilitou jeho stanovení (Blandův–Altmanův graf [horní panel] a koeficient CVi [dolní panel]). SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 2 – Počty pacientů (%) splňujících předpokládané kritérium léčby[†] na základě maximální a minimální naměřené hodnoty Lp(a) ve třech kategoriích[#] distribuce tohoto parametru

	Lp(a) ≥ 175 nmol/l [†]	Lp(a) ≥ 200 nmol/l [†]
Lp(a) < 75 nmol/l („vyloučená hyperlipoproteinémie Lp(a)“)[#] n = 365		
Na základě minimální hodnoty	0	0
Na základě maximální hodnoty	0	0
Lp(a) ≥ 75 nmol/l < 125 nmol/l[#] n = 26		
Na základě minimální hodnoty	0	0
Na základě maximální hodnoty	15,4	7,6
Lp(a) ≥ 125 nmol/l („potvrzená hyperlipoproteinémie Lp(a)“)[#] n = 99		
Na základě minimální hodnoty	57,6	43,4
Na základě maximální hodnoty	87,8	67,7

[†] Přiřazení do této kategorie provedeno na základě minimální naměřené individuální hodnoty Lp(a).

roli, zdali bychom použili nejnižší či nejvyšší hodnotu. Naopak u osob s potvrzenou hyperlipoproteinémií (≥ 125 nmol/l) by se kategorizace z hlediska indikačního kritéria

léčby poměrně zásadně lišila, a to až o 30 procentních bodů (tabulka 2, dolní panel).

Diskuse

V naší analýze jsme měli možnost posoudit, jaká je biologická variabilita individuální koncentrace Lp(a) v „reálném světě“ a nakolik toto může v klinické praxi zkomplikovat rozhodování ohledně eventuálního zahájení léčby.

Analýzu biologické variability jsme v naší studii provedli dvěma způsoby (tj. pomocí Blandovy–Altmanovy analýzy a koeficientu CVi) a oba přístupy nám daly zdánlivě protichůdné výsledky. To je ovšem dáno tím, že Blandova–Altmanova analýza pracuje s absolutním rozdílem, a navíc jsme zde použili pouze extrémní individuální hodnoty (nejnižší a nejvyšší) Lp(a). Naopak koeficient CVi pracuje pouze s relativním rozdílem (neboť představuje poměr SD a průměru). Pro formální stanovení biologické variability parametru se jistě CVi hodí lépe, u těch s vysokou neparametrickým rozložením ale může vést k obtížné klinické interpretaci. Zdánlivě velký rozdíl mezi dvěma hodnotami může totiž být klinicky zcela nezajímavý, pokud se nacházíme hluboko v pásmu normálních hodnot. A naopak, i poměrně malý rozdíl u vysoké hodnoty může vést k jiné klasifikaci, a tudíž špatnému klinickému rozhodnutí z hlediska zahájení léčby. K interpretaci našich dat je tedy nutno přistoupit z obou hledisek, tj. biologické variability parametru a skutečného klinického dopadu tohoto jevu.

Podobně, jak je tomu u většiny fyziologických parametrů, intraindividuální rozdíly naměřených koncentrací Lp(a) v čase (= biologická variabilita) byly poměrně vysoké. Průměrná hodnota CVi činila asi 18 % (což je jistě hodně), přičemž vyšší než 10% variabilitu měření vykazovalo více než 70 % pacientů. I z hlediska absolutního rozdílu se dvě extrémní individuální hodnoty v mediánu lišily až o 36 % a největší pozorovaný rozdíl činil až 229 nmol/l! Je tedy očividné, že dvě stanovení Lp(a) u téhož pacienta nám potenciálně mohou dát zcela odlišnou informaci. Jedinou srovnatelnou studii, kterou se nám v tomto směru podařilo nalézt, byla subanalýza¹⁵ studie OCEAN(a)-DOSE, provedená u 53 pacientů, randomizovaných k placebo v této intervenční studii zaměřené na léčbu Lp(a).⁶ Průměrný koeficient CVi v této studii (z hlediska velikosti souboru takřka devětkrát menší oproti té naší) činil 10 % a největší pozorovaný rozdíl mezi dvěma hodnotami téhož pacienta dosahoval 135 nmol/l. Zdánlivě menší pozorovaná variabilita v této studii je pravděpodobně dána tím, že představuje daleko homogennější soubor než ten náš; především asi tím, že zařazovacím kritériem byla hodnota Lp(a) > 150 nmol/l. Pokud bychom náš soubor omezili podobným způsobem (n = 91), činil by průměrný CVi 11,9 % (tudíž by byl velmi podobný). Autoři této studie však i na základě této pozorované variability hodnotí doporučení nabírat Lp(a) jen jednou za život velmi skepticky, resp. předpokládají nutnost opakovaného testování.

Otázku je však třeba řešit spíše v kontextu skutečného klinického dopadu, který by zjištěná vysoká variabilita Lp(a) mohla mít. Naše data zahrnují plnou distribuci hodnot Lp(a) a celkem jednoznačně z nich vyplývá, že pro naprostou většinu subjektů nehraje i takto relativně vysoko-

ká variabilita žádnou roli. Dotyčný jedinec totiž obvykle spadá do stejné kategorie „vyloučené hyperlipoproteinemie Lp(a)“, a tudíž obyčejné opakované testování nepřineslo žádnou novou informaci. Naopak zcela odlišnou roli však může biologická variabilita hrát v nadnormálních hodnotách. V naší studii jsme tento problém testovali z hlediska dvou potenciálních indikačních kritérií léčby (≥ 175 a ≥ 200 nmol/l), neboť zatím není jasné, jaká koncentrace Lp(a) se stane indikací pro zahájení léčby (samozřejmě za předpokladu, že příslušné studie vůbec dají signifikantní výsledek). Studie fáze III s olpasiranem (OCEAN(a)-OUTCOMES) je zaměřena na snížení recidivy závažných kardiovaskulárních příhod (MACE) u pacientů s manifestní ischemickou chorobou srdeční a hlavním zařazovacím kritériem je zde koncentrace Lp(a) ≥ 200 nmol/l (výsledky by mohly být již v roce 2026). Druhým běžícím projektem, rovněž cíleným na snížení incidence MACE v sekundární prevenci je studie Lp(a) HORIZON s pelacarsenem a zařazovacím kritériem je zde Lp(a) ≥ 70 mg/dl (tj. ≈ 175 nmol/l); výsledky by mohly být dostupné již v roce 2025. Pravděpodobně to budou právě tyto dvě studie, které budou tvořit terapeutický standard, tj. na základě v nich použitých zařazovacích kritérií koncentrace Lp(a) bude u pacientů indikována příslušná léčba.

Na základě našich dat tak můžeme předpokládat, že do určité „sporné zóny“ indikace (tj. těch, kde variabilita stanovení může vést k chybnému rozhodnutí) bude spadat asi 5–7 % jedinců. A právě u těchto hraničních případů by opakované náběry měly svůj nesporný význam. Krucální otázkou však zůstává, jak takového pacienta poznat, když rozdíl mezi dvěma hodnotami téhož pacienta může být opravdu velký (v našem souboru se rozdíl mezi nejnížší a nejvyšší hodnotou u těchto pacientů pohyboval ve velmi širokém rozmezí 20–212 nmol/l (!)). Mezi našimi pacienty jsme ale žádný takový „sporný případ“ nenalezli v té části souboru (a bylo to takřka 75 % všech pacientů), kde minimální naměřená individuální koncentrace Lp(a) nepřesáhla 75 nmol/l. Pokud se tedy zjištěná hodnota Lp(a) bude u příslušného pacienta pohybovat v tomto rozmezí „vyloučené hyperlipoproteinemie Lp(a)“, asi postrádá smysl ji znovu retestovat. V „šedé zóně“ mezi 75 a 125 nmol/l jsme našli pouze čtyři pacienty, u nichž by teoreticky mohla být na základě jejich nejvyšší hodnoty již léčba indikována. Jakkoliv to činilo již asi 15 % podsouboru 75–125 nmol/l, stále asi dosti postrádá smysl v tomto stratu systematicky vyhledávat tyto sporné pacienty dalším retestováním, aniž bychom k tomu měli zásadní klinický důvod (např. extrémně vysoké kardiovaskulární riziko, kde asi bude potenciální indikace léčby). Naopak mezi pacienty s Lp(a) ≥ 125 nmol/l (na základě nejnížší hodnoty), tj. s již prokázanou hyperlipidemií Lp(a) bylo takřka 88 % těch, u nichž alespoň jedna z naměřených individuálních hodnot někdy přesáhla hranici 175 nmol/l, a tudíž by v naprosté většině potenciálně splnili indikační kritéria léčby. Nezanedbatelné množství (tj. asi 68 %) těchto jedinců našli i pro případ, že by indikační kritérium léčby bylo nakonec stanoveno na vyšší hodnotě (tj. 200 nmol/l). Tudíž u jedinců, kde screeningem zjistíme hodnotu Lp(a) ≥ 125 nmol/l, má další retestování bezpochyby smysl. Na tomto místě asi také nutno zdůraznit fakt, že ekonomická náročnost stanovení Lp(a) je nyní již relativně malá a pohybuje se mezi 30–60 Kč při po-

užití plně automatizované metody, v podstatě se jedná jen o rozšíření již rutinně stanovovaného „lipidogramu“ o tento další parametr.

Obvyklým jevem u většiny biologických parametrů je, že narůstají s věkem příslušných jedinců. V případě Lp(a) však zrovna tento fenomén v našem souboru potvrdit nemůžeme. Žádný statisticky významný vztah mezi věkem a hodnotou Lp(a) (ať již minimální, nebo maximální, či i rozdílu mezi nimi) zde nalezen nebyl. Podobně jsme nezjistili ani žádný intraindividuální nárůst mezi první a poslední naměřenou hodnotou, resp. zde byl zaznamenán dokonce paradoxně statisticky významný pokles (69,1 vs. 65,9 nmol/l, $p < 0,001$). Žádnou roli nehrál ani čas, který uběhl mezi naměřenou nejnížší a nejvyšší koncentrací Lp(a). Koncentrace Lp(a) též nebyla nijak významně dotčena pohlavím pacientů, byť určitý marginální vliv ženského pohlaví směrem k větším rozptýlu mezi nejnížší a nejvyšší hodnotou jsme zde našli. Jak koeficient variability, tak i rozdíl mezi nejvyšší a nejnížší hodnotou pochopitelně narůstal s počtem provedených náběrů, celkově to však nijak neovlivňuje naše závěry.

Limitace studie

Hlavní limitací studie je zejména její čistě observační charakter a pravděpodobně vysoká heterogenita souboru, kdy neznáme důvody ani okolnosti náběru Lp(a). Pouze jsme využili fakt, že stanovení bylo provedeno opakovaně, nejčastěji čistě jen z důvodů klinické rutiny (dané ambulantní pracoviště má prostě ve zvyku Lp(a) nabírat jako součást lipidogramu, aniž by k tomu byl nějaký specifický důvod). Samozřejmě nemůžeme plně vyloučit vliv nějaké klinické události, která mohla individuální hodnotu Lp(a) akutně ovlivnit, ale současné znalosti problematiky zatím nic v tomto směru nenaznačují. Pro potřeby podobné analýzy (párové intraindividuální porovnání pouze koncentrací Lp(a)) by ale tato limitace naše zjištění zásadněji ovlivnit neměla

Závěry pro praxi

Navzdory představě o celoživotně stabilních hodnotách Lp(a) tento parametr vykazuje i tak poměrně vysokou biologickou intraindividuální variabilitu. K rozhodnutí o jeho stanovení je tudíž třeba přistupovat selektivně a hlavně v klinickém kontextu. Prvním krokem by měl být screeningový náběr alespoň jedenkrát za život (tak jak je to doporučováno i odbornými společnostmi). Pokud bude prokázán normální status tohoto faktoru (< 75 nmol/l či < 30 mg/dl), pravděpodobně to bude zcela postačovat, neboť je vysoce nepravděpodobné, že by hodnota Lp(a) mohla někdy dosáhnout hodnot vyžadujících léčbu (alespoň podle současného pohledu na věc). Na druhé straně, pokud tuto hyperlipoproteinemii potvrdíme (tj. Lp(a) bude ≥ 125 nmol/l či ≥ 50 mg/dl), má na základě našich dat naopak smysl stanovení rutinně opakovat (což se však asi nebude týkat více než 20 % jedinců). To platí ještě více, pokud zde bude nějaká další klinická okolnost, která by mohla být potenciálně indikací k léčbě (pravděpodobně zejména manifestní vaskulární choroba). Tento přístup sice může působit utilitárně (v podstatě budeme čekat, až „náhodou“ některá z hodnot splní indikační kritérium

léčby), nepovede ale zase k tomu, že by příslušný jedinec byl z léčby vyloučen jen z důvodů variability parametru (většina aterosklerotických rizikových faktorů působí směrem k riziku kontinuálně, tudíž lze důvodně soudit, že i tento pacient bude z léčby profitovat). Je třeba ale ještě znovu zdůraznit, že toto vše bude platit, až (pokud) budeme mít k dispozici jednoznačný důkaz přínosu léčby Lp(a) v podobě intervenční studie (což by mohlo být již velmi brzy).

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Práce byla podpořena výzkumným fondem Univerzity Karlovy COOPERATIO.

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 lokální Etickou komisí Fakultní nemocnice Plzeň, pacienti podepsali souhlas s ambulantním vyšetřením, včetně odběru krve. Se všemi získanými daty bylo nakládáno v souladu se zákonem na ochranu osobních údajů a směrnicí GDPR Evropské komise, analýza byla realizována na plně anonymizovaných datech.

Literatura

1. Berg K. A new serum type system in man – the LP System. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369–382.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
3. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331–2339.
4. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;392:1311–1320.
5. Lamina C. Mendelian Randomization: Principles and its usage in Lp(a) research. *Atherosclerosis* 2022;349:36–41.
6. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022;387:1855–1864.
7. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–255.
8. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:1042–1053.
9. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:2075–2083.
10. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:3925–3946.
11. Vrablík M, Cífková R, Freiburger T, et al. Stanovisko ČSAT ke Konsenzu Evropské společnosti pro aterosklerózu: Lipoprotein(a) při aterosklerotických kardiovaskulárních onemocněních a aortální stenóze. *AtheroRev* 2023;8:66–76.
12. Mayer O Jr., Seidlerová J, Bruthans J, et al. The prognostic impact of renal function decline during hospitalization for myocardial infarction. *J Comp Eff Res* 2021;10:219–228.
13. Kielbergerová L, Mayer O Jr., Bruthans J. The mortality risk of patients hospitalized for ischemic stroke between 2003 and 2019. *Vnitř Lék* 2022;68:4–11.
14. 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.
15. Gaba P, O'Donoghue M, Lopez JA, et al. Intraindividual Variability in Serial Lipoprotein(a) Concentration Among Placebo-Treated Patients in the OCEAN(a)-DOSE Trial. *Circulation* 2023;148(Suppl 1), abstract 12103.

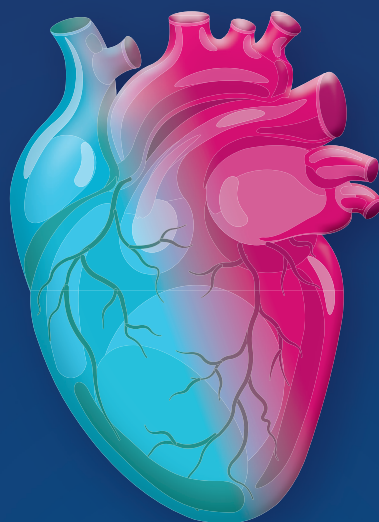
Zkrácené informace o léčivém přípravku **Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety**:
Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně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



YLPPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



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



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



Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

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

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

35 years
 CARE & INNOVATION

PRO.MED.CS
 Praha a.s.

Role spádového kardiologa – dospělí s vrozenou srdeční vadou

(The role of the catchment cardiologist – adults with congenital heart disease)

Radka Hazuková^{a,b}

^a Kardiologická a Interní ambulance, Profi-Kardio, s.r.o., Hořice, Česká republika

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 9. 2024

Přijat: 13. 9. 2024

Dostupný online: 30. 9. 2024

Klíčová slova:

Arytmie

Dispenzarizace

Dospělý s vrozenou srdeční vadou

Glifloziny

Primární, sekundární a terciární

péče

Primozáchyt

Spádový specialista

Vrozené srdeční vady

SOUHRN

Cíl: Popsat roli spádového kardiologa a zmapovat reálnou praxi v jeho spádové ambulanci z pohledu dospělých s vrozenou srdeční vadou (VSV).

Soubor a metodika: Retrospektivní analýzou elektronické databáze dospělých v ambulanci spádového kardiologa za sedmileté období (1. 1. 2017–30. 12. 2023) byla selektována kohorta dospělých s VSV. Zahrnuty byly jednoznačné případy. Vyloučeny byly nejisté případy a případy nesplňující kritéria VSV (chlopenní abnormality bez přítomnosti vady, perzistující foramen ovale, arytmie, kardiomyopatie).

Výsledky: Z celkového počtu vyšetřených dospělých (N = 2 338, věk $63,7 \pm 16,2$ roku; první vyšetření kardiologem 73,3 %, žen 50,3 %) tvořilo kohortu dospělých s VSV 5 % (N = 119; věk $58,4 \pm 18,4$ roku, muži 52,9 %). Část VSV byla zjištěna u nás (45,4 %), zbytek jinde (55,6 %). Kardiologické vyšetření indikoval většinou praktický lékař (77 %). Hlavní indikací byla manifestace (69 %). K prosté dispenzarizaci známé VSV se dostavilo jen 57 %. Izolované VSV tvořily většinu (92 %). Vstupně bylo po korekci známé VSV 35,4 % nemocných. V našem sledování bylo ke korekci VSV indikováno 31,5 % nově zjištěných a 3,1 % ze známých VSV, non-VSV mechanická intervence byla provedena u 22,2 %, resp. 5,4 %.

Závěr: Spádový kardiolog zastává v péči o dospělé s VSV významnou roli, která bude patrně v dalších letech narůstat. Jedná se jednak o primozáchyt VSV a dále o zajištění kontinuity dispenzární péče jedinců se známou VSV, kteří se z dispenzární péče kardiocenter vytratili.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Aim: To describe the role of the catchment cardiologist and to map the real practice in his catchment outpatient clinic related to adults with congenital heart diseases (CHD).

Material and methods: A cohort of adults with CHD was selected by a retrospective analysis of the electronic database of adults in the catchment cardiologist's outpatient clinic for a 7-year period. Unambiguous cases were included. Uncertain cases and cases not meeting the criteria of CHD (valvular abnormalities without haemodynamic defects, persistent foramen ovale, arrhythmia, cardiomyopathy) were excluded.

Results: Of the total number of examined adults (N = 2338, age 63.7 ± 16.2 years; first examination by a cardiologist 73.3%, women 50.3%), the cohort of adults with CHD reached 5% (N = 119; age 58.4 ± 18.4 years, men 52.9%). Part of CHD was found in our outpatient room (45.4%), the rest elsewhere (55.6%). Cardiological examination was usually indicated by a general practitioner (77%). The main indication was manifestation (69%), only 57% attended the simple follow-up of known CHD. Isolated CHD constituted the majority (92%). Baseline, 35.4% were after the CHD correction. In our follow-up, 31.5% of newly detected and 3.1% of known CHD were indicated for CHD correction, non-CHD mechanical intervention was indicated in 22.2%, respectively 5.4% in CHD adults.

Conclusion: The catchment cardiologist plays the important role in the care of adults with CHD, which is likely to increase in the coming years. This is for both the primary detection of CHD and the continuity of dispensary care of CHD adults who have dropped out of the dispensary care of cardiac centres.

Keywords:

Adults with a congenital heart defect

Arrhythmia

Catchment specialist

Congenital heart diseases

Follow-up

Gliflozins

Primary, secondary and tertiary care

Primocapture

Adresa pro korespondenci: MUDr. Radka Hazuková, Ph.D., Kardiologická a Interní ambulance, Profi-Kardio, s.r.o., Klicperova 6, 508 01 Hořice, Česká republika, e-mail: radka.hazukova@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.068

Úvod

Díky pokrokům v dětské kardiologii a kardiochirurgii představují dospělí s vrozenou srdeční vadou (VSV) relativně novou, stále rostoucí a výrazně nehomogenní kohortu.¹ Dospělí s VSV vyžadují zvýšenou pozornost praktických lékařů i specialistů.² Typickým rysem je malá četnost široké škály vrozených srdečních anomálií a jejich kombinací.^{1,3} Dosažením dospělosti zaniká dohled rodičů. Často tak bohužel dochází k přerušení kontinuity dispenzární kardiologické péče. Při funkční organizaci zdravotní péče a vzájemné spolupráci participujících odborníků závisí úspěšnost transferu od dětského kardiologa ke kardiologovi pro dospělé především na zdravotní odpovědnosti dotyčného jedince a na bdělosti praktických lékařů. Se zvláštním důrazem je nutné konstatovat, že nemalé množství VSV je primárně diagnostikováno až v dospělosti.¹ Zbytečné se zdají být případy s akutní „primomanifestací“.⁴

S dospělostí přibývají rizika typická pro dospělou populaci.¹ Jedná se o rizika spojená s fertilním věkem, environmentální toxikologií, kumulací civilizačních a degenerativních chorob, stárnutím, polypragmazií, hypomobilitou a traumaty.⁵ Vedle toho je každý jedinec zatížen přirozeným vývojem vlastní VSV.^{1,3,4,6} Rizika jsou dána typem a komplexností VSV (izolovaná, smíšená a komplexní, cyanotická a necyanotická), mírou korekce VSV (nativní ještě neřešená, spontánně vyřešená nebo paliativně či kurativně korigovaná), reziduálními nálezy (různá hemodynamická významnost a různá dynamika v čase) a dále potřebou intervencí a reintervencí často v anatomicky složitém terénu. Specifickou problematiku představují přidružené kardiální i nekardiální komplikace.^{1,3} Výše popsaná heterogenita omezuje doporučené postupy pro dospělé s VSV spíše na konsenzus expertů než na důkazy z velkých randomizovaných studií či metaanalýz.^{1,3}

K dispozici máme studie dokumentující péči o dospělé s VSV z obecných a specializovaných kardiocenter. Data dokumentující roli obecného kardiologa a reálnou praxi v jeho spádové terénní ambulanci z pohledu dospělých s VSV ovšem chybějí. Cílem našeho sdělení je tuto situaci zmapovat.

Soubor a metodika

Studie

Za sledované období (1. 1. 2017–30. 12. 2023) byla provedena retrospektivní analýza elektronické databáze pacientů běžné spádové kardiologické ambulance pro dospělé.

Geografická charakteristika lokality (město a okolí)

Průměrný počet obyvatel ve městě dosahoval 8 524 (průměrný věk 44,3 roku; 48,6 % mužů). Rozloha města je 21,4 km². V perimetru 24–26 km se nacházejí čtyři nemocnice. Jedna z nich disponuje komplexním kardiocentrem. Nejbližší kardiologická ambulance je ve vzdálenosti 11 km. Lokální hustota zalidnění je 80–90 obyvatel na km².

Definice základní kohorty pacientů

Základní kohortu tvoří všichni, kteří splňovali definovaná kritéria (věk ≥ 18 let, provedení nezbytného kardiologic-

kého vyšetření v naší ambulanci: 1. komplexní kardiologické vyšetření (definované kódem 17021 v Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami), 2. specializované elektrokardiografické vyšetření (kód 17111) a současně 3. specializované echokardiografické vyšetření (kód 17261). Ze základního výběru byli vyloučeni všichni jedinci, kteří nesplňovali kritéria pro zařazení (věk < 18 let, neúplnost požadovaného vyšetření, vyšetření neproběhlo v naší ordinaci).

Selekce dospělých s VSV

Ze základního výběru byli ve dvoustupňovém konsekutivním procesu selektováni všichni dospělí s VSV. V prvním stupni byl užít Q-kód VSV podle Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, 10. a 11. revize (MKN-10 a MKN-11). K eliminaci falešně pozitivně i falešně negativně zařazených jedinců byla následně provedena manuálně cílená analýza základního výběru za účelem detekce nepochybné VSV (diagnostický souhrn a echokardiografický nálezy) s akcentem na místo první diagnostiky VSV (1. u nás, 2. jinde). Vyloučeny byly sporné i nejasné případy (sporné krátké fúze cípů chlopně, billowing, prolaps ≤ 3 mm), stavy po kardiovaskulárních korekcích bez relevantního odlišení VSV od získaných vad, chlopenní abnormality bez vady (insuficience < 2 . stupeň, stenózy semilunárních chlopní se středním tlakovým gradientem [PG] ≤ 15 mm Hg, sporné zkraty neprokázané ve dvou a více kolmých projekcích, případně trans-efageální či kontrastní echokardiografií). Vyloučeny byly perzistující foramen ovale, geneticky podmíněné jiné srdeční komorbiditě (arytmie, kardiomyopatie,...).^{1,3,7,8}

Statistika

Kontinuální kvantitativní data jsou vyjádřena průměrem a směrodatnou odchylkou ($x \pm SD$), případně mediánem s maximální a minimální hodnotou (medián [minimum; maximum]). Kvalitativní data jsou vyjádřena četností (absolutní, relativní v procentech). K testování rozdílu byl užít t-test, Fisherův test s hodnotou významnosti ($p < 0,05$).

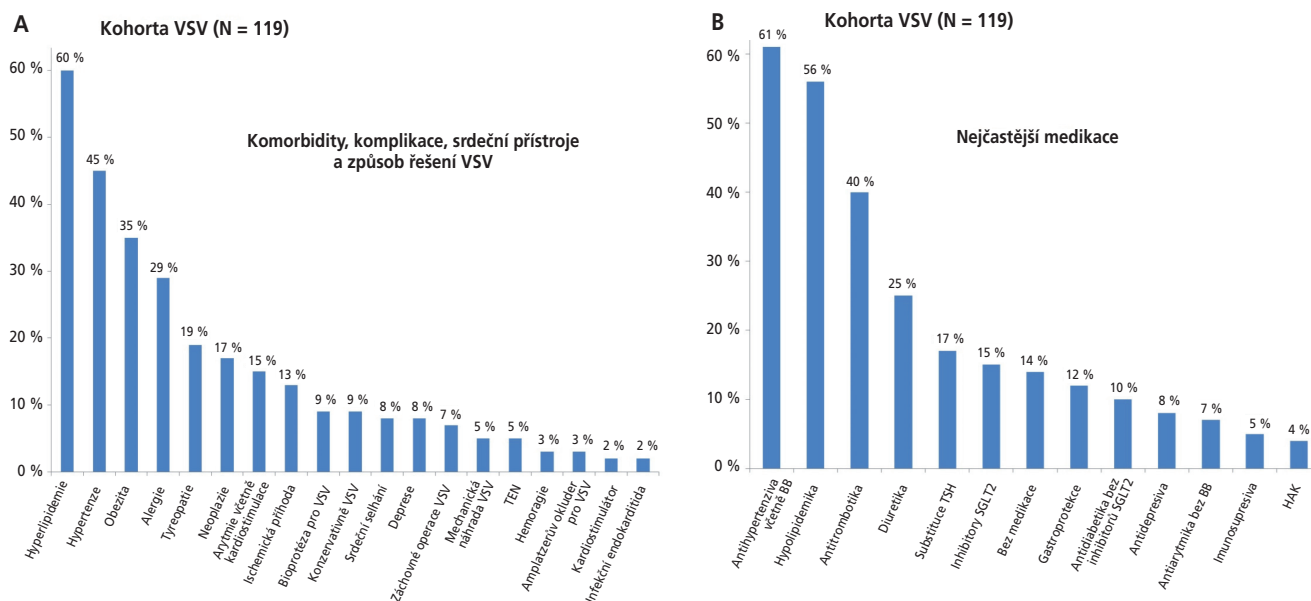
Výsledky

Základní soubor

Základní soubor ($N = 2\,338$) byl pohlavně (49,7% mužů; 50,3% žen) i věkově vyvážen ($63,7 \pm 16,2$; 67 [18–101], muži $63,8 \pm 15,4$; 67 [18–97], ženy $63,5 \pm 16,9$; 67 [18–101] let; $p = 0,631$). Většinou se jednalo o první vyšetření kardiologem (73,3 %) pro následující důvody (dušnost 31 %, bolest 21 %, palpitace 17 %, presynkopa 13 %, ostatní a smíšené 18 %), zbylá třetina (26,7 %) pacientů měla známou kardiologickou diagnózu.

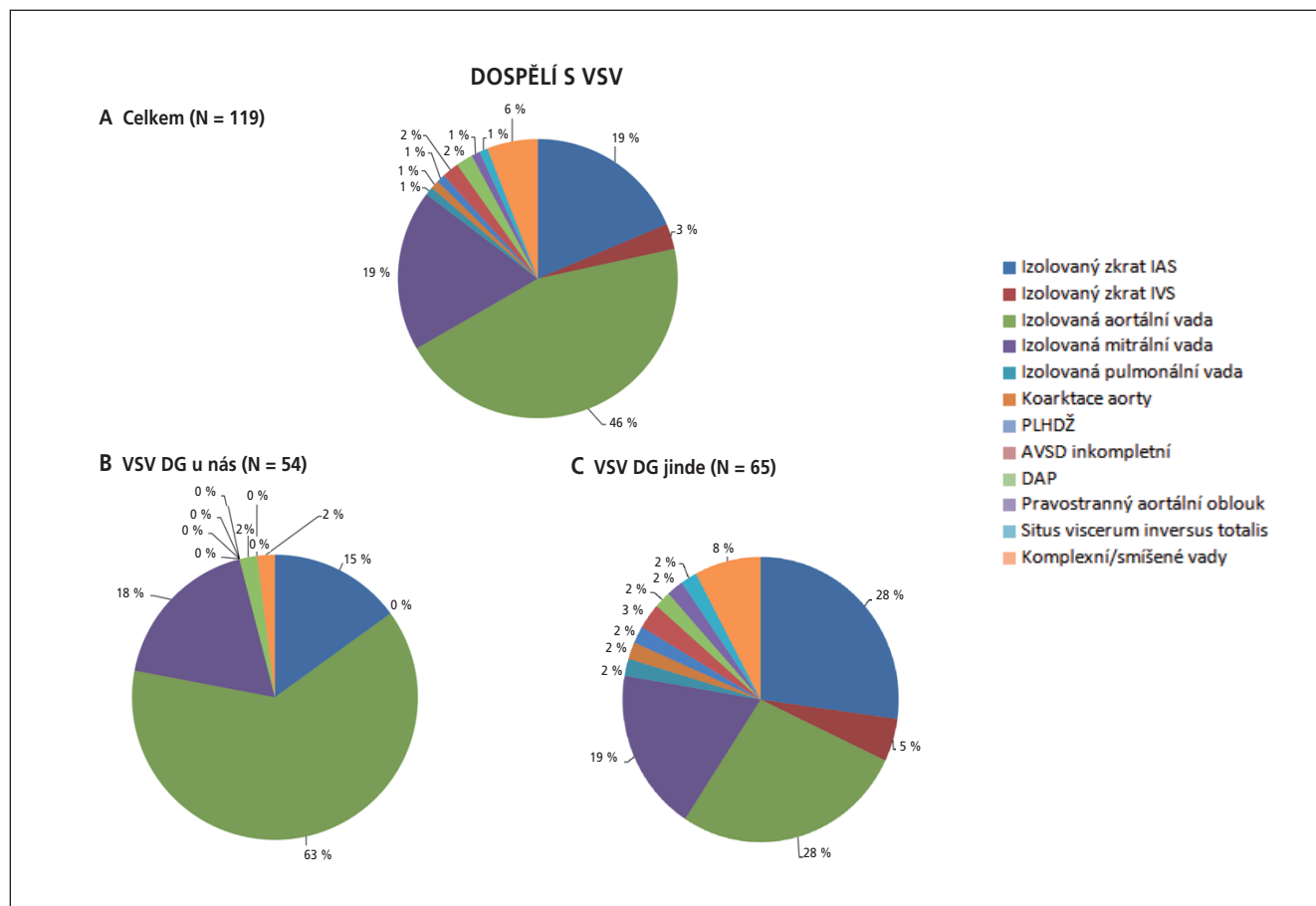
Dospělí s VSV

Dospělí s VSV ($N = 119$), jejichž demografická data shrnuje **tabulka 1** a **obrázky 1A, 1B**, byli pohlavně (52,9% mužů; 47,1% žen) i věkově vyvážení ($p = 0,155$) stejně jako obě jejich podskupiny (VSV diagnostikované u nás: $N = 54$; $p = 0,247$ a VSV diagnostikované jinde: $N = 65$; $p = 0,456$) (**tabulka 2**). V celkové skupině VSV i ve skupině VSV detekovaných jinde se lišila obě pohlaví spektrem VSV ($p = 0,000338$ a $p = 0,0002$). Takový rozdíl nebyl pro-



Obr. 1 – Dospělí s VSV. (A) Komorbidita, komplikace, cizí srdeční materiály, způsob řešení VSV; (B) nejčastější medikace.

BB – betablokátory; SGLT2 – sodíko-glukózové kotransportéry 2; TEN – tromboembolická nemoc; TSH – tyreotropin; VSV – vrozená srdeční vada.



Obr. 2 – Dospělí s VSV, spektrum VSV.

AVSD – atrioventrikulární septální defekt; DAP – ductus arteriosus patens; DG – diagnostikována; IAS – interatriální septum; IVS – interven-trikulární septum; PLHDŽ – perzistující levostranná horní dutá žíla; VSV – vrozená srdeční vada.

Tabulka 1 – Demografie dospělých s VSV – všech (diagnostikovaných u nás + jinde)

Počet pacientů, N (%)	119 (100)
Věk (roky)	58,4 ± 18,4; 61 (19–97)
Body mass index (kg/m ²)	28,6 ± 6,1; 27,7 (18,4–47,0)
Ženy, N (%)	56 (47,1)
Nejčastější reference k nám – od praktického lékaře, N (%)	92 (77,3)
Nejčastější dosažené vzdělání – základní/odborné učiliště, N (%)	67 (56,3)
Pozitivní rodinná anamnéza na KVO, N (%)	60 (50,4)
Pozitivní osobní anamnéza na KV RF, N (%)	99 (83,2)
Hodnotitelný CPET (dosažená TF ≥ 75 % TF _{max}), N (%)	74 (62,2)
Nejčastější medikace – antihypertenziva vč. betablokátorů, N (%)	73 (61,4)
Nejčastější komorbidita – hyperlipidemie, N (%)	35 (29,4)
Kardiostimulátor, N (%)	2 (1,7)
Historie infekční endokarditidy, N (%)	2 (1,7)
VSV primární záchyt u nás, N (%)	54 (45,4)
Typ VSV, N (%)	
- Izolovaný zkrat v IAS	23 (19,3)
- Izolovaný zkrat v IVS	3 (2,5)
- Izolovaná aortální vada	55 (46,2)
- Izolovaná mitrální vada	22 (18,5)
- Izolovaná pulmonální vada	1 (0,8)
- Koarktace aorty	1 (0,8)
- PLHDŽ	1 (0,8)
- Inkompletní AVSD	2 (1,7)
- DAP	2 (1,7)
- Pravostranný aortální oblouk	1 (0,8)
- Situs viscerum inversus totalis	1 (0,8)
- Komplexní/smíšené vady	7 (5,9)
Korekce VSV již při vstupu k nám, N (%)	23 (19,3)
Korekce VSV na konci našeho sledování, N (%)	31 (26,0)
Významná VSV ke konzervativnímu postupu, N (%)	11 (9,2)

AVSD – atrioventrikulární septální defekt; CPET – kardiopulmonální zátěžový test; DAP – ductus arteriosus patens; IAS – interatriální septum; IVS – interventrikulární septum; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; PLHDŽ – perzistující levostranná horní dutá žíla; RF – rizikové faktory; TF – tepová frekvence; TF_{max} – maximální tepová frekvence; VSV – vrozená srdeční vada.

kázán ve skupině VSV detekovaných u nás ($p = 0,699$). Spektrum jednotlivých typů VSV dokumentuje **obrázek 2**. Dominantně (92 %) se jednalo o izolované VSV, zbytek (7,6 %) tvořily smíšené a komplexní VSV. Ve všech skupinách dominovaly izolované chlopenní VSV (66 %; 81 %; 47 %), další v pořadí byly zkratové VSV (22 %; 15 %; 33 %) (**obr. 2**).

Kardiologické vyšetření indikoval nejčastěji praktický lékař (77 %; 92/119). Dominantní indikací (69 %; 82/119) byla manifestace (symptomy [dušnost, bolest, palpitace, synkopy] nebo jiné abnormality [anamnéza, fyzikální vyšetření, elektrokardiogram]), současný údaj o VSV byl jen u 17 % (14/82). K prosté dispenzarizaci známé VSV bez manifestace se dostavilo jen 57 % (37/65) jedinců.

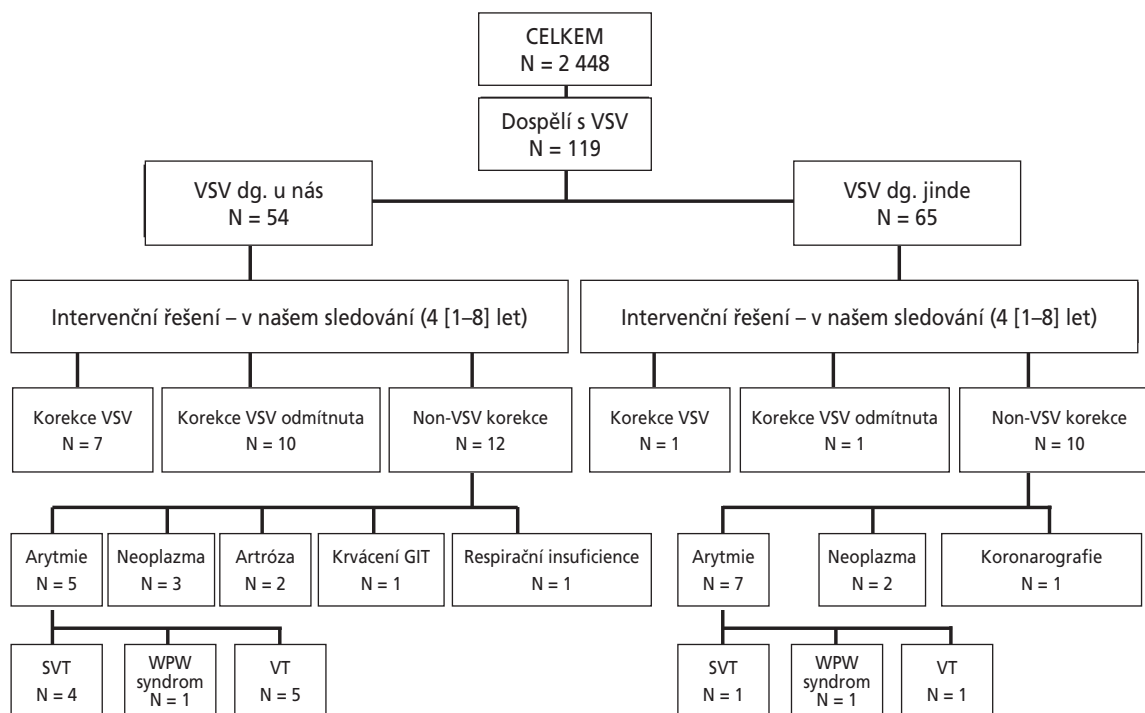
Sledování dospělých s VSV je znázorněno graficky (obr. 3). Vstupně mělo vyřešenou známou VSV 23 dospělých (35,4 %; z celkové skupiny VSV 19,3 %) (**tabulka 1**) – dominantně muži (87 %) (**tabulka 2**). Během našeho sledování (**obr. 3**) byla ze skupiny pacientů s VSV diagnostikovanou u nás korekce indikována u 17 (31,5 %, z celkového souboru 14,3 %) pacientů. U sedmi z nich (13 %) byla provedena korekce VSV ve věku stanovené diagnózy (62,4 ± 14,5 roku; 66 [33–77] let; izolované valvulopatie 100 %; dominantně muži 71,4 %) a u deseti z nich (18,5 %) ve věku 68 ± 16,4 roku; 68,5 (44–91) let (dominantně ženy 70 %, izolované valvulopatie a izolované zkratové VSV v poměru = 6 : 3) bylo řešení významné VSV odmítnuto. Ve skupině VSV diagnostikovaných jinde jsme během našeho sledování indikovali řešení VSV u dvou pacientů (3,1 %) – v prvním případě byla provedena korekce, ve druhém případě se zatím řešil jen souběžný výskyt symptomatické komorové tachykardie (KT).

Ve skupině dospělých s VSV byla během našeho sledování mechanickou intervencí řešena také non-VSV problematika (radiofrekvenční ablace, elektrokardioverze, operace, endoskopická intervence, umělá plicní ventilace, koronarografie,...) u 18,5 % jedinců. Dominantně se jednalo o arytmie (10,1 %) a dále o neoplazie (4,2 %) (**obr. 3**). Ostatní (komorbidity, cizí srdeční materiály, medikace) shrnují **obrázky 1A, 1B**.

Diskuse

Naše studie jako první popsala skutečnou roli ambulance spádového kardiologa v péči o dospělé s VSV. Jde sice o výsledky z jediné ambulance, ve které dle předpokladu zastupují dospělí s VSV relativně malou (5 %) a heterogenní kohortu. Přesto autoři shledávají v dosažených výsledcích specifickou důležitost. Studie přináší jiný úhel pohledu, než který nabízí výsledky kardiocenter či dotazníkových šetření.⁹ Specifický přínos autoři shledávají v detailní analýze heterogenní kohorty.

Z výsledků, na rozdíl od zkušeností z centra, překvapil relativně vysoký věk kohorty (průměr i medián spadá na přelom pátého až šestého decennia), ač byly zastoupeny všechny věkové kategorie (19–97 let).^{1,5,10,11} Tato skutečnost patrně souvisí s rostoucí propracovaností v organizaci klinické péče v posledních dekádách, s vysokou bdělostí neonatologů a pediatrů, s pokroky a širokou dostupností zobrazovacích metod a s celkově vyšší osvětou i mezi zdravotníky pečujícími o dospělé. Konečným výsledkem je



Obr. 3 – Dospělí s VSV, sledování.

GIT – gastrointestinální trakt; KT – komorová tachykardie; non-VSV korekce – mechanická intervence: elektrokardioverze, radiofrekvenční ablace, operace, endoskopické ošetření, umělá plicní ventilace; SVT – supraventrikulární tachykardie; VSV – vrozená srdeční vada; WPW – Wolffův–Parkinsonův–Whiteův syndrom; medián (min.–max.).

Tabulka 2 – Demografie VSV dospělých (diagnóza u nás + jinde: n = 119; diagnóza u nás: n = 54; diagnóza jinde: n = 65). Srovnání pomocí pohlaví, věku, typu VSV

	VSV (DG. U NÁS + JINDE)			VSV DG. U NÁS			VSV DG. JINDE		
Pohlaví, muži vs. ženy	Muži	Ženy	Hodnota p	Muži	Ženy	Hodnota p	Muži	Ženy	Hodnota p
Počet pacientů, N (%)	63 (52,9)	56 (47,1)		26 (48,2)	28 (51,8)		37 (56,9)	28 (51,8)	
Věk (roky)	56,1 ± 17,7	60,9 ± 18,9	0,155	59,2 ± 14,0	64 ± 16,9	0,247	53,9 ± 19,8	57,7 ± 20,7	0,456
	59 (20–85)	64 (19–97)		61,5 (22–82)	66 (32–97)		56 (20–85)	60 (19–85)	
Typ VSV, N (%)			0,0003			0,699			0,0002
- Izolovaný zkrat v IAS	6 (26,1)	17 (73,9)		1 (12,5)	7 (87,5)		5 (33,3)	10 (66,7)	
- Izolovaný zkrat v IVS	2 (66,7)	1 (33,3)		0	0		2 (66,7)	1 (33,3)	
- Izolovaná aortální vada	33 (60,0)	22 (40,0)		21 (61,8)	13 (38,2)		12 (57,1)	9 (42,9)	
- Izolovaná mitrální vada	11 (50,0)	11 (50,0)		3 (30,0)	7 (70,0)		8 (66,7)	4 (33,3)	
- Izolovaná pulmonální vada	0	1 (100)		0	0		0	1 (100)	
- Koarktace aorty	1 (100)	0		0	0		1 (100)	0	
- PLHDŽ	0	1 (100)		0	0		0	1 (100)	
- Inkompletní AVSD	2 (100)	0		0	0		2 (100)	0	
- DAP	1 (50)	1 (50)		0	1 (100)		1 (100)	0	
- Pravostranný aortální oblouk	1 (100)	0		0	0		1 (100)	0	
- Situs viscerum inversus totalis	1	0		0	0		1 (100)	0	
- Komplexní/smíšené vady	5 (71,4)	2 (28,6)		1 (100)	0		4 (66,7)	2 (33,3)	
Stav VSV, N (%)									
Neřešeno	38 (43,2)	50 (56,8)		22 (46,8)	25 (53,2)		16 (39,0)	25 (61,0)	
Vyřešeno	25 (80,7)	6 (19,3)		4 (57,1)	3 (42,9)		21 (87,5)	3 (12,5)	

AVSD – atrioventrikulární septální defekt; DAP – ductus arteriosus patens; dg. – diagnostikována; hodnota p – hladina významnosti ($p < 0,05$); IAS – interatriální septum; IVS – interventrikulární septum; PLHDŽ – perzistující levostranná horní dutá žíla; VSV – vrozená srdeční vada.

rostoucí centralizace péče o jedince s VSV. Tento postupný rozvoj systematické centralizace péče o jedince s VSV, který se dnes již netýká pouze pediatrických pacientů, ale postupně se s jejich dospíváním rozvíjí i v medicíně pro dospělé, pravděpodobně vysvětluje relativně sporadický výskyt mladých dospělých s VSV v ambulancích spádových kardiologů.^{2,12} Jiným, poněkud alarmujícím vysvětlením by mohlo být svévolné ukončení nebo přerušení dispenzární péče v době plánovaného převodu od dětského kardiologa ke kardiologovi pro dospělé.¹¹ Za takovým přerušením mohou stát časové možnosti jedince, řada jiných povinností spojených s dospělostí i domnělá iluze o zbytečnosti další dispenzarizace. Tato varianta by byla méně lichotivá. Naše výsledky diskutované v následujícím odstavci takovou dílčí možnost připouštějí.

Prekvapivým zjištěním je, že k pokračující kardiologické dispenzarizaci se z důvodu vlastní VSV přihlásila jen zhruba polovina jedinců (57 %; 37/65). A právě pravidelná dispenzarizace snižuje riziko akutního řešení případných komplikací.⁴ Dominantním důvodem (69 %; 82/119) kardiologického vyšetření byla nějaká forma manifestace suspektu z kardiologické příčiny (symptomy, objektivní abnormalita nebo oboje), přičemž současný údaj o „nějaké“ srdeční vadě byl uveden jen přibližně u pětiny z nich (17 %; 14/82).

V souladu s očekáváním je, že kohortu tvoří dominantně izolované VSV (92 %).¹¹ Všechny komplexní VSV by měly být sledovány primárně v centru.² Na druhou stranu má za podmínky splnění výše uvedeného předpokladu souběžná dispenzarizace i komplexních VSV centrem a spádovým kardiologem jisté výhody (pružná dostupnost zdravotní péče, odlehčení specializovaných center, přirozené rozšiřování dovedností).

Za nejvýznamnější zjištění pokládáme relativně vysoký podíl (45 %; 54/119) primozáchytu VSV v ambulanci spádového kardiologa. Ve všech případech se jednalo o izolované VSV, z nichž splňovalo indikaci korekce VSV 32 % (17/54). Většina z nich (59 %; 10/54) korekci VSV nepodstoupila (sami odmítli, byli odmítnuti, technické selhání).^{1,3,5} Na konci sledování je po korekci VSV z kohorty s primozáchytem VSV u nás 13 % (7/54), z kohorty VSV diagnostikovanou jinde 37 % (24/65) a z celkové kohorty VSV 26 % (31/119) pacientů. Ostatní pokračují v dispenzarizaci s cílem optimalizovat načasování eventuální intervence, případně paliativně upravit farmakoterapii.^{1,3,5}

Pozitivní rodinnou anamnézu ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním (bez ohledu na věk, bez rozlišení získané/vrozené formy) mělo 50 % jedinců. Pozitivní osobní anamnézu ve vztahu ke kardiovaskulárním rizikovým faktorům mělo 83 % jedinců.^{10,13} Z medikace byla nejčastější antihypertenziva (61 %), poměrně vysoké zastoupení dosahovaly glifloziny a častá byla substituce hormonů štítné žlázy (15 % a 17 %), překvapil nás výskyt chronické imunosupresivní léčby (5 %). Z komorbidit dominovala hyperlipidemie, hypertenze a obezita (35–60 %), překvapivý je relativně vysoký výskyt alergie, tyreopatie a neoplazie (29 %, 19 % a 17 %). S naším zjištěním, bylo-li předmětem zájmu, jsou recentní publikace relativně ve shodě.^{14,15} Hemoragické, tromboembolické nebo ischemické příhody se vyskytovaly jen ve 3–13 % případů. Výskyt kardiostimulátoru a infekční endokarditidy představoval v našem souboru 2 %.^{1,6}

Relativním překvapením byl záchyt Wolffova–Parkinsonova–Whiteova (WPW) syndromu u jedinců s VSV na aortální chlopni. Pravidelně je uváděn výskyt WPW syndromu u Ebsteinovy anomálie a L-transpozice velkých cév. Symptomatickou komorovou tachykardií jsme detekovali u VSV mitrální chlopně v terénu těžké hypoplazie až ageneze zadního cípu.

Závěr

Role spádového kardiologa v péči o dospělé s VSV je významná a patrně bude v dalších letech narůstat. Zásadní úlohu spádových lékařů vidíme zejména v primozáchytu VSV u dospělých a dále v zajištění kontinuity dispenzární péče jedinců se známou VSV, kteří se z dispenzární péče kardiocenter vytratil. Klíčovou rolí bude bdělost praktických lékařů a specialistů, informovanost a compliance dospělých s VSV.

Prohlášení autorky o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Poděkování

Poděkování patří RNDr. Evě Čermákové za konzultaci statistiky.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorky o etických aspektech publikace a informovaný souhlas

Práce byla provedena dle etických standardů, vyjádření etické komise ani informovaný souhlas nebyly vzhledem k retrospektivní analýze potřeba.

Literatura

1. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Eur Heart J* 2021;42:563–645.
2. Tábořský M, Popelová J, Nečasová A, et al. Současný stav a budoucnost péče o nemocné s vrozenými srdečními vadami [The current state and future of care of patients with congenital heart defects]. *Vnitr Lek* 2015;61:466–469. Czech.
3. Marek D, Gebauer RA, Mates M, et al. Doporučení ESC pro léčbu vrozených srdečních vad v dospělosti, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2021;63:163–195.
4. Hazuková R, Čermáková E, Pleskot M. Frequency of emergencies in adults due to unrecognized coarctation of the aorta. *Anatol J Cardiol* 2016;16:74.
5. Gaur A, Carr F, Warriner D. Cardiogeriatrics: the current state of the art. *Heart* 2024;110:933–939.
6. Línková H, Marek D, Mates M, et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro léčbu endokarditidy 2023. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, Caselli S, Doenst T, Ederhy S, Erba PA, Foldager D, Fosbøl EL, Kovac J, Mestres CA, Miller OI, Miro JM, Pazdernik M, Pizzi MN, Quintana E, Rasmussen TB, Ristić AD, Rodés-Cabau J, Sionis A, Zühlke LJ, Borger MA; ESC

- Scientific Document Group. Překlad zkráceného dokumentu vypracovaný Pracovní skupinou pro chlopenní a vrozené srdeční vady České kardiologické společnosti, Českou společností kardiiovaskulární chirurgie ČLS JEP a Společností infekčního lékařství ČLS JEP. *Cor Vasa* 2024;66:112–168.
7. Kadlečková A, Ioniță OR, Weichet J, et al. Hypoplazie zadního mitrálního cípu – myslíme na ni? *Cor Vasa* 2021;63:502–505.
 8. Polcarová Š, Myjavec A, Brtko M, et al. Mitrální chlopeň se dvěma ústími. *Cor Vasa* 2022;64:546–548.
 9. Málek F, Linhart A, Pudil R, et al. Výsledky dotazníkového šetření „Diagnostika a léčba pacientů se srdečním selháním v klinické praxi“. *Vnitř Lek* 2024;70:28–34.
 10. Brida M, De Rosa S, Legendre A, et al. Acquired cardiovascular disease in adults with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2023;44:4533–4548.
 11. Nitta M, Ochiai R, Nakano S, et al. Characteristics of patients with adult congenital heart disease treated by non-specialized doctors: The potential loss of follow-up. *J Cardiol* 2021;77:17–22.
 12. Ducas RA, Mao T, Beauchesne L, et al. Adult Congenital Heart Disease Care in Canada: Has Quality of Care Improved in the Last Decade? *Can J Cardiol* 2024;40:138–147.
 13. Zengin E, Sinning C, Blaum C, et al. Heart failure in adults with congenital heart disease: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11:529–537.
 14. Cohen S, Gurvitz MZ, Beauséjour-Ladouceur V, et al. Cancer Risk in Congenital Heart Disease-What Is the Evidence? *Can J Cardiol* 2019;35:1750–1761.
 15. Lerner RK, Gruber N, Pollak U, et al. Congenital Heart Disease and Thyroid Dysfunction: Combination, Association, and Implication. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2019;10:604–615.

Extremity Ischemia after Peripheral Vascular Intervention in Newborns with Congenital Heart Disease: Our Single Center Experience

Kenan Abdurrahman Kara, Ergin Arslanoğlu, Fatih Yiğit, Eylem Tunçer, Nihat Çine, Hakan Ceyran

Pediatric Cardiovascular Surgery Department, Kartal Kosuyolu High Education and Training Hospital, Kartal, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 26. 1. 2024

Accepted: 9. 9. 2024

Available online: 7. 10. 2024

Klíčová slova:

Akutní končetinová ischemie

Arteriální přístup u dětí

Iatrogení poranění tepny

SOUHRN

Kontext: Akutní končetinová ischemie (acute limb ischemia, ALI) je v dětské populaci vzácné, avšak závažné postižení s významnou celoživotní morbiditou nebo mortalitou. Zpravidla se jedná o posttraumatický stav nebo je příčina iatrogení.

Výsledky: V této studii bylo retrospektivně vyšetřeno 127 novorozenců s invazivním monitorováním hodnot arteriální krve na naší jednotce intenzivní péče v letech 2019–2021. Monitorování se provádělo na horních končetinách u 83 pacientů a na dolních končetinách u 44 pacientů. Akutní končetinová ischemie byla zjištěna u tří (6 %) pacientů s monitorováním dolní končetiny a u osmi (9 %) s monitorováním horní končetiny. Primárně se u pacientů provádělo zahřívání končetiny, infuze heparinu (10 µ/kg/h) i infuze perlinganitu (glycerol-trinitrátu) (0,5 µg/kg/h). Pokud to stav pacienta dovolil, neaplikovaly se vazokonstriktory (adrenalin, noradrenalin atd.). Všichni pacienti reagovali na farmakoterapii a konzervativní léčbu, takže ani v jednom případě nebylo nutno volit chirurgické řešení. U žádného pacienta ani nebylo nutno provést amputaci, protože se krevní oběh v končetinách postupně obnovil.

Závěry: Časná a správně zvolená a provedená intervence může významně snížit mortalitu a morbiditu ALI, která se ve skupině novorozenců vyskytuje vzácně. Stále se ještě vyvíjejí různé strategie léčby a množství zkušeností je omezené. I když se zdá, že chirurgické řešení je častější u dospělých pacientů, pozitivních výsledků u akutní končetinové ischemie – vzhledem k technické obtížnosti chirurgického výkonu a odlišné základní patofyziologii dětské populace – lze dosáhnout i u novorozenců důsledným sledováním jejich klinického stavu a farmakologicky.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: Acute limb ischemia (ALI) is a rare but serious condition that can cause significant lifetime morbidity or mortality in the pediatric population. It is usually post-traumatic or iatrogenic.

Results: In the study, 127 newborns who were followed up with arterial monitoring in our intensive care unit between 2019–2021 were screened retrospectively. Invasive arterial monitoring was performed on the upper extremities in 83 patients and the lower extremities in 44 patients. Acute extremity ischemia was observed in three (6%) patients who underwent lower extremity monitoring and eight (9%) patients with upper extremity ischemia. Primarily, extremity warming, heparin infusion (10 µ/kg/h), perliganit (Glycerol Trinitrate) infusion (0.5 µg/kg/h) were applied to the patients. Vasoconstrictor agents (adrenaline, noradrenaline etc.) have been avoided in patients whenever possible. All of the patients responded to medical and conservative treatment, and no surgical treatment was applied. Amputation was not applied to any of the patients, and their limb circulations were gradually restored.

Conclusions: Early and correct intervention can significantly reduce mortality and morbidity in ALI, which is rare in the newborn group. Management strategies are still evolving and experience is limited. Although the surgical approach seems to be more prominent in adult patients, positive results can be obtained in newborn acute limb ischemia with close clinical follow-up and medical approach due to technical difficulties and different underlying pathophysiology in the pediatric population.

Keywords:

Acute limb ischemia

Iatrogenic arterial trauma

Pediatric arterial access

Address: Ergin Arslanoğlu, MD, Pediatric Cardiovascular Surgery Department, Kartal Kosuyolu High Education and Training Hospital, Cevizli, 2, Denizler Caddesi, Cevizli Kavşağı, 34865 Kartal, Istanbul, Turkey, e-mail: erginarslanoglu@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.067

Background

Acute limb ischemia (ALI) is a rare but serious condition that can cause significant lifetime morbidity or mortality in the pediatric population. It is usually post-traumatic or iatrogenic. Because of the rarity of ALI in pediatric patients, physicians and surgeons caring for these patients are often guided by consensus guidelines that mostly extrapolate from the adult literature rather than well-designed prospective studies in the pediatric population.¹

Clinical manifestations of ALI include pale or cold extremities, weak or absent pulse, and decreased or undetectable blood pressure.² Arterial catheters inserted for hemodynamic monitoring in the intensive care unit are one of the most common causes of iatrogenic limb ischemia in newborns with congenital heart disease. There is a 2% risk of arterial injury after femoral arterial catheterization.³

Little is known about the optimal management algorithm for limb salvage and morbidity prevention in patients with pediatric ALI. Given the historically poor outcomes of early surgical revascularization, anticoagulant therapy or observation may be the most appropriate first line of treatment.⁴ In our study, we would like to share our experience with the literature in extremity ischemia after peripheral vascular intervention in newborns with congenital heart disease in our clinic.

Methods

In the study, 127 newborns who underwent arterial monitoring in our intensive care unit between 2019–2021 were retrospectively screened. The neonatal period includes the first 28 days of each baby's birth, regardless of the gestational week.

Invasive arterial monitoring was performed on the upper extremities in 83 patients and the lower extremities in 44 patients. Acute extremity ischemia was observed in 3 (6%) patients who underwent lower extremity monitoring and in 8 (9%) patients with upper extremity ischemia (Fig. 1).

When diagnosing the patients, a hand-held Doppler Huntleigh Diagnostic Doppler (Model No. SD2, manufactured by Huntleigh Healthcare, Cardiff UK, 2010) with 8 MHz probe was used primarily for detailed physical examination, distal pulse control, and to determine and follow the course of the arteries. The diagnosis was confirmed by the bedside Doppler USG for the suspected patients by the radiologist.

Extremity warming, heparin infusion (10 µg/kg/h), perliganide infusion (0.5 µg/kg/h) were applied primarily to the patients, and vasoconstrictor agents (adrenaline, noradrenaline etc.) were tried to be avoided in patients where possible. All of the patients responded to medical and conservative treatment, and no surgical treatment was applied.

Our study is a retrospective, observational, single-center case series study. Permission was obtained from the hospital administration for the study. It was done retrospectively, in accordance with the Declaration of Helsinki, taking into account the ethical rules.

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis. While evaluating the study data, descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, ratio, minimum, maximum) were used.

Results

Ischemia was detected in 3 (6%) of 44 patients who underwent lower extremity monitoring (Fig. 1). The weight of patients who developed lower extremity ischemia ranged from 2.9 to 4 kg, with an average of 3.43 ± 0.55 kg. Their ages ranged from 6 to 15 days, with a mean of 10 ± 4.58 days. The length of stay in the intensive care unit of these patients ranged from 9 to 20 days, with an average of 14.66 ± 5.50 days. Out of the patients, 2 (66.6%) were male and 1 (33.4%) was female. Norwood stage 1, arterial switch and coarctation operations were performed on the patients. One of the patients (33.4%) died due to low cardiac output after Norwood stage 1.

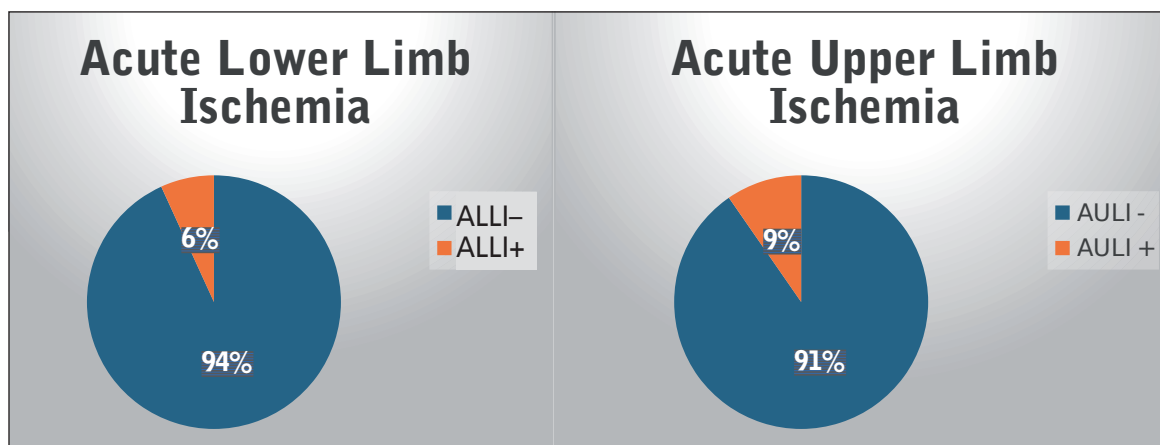


Fig. 1 – Figure showing the rate of development of limb ischemia after lower and upper extremity arterial monitoring.



Fig. 2 – Image of a 9-day-old patient who developed lower extremity ischemia.



Fig. 3 – The view of the 28-day-old patient who developed upper extremity ischemia.

Upper extremity monitoring was performed in 83 of the patients and acute extremity ischemia was observed in 8 (9%) patients. The weight of patients who developed upper extremity ischemia ranged from 2.4 to 4.1 kg, with an average of 3.46 ± 0.61 kg. Their ages ranged from 7 to 28 days, with a mean of 16.75 ± 5.92 . The length of stay in the intensive care unit of these patients ranged from 8 to 48 days, with a mean of 19.87 ± 16.65 . Of the patients, 5 (62.5%) were male and 3 (37.5%) were female.

One of the patients underwent Norwood stage 1, two of them arterial switch, two of them modified Blalock-Taussig shunt, one of them aortico-pulmonary window repair, 1 of them pulmonary artery band ligation, 1 of them total abnormal pulmonary venous return anomaly (TAPVD) repair (Figs 2, 3).

Two patients (25%) died; the patient who underwent TAPVD due to renal problems and sepsis, and the patient who underwent shunt operation due to low cardiac output.

Amputation was not applied to any of the patients, and the circulation of the extremities was provided gradually.

Discussion

Newborns are at risk for in situ thrombosis and embolic events. There is a hypofibrinolytic neonatal state characterized by an immature coagulation mechanism with a deficiency of antithrombin III, protein C, and protein S, placing the neonate at risk for thrombotic disease until this balance is corrected. Polycythemia, which often accompanies the congenital patient group, increases the tendency to microthrombosis by creating hyperviscosity. The most common cause of peripheral ischemia in this group are iatrogenic traumas.^{5,6} When 127 newborns who underwent arterial monitoring in our clinic between 2019–2021 were examined, we found acute extremity ischemia in 11 patients.

Arterial catheters are frequently used for hemodynamic monitoring and blood gas analysis after congenital heart surgery. Ischemia may occur after catheterization and with both well-placed and misplaced catheters. The mechanism of this ischemia is due to vasospasm, thrombosis, or embolism from the distal aorta and its branches after catheterization. The first step in treatment should be removal of the responsible catheter.⁵ In our clinical practice, we always remove the arterial catheter in extremity ischemia that develops after arterial catheterization. We monitor patients who we think are hemodynamically unstable by making new arterial interventions from different regions.

If medical treatment fails, surgical thrombectomy or embolectomy can be considered to improve extremity perfusion and good results can be obtained.⁷ In our clinical practice, we did not have any patient who did not respond to medical treatment, and we did not have any patient who underwent amputation. However, one of the patients (33.4%) who developed lower extremity ischemia died due to low cardiac output after Norwood stage 1. One of the patients who developed upper extremity ischemia, who underwent TAPVD, died due to renal problems and sepsis. The other patient who underwent shunt operation died due to low cardiac output.

Ultrasound-guided arterial cannulation can reduce the risk of incorrect puncture and increase the success rate of cannulation. This technique may reduce the risk of bleeding from the puncture site, pseudoaneurysm, and arteriovenous fistula, which are among the common non-ischemic complications, but it probably does not reduce the risk of ischemic complications. Ischemic complications are closely related to the general and physiological condition of the patient.⁸ In our clinical practice, we use USG in both arterial and venous interventions of all our patients. We believe that blinded punctures may have serious consequences in this patient group.

In this patient group, supportive treatment begins with adequate intravenous hydration and appropriate antibiotics should be given to patients with suspected infection. Hyperbaric oxygen therapy can be tried to reduce tissue loss after recanalization.⁹ Our patient group

was receiving surgical prophylaxis and appropriate antibiotic therapy in the postoperative period. We did not have any patients who received hyperbaric oxygen therapy.

Fraken and colleagues argue that catheter size relative to vessel diameter makes a significant contribution to arterial spasm in infants. They found that femoral artery spasm was more likely to occur when the catheter diameter was 50% or more of the femoral artery diameter.¹⁰ We use catheters with as small diameter as possible in the neonatal patient group because we think that intimal flaps caused by punctures contribute to acute arterial occlusion.

Biopsy samples from arteries with catheter-associated thrombosis show thin fibrin-platelet fresh thrombi with intracellular neutral fat deposits in macrophage-like cells in early stages associated with sites of injury to the vascular endothelium. As the catheterization time increases, the thrombus begins to organize.¹¹ We tend to remove arterial catheters as soon as we are sure that the patient does not need them, because these catheters pose a risk for infection as well as embolism.

Topical nitroglycerin therapy has been used with some success in a case series for the treatment of acute limb ischemia. It has been suggested that it may be beneficial in acute vasospasm after arterial catheterization.¹² We do not use topical nitroglycerin in our clinical practice, but we use low-dose glyceryl trinitrate (perlinganit), warming and vasoconstrictor drug dose reduction for peripheral vasodilation.

Interventional radiological management of acute limb ischemia can be difficult, but systemic heparinization with or without thrombolysis may be beneficial in selected patients. When using tPA, doses of 0.1–0.5 mg/kg/h have been described, with no clear benefit from using higher doses as previously described. It is not recommended in the patient group undergoing cardiovascular surgery because the risk of bleeding due to thrombolysis is unacceptably high.¹³ In our clinical practice, we do not apply thrombolysis due to the high risk of bleeding in the postoperative period. We start heparin perfusion (10 µg/kg/h), monitor the heparin infusion with activated clotting time (ACT) and Aptt, and adjust the heparin dose according to ACT and Aptt.

Boyd et al. said that Milrinone, a PDE3 inhibitor, plays a role in improving ischemia-reperfusion injury in many organs, including kidney and liver, in animal studies. They also focused on the fact that its inhibitory effect on platelet aggregation and its anti-inflammatory properties may have additional benefits to PDE inhibition in reducing thrombus formation. However, there is no current evidence to support a beneficial effect of milrinone in attenuating ischemia-reperfusion injury in an extremity through a c-AMP-mediated mechanism.¹⁴ In our routine practice, we use it very frequently because of its pulmonary and systemic arterial vasodilator effects. However, we are skeptical of its effects on limb ischemia and instead follow the literature.

In these patients, patients should undergo serial examinations to assess changes in limb perfusion and repeat Doppler USG within three to four weeks. It has been recommended to stop anticoagulation if adequate perfu-

sion is achieved in the limb with examination and USG.¹⁵ We evaluated the arterial patency of the patients in our patient group with Doppler USG before discharge. We adjusted the anticoagulation and other drugs of patients with adequate perfusion and no thrombus detected on USG according to their existing cardiac pathologies.

Surgical repair of arterial injuries in neonatal patients is difficult due to their small vascular size and frequent spasms. Currently, surgical treatment options for ALI include: thromboembolectomy using a balloon catheter, bypass surgery, thromboendarterectomy, patch plasty, and intraoperative thrombolysis.¹⁶ In our last three years of experience, we did not have to apply any of these surgical methods.

It has been concluded that management by a multidisciplinary team including vascular surgeons, haematologists, medical imaging, and pediatric intensive care physicians and conservative treatment with anticoagulation is necessary to achieve a successful outcome in pediatric patients presenting with ALI.^{1,17} In our clinical practice, we make decisions with our team of pediatric intensive care physician, pediatricians, anesthesiologists, and pediatric cardiovascular surgeons. We believe that leaving responsibility and management to one person will slow down this complex process and reduce its success.

Wang et al. argued that non-operative management of infants with ALI with anticoagulation or, in certain cases, observation alone, is safe and effective. They recommended non-surgical management as the first-line treatment for their babies with ALI.⁴ In our clinical practice, we argue that medical treatment has positive results in this patient group and that surgical treatment should be reserved as the last option. In the literature, compartment syndrome and shortening of the limbs are listed among the complications and potential risks of medical follow-up. However, Wang et al. argued that this is similar with risks secondary to surgery.⁴

Limitations

Our study is a single-center retrospective study, and studies with appropriate and large designs evaluating possible strategies for the management of these conditions are required.

Conclusions

Early and correct intervention in ALI, which is rare in the newborn group, can significantly reduce mortality and morbidity in this patient group. Management strategies are still evolving and limited experience is available. Although the surgical approach seems to be more prominent in adult patients, positive results can be obtained in newborn acute limb ischemia with close clinical follow-up and medical approach due to technical difficulties and different underlying pathophysiology in the pediatric population.

Conflict of interest

None.

Funding

No funding was obtained for this study.

Ethical statement and consent to participate

The study protocol was approved by the hospital management. The study is retrospective, and consent to participate was waived by the IRB. The committee's reference number is not applicable. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Consent for publication

Specific research consent was not obtained and waived. Before surgery, written informed consent to publish this information was obtained from study participants next of kin and/or parent/legal guardian.

Contributions

Study design by EA, KAK; data collection by EA and NÇ; writing by EA, FY, and KAK; supervising by HC, NÇ, and ET; final approval by all authors. All authors have read and approved the manuscript.

References

1. Kayssi A, Shaikh F, Roche-Nagle G, et al. Management of acute limb ischemia in the pediatric population. *J Vasc Surg* 2014;60:106–110.
2. Cerbu S, Bîrsășteanu F, Heredea ER, et al. Acute limb ischemia in neonates: etiology and morphological findings – short literature review. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59:1041–1044.
3. Andraska EA, Jackson T, Chen H, et al. Natural history of iatrogenic pediatric femoral artery injury. *Ann Vasc Surg* 2017;42:205213.
4. Wang SK, Lemmon GW, Drucker NA, et al. Results of nonoperative management of acute limb ischemia in infants. *J Vasc Surg* 2018;67:1480–1483.
5. Arshad A, McCarthy MJ. Management of limb ischaemia in the neonate and infant. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:61–65.
6. Armstrong AP, Page RE. Intrauterine vascular deficiency of the upper limb. *J Hand Surg Br* 1997;22:607–611.
7. Orfaniotis G, Watson SB. Surgical management of neonatal limb ischaemia: a technique for open thrombectomy and the novel use of Integra. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:1142–1144.
8. Iwashima S, Ishikawa T, Ohzeki T. Ultrasound-guided versus landmark-guided femoral vein access in pediatric cardiac catheterisation. *Paediatr Cardiol* 2008;29:339–342.
9. Wiebers J, Purdy I, Lieber M, Milisavljevic V. Hyperbaric oxygen in treatment of neonatal arterial thromboembolism of lower extremities. *J Perinatol* 2006;26:777–779.
10. Franken EA Jr, Girod D, Sequeira FW, et al. Femoral artery spasm in children: catheter size is the principal cause. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138:295–298.
11. Tyson JE, deSa DJ, Moore S. Thromboatheromatous complications of umbilical arterial catheterization in the newborn period. Clinicopathological study. *Arch Dis Child* 1976;51:744–754.
12. Vasquez P, Burd A, Mehta R, et al. Resolution of peripheral artery catheter-induced ischemic injury following prolonged treatment with topical nitroglycerin ointment in a newborn: a case report. *J Perinatol* 2003;23:348–350.
13. Rizzi M, Goldenberg N, Bonduel M, et al. Catheter-Related Arterial Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review. *Thromb Haemost* 2018;118:1058–1066.
14. Boyd S, Shah V, Belik J. A novel role for milrinone in neonatal acute limb ischaemia: successful conservative treatment of thrombotic arterial occlusion without thrombolysis. *BMJ Case Rep* 2019;12:e232440.
15. Lim S, Javorski MJ, Halandras PM, et al. Epidemiology, treatment, and outcomes of acute limb ischemia in the pediatric population. *J Vasc Surg* 2018;68:182–188. Erratum in: *J Vasc Surg* 2019;69:1329.
16. Obara H, Matsubara K, Kitagawa Y. Acute Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis* 2018;11:443–448.
17. Silverberg D, Hater H, Ismail O, et al. Acute Limb Ischemia in Pediatric Intensive Care Units. *Ann Vasc Surg* 2023;92:65–70.

The Correlation of Level of Surgical Risk with High Sensitivity Cardiac Troponin in Non-Cardiac Surgical Patients

Desak Ketut Sekar Cempaka Putri^{a,b}, Mochamad Yusuf Alsagaff^a,
Budi Susetyo Pikir^a, Muhamad Robiul Fuadi^c

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

^b Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Airlangga University – Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

^c Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Airlangga University – Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 1. 2. 2024

Accepted: 30. 6. 2024

Available online: 7. 10. 2024

Klíčová slova:

Komplikace

MINS

Míra operačního rizika

Troponin

SOUHRN

Kontext: Poškození myokardu po nekardiálním chirurgickém výkonu (myocardial injury after non-cardiac surgery, MINS) představuje závažný problém přímo související s mortalitou do 30 dnů po výkonu. V diagnostice poškození myokardu se přednostně používají hodnoty vysoce senzitivního srdečního troponinu (high-sensitivity cardiac troponin, hs troponin), protože se v současnosti jedná o nejcitlivější a nejspecifičtější srdeční biomarker vhodný pro zjišťování MINS. Cílem této studie je analyzovat vztah mezi změnami v hodnotách hs troponinu a riziky spojenými s chirurgickým výkonem u pacientů podstupujících nekardiální chirurgické výkony, které by ukazovaly na poškození myokardu.

Metoda: Naše studie je analytickou observační průřezovou studií, do níž byli zařazováni všichni pacienti podstupující nekardiální chirurgický výkon ve fakultní nemocnici Airlangga University Hospital. Krevní vzorky byly odebírány metodou náhodného vzorku (consecutive sampling) a hodnoty hs troponinu se stanovovaly před operací a 24 hodin po ní. Míra operačního rizika se hodnotila pomocí kritérií doporučených postupů ESAIC-ESC 2022. Statistická analýza se prováděla s použitím Spearmanova korelačního koeficientu.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 75 pacientů, 39 mužů a 36 žen, ve věku s mediánem 54 let. Výsledky prokázaly statisticky významnou korelaci mezi hodnotami hs troponinu a mírou operačního rizika, a to jak předoperačními hodnotami, tak i pooperačními a jejich změnami. Medián hodnoty (mezikvartilové rozpětí) hs troponinu při nízkém operačním riziku před operací vs. po operaci činil 1,2 ng/l (0,0), resp. 1,2 ng/l (0,0), s mediánem rozdílu 0,0 ng/l (0,0); $p < 0,001$. Medián hodnoty hs troponinu při středně vysokém operačním riziku před operací vs. po operaci byl 1,2 ng/l (0,0) vs. 1,2 ng/l (0,0), s mediánem rozdílu 0,0 ng/l (1,6); $p < 0,001$. Medián hodnoty hs troponinu při vysokém operačním riziku před operací vs. po operaci byl 1,7 ng/l (18,8) vs. 11,9 ng/l (27,6); medián rozdílu činil 5,3 ng/l (11,4); $p < 0,001$.

Závěr: Byla nalezena statisticky významná korelace mezi změnami hodnot hs troponinu a mírou operačního rizika a přítomností komplikací.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Background: Myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) is an important issue, directly related to the mortality rate within 30 days after surgery. High sensitivity cardiac troponin (HS troponin) is the preferred biomarker for diagnosing myocardial damage because it is the most sensitive and specific heart biomarker currently available, making it suitable for detecting MINS. The aim of this study is to analyse the relationship between changes in HS troponin levels and surgery-related risks in non-cardiac surgery patients as a marker of myocardial injury.

Method: This study is an analytical observational cross sectional study that included all patients who underwent non-cardiac surgery in the Airlangga University Hospital. Samples were taken using the consecutive sampling method. HS troponin values were measured before surgery and 24 hours after surgery. The level of surgical risk was assessed based on the criteria from ESAIC-ESC 2022. Statistical analysis used Spearman's correlation.

Address: Desak Ketut Sekar Cempaka Putri, MD, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Airlangga University – Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia e-mail: desak.fkua@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.052

Keywords:

Complications

Level of surgical risk

MINS

Troponin

Results: This study consisted of 75 samples, 39 men and 36 women, with a median age of 54 years. The results showed that there was a significant positive correlation between HS troponin levels and the level of surgical risk both from preoperative, postoperative values and changes in HS troponin levels. Median value (interquartile range) HS troponin with low risk level preoperatively vs. postoperatively 1.2 ng/L (0.0) vs. 1.2 ng/L (0.0), median difference 0.0 ng/L (0.0), $p < 0.001$. Median HS troponin value with moderate risk level preoperatively vs. postoperatively 1.2 ng/L (0.0) vs. 1.2 ng/L (0.0), median difference 0.0 ng/L (1.6), $p < 0.001$. Median HS troponin value with high risk level preoperatively vs. postoperatively 1.7 ng/L (18.8) vs. 11.9 ng/L (27.6), median difference 5.3 ng/L (11.4), $p < 0.001$.

Conclusion: There is a significant correlation between changes in HS troponin levels and the level of surgical risk and the presence of complications.

Introduction

Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) is defined as the presence of at least one postoperative cardiac troponin (cTn) concentration that exceeds the upper reference limit at the 99th percentile of the cTn assay, resulting from a suspected ischemic mechanism (such as supply-demand mismatch or atherothrombosis) without any clear non-ischemic cause. Myocardial injury after noncardiac surgery is a common occurrence.¹

In the VISION study (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation) of 21,842 inpatients aged ≥ 40 years undergoing non-cardiac surgery with systematic hsTnT measurements, 18% experienced MINS.² High-sensitivity cardiac troponin (HS-cTn) has been introduced into routine clinical practice to detect myocardial injury. The upper reference limit at the 99th percentile threshold is the diagnostic cutoff for myocardial injury. HS-cTn measurement has improved the accuracy and speed of diagnosing MINS.^{3,4} While most MINS occur during surgery or in the immediate postoperative period, where the patient is still under anesthesia and/or high doses of analgesics, approximately 90% of patients with MINS do not report typical symptoms and are therefore missed in routine clinical examination. This is a major concern, as the risk of death associated with MINS is also high in asymptomatic patients. Additionally, the risk of death from MINS is also high in patients without typical ECG and/or imaging evidence of myocardial ischemia. Overall, 30-day mortality in patients experiencing MINS is $\sim 10\%$.⁵⁻⁷

The risk factors for MINS are associated with the type of surgery performed. According to the 2022 ESC Guidelines on Cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery, the surgical risk estimation is categorized based on the type and duration of surgery, as well as the urgency of the procedure or intervention. The type of anesthesia and anesthetic agents can also affect the risk of complications in patients with moderate to high cardiac risk undergoing noncardiac surgery. The guidelines recommend the use of cTn in patients at high risk in two situations: first, for preoperative risk stratification, and second, for detecting perioperative cardiac injury using an active monitoring strategy involving serial cTn measurements, starting before the surgery and continuing on postoperative days 1 and 2. The aim of this study is to analyze the relationship between delta hs-cTn and the level of surgery-related risk in non-cardiac surgical patients.

Material and methods

Design and population

This study is an analytical observational study with a cross-sectional design conducted in the inpatient ward of Airlangga University Hospital in Surabaya during the period of December 2023 to January 2024. The population in this study consists of patients who will undergo non-cardiac surgical procedures at Airlangga University Hospital and are willing to participate in the study by signing an informed consent form. Blood samples will be taken to assess the levels of high-sensitivity troponin before surgery and 24 hours after surgery.

The subjects used in this study are non-cardiac surgical patients selected through non-probability sampling, specifically consecutive sampling. The total sample size is 75 patients who meet the inclusion criteria. The inclusion criteria include all non-cardiac surgical patients aged over 40 who have been treated for at least 24 hours after the non-cardiac surgical procedure at the hospital. The exclusion criteria include patients with unstable cardiac conditions and patients with comorbidities that could cause non-ischemic cardiac complications such as sepsis, kidney failure, fluid overload, heart valve disease, and pulmonary embolism.

The data obtained in this study are secondary data collected from medical records, biochemical data, and echocardiography examinations of non-cardiac surgical patients to obtain data on gender, age, surgical risk level, high-sensitivity troponin biomarker, comorbidities, body mass index, and blood pressure. The high-sensitivity troponin variable is a numerical variable, while the surgical risk level variable categorized as low, moderate, and high is a nominal variable.

Statistical analysis

The research data were processed using SPSS version 26.0. The data obtained were analyzed through univariate and bivariate analyses. Descriptive analyses were performed for demographic data and clinical characteristics, presented as frequencies and percentages. Numerical data are displayed in mean/median form according to the results of the data normality test. Analysis of the relationship between surgery-related risks in non-cardiac surgical patients and delta hs-cTn was carried out using: Spearman's correlation (r_s). Meaning is determined based on p -value < 0.05 .

Results

Baseline characteristic

Demographic data for the research sample are listed in **Table 1**. The total sample included in the study were 75 patients with a median age of 54 years and predominantly male. The most common comorbidity found is hypertension. ECG examination of patients found that almost all patients did not have heart rhythm disorders. The ejection fraction of the sample has a median value above the limit for reducing the ejection fraction value. In this study, the complication rate was 27.0%. Findings referred to as complications in this study included hypotension and bradycardia.

Data on the level of surgery and the level of surgical risk are listed in **Table 1**. Only a small percentage of patients require surgery urgently. There were 30 patients included in operations with a low level of risk, 28 patients included in operations with a medium risk level, and 17 patients included in operations with a high level of risk.

The types and amounts of anesthetic drugs are listed in **Table 1**. In this study it was found that the majority of patients received general anesthesia and only a small portion received spinal anesthesia (subarachnoid spinal block). This study also showed that the majority of patients required two anesthetic drugs during the surgical procedure.

HS troponin data for the entire sample are listed in **Table 1**. In this study, preoperative and postoperative HS troponin levels had the same median value, namely 1.20 ng/mL with changes in HS troponin levels having a median value of 0 ng/mL. This is due to the limitations of the troponin level calculator which is only able to detect troponin levels as low as 1.20 ng/mL so that all patients with troponin levels below this value only show low troponin levels or <1.20 ng/mL. In this study, all patients with low troponin levels were stated to have troponin levels of 1.20 ng/mL.

The correlation between the level of surgical risk and changes in HS troponin levels

The correlation between the level of surgical risk and HS troponin levels is listed in **Table 2**. This study shows that there is a significant positive correlation between HS troponin levels and the level of surgical risk both from preoperative, postoperative values, and changes in HS troponin levels. These findings indicate that the higher the level of surgical risk, the higher the HS troponin levels and the number of changes.

The correlation between type of anesthesia and changes in HS troponin levels

The correlation between the type of anesthesia and HS troponin levels is listed in **Table 3**. This study shows that there was no significant relationship found between HS troponin levels both preoperatively, postoperatively, and changes depending on the type of anesthesia used.

The correlation between changes in HS troponin levels and the incidence of complications

The correlation between the incidence of complications and HS troponin levels is listed in **Table 4**. This study

Table 1 – Baseline clinical demographics, surgical variables, anesthesia variables, and HS troponin levels in the entire sample

Variable	Mark
Demographics clinical base	
Total sample	75
Age, median (RIK)	54.0 (18.25)
Gender, n (%)	
Woman	36 (48.0)
Man	39 (52.0)
BMI, mean $\pm$ SB	23.84 $\pm$ 3.71
Obesity, n (%)	8 (10.7)
Hypertension, n (%)	31 (41.3)
Diabetes mellitus	13 (17.3)
Smoker active	6 (8.0)
History of illness in family, n (%)	2 (2.7)
Findings, n (%)	
Sinus rhythm	72 (96.0)
Bundle-branch block / Bradycardia	3 (4.0)
Fraction ejection, median (RIK)	0.63 (0.03)
Patient with complications, n (%)	20 (27.0)
Variable operation	
Operation type, n (%)	
Elective	61 (81.3)
Urgent	14 (18.7)
Risk operations, n (%)	
Low	30 (40.0)
Currently	28 (37.3)
Tall	17 (22.7)
Variable anesthesia	
Type of anesthesia, n (%)	
Subarachnoid spinal block	19 (21.3)
General anesthesia	56 (74.7)
Amount drug anesthesia, n (%)	
One drug	20 (27.0)
Two drugs	43 (58.1)
Three drugs	12 (14.9)
HS troponin levels	
Preoperative HS troponin, median (RIK)	1.20 (0.0)
Postoperative HS troponin, median (RIK)	1.20 (1.25)
Change in HS troponin levels, median (RIK)	0.0 (1.18)

ECG – electrocardiogram; BMI – body mass index; RIK – range interquartile.

shows that patients with complications will have HS troponin values both preoperatively, postoperatively, and changes that are higher than patients without complications.

Table 2 – Correlation between surgical risk level and HS troponin value

Risk level operation	HS troponin levels								
	Preoperative			Postoperative			Change		
	Mark	r	p	Mark	r	p	Mark	r	p
Low	1.20 (0.0)	0.509	< 0.001*	1.20 (0.0)	0.648	< 0.001*	0.0 (0.0)	0.643	< 0.001*
Currently	1.20 (0.0)			1.20 (0.0)			0.0 (1.6)		
Tall	1.70 (18.8)			11.9 (27.6)			5.30 (11.4)		

The value is displayed in median (RIK); r = coefficient Spearman's correlation.

*P-value is significant (< 0.05).

Table 3 – Correlation between type of anesthesia and HS troponin values

Types of anesthesia	HS troponin levels					
	Preoperative		Postoperative		Change	
	Mark	p	Mark	p	Mark	p
SAB	1.20 (0.0)	0.572	1.20 (1.5)	0.771	0.0 (1.50)	0.804
GA	1.20 (0.0)		1.20 (2.1)		0	

The value is displayed in median (RIK); p is obtained from the Mann-Whitney test.

Table 4 – Correlation between postoperative complications and HS troponin values

Complications	HS troponin levels					
	Preoperative		Postoperative		Change	
	Mark	p	Mark	p	Mark	p
No	1.20 (0.0)	0.001*	1.20 (0.0)	0.002*	0.0 (0.0)	0.005*
Yes	1.20 (15.5)		1.70 (19.5)		0.5 (9.0)	

The value is displayed in median (RIK); p is obtained from the Mann-Whitney test.

*P-value is significant (< 0.05).

Discussion

HS troponin as a marker of myocardial injury

This research studied the relationship between changes in high sensitivity (HS) troponin levels and types of surgical risk in patients undergoing non-cardiac surgery. The results of this study showed that there was a positive correlation between increased changes in HS troponin and increased risk of surgery. Apart from that, this study also shows a significant relationship between changes in HS troponin levels and the incidence of complications in the form of postoperative hypotension and bradycardia. Changes in HS troponin levels may be associated with the occurrence of non-cardiac postoperative myocardial injury.^{8,9} Elevated HS troponin levels have been widely used as a laboratory test to indicate myocardial damage because this compound is released from the cytoplasm of myocardial cells immediately after hypoxia occurs in the tissue.¹⁰ The upper reference limit of the 99th percentile is the threshold for the diagnosis of myocardial injury. The 99th percentile upper reference limit is sex specific, with women typically having a lower 99th percentile than men.⁴ A retrospective cohort study reported by Orji et al.

showed that an increase in HS troponin according to the definition above the 99th percentile had a high sensitivity of 92.8% and a high negative predictive value (NPV) of 97.8%.¹¹

Cardiac troponin surveillance in non-cardiac surgical processes consists of two steps: The first step involves preoperative hs-cTn measurement, accompanied by preoperative risk stratification, benefiting patients at high cardiovascular risk. The goal of the first step is to identify patients at a high risk of acute postoperative myocardial injury, major adverse cardiovascular events, and death. The addition of biomarkers such as N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and hscTns may improve preoperative risk stratification.¹² Preoperative cTn concentration is not only a reference point for assessing perioperative changes, but also has predictive value for the prediction of fatal or non-fatal cardiac complications of non-cardiac surgery.^{13,14}

HS troponin and a level of surgical risk

This study confirms that the condition of the myocardium will tend to worsen with an increasing risk of non-cardiac surgery. It should be noted that in this study a positive

correlation was also found between preoperative HS troponin levels and the level of surgical risk. In this study, the surgical risk level was determined based on the risk of cardiovascular death, myocardial infarction and stroke from each surgical procedure based on guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) and the European Society of Cardiology (ESC) in 2022. Risk level in this guide, it is determined to be divided into two, namely patient-related risks and surgery-related risks. The risk associated with the patient is related to the patient's age, cardiac comorbidities, and frailty conditions. The risks associated with surgery are related to the duration, type, and amount of anesthesia required, and the location of the organ being operated on.^{9,15} This study showed that patients with surgical risk levels had higher preoperative HS troponin levels than patients with low risk levels. Looking at the list of surgical procedures in each surgical risk category released by the 2022 ESAIC-ESC guidelines, higher HS troponin levels in high surgical risk patients may be caused by the patient's initial clinical condition which causes the indication for surgery. For example, HS troponin levels are known to increase in patients with ALL, especially high degrees, which are indicated for open surgery, which is a high-risk operation.¹⁶

Although preoperative HS troponin levels were higher in patients with a high surgical risk level, this study also showed a higher change in HS troponin levels along with increasing surgical risk.⁵ This research shows that apart from the worse condition of the myocardium in patients who require high-risk surgery, there is also greater myocardial damage after these patients undergo high-risk surgery. This finding can occur because operations that are classified as high risk are quite closely related to the heart and cardiovascular system. Some of the high-risk surgical procedures include major aortic and vascular surgery, open surgery for ALL, open surgery for pneumothorax, and lung or liver transplantation.¹⁶ Higher changes in HS troponin levels indicate greater myocardial damage, potentially causing myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). The relationship between MINS and the level of surgical risk was reported by several previous studies. Gonzales-Tallada et al. in their observational study reported the incidence of MINS in high-risk patients undergoing thoracic surgery, which is a high-risk operation. In this study, the incidence of MINS would increase in patients undergoing surgery related to lobectomy, pneumonectomy, and pericardial incision, three procedures that are often performed in high-risk operations.¹⁷ Apart from that, a study by Sunny also reported similar findings. In this study, it was found that the proportion of patients undergoing high-risk surgery was higher in patients who experienced MINS than in patients without MINS (89.9% vs. 28.2; $p = 0.02$).¹⁸

HS troponin and its relationship with the type of anesthesia and cardiac complications

This study also shows that there is a higher rate of cardiac complications in patients with higher HS troponin levels. The conditions determined as complications in this study were hypotension and bradycardia, two conditions associated with massive myocardial damage. The correla-

tion between myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) and hypotension was also reported by Salmasi et al. in 2017. In this study, MINS increased the risk of hypotension which was defined as a mean arterial pressure (MAP) value below 65 mmHg or a decrease in MAP above 20%.¹⁹

This study shows that there is no relationship between the type of anesthesia and the amount of anesthetic drug required and changes in HS troponin levels. This finding is in line with previous research by George et al. in 2018. In this study, there was no difference in the proportion of patients who received GA and SAB between patients who experienced MINS and those who did not.²⁰ Clinical trial research conducted by Buse et al. (2012) also found no difference in the incidence of MINS and major adverse cardiac events in patients undergoing GA with propofol when compared with Sovoflurane.²¹

Limitation

There are two important limitations that need to be considered in interpreting the results of this study. The first limitation is that although this study shows that myocardial tissue damage is greater in high-risk operations, this study has limitations because it does not examine the influence of the level of surgical risk on the incidence of myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). According to the MINS definition, a patient will be said to have suffered a cardiac injury if they experience an increase in HS troponin above 14 ng/mL compared to the preoperative HS troponin value.¹ Researchers decided not to analyze MINS incidents due to limited tools and time. In the data collection process, HS troponin levels were examined 24 hours after surgery which resulted in the finding of at least an increase in HS troponin levels >14 ng/mL. Data from this study showed that only two patients experienced an increase in HS troponin levels above this value so this number was not enough to produce statistically valid findings. However, it was still found that there was a significant positive correlation between the level of surgical risk and the increase in HS troponin levels. This research can be the basis for further research by looking at changes in HS troponin levels over a wider period of time or carried out serially. One time point that can be taken is three days after surgery. One cohort study showed that there was a 7-fold increase in the risk of major cardiac events and cardiovascular mortality within 30 days in patients with peak HS troponin levels ≥ 60 ng/L.²²

The second limitation in the study was that the sensitivity of the equipment used was not able to detect HS troponin levels below 1.2 ng/mL. This causes all patients with HS troponin levels below 1.2 ng/mL to only produce low output on the device. To overcome this, the researchers decided to assign all patients with low levels to have an HS troponin value of 1.2 ng/mL. As a result, the results found in this study may slightly underestimate the effect of changes in actual HS troponin levels because the lowest value obtained only reached 1.2 ng/mL. On the other hand, this condition causes the correlation of preoperative HS troponin with the level of surgical risk and cardiac complications to be slightly overestimated because

it increases the average HS troponin value in the entire sample.

Conclusion

This research shows that there is a significant positive correlation between changes in HS troponin levels and the level of surgical risk. This study shows that patients with a high level of surgical risk experienced a higher increase in HS troponin levels compared to patients who underwent surgery with a low and medium risk level.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest in the conduct and reporting of this study.

Funding

None to declare.

Ethical statement

This study was conducted with the approval of the Research Ethics Committee of Universitas Airlangga Hospital, under the protocol number UA-01-23237 under the name of Mochamad Yusuf Alsagaff as the Principle Investigator. Ethical considerations were meticulously adhered to, ensuring compliance with international standards for research involving human subjects.

Informed consent

All participants provided written informed consent prior to participating in the study, without identifiable data. The consent form documented the aims, nature, procedure, benefits and risks of the study. Anonymity and confidentiality were strictly maintained.

Author's contribution

DKSCP, MYA, and BSP conceptualized and designed the study framework and methodology. DKSCP, MYA, and BSP were responsible for the data collection, curation, and visualization. All authors (DKSCP, MYA, BSP, and MRF) contributed to the drafting and revising of the manuscript and approved the final version to be published. Each author agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

References

- Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, et al. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e287–e305.
- Devereaux PJ, Bickard BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017;317:1642–1651.
- Mair J. High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. *World J Cardiol* 2014;6:175.
- Sandoval Y, Apple FS, Mahler SA, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guidelines for the Evaluation and Diagnosis of Acute Chest Pain. *Circulation* 2022;146:569–581.
- Cruz-Navarro J, Kofke AW. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. *Evidence-Based Pract Anesthesiol* 2022;(3):549–557.
- Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without A history of cardiac disease): A prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1365–1372.
- Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: The STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74.
- Sazgary L, Puelacher C, Lurati Buse G, et al. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:550–558.
- Sheth T, Chan M, Butler C, et al. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: Prospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1907.
- McCarthy CP, Raber I, Chapman AR, et al. Myocardial Injury in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: A Practical Approach for Clinicians. *JAMA Cardiol* 2019;4:1034–1042.
- Orji C. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of High-Sensitivity Troponin T in a Secondary Care Setting: A Retrospective Cohort Study. *Cureus* 2023;15:1–8.
- Chew MS, Saugel B, Lurati-Buse G. Perioperative troponin surveillance in major noncardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth* 2023;130:21–28.
- Reckziegel D, Vachon-Presseau E, Petre B, et al. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav* 2019;176:139–148.
- Puelacher C, Gualandro DM, Glarner N, et al. Long-term outcomes of perioperative myocardial infarction / injury after non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2023;44:1690–1701.
- Esaic IC, Germany SS, Sillesen H, Tutarel O. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Card. *Eur Heart J* 2022;43:3826–3924.
- Koutouzis M, Sfyroeras G, Moulakakis KG, et al. Cardiac troponin I in patients with acute upper and lower limb ischemia. *Vasa – J Vasc Dis* 2008;37:327–332.
- González-Tallada A, Borrell-Vega J, Coronado C, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;34:426–432.
- Sunny JC, Kumar D, Kotekar N, Desai N. Incidence and predictors of perioperative myocardial infarction in patients undergoing non-cardiac surgery in a tertiary care hospital. *Indian Heart J* 2018;70:335–340.
- Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* 2017;126:47–65.
- George R, Menon VP, Edathadathil F, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery – Incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0402.
- Buse GALL, Schumacher P, Seeberger E, et al. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2012;126:2696–2704.
- Duceppe E, Borges FK, Tiboni M, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Thresholds to Identify Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Can J Cardiol* 2023;39:311–318.

Arterial hypertension and significant DNA damage – from cell lines to patients

Radka Hazuková^{a,b}

^a Department of Internal Medicine I – Cardiology, University Hospital Olomouc, Olomouc, Faculty of Medicine, Palacký University in Olomouc and University Hospital Olomouc, Olomouc, the Czech Republic

^b Department of Cardiology and Internal Medicine (Profi-Kardio, s.r.o.), Horice v Podkrkonosi, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 9. 8. 2024

Revised: 9. 9. 2024

Accepted: 30. 9. 2024

Available online: 2. 10. 2024

Klíčová slova:

Poškození DNA a zlomy

Doporučené postupy

Hypertenze

Mezery v důkazech

Oprava poškození DNA

Oxidační stres

PARP

Terapeutický cíl

Keywords:

DNA damage and breaks

DNA damage repair

Gaps in the evidence

Guidelines

Hypertension

Oxidative stress

PARP

Therapeutic target

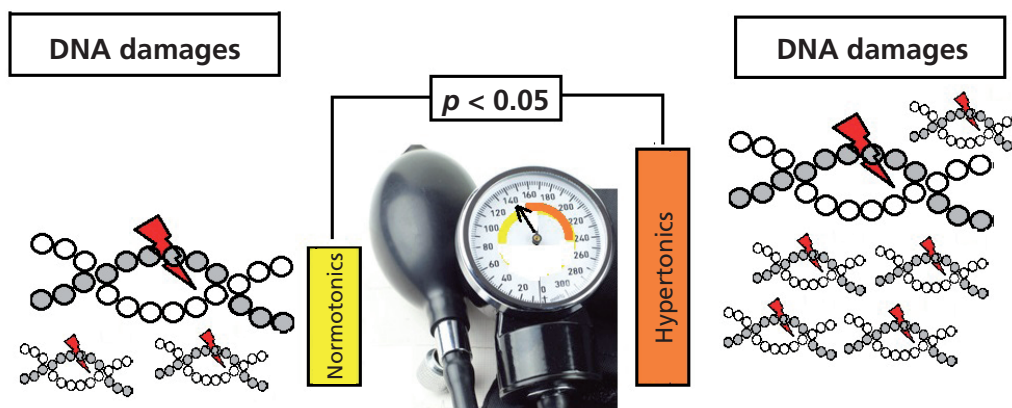
SOUHRN

Arteriální hypertenze (HT) je klíčový rizikový faktor a velmi rozšířené chronické onemocnění, které participuje na rozvoji řady kardiálních a nekardiálních chorob. Proto je HT jednou z důležitých příčin morbidity, invalidity a mortality. Etiologie HT je multifaktoriální. Oxidační stres se zdá být v etiologii HT a ostatních kardiovaskulárních onemocnění (KVO) hlavní hnací silou. Nově je v otázce oxidačního stresu a v genezi KVO diskutována role poškození DNA s výhledem na nové terapeutické cíle. Ve světle současných doporučených postupů s definovanou mezerou v důkazech je cílem tohoto sdělení předložit ucelenou formu studií, které se zabývají významným poškozením DNA u HT – od buněčných kultur k reálným pacientům.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Arterial hypertension (HT) is a key risk factor and a widespread chronic disease that contributes to the development of a number of cardiac and non-cardiac diseases. Therefore, HT is one of the important causes of morbidity, disability, and mortality. The aetiology of HT is multifactorial. Oxidative stress appears to be the main driver in the aetiology of HT and other cardiovascular diseases (CVD). The role of DNA damage is newly discussed in the context of oxidative stress and in the genesis of CVD with a view to new therapeutic targets. Regarding current guidelines with defined gaps in the evidence, the aim of this paper was to present a comprehensive form of studies on significant types of DNA damage in HT – from cell cultures to real patients.



Address: MUDr. Radka Hazuková, Ph.D., Department of Cardiology and Internal Medicine (Profi-Kardio, s.r.o.), Klicperova 6, 508 01 Horice v Podkrkonosi, the Czech Republic, e-mail: radka.hazukova@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.075

Introduction

Systemic hypertension (HT) is the most important modifiable cardiovascular (CV) risk factor.^{1,2} Simultaneously, HT represents a widespread chronic disease affecting 30% of adults.^{1,2} About 90% of HT patients have essential/primary HT, where the exact cause remains unknown.¹ HT mediates through metabolic, functional and structural changes cardiac and non-cardiac organ damages and further diseases based on atherosclerotic or non-atherosclerotic lesions.² Therefore, HT is one of the main causes of morbidity, disability and mortality.^{1,2} Early detection, targeted lifestyle modifications, and adherence to antihypertensive pharmacotherapy can prevent organ complications and repair damaged organs by reverse remodelling principles.^{1,2}

The aetiology of HT is multifactorial with complex interactions.^{1,2} Exogenous (smoking) and endogenous factors (dyslipidaemia, hyperglycaemia, genetic polymorphisms, epigenetic and posttranslational modifications of antioxidant substances) cause a deviation of the physiological homeostasis of redox reactions in the body with an increase in oxidants (reactive oxygen species [ROS],...).^{1,2} This imbalance between oxidants and antioxidants is known as oxidative stress.³ Oxidative stress with its complex consequences (profibrotic, pro-inflammatory, proliferative) seems to be the basic driving force in the aetiology of vasculopathy, hypertension, and other cardiovascular diseases (CVD). This vasculopathy is characterised with endothelial dysfunction, remodelling of the vascular wall (stiffness, hypertrophy, fibrosis, inflammation, greater intima media thickness, atherosclerosis) and geometric rearrangement of vascular networks.^{1,3} Thanks to research advantages on subcellular levels, the role of DNA damage is newly discussed in the context of oxidative stress and in the genesis of CVD.^{4–6} DNA damage repair (DDR) substances (e.g. poly-ADP ribose polymerase [PARP]) represent a promising therapeutic target in the innovation of causal pharmacotherapy of HT and other CVD.^{4–6}

In the light of the current guidelines, the aim of this paper was to try at least partially to reduce defined gaps in the evidence regarding the HT drivers.¹ Thus this paper provides a systematic schedule of existing results on significant forms of DNA damage in various models of HT (from cell lines to real human patients). The main attention was focused on strictly experimental laboratory conditions to eliminate potential confounders. The purpose was to confirm or refute relatively consistent results from human studies (the elevation of DNA damage in HT), where the interpretation may be altered by complexity of the real human organism with many potential confounders.⁷

Methods

The methods, including the electronic scientific databases, the study period, keywords, inclusion and exclusion criteria, study selection diagram, were described earlier.⁷ The novelty and the aim of this work is to summarise studies performed under strictly experimental laboratory

conditions (cell and animal models). The results are intended to support the data obtained by analogous research of human studies that were presented earlier.⁷ With the effort to present a comprehensive summary of studies from cell cultures to real human patients, we also present a very reduced list of relevant human studies with references to the previous source.⁷

The work is intended for clinicians. For this reason, and due to the absence of relevant data, correlation and meta-analysis have now been omitted from the methods. Only relevant, controlled, prospective studies conducted in accordance with ethical principles were included in the study. The study is based on the significant damage of nuclear (not mitochondrial) DNA. In the order from milder forms to the most severe forms of DNA damages, these are 1) oxidized DNA base (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine [8OHdG]), 2) single-strand breaks (SSBs), detectable by comet assay in alkaline conditions, 3) double strand breaks (DSBs), represented by phosphorylated histone gammaH2AX (γ H2AX).⁷

A number of studies and other parameters are marked using "N". Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (minimum; maximum). Statistically significant differences are defined by the *p*-value (*p* < 0.05).

Results

Studies

The total number of studies were found (N = 79526), the followings matched the inclusion and the exclusion criteria (N = 33): cell cultures (N = 3 studies) (Table 1),^{8–10} animal models (N = 15 studies) (Table 2),^{11–23} human studies (N = 15) (Table 3).⁷ Human studies have been analysed and presented in details previously, so they are listed here only in basic outlines with the appropriate references (Table 3).⁷

Probands

In the context of cell cultures, the number of cells represents the irrelevant information (Table 1). In the animal models, there were enrolled (N = 140), respectively (N = 86), HT individuals after subtracting possible duplicates (N = 54).^{13–15,17,19,22,23} The approximate mean and median age of animal HT individuals was 18.5 $\pm$ 15.2; 16 (6–72), respectively 22.3 $\pm$ 19.0; 16.5 (8–72) weeks after subtracting of possible duplicates. The number of animal normotensive controls was (N = 126), respectively (N = 74), after subtracting possible duplicates (N = 52)^{13–15,17,19,22,23} (Table 2). In human studies, there were (N = 843) HT adult patients, when subjects with "white coat hypertension" were subtracted (Table 3).⁷ The average age was of 57.8 $\pm$ 6.9 years. In human studies, there were (N=587) normotensive adult controls (Table 3).⁷

Elevated DNA damages in HT

In all of the enrolled studies, with the exception of 2 studies (Toljic M, 2017 and Kotani K, 2014)⁷ (Table 3), the higher level of DNA damage was demonstrated in HT subjects, when comparing with the normotensive controls (*p* < 0.05) (Tables 1–3).^{7–23}

Table 1 – Oxidative DNA damage – hypertonic cell models

Authors, year ^{Ref.}	Hypertonic cells (HT)	Healthy cell controls (C)	DNA damage type/method source, units	Comparison using DNA damage level, $p < 0.05$
			8OHdG/IF	
Schmid U, 2008 ⁸	Yes	Yes	Cells, DNA in tail (%)	C < HT
			SSBs/COMET ASSAY	
Schmid U, 2008 ⁸	Yes	Yes	Cells, DNA in tail (%)	C < HT
Queisser N, 2011 ⁹	Yes	Yes	Cells, DNA in tail (%)	C < HT
			DSBs/γH2AX/flow cytometry	
Schmid U, 2008 ⁸	Yes	Yes	Cells, fold	C < HT
Balhorn R, 2020 ¹⁰	Yes	Yes	Cells, normalized ratio	C < HT

8OHdG – 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine; γ H2AX – gammaH2AX, phosphorylated histone H2AX; DNA – deoxyribonucleic acid; DSBs – double strand breaks; HT – arterial hypertension; IF – immunofluorescence; Ref. – reference; SSBs – single strand breaks. Statistically significant when p -value < 0.05.

Table 2 – Oxidative DNA damage – hypertonic animals

Authors, year ^{Ref.}	Hypertonic (HT) <i>N</i> (age; weeks)	Healthy controls (C) <i>N</i> (matched)	DNA damage type/method source, units	Comparison using DNA damage level, $p < 0.05$
			8OHdG/ELISA	
Negishi H, 1999 ¹¹	15 (14–18)	9	Urine, ng.kg ⁻¹ per day	C < HT
Negishi H, 2000 ¹²	5 (14)	5	Urine, ng.mg ⁻¹ .creatinine ⁻¹	C < HT
Queisser N, 2013 ¹³	8 (8)	5	Kidney, positive cells (%)	C < HT
			8OHdG/MS	
Schupp N, 2011 ¹⁴	7 (8)	6	Kidney, LC-MS/MS, 106 dG	C < HT
Brand S, 2013 ¹⁵	6 (17)	7	Urine, ng.20h ⁻¹	C < HT
			SSBs/COMET ASSAY	
Schupp N, 2011 ¹⁴	7 (8)	6	Kidney, DNA in tail (%)	C < HT
Queisser N, 2013 ¹³	8 (13)	5	Kidney, mean tail DNA (%)	C < HT
Dias AT, 2014 ¹⁶	10 (14)	8	Kidney, DNA in tail (%), tail moment (A.U.)	C < HT
Zimnol A, 2017 ¹⁷	6 (19)	8	Kidney, DNA in tail (%)	C < HT
Saheera S, 2017 ¹⁸	3 (48–72)	3	Heart, tail moment	C < HT
Zimnol A, 2020 ¹⁹	6 (18–22)	5	Kidney, DNA in tail (%)	C < HT
Bruic M, 2021 ²⁰	8 (24)	8	Blood, liver, heart, kidney, A.U.	C < HT
			DSBs/γH2AX/FLOW CYTOMETRY	
Baban B, 2013 ^{20,21}	5 (NA)	4	Heart, positive cells	C < HT
			DSBs/γH2AX/IF/IHCH	
Schupp N, 2011 ¹⁴	7 (8)	6	Kidney, positive cells (%)	C < HT
Brand S, 2013 ¹⁵	6 (17)	8	Heart, kidney, positive cells	C < HT
Queisser N, 2013 ¹³	8 (13)	5	Kidney, positive cells (%)	C < HT
Brand S, 2014 ²²	6 (17)	7	Heart, kidney, positive nuclei.mm ⁻²	C < HT
Queisser N, 2014 ²³	8 (6–7)	8	Liver, positive nuclei (%)	C < HT
Zimnol A, 2017 ¹⁷	6 (19)	8	Kidney, positive cells	C < HT
Zimnol A, 2020 ¹⁹	5 (18–22)	5	Kidney, positive cells	C < HT

8OHdG – 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine; γ H2AX – gammaH2AX, phosphorylated histone H2AX; A.U. – arbitrary unit; DNA – deoxyribonucleic acid; DSBs – double strand breaks; ELISA – enzyme-linked immuno sorbent assay; HT – arterial hypertension; IF – immunofluorescence; IHCH – immunohistochemically; LC-MS/MS – liquid chromatography–mass spectrometry–mass spectrometry; Ly – lymphocytes; mean tail DNA – percentage of fluorescence intensity in the tail region; MS – mass spectrometry; PBC – peripheral blood cell; Ref. – reference; SSBs – single strand breaks. Statistically significant when p -value < 0.05.

Table 3 – Oxidative DNA damage – hypertonic humans⁷

Authors, year	Hypertonic (HT) <i>N</i> (age; years)	Healthy controls (C) <i>N</i> (matched)	DNA damage type/method <i>source, units</i>	Comparison using DNA damage level, <i>p</i> < 0.05
			8OHdG/ELISA	
Lee J, 2005	38 (54.0 ± 12.0)	22	Plasma, ng.ml ⁻¹	C < HT
Toljic M, 2017	21 (32.0; 23.0–38.0)	28	Plasma, nM	C = HT
Zhao Y, 2020	63 (72.1 ± 7.9)	84	Serum, ng.ml ⁻¹	C < HT
Negishi H, 2000	38 (52.0 ± 0.5)	22	Urine, ng.mg ⁻¹ creatinine ⁻¹	C < HT
Negishi H, 2001	8 (52.0 ± 0.7)	22	Urine, ng.mg ⁻¹ creatinine ⁻¹	C < HT
Subash P, 2010	105 (45.0 ± 9.0)	75	Urine, ng.mg ⁻¹ creatinine ⁻¹	C < HT
Kotani K, 2014	45 (62.0 ± 9.0)	31	Urine, ng.mg ⁻¹ creatinine ⁻¹	C = HT
Yavuzer S, 2016	30 (72.6 ± 8.7)	30	Urine, ng.mg ⁻¹ creatinine ⁻¹	C < HT
Yavuzer S, 2016	30 (43.6 ± 3.9)	30	Urine, ng.mg ⁻¹ creatinine ⁻¹	C < HT
Yıldırım E, 2017	40 (44.4 ± 3.9)	40	Urine, ng.mg ⁻¹ creatinine ⁻¹	C < HT
			SSBs/COMET ASSAY	
Gur M, 2007	84 (50.0 ± 6.0)	24	PBCs/Ly/, A.U.	C < HT
Yildiz A, 2008	21 (45.0 ± 7.0)	19	PBCs/Ly/, A.U.	C < HT
Subash P, 2010	80 (50.0 ± 9.0)	50	PBCs/Ly/, A.U.	C < HT
Gür M, 2013	64 (47.9±7.0)	20	PBCs/Ly/, A.U.	C < HT
Saiedullah M, 2013	46 (41.0±5.0)	40	PBCs/Ly/, A.U.	C < HT
Subash P, 2016	100 (45.0 ± 12.0)	50	PBCs/Ly/, A.U.	C < HT
			DSBs/γH2AX	
NA	NA	NA	NA	NA

8OHdG – 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine; γH2AX – gammaH2AX, phosphorylated histone H2AX; A.U. – arbitrary unit; DNA – deoxyribonucleic acid; DSBs – double strand breaks; ELISA – enzyme-linked immuno sorbent assay; HT – arterial hypertension; Ly – lymphocytes; NA – not available; PBC – peripheral blood cell; ref. – reference; SSBs – single strand breaks; data are expressed as mean ± standard deviation (mean ± SD). Statistically significant when *p*-value < 0.05.

DNA damage types

With the exception of human studies, which tested only 8OHdG and SSBs (Table 3),⁷ the other studies (cell and animal models) evaluated all three types of DNA damage (8OHdG, SSBs, DSBs) (Tables 1, 2).^{8–23}

HT types

In cell cultures, the HT model was induced humorally using angiotensin II (Ang II)⁸ or aldosterone (Ald)^{9,10} (Table 1). In animal studies, various types of HT models were used. Genetically determined (spontaneously hypertensive rats [SHRs]),^{12,13,19,21} humorally induced (Ang II,^{15,17,19,22} Ald,^{13,23} deoxycorticosterone acetate [DOCA]¹⁴), using volume overload-induction,²² surgically induced (2-kidney 1-clip [2K1C], or aortic banding)¹⁶ and using diet-induction (sodium chloride [NaCl])¹³ (Table 2). In human studies, two types of HT were assessed – essential and gestational (Table 3).⁷

DNA damage – biological materials (source)

A) Cells. DNA damage was evaluated in cell cultures (Table 1), but also in animal models (8OHdG, kidneys), (DNA breaks [SSBs and DSBs] in kidneys, heart, and liver) (Table 2). Human studies have evaluated

only SSBs in peripheral blood cells (lymphocytes) (Table 3).⁷

B) Body fluids. In animals, only Bruic 2021 (Table 2) evaluated SSBs in blood, others evaluated 8OHdG in urine (Table 2). Human studies evaluated 8OHdG in plasma, serum and urine (Table 3).⁷

Discussion

Main findings

To the best of our knowledge, this review for the first time summarized studies performed under strictly experimental laboratory conditions (cell and animal models). Summarized experimental data free from confounders consistently confirmed results known from previous review on human studies that DNA damages are elevated in HT when comparing controls.⁷ With the aim to create the complete schedule of existing results on significant forms of DNA damages in HT from cell cultures to real patients according to clear selection criteria,⁷ relevant human studies are briefly reminded in this paper too. Authors believe based on this paper with experimental results that questions in the interpretation are resolved.

Practical view

From a practical point of view, the most important results are those, which are easily feasible, accessible, reproducible and ethical. Such requirements are met by analysis of DSBs in peripheral blood lymphocytes.

From our point of view, circulating nuclear cells taken from peripheral venous blood (lymphocytes), which reflect the current “steady state” of the whole organism, appear to be the optimal biological material for testing DNA breaks in HT. For practical reasons, we also consider the detection of the most severe forms of DNA damage (DSBs) which is optimal against less serious forms (8OHdG, SSBs).

Unfortunately, this combination (DSBs in peripheral lymphocytes) does not appear in the included HT studies either in humans or in animals.

From the available results, we consider the most important finding available from human studies to be the detection of elevation of SSBs in peripheral blood lymphocytes (N = 395 HT individuals; N = 203 normotensive controls). A similar value represents Bruice 2021 study with animals.²⁰

Suitability of biological materials and DNA damage biomarkers

From selected types of DNA damages, the 8OHdG represents the least severe, less specific and more common type. Therefore, from our point of view, 8OHdG is a less suitable biomarker for the clinical practice. DNA damage analysis in urine can be burdened by the unattractive urine collection. The analysis of damaged DNA directly from blood, serum, urine represents the extracellular space analysis, which is of no value for therapeutic consequences, because the cell has already died and irreversibly disintegrated with DNA leakage into the extracellular space. Analysis of damaged DNA from cell tissues (heart, liver, kidneys) seems to be clinically less suitable in the context of HT, because it requires a greater invasive intervention. Therefore, the peripheral blood cell sampling seems to be the best.

The exception from studies

In the presented studies, only two studies demonstrated no significant DNA damage difference between HT individuals and controls. Both were human studies (Toljic, 2017 and Kotani, 2014).⁷ There may be several reasons. In both cases, there was treated HT, not untreated. The explanation could lie in the achieving of the optimal blood pressure control in HT individuals. Another explanation could lie in the size of the cohort. In the case of Toljic, it was a relatively small cohort (21 HT individuals), which might not be sufficient to detect a statistically significant 8OHdG difference.⁷ On the other hand, in a similarly small cohort (N = 21 HT individuals), Yildiz 2008 recorded a significant increase in SSBs in HT patients.⁷ However, Yildiz's cohort consisted of untreated HT subjects.⁷

Another explanation, at least in the case of Toljic, may lie in a gender.⁷ Toljic included only premenopausal women and evaluated gestational HT.⁷ From the available data, we know that women of childbearing age are relatively protected against oxidative stress, which creates sexual dimorphism. Furthermore, clinical and pre-clinical data have shown higher values of oxidative stress

biomarkers (O_2 , H_2O_2) in men/males than in women/females.^{24–26} In animal studies, it has been shown that males respond to antioxidants (tempol, apocynin) by lowering blood pressure, females do not.^{24–26} This sexual dimorphism is probably due to increased activation of pro-oxidative Nox systems in males and increased antioxidant capacity in females.^{27,28}

It has been shown that estradiol reduces the expression and activity of Nox and increases the expression of antioxidant enzymes (superoxide dismutase [SOD] and glutathione peroxidase).²⁹ In premenopausal females, oxidative stress is blunted by increased activation of antioxidant systems and down-regulation of prooxidant systems.^{27–29}

The explanation related to Kotani 2014 study may lie in the coincidence of diabetes mellitus (DM) in both the tested subjects and the control group.⁷

The important finding is that increased level of DNA damage was evidenced in all models of heterogeneously induced HT – with the exception of both the gestational HT and HT in diabetics when comparing normotensive diabetic controls.^{7–24}

The presented findings bring a new perspective on the issue of oxidative stress and the genesis of HT and CVD. DNA damages represent a deeper subcellular level when comparing the standard concept of oxidative stress on cellular level with inflammatory, proliferative, and profibrotic cells and substances.

Conclusion

This paper on studies conducted under strictly laboratory experimental conditions for the first time confirmed findings from the complex human organism.⁷ HT is associated with increased levels of DNA damage.⁷ The results are completely consistent.⁷ These findings may be the innovation in the understanding of the HT genesis as well as other CV disease genesis. This paper may partially reduce the gaps in the evidence.¹ The findings may support the innovation in the causal CV disease pharmacotherapy targeted on DDR substances (e.g. PARP).^{4–6}

Conflict of interest

None declared.

Funding

Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (FNOL, 00098892).

Ethical statement

The work was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

References

1. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)

- and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2024;ehae178, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
 3. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Can J Cardiol* 2020;36:659–670.
 4. Hazuková R. Poškození DNA – nová výzva v kardiologii. In: Tábořský M, Kautzner J, Linhart A, eds. *Kardiologie. X. Kardiovaskulární onemocnění v definovaných populacích. Česká kardiologická společnost, Slovenská kardiologická společnost*, 2024:157–168.
 5. Hazuková R, Rezáčová M, Kočí J, et al. Severe deoxyribonucleic acid damage after out-of-hospital cardiac arrest in successfully resuscitated humans. *Int J Cardiol* 2016;207:33–35.
 6. Hazuková R, Rezáčová M, Köhlerová R, et al. Comet assay in evaluating deoxyribonucleic acid damage after out-of-hospital cardiac arrest. *Anatol J Cardiol* 2017;18:31–38.
 7. Hazuková R, Rezáčová M, Pleskot M, et al. DNA damage and arterial hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2024;168:15–24.
 8. Schmid U, Stopper H, Schweda F, et al. Angiotensin II induces DNA damage in the kidney. *Cancer Res* 2008;68:9239–9246.
 9. Queisser N, Oteiza PI, Stopper H, et al. Aldosterone induces oxidative stress, oxidative DNA damage and NF- κ B-activation in kidney tubule cells. *Mol Carcinog* 2011;50:123–135.
 10. Balhorn R, Hartmann C, Schupp N. Aldosterone Induces DNA Damage and Activation of Nrf2 Mainly in Tubuli of Mouse Kidneys. *Int J Mol Sci* 2020;21:4679.
 11. Negishi H, Ikeda K, Sagara M, et al. Increased oxidative DNA damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:482–484.
 12. Negishi H, Njelekela M, Ikeda K, et al. Assessment of in vivo oxidative stress in hypertensive rats and hypertensive subjects in Tanzania, Africa. *Hypertens Res* 2000;23:285–289.
 13. Queisser N, Amann K, Hey V, et al. Blood pressure has only minor influence on aldosterone-induced oxidative stress and DNA damage in vivo. *Free Radic Biol Med* 2013;54:17–25.
 14. Schupp N, Kolkhof P, Queisser N, et al. Mineralocorticoid receptor-mediated DNA damage in kidneys of DOCA-salt hypertensive rats. *FASEB J* 2011;25:968–978.
 15. Brand S, Amann K, Schupp N. Angiotensin II-induced hypertension dose-dependently leads to oxidative stress and DNA damage in mouse kidneys and hearts. *J Hypertens* 2013;31:333–344.
 16. Dias AT, Rodrigues BP, Porto ML, et al. Sildenafil ameliorates oxidative stress and DNA damage in the stenotic kidneys in mice with renovascular hypertension. *J Transl Med* 2014;12:35.
 17. Zimnol A, Amann K, Mandel P, et al. Angiotensin II type 1a receptor-deficient mice develop angiotensin II-induced oxidative stress and DNA damage without blood pressure increase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313:F1264–F1273.
 18. Saheera S, Nair RR. Accelerated decline in cardiac stem cell efficiency in Spontaneously hypertensive rat compared to normotensive Wistar rat. *PLoS One* 2017;12:e0189129.
 19. Zimnol A, Spicker N, Balhorn R, et al. The NADPH Oxidase Isoform 1 Contributes to Angiotensin II-Mediated DNA Damage in the Kidney. *Antioxidants (Basel)* 2020;9:586.
 20. Bruic M, Grujic-Milanovic J, Miloradovic Z, et al. DNA, protein and lipid oxidative damage in tissues of spontaneously hypertensive versus normotensive rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2021;141:106088.
 21. Baban B, Liu JY, Mozaffari MS. Pressure overload regulates expression of cytokines, γ H2AX, and growth arrest- and DNA-damage inducible protein 153 via glycogen synthase kinase-3 β in ischemic-reperfused hearts. *Hypertension* 2013;61:95–104.
 22. Brand S, Amann K, Mandel P, et al. Oxidative DNA damage in kidneys and heart of hypertensive mice is prevented by blocking angiotensin II and aldosterone receptors. *PLoS One* 2014 Dec 31;9:e115715.
 23. Queisser N, Happ K, Link S, et al. Aldosterone induces fibrosis, oxidative stress and DNA damage in livers of male rats independent of blood pressure changes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;280:399–407.
 24. Reckelhoff JF, Romero DG, Yanes Cardozo LL. Sex, Oxidative Stress, and Hypertension: Insights From Animal Models. *Physiology (Bethesda)* 2019;34:178–188.
 25. Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:438–442.
 26. Bhatia K, Elmarakby AA, El-Remessy AB, et al. Oxidative stress contributes to sex differences in angiotensin II-mediated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R274–R282. Erratum in: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R1233.
 27. Ji H, Zheng W, Menini S, et al. Female protection in progressive renal disease is associated with estradiol attenuation of superoxide production. *Gend Med* 2007;4:56–71.
 28. Miller AA, Drummond GR, Mast AE, et al. Effect of gender on NADPH-oxidase activity, expression, and function in the cerebral circulation: role of estrogen. *Stroke* 2007;38:2142–2149.
 29. Borrás C, Gambini J, Gómez-Cabrera MC, et al. 17 β -oestradiol up-regulates longevity-related, antioxidant enzyme expression via the ERK1 and ERK2[MAPK]/NF κ B cascade. *Aging Cell* 2005;4:113–118.

Úvod

Koarktace aorty (COA) je jednou z nejčastějších vrozených srdečních vad charakterizovanou zúžením aortálního oblouku nejčastěji v místě aortálního isthmusu, vzácně v oblasti hrudní či břišní aorty.¹ Prognóza onemocnění je závislá na několika faktorech, jako je například věk v době určení diagnózy, etiologické a patofyziologické faktory či přítomnost přidružených anomálií. Kritická koarktace aorty u novorozenců a kojenců má od starších dětí odlišné projevy jak klinické, tak hemodynamické. U novorozenců se vada často projeví oběhovým selháním již bezprostředně po uzavření tepenné dučeje zajišťující průtok krve do descendentní aorty. V některých případech může být nedostatečně vyvinuta levá komora, která během fetálního vývoje nemá z důvodu preduktálního zúžení aortálního oblouku dostatečný výdej. V případě komplexní koarktace aorty jsou prognóza a hemodynamika vady významně zhoršeny přidruženými intrakardiálními vadami.¹

Incidence koarktace aorty, četnost přidružených srdečních vad

Odhadovaná incidence koarktace aorty je 36 ze 100 000 narozených dětí.² Tvoří 5–7 % vrozených srdečních vad² a je často asociována s obstrukčními chlopenními vadami levého srdce: aortální a/nebo mitrální stenózou. Nejčastější přidruženou anomálií je bikuspidální aortální chlopeň, která může být přítomna až u 80 % pacientů s koarktací aorty.³ Kombinace koarktace aorty, supravulvulárního mitrálního prstence, padákové malformace mitrální chlopně a subaortální stenózy tvoří tzv. Shoneův komplex, který je často spojený také s hraniční velikostí levé komory.^{1,4} Koarktace aorty může být sdružená s řadou dalších vrozených srdečních vad, např. defektem komorového septa, defektem atrioventrikulárního septa, transpozicí velkých arterií, dvojvýtokovou pravou komorou nebo arteriálním trunkem. Koarktace aorty může být také součástí vad s funkčně jedinou srdeční komorou, které mohou být chirurgicky řešeny pouze jednokomorovou paliací.¹

Příčiny vzniku koarktace aorty

Konkrétní příčina vzniku koarktace aorty není zcela objasněna a nejpravděpodobnější se jeví kombinace hemodynamických, genetických, a environmentálních faktorů. V literatuře jsou popisovány nejčastěji tři teorie.

1. Duktální teorie uvádí jako příčinu vzniku koarktace aorty přítomnost abnormální části tkáně tepenné dučeje v aortálním isthmusu, která při spontánním uzavření dučeje zúží aortální oblouk.

2. Hemodynamická teorie udává jako příčinu vzniku koarktace abnormální tok obloukem a isthmem aorty v průběhu fetálního vývoje s následným nedostatečným vývojem těchto struktur.¹ Rudolph a spolupracovníci pojednávají ve své práci z roku 1972 o tom, že během fetálního vývoje mají různé intrakardiální vady odlišný hemodynamický efekt na vývoj aortálního isthmusu.⁵ Například u pulmonální atrezie proteče aortálním isthmem až 75 % srdečního výdeje v porovnání s 25 % u normálního srdce,

zatímco skrz tepennou dučej protéká v porovnání s 42 % celkového srdečního výdeje při normální srdeční anatomii pouze 8 % srdečního výdeje. Naproti tomu u srdečních vad s obstrukcí toku levostrannými srdečními strukturami a omezením průtoku krve ascendentní aortou a aortálním isthmem vedou následně během fetálního období k hypoplezii nebo atrezii aortálního oblouku.^{5,6} Vyšší riziko výskytu koarktace se někdy uvádí i u perzistující levostranné horní duté žíly ústící do dilatovaného koronárního sinu, kdy zvláště ve druhém trimestru jsou nápadně menší levostranné srdeční oddíly a aorta.⁷ Hemodynamické vysvětlení spočívá v možné alteraci toku v levé síni koronárním sinem vedoucí k omezení fyziologického pravolevého zkratu na foramen ovale.⁸ Zda je příčinná souvislost mezi nálezem levostranné horní duté žíly a koarktací, zůstává nejasné.⁹

3. Genetická teorie. Koarktace aorty může být také sdružená s různými genetickými syndromy či familiárními clustery. Mezi genetické syndromy, které jsou sdruženy s koarktací, patří například Turnerův syndrom, který je způsoben částečnou nebo kompletní ztrátou chromosomu X u žen. Až 12 % dívek s Turnerovým syndromem má koarktaci aorty, izolovanou nebo v kombinaci s bikuspidální aortální chlopní. Bylo prokázáno, že koarktace aorty může být způsobena ztrátou genu na krátkém raménku chromosomu X. Monogenetické syndromy, jako je Noonanové (Ras-MAP kinase signaling pathway genes) či Kabukiho (histone-lysine N-methyltransferase 2D, KMT2D) syndrom, jsou také asociovány s izolovanou koarktací aorty.¹⁰ Další nesyndromické geneticky podmíněné varianty na pohlavních chromosomech asociované s koarktací aorty u mužů jsou například velké kopie varianty počtu kopií (copy number variation, CNV) genu na chromosomu X či varianty v genu *TBL1* (transducin (beta)-like 1X-linked) chromosomu Y. CNV a sekvenční varianty, 1q21.1, 16p13.11, 15q11.2 mikrolece a 15q26.2 delece byly také často identifikovány u pacientů s izolovanou koarktací aorty.¹⁰ Nedávné rodinné studie zahrnovaly pacienty s izolovanou koarktací aorty, kde byly odhaleny pravděpodobné patogenní varianty v genu *NOTCH1* (neurogenic locus notch homolog protein 1).¹¹ Dědičné varianty genu *MYH6* (myosin heavy chain) byly spojovány s dysfunkcí levé komory u pacientů s izolovanou koarktací aorty.¹² Zmíněné studie naznačují, že popsané varianty s nízkou penetrací mohou přispívat k rozvoji izolované koarktace a její dědičnosti a mohou výrazně ovlivnit použití genetického testování ke zvolení správného léčebného postupu a odhadu prognózy pacientů.¹²

Léčba koarktace aorty

Léčebné metody koarktace aorty zahrnují operaci, katetrizační balonkovou angioplastiku či endovaskulární implantaci stentu.² U novorozenců s kritickou koarktací aorty spojenou s akutním oběhovým selháním je nejčastější léčebnou metodou chirurgická resekce koarktace. Elektivní operace koarktace je prováděna v jakémkoliv pozdějším věku při odhalení vady.¹ Balonková angioplastika je vhodnou metodou k léčbě rekoarktace aorty po předchozí operaci. U větších dětí a dospělých je k léčbě nativní koarktace a rekoarktace často užívána implanta-

ce stentu.² Nejčastější chirurgickou technikou je resekce koarktace s end-to-end anastomózou, kdy je zároveň oddělena a ligována tepenná dučej. V případě přítomnosti hypoplazie aortálního oblouku je provedena tzv. rozšířená end-to-end anastomóza mezi aortálním obloukem a sestupnou aortou. Je-li přítomen dlouhý a hypoplastický aortální isthmus, někdy se provádí plastika koarktace podle Waldhausena. V takovém případě se zúžený segment aorty rozšíří pomocí cévního laloku z podklíčkové tepny a arteriální zásobení paže je pak zabezpečeno pomocí kolaterálního oběhu. Přemostění cévní protézou mezi vzestupnou a sestupnou aortou (extra-anatomický bypass) se používá u větších pacientů se zúžením v oblasti aortálního oblouku, které nelze vyřešit výše uvedenými technikami.^{1,13}

Výsledky léčby izolované koarktace aorty jsou v moderní době výborné z hlediska časně i dlouhodobé mortality. Problémem zůstává relativně vysoké riziko rekoarktací u novorozenců a malých kojenců. Ve studii autorů Hager a spol.¹⁴ z roku 2009 dosahovala časná mortalita 1,6 %, celková mortalita 2,6 % a četnost rekoarktací 23 %. U koarktace sdružené s jinými vrozenými srdečními vadami je prognóza určena především komplexitou těchto vad. Dlouhodobým problémem po úspěšné chirurgické i katetrizační léčbě koarktace aorty může být arteriální hypertenze daná zvýšenou tuhostí stěny tepen nad místem koarktace.^{15,16}

Problematika přidružených mitrálních a aortálních vad a hraniční velikosti levé komory

Prognóza pacientů s koarktací aorty spojenou s hraniční velikostí levé komory a anomálií či stenózou mitrální či aortální chlopně je závislá na několika anatomických a hemodynamických faktorech a v novorozeneckém věku může být náročné odhadnout správný postup léčby a dlouhodobý hemodynamický vývoj. Přítomnost anomálií mitrální či aortální chlopně a hraniční velikosti levé komory je asociována s vyšším rizikem reintervence či časně mortality.^{6,17} Na druhé straně prokázaly dostupné studie, že novorozenci s koarktací aorty a menšími levostrannými strukturami mohou profitovat z dvoukomorové cirkulace s dobrou střednědobou prognózou, kdy v mnoha případech dojde k normalizaci hypoplastických levostranných struktur po korekci koarktace.^{17–19} Rozhodování o správném postupu je v novorozeneckém věku často obtížné a slouží k němu dostupné skórovací systémy. Důležitým faktorem v rámci prognózy pacientů je míra hypoplazie levostranných struktur a přítomnost fibroelastózy levé komory. Dle tzv. Colanova nebo Rhodesova skóre lze měřením echokardiografických parametrů predikovat, zda je pacient vhodný pro jedno- či dvoukomorové řešení.^{20–22} Tyto skórovací systémy byly ale vytvořeny pro novorozence s významnou valvární stenózou aorty. U novorozenců s koarktací aorty a malou levou komorou se použití těchto skórovacích systémů v predikci možné jedno- nebo dvoukomorové cirkulace ukázalo jako nespolehlivé, a tedy nefungující.¹⁷ U aortální stenózy a koarktace je fetálně zvýšený afterload levé komory vedoucí často k jejímu menšímu růstu a objemu. Hlavní rozdíl je zřejmě v přítomné fibroelastóze levé komory vyskytující

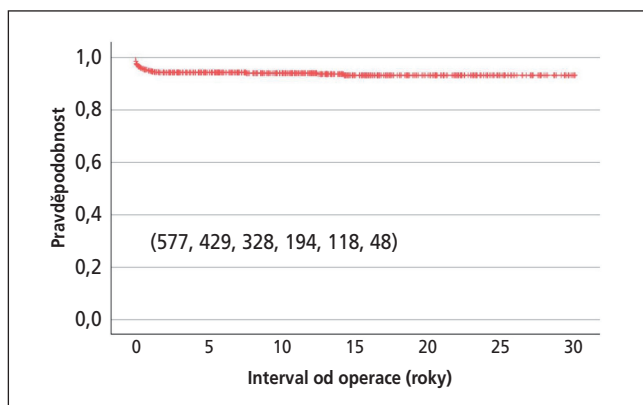
ci se u některých forem aortální stenózy, která neumožní sekundární růst levé komory ani po odstranění její obstrukce.²³ Tani a spol. ve své studii pojednávají konkrétně o novorozencích s touto problematikou a udávají, že až 80 % pacientů z jejich kohorty má dobrou dlouhodobou prognózu.¹⁷ Ve své studii však zmiňují, že rozhodnutí ohledně chirurgického postupu a úspěšné dvoukomorové cirkulace by mělo obsahovat studium anatomických, ale i hemodynamických faktorů, jako je přítomnost antegrádního toku v ascendentní aortě či absence kritických obstrukcí ve výtokovém traktu levé komory.¹⁷ Pochybnosti panují nadále ohledně dlouhodobé prognózy, a to hlavně stran vývoje obstrukce vtokového či výtokového traktu levé komory, rekurence koarktace a přítomnosti plicní hypertenze z důvodu chronické diastolické dysfunkce levé komory.¹⁸

Perrier a spol. se ve své retrospektivní studii zaměřili konkrétně na prognózu pacientů s obstrukcí výtokového traktu levé komory po operaci a na přidruženou vadu mitrální chlopně (zejména supramitrálním prstencem či padákovou deformitou mitrální chlopně), kteří vyžadovali chirurgický zákrok na mitrální chlopni.²⁴ Z jejich studie je prokázáno, že dlouhodobá prognóza těchto pacientů je úzce spojena s věkem v době operace mitrální chlopně. V případě novorozenců či kojenců mladších šesti měsíců, kteří po operaci koarktace vyžadují v krátké době i operaci na mitrální chlopni, je jejich riziko úmrtí až pětinašobně vyšší než u pacientů, kteří vyžadují operaci mitrální chlopně ve vyšším věku.²⁴ Zároveň upozorňují na skutečnost, že primární obstrukce výtokového traktu u novorozeneckém věku až s následným vývojem anomálie mitrální chlopně má horší prognózu, než pokud by tomu tak bylo obráceně. Dle jejich studie jsou rizikovými faktory vedoucími k jednokomorové cirkulaci zejména velikost mitrálního anulu méně než 8 mm v novorozeneckém věku, přítomnost fibroelastózy levé komory či levá komora nedosahující do hrotu.²⁴ Jiné studie zmiňují, že u pacientů s obstrukcí či hypoplazií aortálního oblouku a anomálií mitrální či aortální chlopně je úspěšná dvoukomorová korekce závislá na adekvátnosti levostranných struktur.²⁵ Plymale a spol.²⁵ dokázali identifikovat některé rizikové faktory, které byly přítomny při předoperačním echokardiografickým vyšetření a mohou vypovídat o úspěšnosti dvoukomorové cirkulace bez nutnosti reintervence v krátké době. Prediktory selhání dvoukomorové korekce s vysokou senzitivitou a specificitou jsou dle jejich studie zejména poměr velikosti mitrální a trikuspidální chlopně a menší velikost anulu aortální chlopně (Z-skóre –3 a méně). U pacientů, kteří zvládli dvoukomorovou cirkulaci, se jako rizikový faktor pro nutnost reintervence ukázala kombinace menší velikosti aortální a mitrální chlopně (Z-skóre –2,5 a méně) a naopak u pacientů, kteří nevyžadovali reintervenci, došlo v dlouhodobém sledování k růstu iniciálně hypoplastických struktur. Nicméně reziduální mitrální či aortální stenóza byla přítomna nadále až u třetiny pacientů z jejich souboru.²⁵

Vlastní výsledky

Metodika

V retrospektivní pilotní studii byly analyzovány výstupy z echokardiografických vyšetření novorozenců po operaci

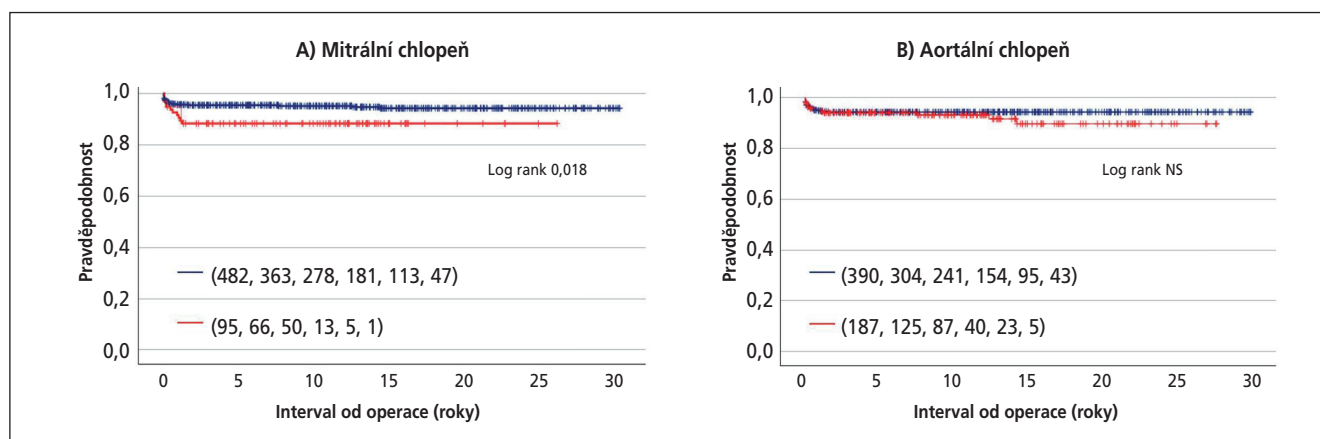


Obr. 1 – Celková pravděpodobnost přežití po operaci koarktace aorty v novorozeneckém věku. Čísla v závorce udávají počty ohrožených pacientů za 0, 5, 10, 15, 20 a 25 let po operaci.

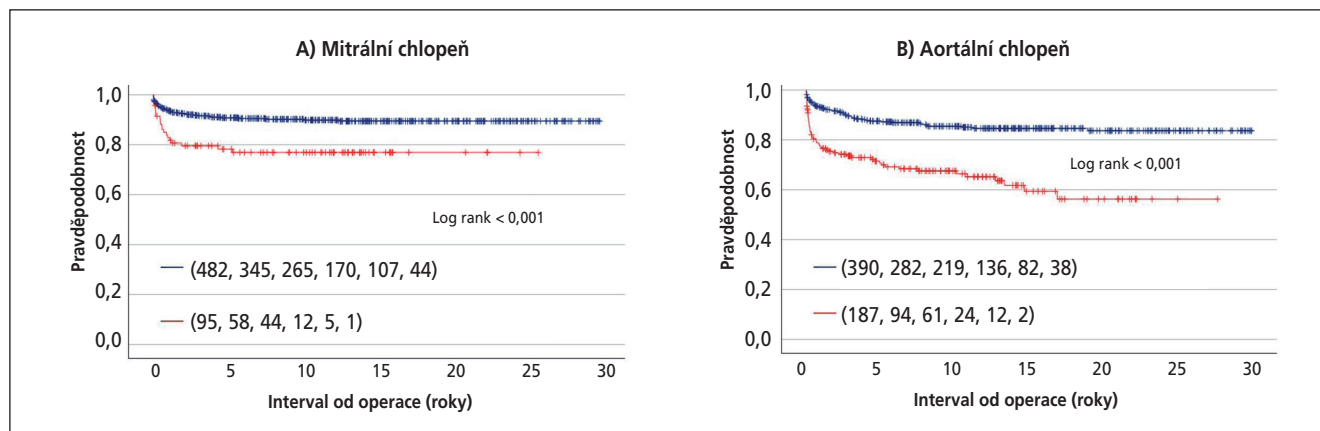
kritické koarktace aorty registrovaných online (GE EchoPAC) v Klinickém informačním systému Dětského kardio-centra. Při vyšetření oblouku a isthmusu aorty byly hodnoceny rozměry jednotlivých segmentů, vztah koarktační lišty k tepenné dučejí a charakter krevního toku v dučejí

a v isthmusu aorty. Jako přidružené vrožené anomálie mitrální chlopně byly kódovány případy dysplastické chlopně, hypoplastický anulus, porucha vývoje závesného aparátu (padáková chlopeň, abnormální úpony papilárních svalů a šlašinek) a supramitrální membrána. U aortální chlopně byly kódovány jako vrožené anomálie případy unikuspídní nebo bikuspídní chlopně, hypoplastický anulus, dysplastická chlopeň a subvalvulární nebo supra-valvulární stenóza. Postižení obou chlopní bylo hodnoceno nezávisle na hemodynamické významnosti. Z dalších přidružených anomálií byly registrovány přítomnost defektu komorového septa (VSD) a levostranné horní duté žíly (LSVC). Jiné komplexní vrožené srdeční vady byly ze studie vyloučeny. Echokardiografické rozměry byly standardizovány pomocí výpočtu Z-skóre podle norem.²⁶

Cílové ukazatele studie byly: úmrtí z jakékoliv příčiny a následné operační nebo katetrizační reintervence aortální nebo mitrální chlopně. U jedinců starších 18 let byly relevantní informace zjištěny anonymním ztotožněním rodných čísel operovaných dětí s matrikou zemřelých, Národním kardiokirurgickým registrem (NKR) a Národním registrem kardiovaskulárních intervencí (NRKI) ve spolupráci s Ústavem zdravotnických informací a statistiky



Obr. 2 – Pravděpodobnost přežití po operaci koarktace aorty stratifikovaná podle přítomnosti (červená křivka) nebo nepřítomnosti (modrá křivka) vrožené anomálie (A) mitrální chlopně, (B) aortální chlopně. Čísla v závorce udávají počty ohrožených pacientů za 0, 5, 10, 15, 20 a 25 let po operaci. NS – nespecifikovaný.



Obr. 3 – Pravděpodobnost přežití po operaci koarktace aorty bez reintervence na: (A) mitrální chlopní; (B) aortální chlopní. Stratifikace podle přítomnosti (červená křivka) nebo nepřítomnosti (modrá křivka) anomálie chlopní při narození. Čísla v závorce udávají počty ohrožených pacientů za 0, 5, 10, 15, 20 a 25 let po operaci.

(ÚZIS) ČR. Ke statistickému zpracování byly použity programy IBM SPSS 29.0.1 a Modeler 18.2.1.

Soubor

V letech 1991–2020 bylo v Dětském kardiocentru operováno 577 novorozenců s kritickou koarktací aorty. Medián věku při operaci byl šest (mezikvartilové rozpětí [IQR] 4–11) dní a hmotnost 3,2 (IQR 2,7–3,5) kg. Významný defekt komorového septa byl diagnostikován ve 221 (38,3 %) a levostranná horní dutá žíla ústící do koronárního sinu ve 221 (38,1 %) případech. Přidružená anomálie mitrální chlopně byla přítomna u 95 (16,5 %) a aortální chlopně u 187 (32,4 %) novorozenců. Koarktace aorty byla odstraněna resekci s anastomózou end-to-end u 362 (62,7 %) dětí, rozšířenou resekci až do oblouku aorty u 202 (35,2 %) dětí a resekci spojenou s rekonstrukcí ishtmu aorty pomocí podklíčkové tepny (Waldhausenova plastika) u 12 (2,1 %) dětí. Ve 136 (23,6 %) případech s významným defektem komorového septa byla provedena současně bandáž plicnice a u 15 (2,6 %) novorozenců byl při operaci koarktace komorový defekt uzavřen primárně v mimotělním oběhu.

Časná a pozdní úmrtnost

Do 30 dnů po operaci zemřelo 15 (2,6 %) dětí. K pozdnímu úmrtí došlo ve 21 (3,6 %) případech v rozmezí 1,1 měsíce až 14 let (medián 7,1 měsíce) po operaci. Pravděpodobnost přežití byla v celém souboru za 5, 10, 15, 20 a 25 let po operaci 94,2 %, 93,9 %, 93,1 %, 93,1 % a 93,1 % (**obr. 1**). Pravděpodobnost přežití zejména v prvních letech po operaci byla významně horší u 95 (16,5 %) novorozenců, kteří se narodili s anomálií mitrální chlopně ($p = 0,018$) (**obr. 2A**). Anomálie aortální chlopně byla diagnostikována u 187 (32,4 %) novorozenců a celkovou prognózu po operaci koarktace neovlivnila ($p = 0,18$) (**obr. 2B**).

Následné intervence na mitrální a aortální chlopní

Celkem u 35 pacientů bylo provedeno 34 následných plastik a 7 náhrad mitrální chlopně. Pravděpodobnost přežití bez reintervence na mitrální chlopní byla za 5, 10, 15, 20 a 25 let po operaci koarktace u 482 dětí s normální chlopní 90,9 %, 90,3 %, 89,5 %, 89,5 % a 89,5 % a u 95 dětí s abnormální mitrální chlopní 78,3 %, 76,9 %, 76,9 %, 76,9 % a 76,9 % ($p < 0,001$) (**obr. 3A**). Následná chirurgická nebo katetrizační plastika aortální chlopně byla provedena v 80, resp. v 38 případech a náhrada chlopně v 17 případech, a to celkem u 89 jedinců. Pravděpodobnost přežití bez reintervence na aortální chlopní za 5, 10, 15, 20 a 25 let po operaci koarktace byla u 187 dětí s vrozenou anomálií aortální chlopně 70,8 %, 67,6 %, 59,4 %, 56,3 % a 56,3 % u 390 dětí s normální chlopní 87,6 %, 85,5 %, 84,7 %, 84,7 % a 83,7 % ($p < 0,001$) (**obr. 3B**).

Závěr

Z dostupné literatury bylo prokázáno, že prediktory vývoje levostranných srdečních struktur u pacientů s valvární aortální stenózou nelze použít u pacientů s obstrukcí aortálního oblouku.²⁷ Pro odhad střednědobé a dlouhodobé prognózy a plánování správného postupu u novorozenců

po operaci koarktace aorty s anomálií mitrální či aortální chlopně, případně s iniciálně menšími levostrannými oddíly, je žádoucí určit rizikové anatomické a hemodynamické faktory, které jsou přítomny předoperačně či časné pooperačně a ovlivní prognózu a potřebu reintervencí. Z dosavadních pilotních výsledků výzkumu je patrné, že pacienti po operaci koarktace aorty v novorozeneckém období mají i v případě přítomnosti anomálie/stenózy mitrální či aortální chlopně výborné dlouhodobé přežití. Nicméně nutnost následné intervence na iniciální anomálii mitrální/aortální chlopní je poměrně častým problémem ovlivňujícím středně- i dlouhodobou prognózu těchto pacientů.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Financování

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

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Zpracování článku bylo provedeno v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Chaloupecký V. Dětská kardiologie. Praha: Galén, 2006;444.
2. Lai WW, et al. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult. 2nd ed., UK: Wiley-Blackwell, 2016;928.
3. Dabbagh A, et al. Congenital Heart Disease in Pediatric and Adult Patients Anesthetic and Perioperative Management, 2nd ed., Switzerland: Springer Nature, 2023;1050.
4. Rosenquist GC. Congenital Mitral Valve Disease Associated with Coarctation of the Aorta. Circulation 1974;49:985–993.
5. Rudolph AM, Heymann MA, Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. Am J Cardiol 1972;30:514–525.
6. Schwartz ML, Gauvreau K, Geva T. Predictors of Outcome of Biventricular Repair in Infants With Multiple Left Heart Obstructive Lesions. Circulation 2001;104:682–687.
7. Gustapane S, Leombroni M, Khalil A, et al. Systematic review and meta-analysis of persistent left superior vena cava on prenatal ultrasound: associated anomalies, diagnostic accuracy and postnatal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48:701–708.
8. Liu X, He Y, Tian Z, Rychik J. Persistent Left Superior Vena Cava Connected to the Coronary Sinus in the Fetus: Effects on Cardiac Structure and Flow Dynamics. Pediatr Cardiol 2016;37:1085–1090.
9. Rücker B, Vigneswaran TV, Zidere V, Simpson JM. Association of Prenatally Diagnosed Isolated Single Left Superior Vena Cava and Postnatal Development of Coarctation of the Aorta. Pediatr Cardiol 2024;45:749–758.
10. Bhatt AB, Lantin-Hermoso MR, Daniels CJ, et al. Isolated Coarctation of the Aorta: Current Concepts and Perspectives. Front Cardiovasc Med 2022;9:817866.
11. Freylikhman O, Tatarinova T, Smolina N, et al. Variants in the NOTCH1 Gene in Patients with Aortic Coarctation. Congenit Heart Dis 2014;9:391–396.
12. Moosmann J, Uebe S, Dittrich S, et al. Novel Loci for Non-Syndromic Coarctation of the Aorta in Sporadic and Familial Cases. PLoS ONE 2015;10:e0126873.
13. Hučín B, Žáček P. Dětská kardiokirurgie, 2. doplněné vydání. Praha: Grada, 2012;320.

14. Hager A, Schreiber C, Nutzl S, Hess J. Mortality and Restenosis Rate of Surgical Coarctation Repair in Infancy: A Study of 191 Patients. *Cardiology* 2009;112:36–41.
15. Martins JD, Zachariah J, Selamat Tierney ES, et al. Impact of Treatment Modality on Vascular Function in Coarctation of the Aorta: The LOVE – COARCT Study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011536.
16. Pathirana D, Johnston B, Johnston P. The effect of including increased arterial stiffness in the upper body when modelling Coarctation of the Aorta. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2019;22:475–489.
17. Tani LY, Minich LL, Pagotto LT, et al. Left Heart Hypoplasia and Neonatal Aortic Arch Obstruction: Is the Rhodes Left Ventricular Adequacy Score Applicable?, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:81–86.
18. Gray RG, Tani LY, Weng HY, Puchalski MD. Long-Term Follow-Up of Neonatal Coarctation and Left-Sided Cardiac Hypoplasia. *Am J Cardiol* 2013;111:1351–1354.
19. Puchalski MD, Williams RV, Hawkins JA, et al. Follow-up of Aortic Coarctation Repair in Neonates. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:188–191.
20. Dyar DM. Calculations for the borderline left ventricle. Borderline LV. Online. Dostupné z: <http://dev.parameterz.com/borderline>. [citováno 2024-09-29].
21. Rhodes LA, Colan SD, Perry SB, et al. Predictors of survival in neonates with critical aortic stenosis. *Circulation* 1991;84:2325–2335.
22. Colan SD, McElhinney DB, Crawford EC, et al. Validation and re-evaluation of a discriminant model predicting anatomic suitability for biventricular repair in neonates with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1858–1865.
23. Kaplinski M, Cohen MS. Characterising adequacy or inadequacy of the borderline left ventricle: what tools can we use? *Cardiol Young* 2015;25:1482–1488.
24. Perrier SL, Jadhav M, d'Udekem Y, et al. Multiple Left-Sided Stenotic Lesions: Outcomes after Mitral Valve Surgery. Arguments for Abandoning the Eponym 'Shone Syndrome'. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58:567–573.
25. Plymale JM, Frommelt PC, Nugent M, et al. The Infant with Aortic Arch Hypoplasia and Small Left Heart Structures: Echocardiographic Indices of Mitral and Aortic Hypoplasia Predicting Successful Biventricular Repair. *Pediatr Cardiol* 2017;38:1296–1304.
26. Lopez L, Colan S, Stylianou M, et al. Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006979.
27. Alboliras ET, Mavroudis CM, Pahl E, et al. Left Ventricular Growth in Selected Hypoplastic Left Ventricles: Outcome after Repair of Coarctation of Aorta. *Ann Thorac Surg* 1999;68:549–555.

Cardiovascular Risk Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

Anastasiia Melenevych^a, Olga Melenevych^b

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

^b Therapeutic Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "City Polyclinic № 5" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 10. 5. 2024

Accepted: 24. 6. 2024

Available online: 7. 10. 2024

Klíčová slova:

Chronická obstrukční plicní nemoc

Kardiovaskulární riziko

Rizikové faktory

Závažné nežádoucí

kardiovaskulární příhody

Keywords:

Cardiovascular risk

Chronic obstructive pulmonary disease

Major adverse cardiovascular events

Risk factors

SOUHRN

Prevence nežádoucích kardiovaskulárních (KV) příhod je náročnou součástí léčby pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Společné patofyziologické mechanismy jsou předpokladem pro vzájemnou zátěž komorbidní patologie, CHOPN a kardiovaskulární onemocnění (KVO). Kontroverze v hodnocení tradičních KV rizikových faktorů, včasný záchyt existujících KVO, heterogenita průběhu CHOPN a vliv medikace CHOPN na KV riziko – to vše naznačuje potřebu dalších upřesnění ohledně hodnocení KV rizika u pacientů s CHOPN. Tento přehledový článek shrnuje nedávné studie o hodnocení KV rizika u pacientů s CHOPN a navrhuje přístupy ke zlepšení predikce nežádoucích KV příhod u těchto pacientů.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Prevention of adverse cardiovascular (CV) events is a challenging part of managing patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Common pathophysiological mechanisms are a prerequisite for the mutual burden of comorbid pathology, COPD, and cardiovascular diseases (CVD). Controversies in the assessment of traditional CV risk factors, untimely detection of existing CVD, heterogeneity of the course of COPD, and the influence of COPD medications on CV risk – all these indicate the need for additional clarifications regarding the assessment of CV risk in patients with COPD. This review summarizes recent studies on CV risk assessment in patients with COPD and suggests approaches to improve the prediction of adverse CV events in these patients.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains a major healthcare burden due to significant socioeconomic and health consequences.¹ About 392 million people globally have COPD. There are an estimated 36 millions people living with COPD in Europe.² Currently, COPD is considered as the most common chronic respiratory disease, both in men and women. In addition, its prevalence is expected to increase in the coming years due to population aging among other causes.³ COPD is one of the most common reasons for hospital admissions. A Canadian study found that the cost of treating COPD exacerbations le-

ading to hospitalization accounted for 57% of the total costs of COPD care.⁴

Danish scientists, based on the results of a nationwide study, found that the risk of major adverse cardiovascular events (MACE), such as acute myocardial infarction (MI), stroke and death from cardiovascular diseases (CVD), increases significantly after the onset of COPD exacerbation. This association emphasizes the necessity of preventive measures regarding possible cardiovascular (CV) events among this category of patients.⁵

According to the World Health Organization in 2019, COPD is the third leading cause of death, accounting for 6% of all deaths worldwide, after coronary artery disease

Address: Anastasiia Melenevych, MD, Department of Internal and Occupational Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: ayamelenevych@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.051

(CAD) and stroke, which account for 16% and 11% of the total number of deaths respectively.⁶ The results of a population-based cohort Canadian study of more than 150,000 patients showed that people with COPD without a history of atherosclerotic CVD were 25% more likely to have a MACE. These data are comparable to the CV risk of patients with diabetes, which suggests the need for requiring more intensive primary CV prevention in COPD patients.⁷

The aim of the review was to highlight the latest data on approaches to the assessment of CV risk in patients with COPD. A search for publications in databases PubMed, Google Scholar and ProQuest over the last 10 years was conducted.

Modern approaches to CV risk assessment

Quantitative risk prediction is the basis of primary CVD prevention. Risk assessment is based on algorithms of multifactorial risk prediction, among which the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) is the most widely used in Europe. It is based on the assessment of "traditional" CV risk factors such as age, sex, blood pressure, serum lipid profile and smoking status. Updated risk assessment models, SCORE2 (for people aged 40–69 years) and SCORE2-OP (for old persons, over 70 years old), which determine the absolute probability (in %) of occurrence during the next 10 years of any fatal or non-fatal CV event, were included in the 2021 European Society of Cardiology prevention guidelines.⁸ These models are calibrated for four subgroups of countries distinguished by low, moderate, high, and very high age-standardized CV mortality. According to the guidelines, among the diseases that reliably increase CV risk are atherosclerotic CVD, diabetes mellitus, familial hypercholesterolemia, and chronic kidney disease. The role of COPD as a proven CV risk factor has not been established yet.⁸ Despite this, patients with COPD have a 2–3 times higher risk of CVD compared to healthy people of the same age, adjusted for smoking.^{9–11} It is known that the most frequent causes of hospitalization and mortality of patients with moderate COPD are CV (MI, heart failure [HF] or stroke), and not respiratory failure.^{12,13}

According to the results of a post hoc cohort analysis from the SUMMIT (Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD) randomized clinical trial conducted by Kunisaki, Dransfield, Anderson, et al., it was established that the risk of an adverse CV event increases 10 times with an exacerbation of COPD requiring hospitalization. After an exacerbation, the 4-fold risk persists for at least a month.¹⁴ British scientists (Rothnie, Connell, Müllerová et al.) also emphasize the association of exacerbation of COPD with MI and ischemic stroke (IS). After the onset of exacerbation of COPD, the maximum risk of MI was observed in the first 3 days, and IS from 4 to 7 days. The risk was significantly reduced after 28 days. For IS, it remained elevated longer compared to MI. Although, the risk remained elevated up to 91 days after the onset of exacerbation. Moreover, a direct dependence of the risk with the severity of the exacerbation was observed. The risk of MI remained 2.5 times higher than in stable COPD after

a severe exacerbation (requiring hospitalization) and 1.6 times higher after a moderate exacerbation; the risk of IS exceeded the stable period after a severe exacerbation by 1.7 times and by 1.4 times after a moderate exacerbation.¹⁵ Decreased forced expiratory volume in the first second (FEV₁) is a significant predictor of mortality and CVD, including MI, stroke, congestive HF, and cardiac death, even after adjusting for "traditional" risk factors. Based on the results of the international, community-based cohort study conducted by Duong, Islam, Rangarajan et al., it was found that the population attributable risk of mortality from a decrease in FEV₁ was greater than the risks associated with smoking, hypertension, and a history of CVD. In addition, reduced FEV₁ was only the second to hypertension in terms of its contribution to incident CV events, suggesting that FEV₁ impairment is an important and under-recognized risk factor that contributes significantly to the global CVD burden.¹⁶

The majority of COPD patients do not even suspect that they have concomitant CVD and metabolic diseases. Four out of five patients with COPD with post-infarction changes on the electrocardiogram are unaware of a MI. Only one out of seven patients knows about the presence of dyslipidemia when it is objectively detected. Similarly, only one in four patients with COPD knows about diabetes.¹⁷ Furthermore, in COPD patients with shortness of breath, HF often remains undiagnosed, although it is known that concomitant HF is associated with an increased risk of hospitalization in COPD patients, regardless of the degree of airflow limitation.^{18,19}

Thus, it is extremely important to regularly screen patients with COPD for the presence of D and CV risk factors. Although it is obvious that currently available CV risk assessment tools are not able to reflect the risk in patients with COPD sufficiently, which indicates the need to search for prognostically significant factors that can explain the increased CV risk in COPD.

COPD categories requiring attention

The significant heterogeneity of the course of COPD, the difficulty of predicting future adverse events, and exacerbations indicate the need for a personalized approach to the diagnosis and management of patients with COPD. The first step towards optimizing the diagnosis, treatment, and prevention of exacerbations and complications, as well as reducing the burden of comorbidities and adverse CV events, is the division of patients with COPD into subgroups, phenotypes and endotypes, which will help to understand the pathophysiological features of the course of COPD and develop a rational approach to patient management. The airflow limitation degree is not a determining criterion for the severity and prognosis of COPD. Much more important criteria are the frequency of exacerbations and their severity, symptoms and the degree of their impact on the daily life of a COPD patient, the rate of progression of airflow limitation, the presence and severity of comorbid diseases.

The frequency of exacerbations, as a criterion that determines the severity of COPD, was first included in the Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD)

guidelines in 2011. Since then, views on the assessment of exacerbations have changed significantly due to their prognostic impact on the course of COPD. Current recommendations emphasize identifying the risk of exacerbation and, if it occurs, providing care and assessing the severity of the exacerbation. The main limitation of the current approach to assessing the severity of exacerbations of COPD is that the severity of an exacerbation is determined *ex post facto* based on the use of health care resources (use of systemic corticosteroids and antibiotics, need for hospitalization, presence of acute respiratory failure).²⁰ The use of "The Rome Proposa" suggested by Celli, Fabbri, Aaron et al. can help determine the severity of exacerbations at initial presentation based on the severity of symptoms using visual analog scales, pulse oximetry, laboratory assessment, C-reactive protein, arterial blood gases, and exclusion of other possible causes.²¹ The NOVELTY (NOVEL observational longiTudinal study) study found that frequent productive cough is an indicator of the risk of exacerbations over the next 12 months. At the same time, the number of patients with frequent productive cough increased with increasing severity of COPD. In addition, it was found that patients with frequent productive cough were more likely to have CVD more often compared to patients without frequent productive cough. Thus, frequent productive cough was associated with a significant burden of COPD and was an important predictor of risk for adverse clinical outcomes.²² The WISDOM (Withdrawal of Inhaled Steroids During Optimized bronchodilator Management) study showed that a decrease in mean daily FEV₁ was observed approximately two weeks before the onset of an exacerbation. This can contribute to improving the timely diagnosis and treatment of exacerbations. After an exacerbation, lung function improves, but unfortunately does not return to pre-exacerbation levels.²³ Results from the SUMMIT study, which included patients with COPD and comorbid CVD or the presence of several CV risk factors, showed that the greatest increase in the risk of MACE was observed within the first 30 days after the onset of an COPD exacerbation, followed by the maintenance of the risk at an increased level throughout the entire year of observation.¹⁴ Duration of increased CV risk may be facilitated by elevated levels of proinflammatory biomarkers, which may slowly return to baseline after an exacerbation of COPD. The results of the international initiative EXACOS-CV (EXAcerbations of COPD and their OutcomeS in CardioVascular disease) recently obtained in the USA showed that the risk of both general and CV mortality increases after exacerbations of COPD. Moreover, there was a gradual increase in the risk of mortality after each subsequent exacerbation. Risks increased immediately after exacerbation and remained elevated at 1 year for acute CV events and at 2 years for all-cause mortality. Within 30 days of the first COPD exacerbation, regardless of whether CV events occurred on the date of diagnosis of COPD, there was the highest risk for acute HF, atrial fibrillation and flutter, pulmonary embolism or deep vein thrombosis and CV death. These results show that patients with newly diagnosed COPD are at a risk of MACE and CV mortality even after the first exacerbation of COPD.²⁴ The association of exacerbation with MI was stronger for patients with severe (GOLD 3–4) compared

with mild and moderate (GOLD 1–2) airflow limitation. The association of exacerbation with IS was independent of the severity of airflow limitation.¹⁵ The risk of MACE was significantly higher for severe, requiring hospitalization, compared with moderate COPD exacerbation, and the association of exacerbation with MACE risk was stronger among infrequent exacerbators compared with frequent exacerbators. According to Rothnie, Connell, Müllerová et al., infrequent exacerbators had a 69% higher incidence of MI within 91 days after the onset of an exacerbation compared with their stable periods compared with 42% increase for frequent exacerbators; and infrequent exacerbators had a 68% higher incidence of IS after an exacerbation compared with a 30% increase for frequent exacerbators.¹⁵ The modern approach to assessing the severity of COPD exacerbations and predicting the risk of MI and IS is presented in **Table 1**.^{15,20,21} In addition to the high frequency of atherothrombotic arterial vascular events in COPD exacerbations, there is some evidence of excess venous thromboembolism due to clotting system activation.^{25,26}

The term "PRISm" (Preserved Ratio Impaired Spirometry) first appeared in 2014 and was included in the GOLD guidelines in 2023.^{20,27} It describes individuals with an FEV₁ less than 80% of the predicted value after bronchodilation, but preserved the ratio of FEV₁ to forced vital capacity (FVC) ≥ 0.7 after bronchodilation. A decrease in FVC, reflecting restrictive changes, results in an increase in the FEV₁/FVC ratio, which may mask existing obstruction.²⁸ PRISm is associated with female gender, abnormal body mass index (underweight, overweight, and obesity), multimorbidity (hypertension, type 2 diabetes mellitus, CAD, HF, stroke and chronic kidney disease).^{29,30} According to Wan, Balte, Schwartz et al., PRISm, compared with normal spirometry, was associated with an increased risk of mortality (all-cause, CHD-related and respiratory-related mortality) and adverse CV and respiratory outcomes. Although, PRISm, compared with obstructive spirometry, was associated with a significantly higher risk of all-cause mortality, CHD-related mortality and CHD-related events, but with a significantly lower risk of respiratory-related mortality and respiratory-related events.²⁹

Bronchiectasis can be an independent CV risk factor. Patients with bronchiectasis have a greater number of comorbid CVD and cerebrovascular diseases compared to the general population, adjusted for age, gender, smoking, and other CV risk factors.³¹ According to Navaratnam, Millett, Hurst et al., one in five patients with bronchiectasis has a CVD or cerebrovascular disease. These patients have a much higher risk of future MACE and premature death. A 5-year follow-up of a cohort of 100 patients with bronchiectasis showed three CV events and five cerebrovascular events, compared with one in patients without bronchiectasis.³² Higher exacerbation rates and lower FEV₁ were associated with increased aortic pulse wave velocity, arterial stiffness indicator and an independent predictor of CV risk. An increase in pulse wave velocity of 1.3 m·s⁻¹ in patients who have three or more exacerbations per year compared with infrequent exacerbations corresponds to an increase in CV risk by 12–18%.³³ A population-based cohort study in Taiwan found that bronchiectasis to be an independent risk factor of IS, with

Table 1 – Assessment of the severity of COPD exacerbations and prediction of the risk of MI and IS

COPD exacerbation severity	Assessment criteria	The scope of medical care	The 3-month risk compared to stable periods	
			of MI ¹⁵	of IS ¹⁵
Mild	VAS < 5, RR < 24, HR < 95; SaO ₂ ≥ 92 (decline ≤ 3), CRP < 10	SABDs only	Unknown	Unknown
Moderate	VAS ≥ 5, RR ≥ 24, HR ≥ 95; SaO ₂ < 92 (decline > 3), CRP ≥ 10, ABG may show hypoxemia (PaO ₂ ≤ 60) and/or hypercapnia (PaCO ₂ > 45) but no acidosis	SABDs, corticosteroids, antibiotics	More than 1.6 times	More than 1.4 times
Severe	VAS ≥ 5, RR ≥ 24, HR ≥ 95; SaO ₂ < 92 (decline > 3), CRP ≥ 10, ABG shows new onset/worsening hypercapnia and acidosis (PaCO ₂ > 45 and pH < 7.35).	Patient requires hospitalization, supplemental oxygen	More than 2.5 times	More than 1.7 times

ABG – arterial blood gases; CRP – C-reactive protein, mg/L; HR – heart rate, beats/min; PaO₂ – partial pressure of oxygen, mmHg; PaCO₂ – partial pressure of carbon dioxide, mmHg; RR – respiratory rate, breaths/min; SABDs – short-acting bronchodilators; SaO₂ – oxygen saturation, %; VAS – visual analog dyspnea scale, points.

an incidence rate of 11.20 vs 8.53 per 1000 person-years in bronchiectasis patients with COPD compared to non-bronchiectasis patients with COPD. A 1.74-fold increase in the risk of IS was found in patients with bronchiectasis after controlling for age, gender, and comorbidities.³⁴ Multimorbidity (coexistence of two or more chronic diseases), which is common in COPD patients with bronchiectasis, has a negative impact on the prognosis of these patients.³⁵

The physical and emotional frailty phenotype is noteworthy because of its significant impact on the prognosis of COPD patients. Frailty in COPD affects almost half of patients, especially the elderly.³⁶ It is closely associated with extrapulmonary (systemic) effects, including weight loss, malnutrition, and sarcopenia.²⁰ In addition, frailty is associated with a significant airflow limitation, emphysema, osteoporosis, severe dyspnea, and reduced exercise tolerance.³⁷ Symptoms of anxiety and depression also carry a high risk of adverse health outcomes.³⁶ Frailty is a risk factor for high CV morbidity and mortality, and also a potential modifier of global CV disease risk.⁸ However, there is evidence to suggest a beneficial effect of non-pharmacological interventions (balanced diet, micronutrient supplementation, exercise training, social activation) aimed at preventing, attenuating or reversing frailty. Patients with frailty should be identified early and enrolled in comprehensive pulmonary rehabilitation programs.^{8,20}

Obstructive sleep apnea (OSA) in COPD patients associated with increased adverse CV outcomes.³⁸ CAD, HF, and pulmonary arterial hypertension are more common in patients with OSA.³⁹ OSA is associated with obesity, the so-called blue bloater phenotype and accelerated pulmonary hypertension.³⁷ During sleep, these patients are more likely to suffer from episodes of oxygen desaturation and cardiac arrhythmias.²⁰ Positive pressure ventilation usage by COPD patients with OSA reduces moderate and severe exacerbations, all-cause hospitalizations and healthcare costs.⁴⁰

The course of the disease in patients with COPD combined with CV pathology is complex and diverse. It is characterized by substantial differences in some demo-

graphic data, the severity of symptoms, the frequency and severity of exacerbations, the amount of treatment and the frequency of adverse CV events. Scientists from the United Kingdom have developed a model that allows predicting the type of CV phenotype of COPD with a high accuracy (92%) and is a reliable preliminary basis for predicting concomitant CVD in COPD patients. They identified three types of COPD CV phenotype – A, B, and C. Phenotype A was characterized by the highest prevalence of severe COPD, higher prevalence of emphysema and almost all patients had hypertension. Phenotype A was the most-treated – nearly all patients treated with inhaled corticosteroids (ICS) and/or a combination of ICS and long-acting β_2 -agonists (LABA); more than half of the patients also received long-acting muscarinic antagonists (LAMA); some patients used mucolytics. Phenotype B was characterized by an overwhelming majority of males (while males accounted for a small majority of the other phenotypes). Phenotype B had the lowest prevalence of hypertension, but the highest prevalence of CAD, acute MI, congestive HF and diabetes. Just under half of patients with phenotype B were treated with LAMA; the next most common medications were ICS, followed by ICS with LABA. Phenotype C was characterized by the lowest prevalence of severe COPD, the highest prevalence of mild COPD and the greatest majority of patients without exacerbations in the past year and almost all patients had hypertension (similar to phenotype A). Phenotype C received less treatment, with only one third of patients treated with LAMA.⁴¹ Therefore, these data confirm that the greatest burden of cardiometabolic comorbidities is observed mainly in patients with moderate COPD and is a risk factor for poor prognosis.^{37,41}

Controversies in the assessment of traditional risk factors in patients with COPD

In COPD patients, there is evidence for an “obesity paradox”, with higher survival in overweight and obese compared with normal weight. However, extreme obesity (BMI >40 kg/m²) was not a protective factor for morta-

lity, primarily CV, among patients with moderate COPD and increased CV risk according to the SUMMIT study results.⁴² One of the systemic effects of COPD is sarcopenia, a progressive loss of skeletal muscle mass and strength, which significantly affects the daily life and prognosis of patients with COPD.²⁰ Sarcopenic obesity, sarcopenia with increased fat mass, is associated with a higher risk of CVD compared with obese individuals with normal muscle mass. According to Leem, Kim, Chung et al., sarcopenia is an independent factor for an increased risk of atherosclerotic CVD in men with moderate to very severe COPD.⁴³ The use of BMI as a common tool to determine the presence and degree of obesity in patients with COPD is inadequate because changes in body composition are not taken into account.⁴⁴ Assessment of cardiorespiratory fitness, abdomen-to-hip ratio, and mid-upper arm circumference may be useful in patients with COPD.

The 2021 ESC Guidelines on CVD prevention propose a new index, non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL), to define CV risk instead of total cholesterol, which encompasses all atherogenic (apo-B-containing) lipoproteins and is calculated as total cholesterol minus HDL cholesterol. The level of non-HDL cholesterol is identical to the measurement of apo-B plasma concentration.⁸ Based on the results of a Danish population-based cohort study with a 10.2-year follow-up, it was found that a lower low-density lipoprotein cholesterol was associated with a higher risk of exacerbations, a severe phenotype of COPD, a lower FEV₁/FVC ratio and COPD mortality.⁴⁵ The researchers noted that low cholesterol may be seen as a marker of frailty in elderly patients. Freyberg, Landt, Afzal et al. emphasize that these findings should not be used as an argument against the use of statins in patients with COPD, as there is evidence from randomized controlled trials of improved lung function and reduced exacerbations in COPD patients treated with statins.^{45,46} This issue remains debatable and requires further research.

Additional factors to consider in COPD patients

An increase in troponin can be observed in patients with COPD, especially during exacerbations, in the absence of obvious CV reasons.⁸ According to the results of an analysis of multicentre COSYCONET (COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network) cohort study conducted by Waschki, Alter, Zeller et al., it was established that high-sensitivity troponin I (hsTnI) is a strong predictor of all-cause mortality in patients with stable COPD, regardless of their CV risk profile. A history of severe exacerbations is associated with higher hs-TnI levels, even during a stable COPD period. Patients with hs-TnI levels > 6 ng·L⁻¹ had a 1.6-fold higher risk of death during the 3-year follow-up compared to patients with levels < 6 ng·L⁻¹, even after adjusting for other risk factors. Scientists found that concentrations of hs-TnI, which are significantly lower than the threshold value used to diagnose MI, provide prognostic information in stable COPD. The authors recommend the use of hs-TnI to improve the risk stratification of COPD patients, regardless of the existing CV risk. In these patients, COPD treatment should be

optimized first, including assessing the risk of exacerbations. After that, patients should be referred for additional cardiological examination for timely detection of potential threats from the CV system.⁴⁷

B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) have prognostic significance in COPD patients without clinical signs of HF and primary CVD. Shafuddin, Fairweather, Chang et al. found that increases in NT-proBNP during COPD exacerbations were associated with higher long-term mortality and future CV hospitalizations.⁴⁸ NT-proBNP is a biomarker of cardiac stretch and is a sensitive indicator of asymptomatic HF. HF with preserved ejection fraction often remains underdiagnosed in patients with COPD due to the similarity of clinical signs – shortness of breath, limitation of physical activity. Right ventricular (RV) pressure overload caused by hypoxic pulmonary vasoconstriction stimulates BNP/NT-proBNP production. In patients with signs of RV dysfunction, pulmonary hypertension, cor pulmonale, even with stable COPD, BNP and NT-proBNP increase, but due to the smaller RV myocardial mass, the level of BNP and NT-proBNP elevation is lower than in COPD patients with left ventricular dysfunction.⁴⁹

The level of eosinophils in the peripheral blood can be considered as a prognostic marker for future adverse CV events and COPD exacerbations. A blood eosinophil count ≥300 cells/μL indicates a high risk of further exacerbations in COPD patients and can be used to identify patients most likely to benefit from inhaled corticosteroids.²⁰ A reduction in MACE on ICS-containing therapy was observed in patients with higher baseline blood eosinophils.⁵⁰ At the same time, according to Prudente, Ferrari, Mesquita et al., a blood eosinophil count < 150 cells/μL may be associated with a three-fold increased risk of death (including CV) within nine years in patients with COPD.⁵¹ The cardioprotective role of eosinophils in cardiac hypertrophy and remodeling has been reported.⁵¹ Eosinophils promote myocardial regeneration during acute MI by maintaining an anti-inflammatory environment in the infarct zone. A blood eosinophil count < 40 cells/μL is associated with worse clinical outcomes during long-term follow-up in patients with acute MI.⁵³

Medications and CV risk in patients with COPD

Maintenance therapy for COPD consists of LAMA and LABA, which can be combined with ICS.²⁰ Daily maintenance therapy may include one, two or three of the above medications. The ETHOS (Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease) and the IMPACT (Informing the Pathway of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment) trials found fewer deaths from CV causes in the triple therapy group compared to the LAMA/LABA group. The SUMMIT trial found that ICS/LABA treatment did not reduce CV events compared with placebo in patients at high CV risk.⁵⁰ According to the PRIMUS (Prompt Initiation of Maintenance Therapy in US) study, in case of two moderate or one severe exacerbation of COPD within a year, it is recommended to switch to triple therapy. Delaying triple therapy increases the likelihood

of COPD re-exacerbation by 11% every 30 days during the 12-month follow-up period. Moreover, patients who delay triple therapy for > 6 months bear an even greater burden of comorbidities, including CVD.⁵⁴

Nevertheless, the impact of COPD therapy on CV risk is not so clear-cut. One of the challenges of treating COPD is that patients who are more in need of exacerbation prevention may be at a higher risk of developing CV side effects. Although in general the benefits of combined inhalation therapy clearly outweigh the risks, the optimal solution is to adhere to a personalized approach to the management of such patients with an individual assessment of the benefits and risks for each patient.⁵⁵

The use of β -blockers in patients with COPD is not only safe, but also beneficial. It has been proven that β -blockers reduce mortality from CVD in these patients. Cardioselective β -blockers do not affect the effectiveness of bronchodilators and can even reduce the risk of COPD exacerbations. In addition, β -blockers reduce bronchodilator-induced heart rate acceleration, contributing to a reduction in CV risk in patients with COPD.⁵⁶

Conclusions

Currently, there is no unified approach to the assessment of CV risk in patients with COPD. The use of standard scales in these patients often leads to an underestimation of CV risk and untimely measures to diagnose and prevent adverse CV events. Patients with mild to moderate COPD are 10 times more likely to die from CVD than from respiratory failure. Early identification of risk factors for the development of CVD, periodic screening for damage to target organs, prevention of COPD exacerbations and personalization of diagnosis and treatment of patients with COPD are the keys to successful management of such patients. Thus, clinicians should be more vigilant about CV risk in patients with COPD, especially during and after exacerbations.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Al Wachami N, Guennouni M, Iderdar Y, et al. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2024;24:297.
- Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:447–458.
- López-Pardo ME, Candal-Pedreira C, Valdés-Cuadrado L, et al. Factors Related with Hospital Attendance and Mortality in Patients with COPD: A Case-Control Study in a Real-Life Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:809–819.
- Amegadzie JE, Lee TY, Sadatsafavi M, et al. Trends in hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease over 16 years in Canada. *CMAJ* 2023;195:E1172–E1179.
- Reilev M, Pottegård A, Lykkegaard J, et al. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2019;24:1183–1190.
- Su X, Gu H, Li F, et al. Global, Regional, and National Burden of COPD Attributable to Occupational Particulate Matter, Gases, and Fumes, 1990–2019: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:2971–2983.
- MacLagan LC, Croxford R, Chu A, et al. Quantifying COPD as a risk factor for cardiac disease in a primary prevention cohort. *Eur Respir J* 2023;62:2202364.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2022;29:5–115.
- Trinkmann F, Saur J, Borggrete M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med* 2019;8:69.
- Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol* 2017;70:128–134.
- André S, Conde B, Fragoso E, et al. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology* 2019;25:168–176.
- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631–639.
- Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med* 2016;4:911–924.
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:51–57.
- Rothnie KJ, Connell O, Müllerová H, et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:935–946.
- Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV1 (PURE): an international, community-based cohort study. *Lancet Glob Health* 2019;7:e613–e623.
- Triest FJ, Singh SJ, Vanfleteren LE. Cardiovascular risk, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary rehabilitation: Can we learn from cardiac rehabilitation?. *Chron Respir Dis* 2016;13:286–294.
- Kittleston MM, Panjath 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.
- Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020;21:54.
- Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir Med* 2024;12:15–16.
- Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251–1258.
- Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, et al. Frequent productive cough: Symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir Med* 2022;200:106921.
- Watz H, Tetzlaff K, Magnussen H, et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir Res* 2018;19:251.
- Daniels K, Lanes S, Tave A, et al. Risk of Death and Cardiovascular Events Following an Exacerbation of COPD: The EXACOS-CV US Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:225–241.
- Kyriakopoulos C, Gogali A, Kostikas K, Konstantinidis A. Hypercoagulable State in COPD-A Comprehensive Literature Review. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:1447.
- Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021;325:59–68.

27. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPD. *Gene*. *Respir Res* 2014;15:89.
28. Wan ES. The Clinical Spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:524–525.
29. Wan ES, Balte P, Schwartz JE, et al. Association Between Preserved Ratio Impaired Spirometry and Clinical Outcomes in US Adults. *JAMA* 2021;326:2287–2298. Erratum in: *JAMA* 2022;327:286.
30. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study. *Eur Respir J* 2020;55:1901217.
31. McDonnell MJ, Ward C, Rutherford RM. Comorbidities and their impact. In: Chalmers JD, Polverino E, Aliberti S, eds. *Bronchiectasis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018:45–61.
32. Navaratnam V, Millett ER, Hurst JR, et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax* 2017;72:161–166.
33. Saleh AD, Kwok B, Brown JS, Hurst JR. Correlates and assessment of excess cardiovascular risk in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1701127.
34. Chen YF, Lin HH, Lin CS, et al. Bronchiectasis and increased risk of ischemic stroke: a nationwide population-based cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1375–1383.
35. Marsland I, Sobala R, De Soyza A, Witham M. Multimorbidity in bronchiectasis: a systematic scoping review. *ERJ Open Res* 2023;9:00296-2022.
36. Mirza S, Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1104–1112.
37. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2229–2236.
38. Shah AJ, Quek E, Alqahtani JS, et al. Cardiovascular outcomes in patients with COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2022;63:101627.
39. Tang M, Long Y, Liu S, et al. Prevalence of Cardiovascular Events and Their Risk Factors in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea Overlap Syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:694806.
40. Sterling KL, Pépin JL, Linde-Zwirble W, et al. Impact of Positive Airway Pressure Therapy Adherence on Outcomes in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:197–205.
41. Nikolaou V, Massaro S, Garn W, et al. The cardiovascular phenotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Applying machine learning to the prediction of cardiovascular comorbidities. *Respir Med* 2021;186:106528.
42. Brigham EP, Anderson JA, Brook RD, et al. Challenging the obesity paradox: extreme obesity and COPD mortality in the SUMMIT trial. *ERJ Open Res* 2021;7:00902-2020.
43. Leem AY, Kim YS, Chung KS, et al. Sarcopenia is associated with cardiovascular risk in men with COPD, independent of adiposity. *Respir Res* 2022;23:185.
44. Giri Ravindran S, Saha D, Iqbal I, et al. The Obesity Paradox in Chronic Heart Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus* 2022;14:e25674.
45. Freyberg J, Landt EM, Afzal S, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of COPD: Copenhagen General Population Study. *ERJ Open Res* 2023;9:00496-2022.
46. Schenk P, Spiel AO, Hüttinger F, et al. Can simvastatin reduce COPD exacerbations? A randomised double-blind controlled study. *Eur Respir J* 2021;58:2001798.
47. Waschki B, Alter P, Zeller T, et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: an analysis of the COSYCONET study. *Eur Respir J* 2020;55:1901314.
48. Shafuddin E, Fairweather SM, Chang CL, et al. Cardiac biomarkers and long-term outcomes of exacerbations of COPD: a long-term follow-up of two cohorts. *ERJ Open Res* 2021;7:00531-2020.
49. Nicolae B, Ecaterina L. Natriuretic peptides in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Bronchol* 2022;16:26.
50. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:553–564.
51. Prudente R, Ferrari R, Mesquita CB, et al. Peripheral Blood Eosinophils and Nine Years Mortality in COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:979–985.
52. Liu X, Shi GP, Guo J. Innate Immune Cells in Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:659666.
53. Alkhalil M, Kearney A, Hegarty M, et al. Eosinopenia as an Adverse Marker of Clinical Outcomes in Patients Presenting with Acute Myocardial Infarction. *Am J Med* 2019;132:e827–e834.
54. Tkacz J, Evans KA, Touchette DR, et al. PRIMUS– Prompt Initiation of Maintenance Therapy in the US: A Real-World Analysis of Clinical and Economic Outcomes Among Patients Initiating Triple Therapy Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:329–342.
55. Regard L, Burgel PR, Roche N. Inhaled therapy, cardiovascular risk and benefit-risk considerations in COPD: innocent until proven guilty, or vice versa?. *Eur Respir J* 2023;61:2202135.
56. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, et al. Association of β -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2020;41:4415–4422.

Time to change the family diagnosis: Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy

Michaela Veselá^a, Gabriela Dostálová^a, Zuzana Hlubocká^a, Petr Kuchynka^a, Vladimír Tuka^a, Tomáš Kovárník^a, Martin Mašek^b, Aleš Linhart^a

^a 2nd Department of Medicine – Department of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, the Czech Republic

^b Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Prague, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 20. 3. 2024

Accepted: 22. 4. 2024

Available online: 1. 10. 2024

Klíčová slova:

Arytmogenní kardiomyopatie

Desmoplakin

Chybná diagnóza

Infarkt myokardu bez významného

poškození koronárních tepen

Pozdní syčení gadoliniem

Keywords:

Arrhythmogenic cardiomyopathy

Desmoplakin

Late gadolinium enhancement

Misdiagnose

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

SOUHRN

Arytmogenní kardiomyopatie je dědičná kardiomyopatie charakterizovaná fibrotukovou přeměnou srdeční svalové tkáně, vysokým rizikem komorových arytmií a náhlé srdeční smrti. Toto onemocnění myokardu je typicky přenášeno autozomálně dominantně a je způsobeno patogenními variantami v desmosomálních a extrasdesmosomálních genech. V této kazuistice představujeme rodinu se třemi členy, kterým byla diagnostikována arytmogenní kardiomyopatie levé komory. Bylo zjištěno, že tento stav je způsoben nonsense mutací (c.1754 T>G (p. Leu585Ter)) v genu desmoplakinu (DSP). Bohužel, u dvou z těchto rodinných příslušníků byla zpočátku mylně diagnostikována ischemická choroba srdeční a byli pro ni léčeni, což nebyla správná diagnóza. Tento případ ukazuje důležitost anamnézy, přesné diferenciální diagnostiky a užitečnost zobrazování magnetickou rezonancí (MR) pro stanovení správné diagnózy arytmogenní kardiomyopatie.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Arrhythmogenic cardiomyopathy is an inherited cardiomyopathy characterized by fibrofatty replacement and a high risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. This myocardial disorder is typically transmitted through autosomal dominant pattern and caused by pathogenic variants in the desmosomal and extrasdesmosomal genes. In this case, we are presenting a family with three members who have arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. The condition was found to be caused by a nonsense mutation (c.1754 T>G (p. Leu585Ter)) in the desmoplakin (DSP) gene. Unfortunately, two of the family members were initially misdiagnosed and treated for coronary artery disease, which was not the correct diagnosis. This case demonstrates the importance of accurate differential diagnosis and the usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) in establishing the correct diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy.

Clinical case report

A 19-year-old woman was hospitalized in a foreign hospital following an out-of-hospital cardiac arrest. After experiencing a syncopal episode and retrosternal pain, the patient was resuscitated in the airport hall and subsequently admitted to the local hospital's cardiology department. A selective coronary angiography was performed, revealing the occlusion of a small branch of the circumflex artery.

No other issues were found with the coronary arteries. The patient received conservative management and was diagnosed and treated for coronary artery disease with statin and antiplatelet therapy.

Upon returning to the Czech Republic, the patient underwent an examination at our centre for young survivors of myocardial infarction. A follow-up was conducted at the Prague site.

Address: MUDr. Gabriela Dostálová, Ph.D., 2nd Department of Medicine – Department of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, the Czech Republic, e-mail: gabriela.dostalova@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.033

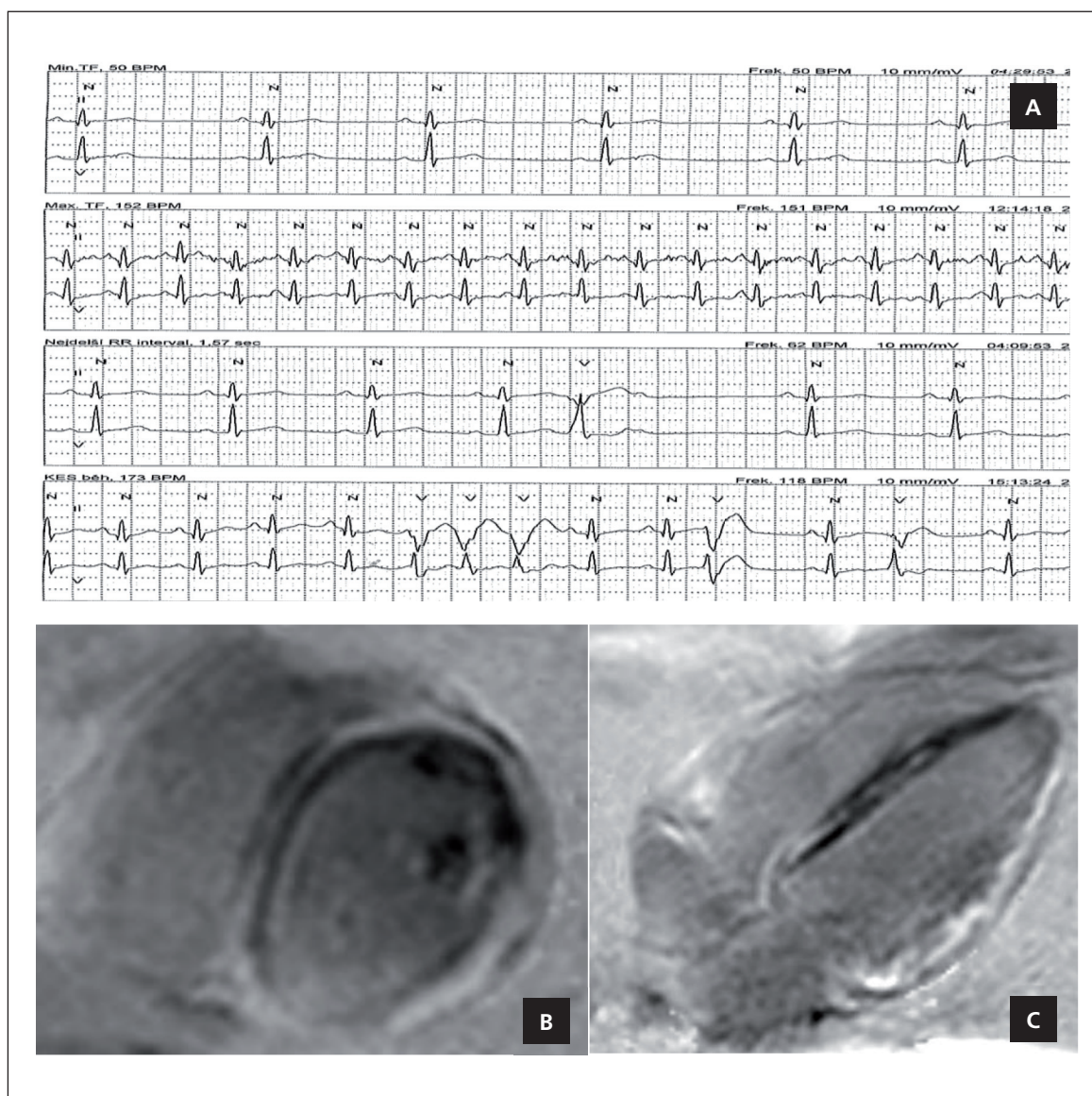


Fig. 1 – Proband's stress test ECG record (A) and CMR scans (B, C). (A) ECG Holter monitoring – 4 strips with normal sinus rhythm, sinus tachycardia 150 beats per minute, and sinus rhythm followed by frequent ventricular extrasystoles – triplets (three premature ventricular contraction with frequency 173 beats per minute) followed by bigeminy. (B) Phase – sensitive inversion – recovery (PSIR), short axis view, midmyocardial and subepicardial circumferential late gadolinium enhancement (LGE). (C) PSIR, four-chamber view, midmyocardial and subepicardial LGE of the lateral wall and interventricular septum.

In our clinical examination, we observed a low voltage on the ECG and a prolonged QTc interval. The ECG Holter and stress test monitoring revealed a higher incidence of ventricular extrasystoles (Fig. 1A). During the echocardiography examination, the hypokinesis of the posterior and lateral wall was detected, despite this fact the ejection fraction was described as borderline normal. The cardiac magnetic resonance examination (CMR) was indicated and detected not only mild global left ventricular systolic dysfunction with an ejection fraction 42% but also a non-ischemic pattern of delayed enhancement in the left ventricle. It showed a subepicardial up to midmyocardial almost circumferential late gadolinium enhancement (Figs 1B, 1C). There were findings that contra-

dicted a previous diagnosis of myocardial infarction and were highly suspicious of arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. Additionally, a repeat selective coronary angiography showed normal findings. To confirm the diagnosis, a genetic examination was recommended.

The genetic test confirmed arrhythmogenic cardiomyopathy with a pathogenic mutation in the desmoplakin DSP gene (c.1754T>G, p. Leu585Ter). The patient's family members were subsequently confirmed to have the same mutation. The incorrect diagnosis of coronary artery disease was corrected for both the patient and her father. In his case, after 22 years of being treated for the non-causal diagnosis of his syncope with the medication for coronary artery disease including acetylsalicylic acid,

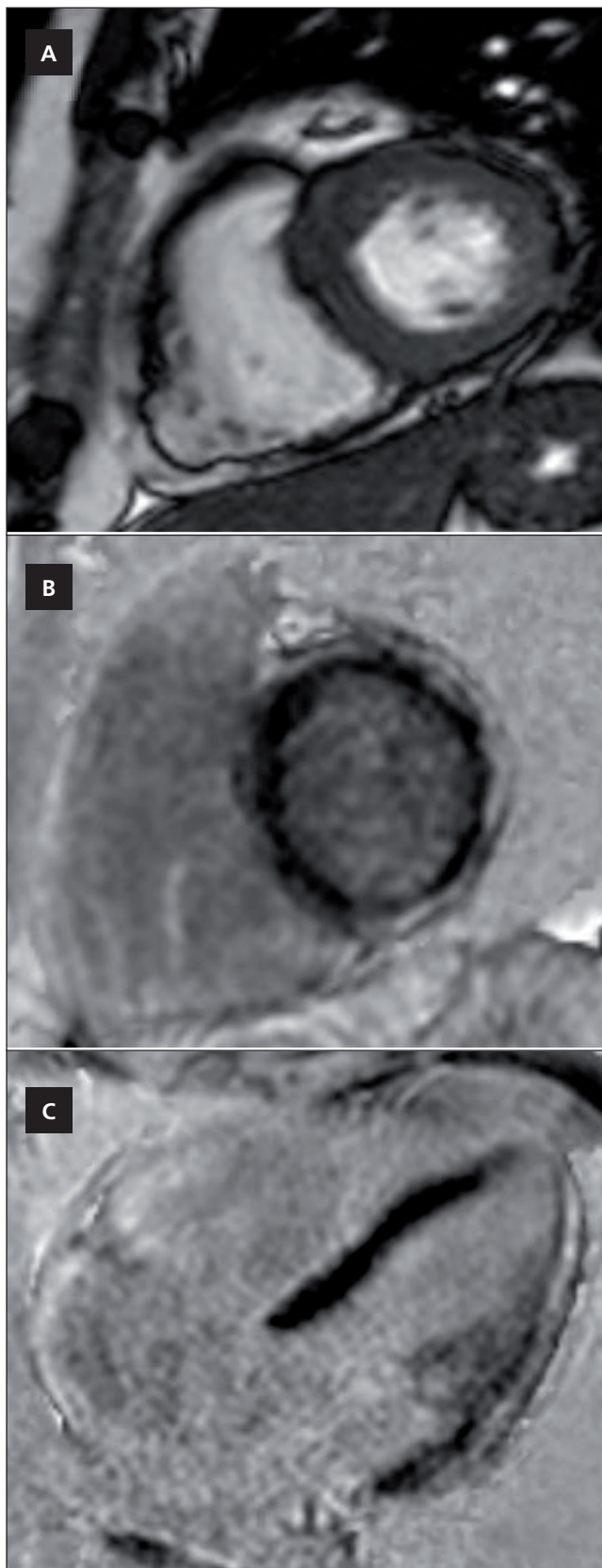


Fig. 2 – Proband's father CMR scans. (A) Short axis view, inferolateral aneurysm of right ventricle in systolic phase. (B) PSIR, short axis view, midmyocardial and subepicardial LGE of the inferolateral wall. (C) PSIR, four-chamber view, midmyocardial and subepicardial LGE of the lateral wall.

statin, and beta-blocker. The CMR examination of the father of the proband also confirmed the presence of an arrhythmogenic cardiomyopathy. In his case, biventricular involvement was detected (Figs 2A–2C). Moreover, in the proband's brother the same pathogenic mutation in DSP gene was found.

The patient, along with her father, was treated by discontinuing acetylsalicylic acid and statins. All three family members were implanted with defibrillators and are regularly seen in our outpatient clinic.

Discussion

There has been an increase in occurrences of myocardial infarction in the young women in recent years, often identified as MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries).^{1–3} It is important to consider the overall well-being of patients despite the rising cases of myocardial lesions. For young individuals, family history can be a valuable tool in distinguishing between myocardial infarction and cardiomyopathy.^{4,5} It is important to begin every patient follow-up by reviewing their medical history. In cases of inherited diseases, it is common to observe similar symptoms in relatives. An ECG can help to diagnose both myocardial infarction and arrhythmogenic disorders. In case of inconclusive echocardiography, cardiac magnetic resonance should be performed. Typically, in arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy, there is a non-ischemic type of late gadolinium enhancement (LGE). Genetic tests can be useful, particularly when a close family member has experienced similar symptoms or illnesses. In our situation, both a daughter and her father were misdiagnosed with myocardial infarction at a young age. However, thanks to the early diagnosis of the proband, the medical management of the entire family was altered.

Brief summary

After examining with advanced imaging techniques and genetic testing, we were able to modify the patient's diagnosis from myocardial infarction to arrhythmogenic cardiomyopathy. As a result, the entire approach to the patient's treatment was altered. The genetic mutation was present not only in the patient but also in her father and younger brother. This serves as a reminder of the importance of considering each patient's unique circumstances and utilizing complex diagnostic methods when uncertain about the final diagnosis.

Acknowledgment

The authors would like to thank the patient's family for their cooperation and permission to publish their results.

Conflict of interest

Michaela Veselá, Gabriela Dostálová, Zuzana Hlubocká, Petr Kuchynka, Vladimír Tuka, Tomáš Kovárník, Martin Mašek, and Aleš Linhart declare that they have no conflict of interest.

Funding

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (*General University Hospital in Prague – VFN*, MH CZ-DRO-VFN64165) and by the Charles University Research program „Cooperatio – Cardiovascular Science“.

Ethical statement

The case report was conducted in accordance with the ethical standards of the institution and the Declaration of Helsinki. Approval from the institutional ethics committee was not required due to the nature of the case report.

Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and accompanying image.

Authors' contributions

All authors contributed to the case report study conception and design. Material preparation, data collection,

and figures were performed by all authors. The first draft of the manuscript was written by Michaela Veselá and Gabriela Dostálová and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Gasior P, Desperak A, Gierlotka M, et al. Clinical Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results from a Multicenter National Registry. *J Clin Med* 2020;9:2779.
2. Dreyer RP, Scirica C, Spatz ES, et al. Young Women With Acute Myocardial Infarction: Current Perspectives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003480.
3. Vaccarino V. Myocardial Infarction in Young Women. *Circulation* 2019;139:1057–1059.
4. Patel V, Asatryan B, Siripanthong B, et al. State of the Art Review on Genetics and Precision Medicine in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci* 2020;21:6615.
5. Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, et al. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nature reviews. Cardiology* 2019;16:519–537.

Komplexní léčba a její komplikace u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií

(Complex treatment and its complications in a patient with hypertrophic cardiomyopathy)

Zuzana Holubcová^a, Matej Strýček^a, Rostislav Polášek^{a,b}, Pavol Tomašov^{a,b}

^a Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, Liberec, Česká republika

^b Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci, Liberec, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 4. 2024

Přijat: 26. 8. 2024

Dostupný online: 2. 10. 2024

Klíčová slova:

Hypertrofická kardiomyopatie

Náhlá smrt

Septální redukční terapie

SOUHRN

Hypertrofická kardiomyopatie je geneticky podmíněné onemocnění charakterizované zesílením stěn myokardu levé komory nad 15 mm při absenci jiné vysvětlující příčiny. Součástí diagnostiky a léčby pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií je pátrání po obstrukci ve výtokovém traktu levé komory a její management, stratifikace rizika náhlé srdeční smrti, provedení genetického testování a screening rodinných příslušníků. Kazuistika popisuje případ mladého muže s chronickým dermatologickým onemocněním na trvalé biologické léčbě, s pozitivní rodinnou anamnézou náhlé srdeční smrti, u něhož byla nově diagnostikována hypertrofická kardiomyopatie se symptomatickou obstrukcí ve výtokovém traktu levé komory. U pacienta bylo indikováno provedení alkoholové septální ablace, která měla dobrý hemodynamický i klinický výsledek. V primární prevenci náhlé srdeční smrti mu byl implantován implantabilní kardioverter-defibrilátor, došlo však ke komplikaci v podobě časně infekce kapsy přístroje při pacientově kožním onemocnění a rozvoji reaktivní perikarditidy.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy is a genetic disorder characterized by increased left ventricle thickness greater than 15 millimetres in the absence of any other explanatory cause. The diagnostics and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy include search for a management of left ventricular outflow tract obstruction, risk stratification for sudden cardiac death and genetic testing and screening of family members. This case report describes a young man with a chronic skin disease on permanent biological therapy who had a family history of sudden cardiac death and had recently been diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy with symptomatic left ventricular outflow tract obstruction. An alcohol septal ablation had been indicated, resulting in improved hemodynamic and clinical outcome. An implantable cardioverter-defibrillator was implanted for the primary prevention of sudden cardiac death. However, an early device pocket infection due to the patient's skin disease and the development of reactive pericarditis led to complications.

Keywords:

Hypertrophic cardiomyopathy

Septal reduction therapy

Sudden death

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je geneticky podmíněné onemocnění charakterizované zesílením stěn myokardu levé komory (LK) nad 15 mm při absenci jiného srdečního, systémového nebo metabolického onemocnění schopného způsobit danou míru hypertrofie.^{1,2} Prevalence onemocnění je v neselektované populaci přibližně 0,2 %.³

Nedílnou součástí diagnostiky a léčby pacientů s HCM je aktivní pátrání a management obstrukce ve výtokovém traktu levé komory (LVOTO), management fibrilace síní, stratifikace rizika náhlé srdeční smrti, genetické testování a screening rodinných příslušníků. Naše kazuistika prezentuje komplexní diagnostický a terapeutický přístup k mladému pacientovi s nově zjištěnou HCM, včetně řešení komplikací spojených s implantací kardioverteru-defibrilátoru (ICD).

Adresa pro korespondenci: MUDr. Zuzana Holubcová, Kardiocentrum Liberec, Krajská nemocnice Liberec, Husova 1430/34, 460 01 Liberec, Česká republika,

e-mail: zuzana.ryplova@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2024.066

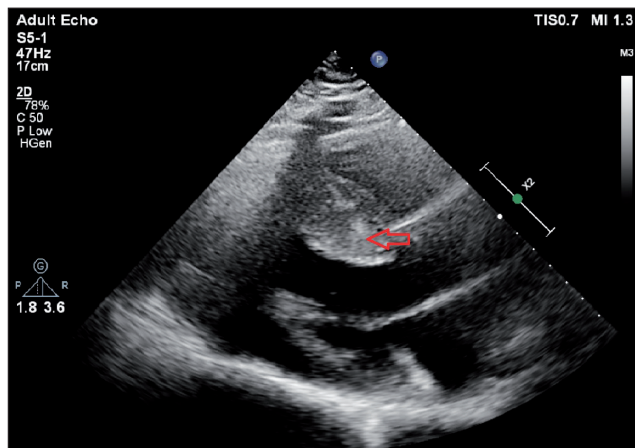
Popis případu

Mladý muž, třicátník s anamnézou hidradenitis suppurativa v remisi onemocnění na biologické léčbě adalimumabem, s pozitivní rodinnou anamnézou náhlého úmrtí (bratra ve 33 letech, otce v 58 letech), byl poprvé vyšetřen na urgentním příjmu v březnu 2020 pro atypické bolesti na hrudi. Pro záchyt hypertrofie LK na elektrokardiogramu (EKG) (obr. 1), která byla následně potvrzena provedeným transtorakálním echokardiografickým vyšetřením (TTE) s maximem hypertrofie v oblasti interventrikulárního septa (24 mm) (obr. 2) a normální ejekční frakcí levé komory 75 %, bez klidové LVOTO, byl objednáán ke kontrole na našem pracovišti, ke které se dostavil až v listopadu 2021.

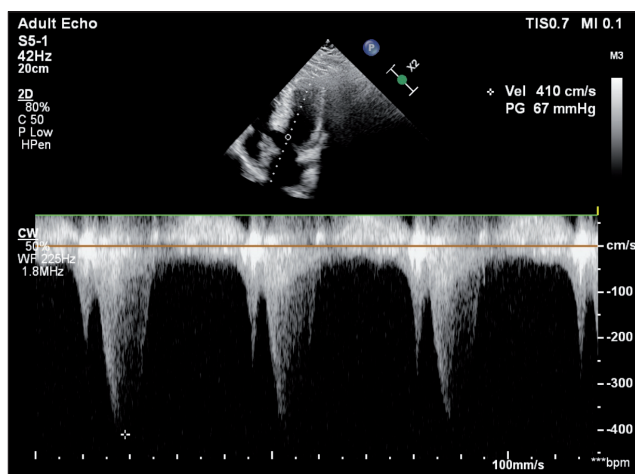
Kontrolní TTE prokázalo hemodynamicky významnou dynamickou LVOTO (maximální gradient 67 mm Hg při provokaci Valsalvovým manévrem) (obr. 3), dilataci levé síně na 46 mm a absenci významné mitrální vady. Test suché kapky na přítomnost Fabryho nemoci byl negativní. Vzhledem k symptomům (námahová dušnost a bolesti na hrudi) byla zahájena terapie betablokátozem (bisoprolol 5 mg denně). Rozsah hypertrofie LK následně potvrdila i magnetická rezonance srdce (CMR), která ale byla bez průkazu pozdního syčení gadoliniem (LGE). Selektivní koronarografie prokázala normální nález na věnčitých tepnách, EKG monitorace nezachytila komorové tachykardie ani jiné závažné arytmie.

Na základě pětiletého rizika náhlé srdeční smrti (SCD) 6,0 % kalkulovaného dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) byl pacient po podrobném poučení a vzájemné domluvě zajištěn v lednu 2022 ICD.

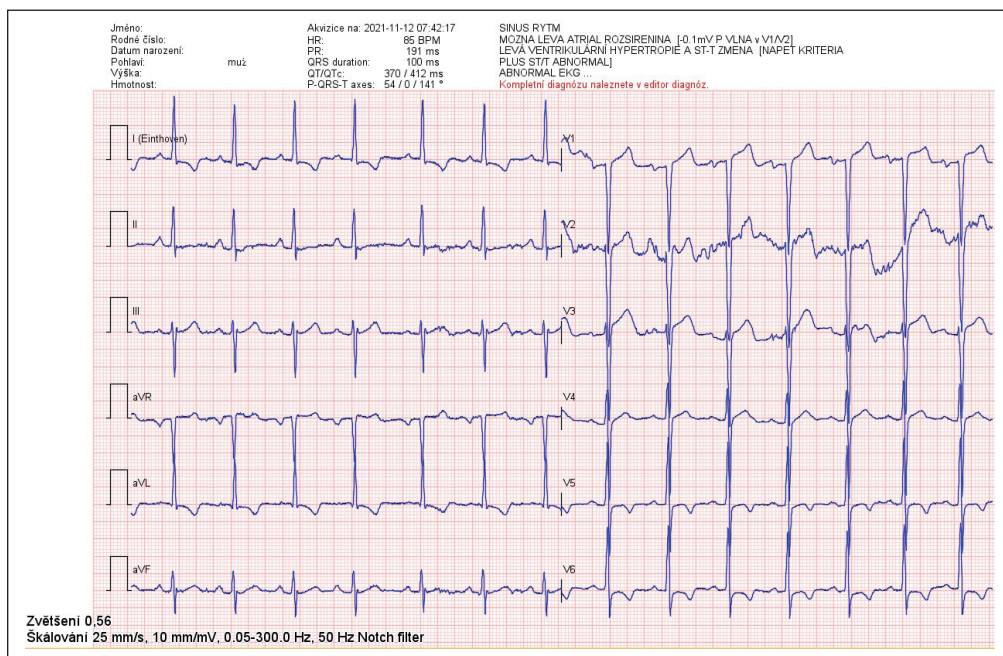
Pro trvající symptomy námahové dušnosti ve třídě dle New York Heart Association (NYHA) III a námahové bolesti na prsou dle Canadian Cardiovascular Society III. stupně byla pacientovi doporučena septální redukční terapie (SRT). Následně byla nekomplikovaně pro-



Obr. 2 – Echokardiografický nálezní hypertrofie interventrikulárního septa (24 mm).



Obr. 3 – Významný gradient ve výtakovém traktu levé komory 67 mm Hg při Valsalvově manévru.



Obr. 1 – Elektrokardiogram pacienta: voltážová kritéria korespondující s hypertrofií levé komory.



Obr. 4 – Invazivní hemodynamické vyšetření: typický vzestup gradientu ve výtokovém traktu levé komory po extrasystole (Brockenbroughův příznak).

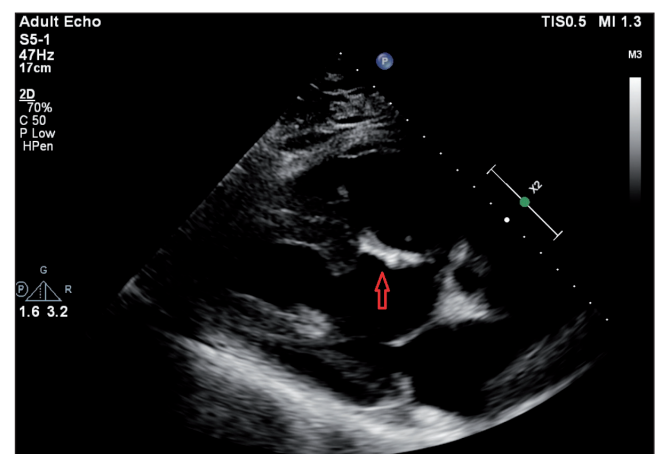
vedena alkoholová septální ablace (ASA) s vrcholovým gradientem na začátku výkonu 27 mm Hg v klidu, 60 mm Hg při Valsalvově manévru a 150 mm Hg po komorové extrasystole (tzv. Brockenbroughův příznak) (obr. 4), s dobrým akutním hemodynamickým efektem na redukcí LVOTO (vrcholový gradient 8 mm Hg v klidu, 9 mm Hg při Valsalvově manévru a 30 mm Hg po komorové extrasystole).

Pacient byl na naše pracoviště znovu přijat v dubnu 2022 pro nejasnou elevaci zánětlivých parametrů a perikardiální bolesti na prsou k vyloučení infekční endokarditidy spojené se srdečním přístrojem. Jícnové echokardiografické vyšetření bylo bez nálezu vegetací na stimulačním systému intrakardiálně, jako vedlejší nález byl zjištěn netamponující cirkulární fluidoperikard šíře 13 mm. Odebrané hemokultury byly opakovaně negativní. Vzhledem k základní dermatologické diagnóze bylo doplněno sonografické vyšetření kapsy ICD s průkazem tekutinové kolekce v okolí přístroje. Z punktátu odebraného z kapsy přístroje prokázala kultivace přítomnost *Staphylococcus epidermidis*. Byla zahájena intravenózní antibiotická léčba dle citlivosti (vancomycin), přerušena biologická léčba adalimumabem a provedena nekomplikovaná explantace přístroje. Reaktivní perikarditida byla léčena podáváním nesteroidních antirevmatik (NSA) a kolchicinu se subjektivním zlepšením stavu pacienta. Po dobu měsíční hospitalizace nebyla telemetrickou monitorací zachycena žádná závažná porucha srdečního rytmu a pacient byl po definitivním zhojení kapsy přístroje propuštěn do ambulantní péče.

Kontrolní TTE v červnu 2022 prokázalo dobrý výsledek provedené ASA s redukcí bazální části septa na 10 mm (obr. 5) a absenci klidové i provokované LVOTO. Pro rekurenci perikarditidy po svévolném rychlém

vysazení NSA byla terapie znovu zahájena s dobrým efektem na symptomy i na přítomnost perikardiálního výpotku.

Pacient je nadále kardiologicky sledován, trvá výborný klinický efekt provedené SRT, funkčně je v třídě maximálně NYHA II, bez bolestí na hrudníku. Od primární preventivní reimplantace ICD bylo po konzultaci s dermatologem a zhodnocení všech rizik a benefitů léčby upuštěno. V mezidobí bylo provedeno vyšetření lékařským genetikem s molekulárněgenetickým vyšetřením, nebyla detekována kauzální mutace pro HCM (zjištěna pouze jedna varianta nejasného klinického významu v genu *NEXN* pro protein Z-disku sarkomer nexilin v heterozygotní konstituci). Rodinný screening (EKG, TTE) nenalezl fenotyp HCM u příbuzných pacienta.



Obr. 5 – Echokardiografický nález redukce bazálního septa na 10 mm.

Diskuse

Komplexní přístup k pacientovi s HCM zahrnuje diagnostiku, léčbu, sledování, stratifikaci kardiovaskulárního rizika a stanovení prognózy, zejména u mladších pacientů diferenciální diagnostiku metabolických poruch a neuromuskulárních onemocnění a má být optimálně veden multidisciplinárním týmem ve specializovaných centrech.⁴

Diagnostický proces zahrnuje zhodnocení symptomů, anamnestických dat včetně podrobné rodinné anamnézy, klinického vyšetření, zhodnocení EKG, provedení ambulantního monitorování srdečního rytmu, laboratorního i zobrazovacího vyšetření. Základní zobrazovací metodou k diagnostice HCM je TTE a CMR, která je jako jediná schopna popsat tkáňovou charakteristiku myokardu včetně pozdního syčení jako jednoho z rizikových faktorů SCD.^{1,5}

Po LVOTO, jež je přítomna u většiny pacientů s HCM a může se zásadně podílet na symptomech i prognóze pacienta, je při TTE nutné aktivně pátrat a mimo standardní měření klidového gradientu ve výtokovém traktu levé komory (LVOT) je nutné provádět provokační manévry (např. Valsalva, sublingválně podaný nitroglycerin).^{6,7}

Základním pilířem v léčbě symptomatických pacientů s LVOTO je podávání betablokátoru či blokátoru kalciových kanálů. V případě perzistujících obtíží na farmakologické léčbě a přetrvávajícím maximálním gradientu v LVOT nad 50 mm Hg je u pacientů indikována SRT či podávání specifické léčby mavacamtenem.²

Mezi SRT patří zejména chirurgická myektomie a ASA, která je zatížena menší mortalitou (mimo vysokoobjemová expertní kardiokirurgická centra zejména ve Spojených státech amerických), ale vyšším rizikem nutnosti trvalé kardiostimulace (7–20 %) a vyšší potřebou opakovaných výkonů.^{8,9}

Dalším důležitým bodem v léčbě pacientů s HCM je stratifikace rizika SCD. Ke stanovení tohoto rizika slouží dle ESC kalkulační HCM Risk SCD, který reflektuje nejsilnější rizikové faktory SCD – nižší věk, velikost hypertrofie LK, rozměr levé síně, přítomnost LVOTO, nesetrválých komorových tachykardií, anamnézu synkopy a pozitivní rodinnou anamnézu náhlé smrti.¹⁰

Guidelines American Heart Association (AHA) navíc doporučují posoudit i přítomnost extenzivního LGE a apikálního aneurysmatu jako dalších rizikových faktorů pro SCD.¹ Pacientovo kalkulované pětileté riziko SCD bylo dle doporučení ESC i AHA 6,0 %. S přihlédnutím k preferenci pacienta bylo k implantaci ICD v našem případě v primární prevenci přistoupeno. Na základě reevaluace rizik SCD (absence komorových tachykardií, redukce gradientu v LVOT) v kontextu proběhlé infekční komplikace spojené s implantací ICD v terénu základního kožního onemocnění bylo ale následně od reimplantace ustoupeno. Vysoké riziko infekce kapsy nového přístroje by nesnížila ani implantace podkožního defibrilátoru.¹¹

Provedení genetického testování u HCM je vhodné ke stanovení diagnózy u hraničních fenotypů a k umožnění vyšetření příbuzných v případě identifikace kauzální mutace. Vzácně umožní stanovit specifickou etiologii hypertrofie s možnou cílenou terapií a o jeho použití ke stanovení prognózy onemocnění a naplánování léčby zatím panují pochybnosti. Pravděpodobnost nalezení kauzální

mutace je přibližně 40–60 %, ale je ovlivněna vyšetřovací skupinou. K výběru pacientů s HCM s vyšší pravděpodobností průkazu kauzální mutace je někdy používán Mayo genotypový prediktor (Mayo skóre). Na základě jednoduchých klinických ukazatelů, které hodnotí věk pacienta, rodinnou anamnézu HCM a SCD, šíři stěn LK, tvar komorového septa a anamnézu arteriální hypertenze, můžeme identifikovat pacienty s vysokou výtěžností molekulárněgenetického testování.¹² Protože pacient měl skóre Mayo čtyři body z pěti možných, bylo u něj indikováno genetické vyšetření, které přesto kauzální mutaci genu neodhalilo.

Závěr

Naše kazuistika prezentuje komplexní diagnostickou a léčebnou péči u mladého pacienta s HCM, včetně řešení komplikací provedené terapie ve specializovaném centru.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Zpracování kazuistiky bylo provedeno v souladu s etickými standardy. Schválení etickou komisí není nutné.

Informovaný souhlas

Požadavky týkající se informovaného souhlasu se nevztahují na tento článek.

Literatura

1. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e558–e631.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44:3503–3626.
3. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004;363:1881–1891.
4. Cardim N, Freitas A, Brito D. From hypertrophic cardiomyopathy centers to inherited cardiovascular disease centers in Europe. A small or a major step? A position paper from the Nucleus of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. *Rev Port Cardiol* 2011;30:829–835.
5. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:280.
6. Mathai S, Williams L. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy and the impact of mavacamten. *Ther Adv Chronic Dis* 2022;13:20406223221136074.
7. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography* 2009;26:513–520.

8. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:97–104.
9. Veselka J, Krejčí J, Tomašov P, et al. Outcome of patients after alcohol septal ablation with permanent pacemaker implanted for periprocedural complete heart block. *Int J Cardiol* 2014;171:e37–e38.
10. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy outcomes I. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.
11. Aziz S, Leon AR, El-Chami MF. The subcutaneous defibrillator: a review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1473–1479.
12. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, et al. Evaluation of the Mayo Clinic phenotype-based genotype predictor score in patients with clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016;9:153–161.

A rare case of cardiac arrest caused by hyponatremia

Michal Kalina^{a,c}, Dominik Flak^d, Jan Beneš^{a,b,e}

^a Department of Anaesthesiology, Perioperative Medicine, and Intensive Care, J. E. Purkyně University, Masaryk Hospital in Ústí nad Labem, Ústí nad Labem, the Czech Republic

^b Charles University, Medical Faculty in Hradec Králové, Hradec Králové, the Czech Republic

^c Department of Anaesthesiology and Resuscitation Care, Děčín Hospital, Děčín, the Czech Republic

^d Department of Cardiology, J. E. Purkyně University, Masaryk Hospital in Ústí nad Labem, Ústí nad Labem, the Czech Republic

^e Department of Anaesthesiology and Critical Care, Bulovka University Hospital, Prague, the Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 9. 8. 2024

Revised: 9. 9. 2024

Accepted: 30. 9. 2024

Klíčová slova:

Hyponatremie

Potomanie

Zástava oběhu

SOUHRN

Hyponatremie je stanovena jako koncentrace sodíku nižší než 135 mmol/l. Jedná se o celosvětově nejčastější poruchu elektrolytů. Nejčastějšími projevy hyponatremie jsou gastrointestinální a neurologické obtíže. Příležitostně může vést hyponatremie k poruchám srdečního rytmu. V naší prezentované kazuistice vedla těžká hyponatremie k sinusové bradykardii s alternujícím stupněm atrioventrikulární blokády a srdeční zástavě. Obnovení sinusového rytmu bylo dosaženo až po úpravě koncentrace sodíku. Těžká hyponatremie a protrahovaná zástava oběhu však u pacienta vedly k malignímu otoku mozku. Tento jedinečný případ zdůrazňuje kritickou roli sodíku v srdeční elektrofyzilogii a ukazuje důležitost monitorace koncentrace sodíku u pacientů se zástavou oběhu.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Hyponatremia, characterized by sodium levels below 135 mmol/l, is the most prevalent electrolyte disorder worldwide. It presents with a wide range of clinical symptoms, particularly in the neurological and gastrointestinal domains, occasionally leading to cardiac arrhythmias. In our specific case, severe hyponatremia resulting from potomania resulted in sinus bradycardia with alternating atrioventricular block and subsequent cardiac arrest. Restoration of sinus rhythm was achieved following correction of the sodium levels. However severe hyponatremia and long-lasting CPR resulted in brain oedema, which ultimately led to brain death. Per national regulations, the patient was enrolled in an organ donor program, resulting in successful organ transplants. This unique case underscores the critical role of sodium levels in cardiac electrophysiology and highlights the necessity of monitoring electrolyte levels in patients experiencing cardiac arrest.

Keywords:

Beer potomania

Cardiac arrest

Hyponatremia

Introduction

Hyponatremia represents the most prevalent electrolyte disturbance on a global scale. It is defined as a sodium level falling below 135 mmol/l.^{1,2} Patients with hyponatremia can show various symptoms related to the nervous system and the gastrointestinal tract.^{2,3} Neurological manifestations can range from somnolence to seizures, coma,

and, in extreme cases, fatality. Additionally, hyponatremia has rarely been correlated with cardiac arrhythmias.^{2,4} Arrhythmias linked with hyponatremia, as documented in the literature, include atrioventricular block and sinus bradycardia.^{3,5} The specific cardiac arrhythmia associated with hyponatremia may exhibit variations dependent on the severity of the electrolyte imbalance.² This report details a unique case of acute hyponatremia, leading to sinus bradycardia and subsequent cardiac arrest.

Address: MUDr. Michal Kalina, Department of Anaesthesiology, Perioperative Medicine, and Intensive Care, J. E. Purkinje University, Masaryk Hospital in Usti nad Labem, Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, Czech Republic, e-mail: michal.kalina@kzcr.eu

DOI: 10.33678/cor.2024.057

Case report

A 60-year-old male was admitted to our medical facility in January 2024 following a cardiac arrest, successfully addressed through cardio-pulmonary resuscitation (CPR). In the patient's medical history, notable factors include excessive beer consumption and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Preceding the incident, the patient was seated, engaging in leisure activities with his family when he suddenly lost consciousness and collapsed from his chair. Emergency services were promptly engaged, and Dispatcher Assisted CPR was initiated and continued by the emergency medical service team. The initial rhythm was asystole. The airway was secured with an orotracheal tube, and nearly 15 minutes into CPR, spontaneous circulation was successfully restored. The subsequent electrocardiogram (ECG) finding

revealed atrial fibrillation, ST elevation in aVR and V₁ lead, and a new left anterior fascicular block, as depicted in **Figure 1A**.

Subsequently, the patient's heart rate declined from 143 beats per minute to 60 beats per minute, leading to another cardiac arrest with an entry rhythm of pulseless electrical activity. Timely CPR was initiated, resulting in the restoration of spontaneous circulation after 10 minutes. The observed rhythm was atrial flutter with a 2 : 1 atrioventricular block and left atrioventricular block, detailed in **Figure 1B**. Shortly thereafter, another cardiac arrest occurred, necessitating immediate CPR. Spontaneous circulation was restored in 4 minutes, with the rhythm identified as atrial flutter with a 2 : 1 atrioventricular block and left atrioventricular block with a new right bundle branch block, accompanied by ST elevations, as illustrated in **Figure 1C**.

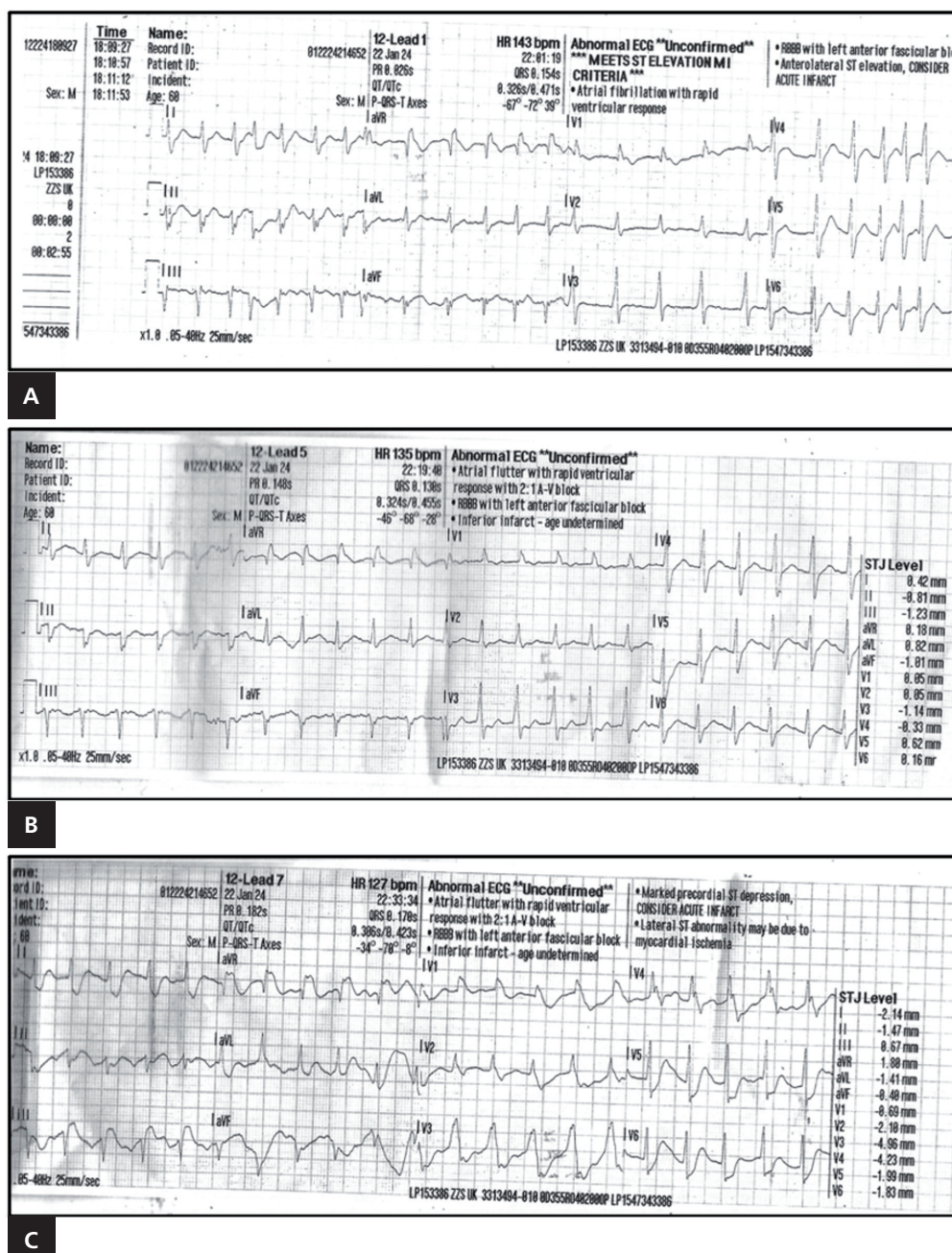


Fig. 1 – ECG (A–C) obtained by emergency service.

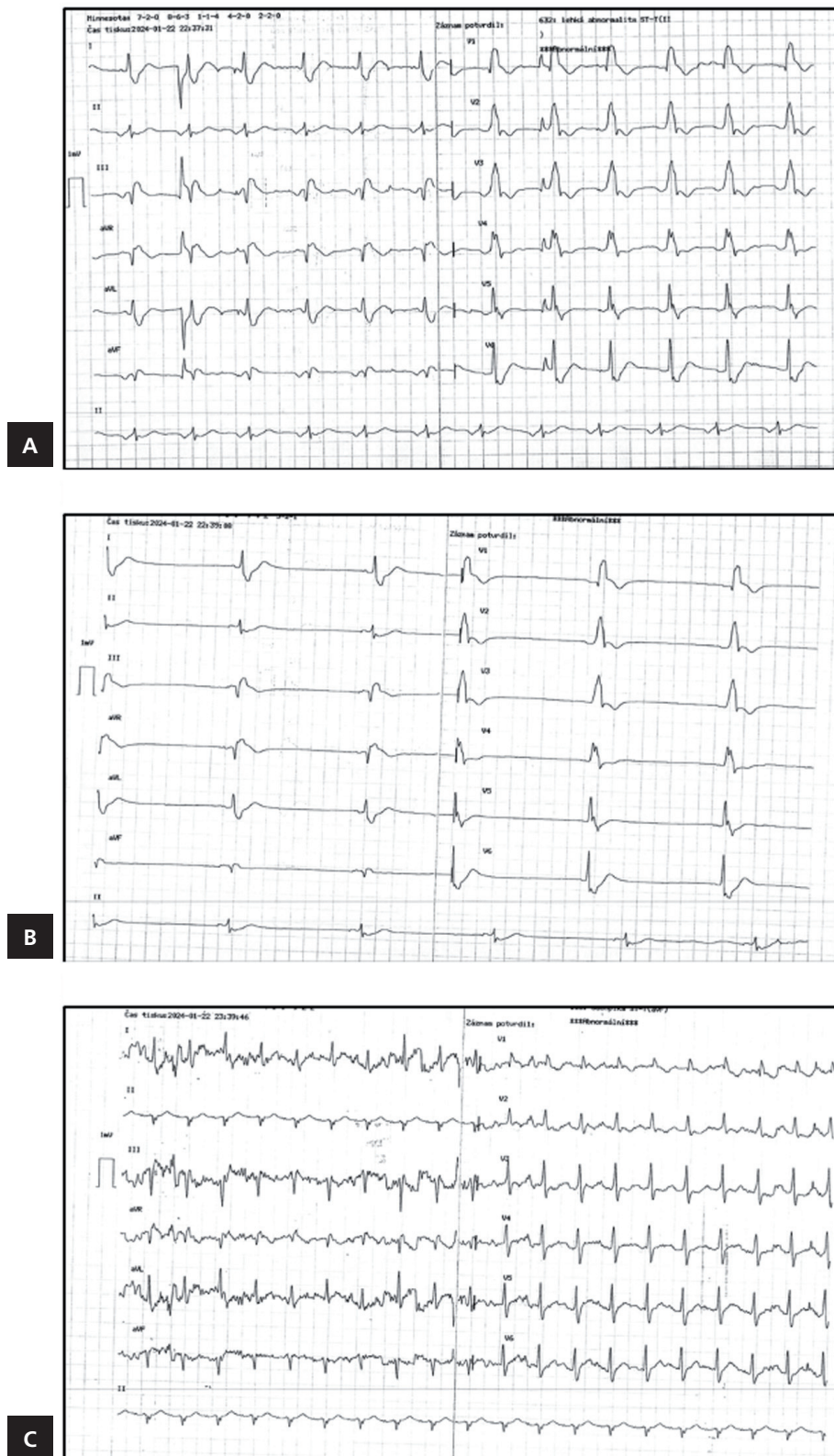


Fig. 2 – ECG (A–C) obtained at the Emergency Department.

Following these events, the patient was transferred to the Emergency Department, presenting with a sinus rhythm left anterior fascicular block, and right bundle branch block (Fig. 2A). Shortly after admission, another cardiac arrest ensued with a pulseless electrical activity as an entry rhythm (Fig. 2B). CPR was promptly initiated, and after

2 minutes, spontaneous circulation was restored. Due to a continuous decline in heart rate, dobutamine and nor-adrenaline infusions were initiated. A transthoracic echocardiogram revealed right ventricle dilatation without hypertrophy. A CT scan revealed brain oedema solely. There were no signs of pulmonary embolism, and subsequent

coronary angiography showed no evidence of coronary artery disease. Troponin levels were as low as 110 ng/l, with a peak value of 327 ng/l the following day. Laboratory tests on admission revealed acidosis, low osmolality, and severe hyponatremia falling to 108 mmol/l. A bolus of sodium chloride 5.85% was promptly administered. Post-administration, the QRS complex narrowed, and sinus rhythm with left anterior fascicular block was successfully restored, as depicted in **Figure 2A**. Dobutamine infusion was quickly discontinued. There were no other episodes of bradycardia or PEA during the hospital episode.

Upon admission to an ICU, natremia was 115 mmol/l. Hyponatremia correction was initiated, resulting in correction to 120 mmol/l within two hours and reaching 138 mmol/l within another two days. Following the hyponatremia correction sinus rhythm without any block was maintained. Two days after admission, diabetes insipidus manifested, and a follow-up brain CT scan revealed a significant diffuse brain oedema. The first neuron-specific enolase test recorded 237 µg/l (within 24 hours of admission), while subsequent tests were surpassing 370 µg/l at 48 and 72 hours from admission. Sedation was discontinued, and clinical signs of brain death emerged. Subsequently, in compliance with national regulations, angiography of brain vessels was conducted, confirming the diagnosis of brain death. The patient was enrolled in an organ donation program, with several organs successfully transplanted to other recipients. According to national law the autopsy was done after organ transplant. The autopsy revealed solely mild hypertrophy of right ventricle.

Discussion

Hyponatremia, although recognized as the most prevalent electrolyte disorder, remains relatively underexplored in its association with life-threatening arrhythmias.^{1,2} Existing literature on this subject is sparse, with seminal contributions such as the work by Jeong, who first highlighted thiazide diuretic-induced hyponatremia as a causative factor in complete atrioventricular block.⁶ Subsequent reviews by Liamis expounded on the severe consequences of thiazide diuretic-induced hyponatremia, particularly in elderly patients, with a focus on its impact on arrhythmias.⁷ Notably, a recent case report by Zou in 2022 detailed severe arrhythmias attributed to hyponatremia, where the patient was also under diuretic therapy.²

In these documented cases, withdrawal of diuretics led to the normalization of sodium levels and the restoration of sinus rhythm, underscoring the causal relationship between hyponatremia and arrhythmias. Of particular interest in our presented case is the absence of thiazide diuretic use, no prior medical history of heart failure and importance of active correction of hyponatremia.

In our assessment, the most probable cause of hyponatremia was beer potomania. Our case aligns with the other reports where normalization of sodium levels resulted in the restoration of sinus rhythm, and subsequent episodes of arrhythmias were not observed.

Several theoretical frameworks attempt to elucidate the pathophysiological mechanisms underlying hyponatremia-induced arrhythmias. Empirical Trautwein's in-

vestigation demonstrated that markedly low sodium levels in the perfusing fluid of isolated heart muscle led to a reduction in contractions and excitability.⁷ Additionally, studies by Nikolaidou on rabbit hearts highlighted the impact of low sodium levels on action potentials in the atrioventricular (AV) node.⁸ Correspondingly, Yen Yu's physiological study in cell culture revealed that diminished sodium levels lowered the amplitude of action potentials.⁹ Clinical observations by El-Sherif further supported these findings, emphasizing that hyponatremia, while infrequently electrophysiologically significant compared to other electrolyte disorders, did contribute to a shortened depolarization time and decreased action potential amplitude in the AV node.¹⁰

The comprehensive exploration of these physiological and clinical aspects provides valuable insights into the intricate interplay between hyponatremia and arrhythmias, shedding light on potential mechanisms and reinforcing the importance of considering this electrolyte imbalance in the context of cardiac electrophysiology.

Severe hyponatremia, prolonged CPR, and asphyxia are widely recognized as risk factors for malignant brain oedema.^{11,12} It can be assumed that there was a period of inadequate ventilation prior to the intervention of the emergency medical service team. Consequently, all the aforementioned risk factors were evident in this particular case, contributing to the development of malignant brain oedema.

Despite hyponatremia presents most often as gastrointestinal and mild neurological symptoms, in our case, severe hyponatremia resulted in sinus arrest followed by cardiac arrest, without any prior neurological or gastrointestinal symptoms.

Conclusion

This case emphasizes the importance of recognizing hyponatremia as a reversible cause of cardiac arrest. It's crucial to carefully monitor and evaluate patients with hyponatremia and related changes in their electrocardiograms. Early detection and intervention can prevent negative cardiac outcomes.

Conflict of interest

None declared.

Funding

None.

Ethical statement

The work was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and good clinical practice.

Informed consent

The informed consent was obtained from the patient or his family to use the data.

References

1. Pillai KS, Trivedi TH, Moulick, ND. Hyponatremia in ICU. *J Assoc Physicians India* 2018;66:48–52.

2. Zou S, Zhang Q, Gao S, et al. Electrocardiogram manifestations of hyponatraemia. *Cardiovasc J Afr* 2022;33:98–100.
3. Karabag T, Kalayci B, Sayin, MR, et al. Atrioventricular conduction defect associated with severe hyponatremia. *Clujul Med* 2012;91:342–345.
4. Hu J, Wang Y, Geng, X, et al. Dysnatremia is an Independent Indicator of Mortality in Hospitalized Patients. *Med Science Monit* 2017;23:2408–2425.
5. Kottwitz J, Akdis D, Duru F, Heidecker B. Severe Hyponatremia Leading to Complete Atrioventricular Block. *Am J Med* 2016;129:e243–e244.
6. Jeong JJ, Kim DH, Yoo SI, et al. Complete atrioventricular block associated with hyponatremia. *Korean J Med* 2012;83:97–100.
7. Liamis G, Filippatos T D, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:175–182.
8. Nikolaidou T, Cai XJ, Stephenson RS, et al. Congestive Heart Failure Leads to Prolongation of the PR interval and atrioventricular Junction Enlargement and Ion Channel Remodelling in the Rabbit. *PLoS One* 2015;10:e0141452.
9. Lu YY, Cheng CC, Chen YC, et al. Electrolyte disturbances differentially regulate sinoatrial node and pulmonary vein electrical activity: A contribution to hypokalemia- or hyponatremia-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:781–788.
10. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011;18:233–245.
11. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1340–1349.
12. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2021;47:369–421.

Connection of superior vena cava to left atrium in a newborn followed with unexplained mild cyanosis

Mehmet Turan Basunlu^a, Gizem Sari^a, Emre Oteyaka^b, Mehmet Sait Dogan^c, Turkey Saritas^a, Abdullah Erdem^a, Chousein Amet^d, Abdullah Sert^e, Didem Melis Oztas^f, Gamze Demirel^g, Halil Turkoglu^b, Murat Ugurlucan^f

^a Department of Pediatric Cardiology, Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

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

^c Department of Radiology, Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

^d Department of Neonatology, Biruni University Faculty of Medicine, Zeytinburnu/Istanbul, Turkey

^e Department of Pediatrics, Biruni University Faculty of Medicine, Zeytinburnu/Istanbul, Turkey

^f Department of Cardiovascular Surgery, Biruni University Faculty of Medicine, Zeytinburnu/Istanbul, Turkey

^g Division of Neonatology, Koc University Faculty of Medicine, American Hospital, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18. 2. 2024

Revised: 13. 4. 2024

Accepted: 1. 5. 2024

Available online: 8. 10. 2024

Klíčová slova:

Abnormální propojení žilního systému
Cyanóza
Horní dutá žíla

Keywords:

Abnormal systemic venous connection
Cyanosis
Superior vena cava

SOUHRN

Abnormální vyústění horní duté žíly do levé síně srdeční představuje vzácnou vrozenou malformaci srdce, která vede v důsledku pravolevého zkratu k rozvoji cyanózy. I když se v takových případech obvykle jedná o izolované propojení horní duté žíly s levou síní, může souviset i s postižením síňového septa typu sinus venosus a s dalšími vrozenými srdečními vadami.

V této kazuistice popisujeme strategii léčby 43denního novorozence, vyšetřeného pro mírnou cyanózu přetrvávající od narození, u něhož byla nakonec stanovena diagnóza perzistující levostranné horní duté žíly, která odvádí krev do levé síně.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Abnormal drainage of the superior vena cava into the left atrium is a rare congenital cardiac malformation. It leads to cyanosis due to right-to-left shunt. Although the condition is usually an isolated form of superior vena cava to left atrial connection, it may also be associated with sinus venosus type atrial septal defects and other congenital cardiac lesions.

In this report we present the management strategy of a 43-day-old baby who was investigated for mild cyanosis since birth and was diagnosed with superior vena cava draining into the left atrium.

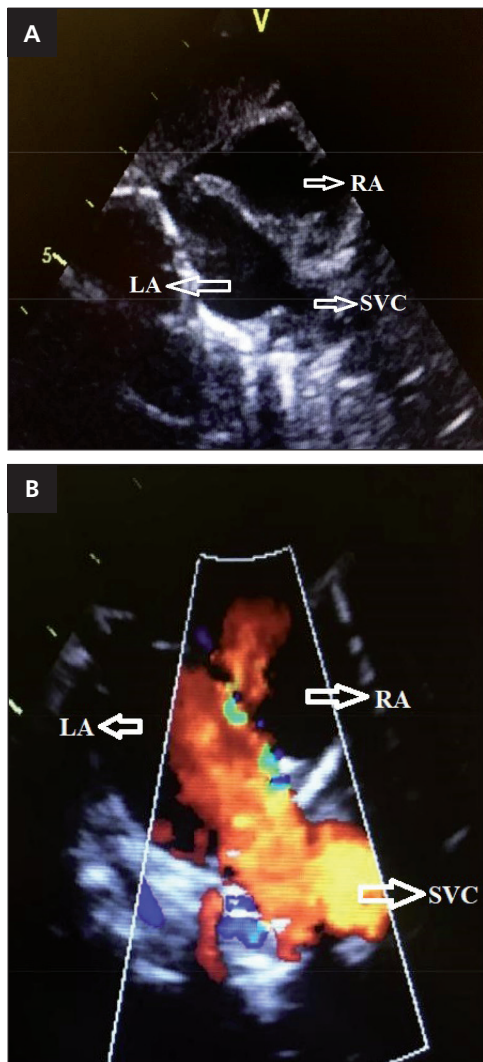
Introduction

Anomalous systemic venous connection to the left atrium (LA) is an uncommon congenital cardiac pathology leading to right-to-left shunt. The most prevalent variant is persistent left superior vena cava (SVC) which usually occurs approximately in 5% in the population with congenital heart defects.¹ An anomalous right SVC connecting to the LA may also be seen in less than 10% of the ca-

ses.² Drainage of the SVC commonly manifests with other congenital heart defects such as tetralogy of Fallot, atrial septal defect, ventricular septal defect, single atrium, and various forms of single ventricle pathologies. The patients with isolated SVC-LA connection often present with unexplained cyanosis. Surgical correction is mandatory, otherwise complications related with chronic hypoxemia, paradoxical embolism, and brain abscess may develop. Kirsch et al. were the first to report SVC-LA connection in the literature.²

Address: Prof. Murat Ugurlucan, MD, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Biruni University, Beşyol, Eski Londra Asfaltı No:10, 34295 Kucukcekmece/Istanbul, Turkey, e-mail: muratugurlucan@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2024.034

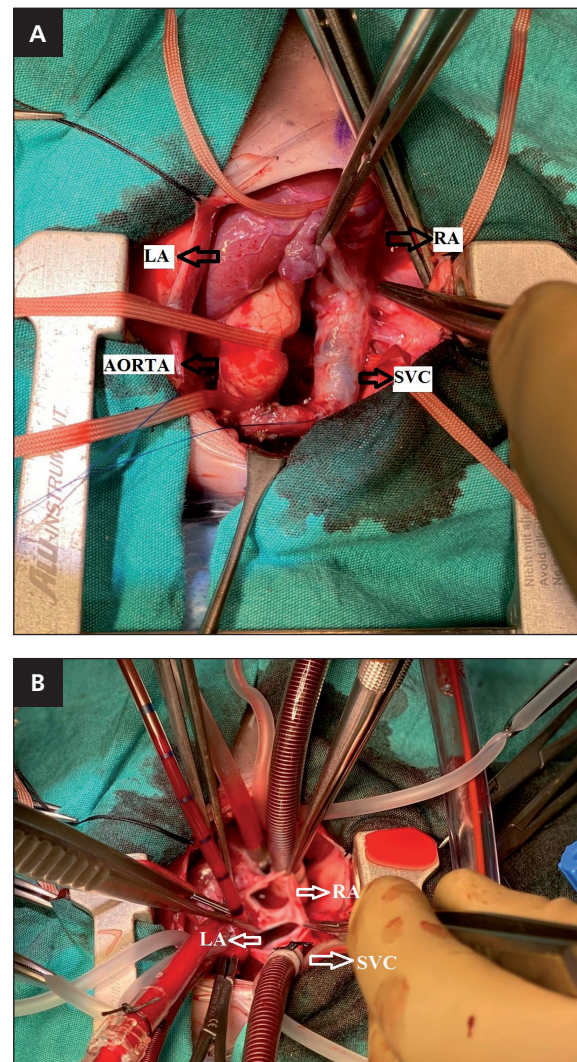


Figs 1 – (A, B) Echocardiographic view of the superior vena cava – left atrium connection. LA – left atrium; RA – right atrium; SVC – superior vena cava.

In this case report we present our management strategy in a newborn who had mild cyanosis since birth and was diagnosed with right SVC-LA connection.

Case report

A male newborn, weighing 3320 g and measuring 48 cm, with five minutes Apgar score of 7/10 was delivered via cesarean section at 34+2 weeks. The baby was admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) 6 hours after birth due to desaturation. Physical examination at NICU admission revealed oxygen saturation between 90–93%, otherwise completely normal. A slight increase up to 96% was observed in saturation with nasal oxygen support. Chest X-ray was not remarkable. A transthoracic echocardiography examination revealed an insignificant patent ductus arteriosus and a very small sinus venosus type arterial septal defect (ASD) (Fig. 1). The baby was thoroughly investigated and considered to have central hypoventi-



Figs 2 – (A) Perioperative view of the superior vena cava – left atrium connection. **(B)** Additionally we see the right and left atrium. LA – left atrium; RA – right atrium; SVC – superior vena cava.

lation syndrome due to shallow breathing and further desaturation especially during sleep. He was also neurologically and metabolically tested; however, anything significant could not be found. The polysomnography on the 19th day of NICU admission indicated severe sleep apnea. Non-invasive respiratory support of nasal BIPAP was started with high level of oxygen. However, arterial blood gas analysis indicated decreased partial oxygen pressure and saturation despite 100% oxygen inhalation, suggestive of a congenital cardiac defect. After prolonged NICU stay complicated with desaturation attacks and alimentary problems, a contrast echocardiography on the 40th day of NICU admission using agitated saline injection into a venous line from an antecubital vein was decided. Agitated saline appeared inside the LA and left ventricle, but not inside the right side of the heart, suggestive of a right SVC-LA drainage. Pathology was confirmed with contrasted computerized tomography of the chest (Figs 2A, 2B).

Despite the pros and cons of operating on a delicate neonate at a very young age, since he experienced deep

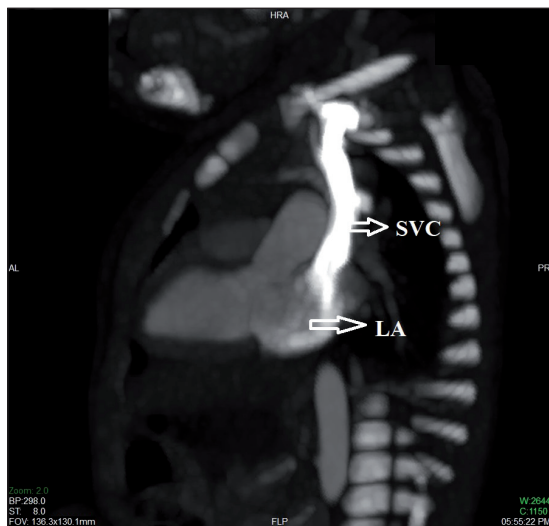


Fig. 3 – Contrasted computerized tomography indicating superior vena cava – left atrium connection. LA – left atrium; SVC – superior vena cava.

saturation decrease attacks especially during sleep, an early surgery was decided by the multidisciplinary team comprised of neonatologist, pediatric cardiologist, and cardiovascular surgeons. We operated on the baby on the 43rd day of life after explaining in details the risks and benefits and the consent of the family. Operation was performed through median sternotomy, with cardiopulmonary bypass, and cardiac arrest. The SVC draining into the LA was clearly identified with right atriotomy through a small superior sinus venosus type ASD (**Fig. 3**). The defect was enlarged incising the septum towards the foramen ovale and re-closed with an autologous fresh pericardial patch draining the SVC into the right atrium. Operation was finalized successfully and patient could be weaned off mechanical ventilator after 12 hours after the operation. Postoperative course was uneventful and desaturation was not observed. Patient was discharged home after 8 days from the NICU with nasal BIPAP respiratory support to be used especially during sleep.

So far, no problems have been detected since the discharge of the patient during more than 18 months follow-up. He has been active with normal growth and parents reported they no longer used respiratory support.

Discussion

Systemic venous return anomalies are rare disorders and among the reasons for desaturation in the newborns. According to the reviews of Mayo Clinic, SVC draining into the LA was detected in approximately 0.5% of patients with congenital cardiac cases and only 19 patients in their cohort had right SVC draining into the LA.² The hemodynamic effects of anomalous systemic venous drainage mimics lesions with right to left shunt. In addition, since the SVC carries quite a significant amount of blood into the heart during the newborn period, signs and symptoms of left-sided volume overload may occur. Brain abscess and paradoxical embolization are possible life-

threatening conditions, especially in chronically hypoxic patients.³

Drainage anomalies of the SVC commonly manifest together with atrial and ventricular septal defects, coarctation of the aorta, pulmonary arteriovenous fistulae, patent ductus arteriosus, and abnormalities of the inferior vena cava. The patients with isolated SVC-LA related condition often present to the Department of Pediatric Cardiology with unexplained cyanosis, since congenital heart diseases are among the most common causes of desaturation.³ Van Praagh et al.⁴ reported multiple cases of sinus venosus defects from echocardiographic and postmortem anatomic findings. They reported co-occurrence of SVC type sinus venosus defects and connection between right SVC and LA.⁴ A SVC type sinus venosus defect results from a deficiency in the wall shared by the right SVC and the right upper pulmonary veins. The formation of SVC to LA anomaly occurs due to an amalgamation of predominant blood flow between those structures and atresia that affects the right atrial orifice of the SVC.⁴ Current understanding suggests that SVC to LA is also part of the spectrum of superior sinus venosus defect and the embryonic abnormality result from the commitment of SVC to LA while the sinus venosus defect is closed in fetal life.⁵ In our case, we detected a small sinus venosus type ASD in addition to mainly directed SVC flow into the LA.

Connection of SVC to the LA as an isolated or co-existent congenital heart disease has been reported in all age groups.^{4,6-8} Hammouada et al.⁶ reported right SVC-LA drainage in a 17-day-old neonate presenting with cyanosis, and Rakha et al.⁷ detected right SVC-LA drainage in an 11-month-old girl who had cyanosis while crying since birth. Similarly, Moradian et al.⁸ detected abnormal right SVC-LA connection in an 8-year-old girl who presented with unexplained cyanosis.⁸ Bagget et al.² reported a 34-year-old hypoxic female patient in the peripartum period and had a transition between right SVC-LA. As can be seen in the literature, diagnosis of SVC-LA connection in the early neonatal period may not be easy. Since the pathology is associated with persistent central cyanosis a wide range of disorders including metabolic, neurologic, infectious, hematologic, and pulmonary problems other than cardiac pathologies should be reminded.⁹ On the other hand it should be kept in mind that congenital cardiac disorders are the most common causes of persistent arterial desaturation in neonates. In our particular patient, since we failed to explain the reason of cyanosis with initial echocardiographies which only indicated a small sinus venosus type ASD, we searched for metabolic, neurologic, hematologic and pulmonary disorders. Polysomnography indicated sleep apnea syndrome; however, cyanosis persisted despite appropriate treatment.

In grown up patients, SVC-LA drainage may be detected during the investigation of clubbing of digits and shortness of breath, paraxial embolism, and stroke in adolescence and early adulthood.⁴ Some other findings in echocardiography are also helpful in identifying venous anomalies such as unexplained dilatation of the left chambers of the heart; however, careful imaging studies are required for a definitive diagnosis. The diagnosis was generally made with saline contrast echocardiography which is an inexpensive technique¹⁰ and with addi-

tional radiologic measures such as thoracic computerized tomography angiography or magnetic resonance angiography which were preferred in various cases reported in the literature. In our case, we diagnosed the pathology with contrast echocardiography and confirmed with contrasted thoracic computerized tomography. Similar to the literature, our case was diagnosed with the regular diagnostic techniques while investigating the reason of cyanosis very early in the neonatal period.

Regardless of clinical presentation, surgical correction is indicated once the diagnosis of systemic venous connection to the LA is determined.¹¹ In our case, we performed surgical correction when he was 40 days old as soon as he was diagnosed with the condition despite the pros and cons on operating on a fragile neonate. The corrective procedure was performed by enlarging the atrial septal defect and re-routing the SVC and RA. This report highlights the importance of investigating SVC-LA connection by contrast echocardiography in patients with or without sinus venosus type atrial septal defects and the presence of central apnea. Central cyanosis and sleep apnea immediately improved after surgical correction of right SVC-LA connection.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

Ethical statement

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

References

1. de Leval MR, Ritter DG, McGoon DC, Danielson GK. Anomalous systemic venous connection. Surgical considerations. *Mayo Clin Proc* 1975;50:599–610.
2. Baggett C, Skeen SJ, Gantt DS, et al. Isolated right superior vena cava drainage into the left atrium diagnosed noninvasively in the peripartum period. *Tex Heart Inst J* 2009;36:611–614.
3. Park HM, Summerer MH, Preuss K, et al. Anomalous drainage of the right superior vena cava into the left atrium. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:358–362.
4. Van Praagh S, Geva T, Lock JE, et al. Biatrial or left atrial drainage of the right superior vena cava: anatomic, morphogenetic, and surgical considerations – report of three new cases and literature review. *Pediatr Cardiol* 2003;24:350–363.
5. Gupta SK, Spicer DE, Anderson RH, Moore RA. Anomalous systemic venous return. In: Wernovsky G, Anderson R, Krishna K, Mussato K, Redington A, Tweddell J, Tretter J, (eds.). *Anderson's Pediatric Cardiology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:457–475.
6. Hammouda AY, Bleiweis MS, Chandran A, Steiner MB. Isolated Right Superior Cava Drainage to the Left Atrium: An Uncommon Etiology of Cyanosis. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2020;11:528–530.
7. Rakha S, Abuelkheir MM, Elgamal MF. Isolated drainage of right superior vena cava into left atrium: A rare etiology of childhood central cyanosis. *Echocardiography* 2017;34:1388–1391.
8. Moradian M, Mortezaeian H, Baghaei R, Ghadrdoost B. Left Atrial Drainage of the Right Superior Vena Cava: A Case Report. *J Tehran Heart Cent* 2018;13:84–87.
9. Steinhorn RH. Evaluation and management of the cyanotic neonate. *Clin Pediatr Emerg Med* 2008;9:169–175.
10. Gupta SK, Shetkar SS, Ramakrishnan S, Kothari SS. Saline Contrast Echocardiography in the Era of Multimodality Imaging – Importance of “Bubbling It Right”. *Echocardiography* 2015;32:1707–1719.
11. Schick EC Jr, Lekakis J, Rothendler JA, Ryan TJ. Persistent left superior vena cava and right superior vena cava drainage into the left atrium without arterial hypoxemia. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(2 Pt 1):374–378.

An unusual case of left-sided hemitruncus arteriosus associated with aortic arch hypoplasia

Hande Akilli^a, Hadeil Alhashmi^a, Aslan Babayigit^a, Serap Yucel^b,
Didem Melis Oztas^c, Murat Ugurlucan^c, Emin Tireli^a

^a Cardiovascular Surgery Clinic, Altinbas University Faculty of Medicine, Medical Park Bahcelievler Hospital, Bahcelievler/ Istanbul, Turkey

^b Department of Radiology, Biruni University Faculty of Medicine, Zeytinburnu/Istanbul, Turkey

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 12. 3. 2024

Revised: 13. 4. 2024

Accepted: 1. 5. 2024

Available online: 8. 10. 2024

Klíčová slova:

Hemitruncus arteriosus

Hypoplazie aortálního oblouku

Kazuistika

Koarktace aorty

Plicnice

Keywords:

Aortic arch hypoplasia

Case report

Coarctation of aorta

Hemitruncus arteriosus

Pulmonary artery

SOUHRN

Hemitruncus arteriosus patří mezi nejvzácnější vrozené kardiovaskulární malformace. Obvykle postihuje pravou plicní tepnu. Hemitruncus arteriosus se může vyskytnout buď izolovaně, nebo ve spojení s dalšími srdečními vadami, jako jsou defekty septa a Fallotova tetralogie; nicméně se s ní lze pouze zřídka setkat současně s postižením aortálního oblouku.

Popisujeme neobvyklý případ 15denního novorozence s levostranným hemitruncus arteriosus spojeným s hypoplazií aortálního oblouku, koarktací aorty, otevřenou tepennou (Botallovou) dučejí (patent ductus arteriosus) a s kraniofaciálními abnormalitami, u něhož byla provedena chirurgická korekce.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Hemitruncus arteriosus is among the rarest congenital cardiovascular defects. Pathology usually involves the right pulmonary artery. It may occur either isolated or associated with other cardiac defects such as septal defects and tetralogy of Fallot; however, it is seldom associated with aortic arch pathologies.

We represent an unusual case of a 15-day-old neonate with left-sided hemitruncus arteriosus associated with aortic arch hypoplasia, coarctation of the aorta, patent ductus arteriosus, and craniofacial abnormalities, who underwent surgical correction.

Background

Hemitruncus arteriosus is among the rarest congenital cardiovascular pathologies, in which a right or left pulmonary artery (PA) emerges directly from the aorta. It accounts for less than 0.1% of all congenital heart diseases. In 1868, Fraentzel was the first to describe this anomaly.¹

The anomaly may occur as an isolated pathology or in conjunction with other disorders, most frequently associated with patent ductus arteriosus (PDA), less common with ventricular septal defect (VSD), atrial septal defect (ASD), and tetralogy of Fallot (TOF). Association with aortic coarctation and aortic arch hypoplasia is extremely rare.^{2,3}

In this case report, we discussed the management of a patient with hemitruncus arteriosus with PDA, aortic arch hypoplasia, coarctation of the aorta, and craniofacial abnormalities.

Case report

A 15-day-old female neonate with a weight of 3 kg and unilateral ear hypoplasia and anophthalmia was admitted to the neonatal care unit due to cyanosis, dyspnea, poor feeding, and fatigue. Examination revealed tachypnea (30 breaths/minute), tachycardia (196 beats/minute), and bilateral pulmonary rales. The oxygen saturation of the neonate was 90%. A chest X-ray indi-

Address: Prof. Emin Tireli, MD, Cardiovascular Surgery Clinic, Medical Park Bahcelievler Hospital, Bahcelievler Mahallesi, E-5 Karayolu, Kultur Sokak, No: 1, 34180 Bahcelievler/Istanbul, Turkey, e-mail: doztas@biruni.edu.tr

DOI: 10.33678/cor.2024.035

cated bilateral pulmonary opacities and a mesocardic heart. The echocardiography revealed meso-dextrocardia with atrioventricular and ventriculoarterial concordance. The aorta was located posteriorly and emerged from the left ventricle, measuring 7 mm in diameter. The proximal aortic arch diameter was 4 mm, and the diameter of the distal aortic arch was 3.5 mm. There was a large ductus arteriosus, in which the direction of the shunt was left to right. The main pulmonary artery diameter was 17 mm, and the right pulmonary artery diameter was 6 mm. The diameter of the left pulmo-

nary artery was 4 mm but did not originate from the main trunk but from the anterior aspect of the ascending aorta, 3 mm above the sinotubular junction. The echocardiography findings were confirmed with cardiac catheterization and computerized tomography of the chest, clearly indicating the hemitruncus arteriosus and aortic arch pathologies (Figs 1–4).

After explaining the pathology, risks, and benefits of treatment options, we decided on surgical correction with the family's consent. The family also consented to the academic use of the patient's materials.

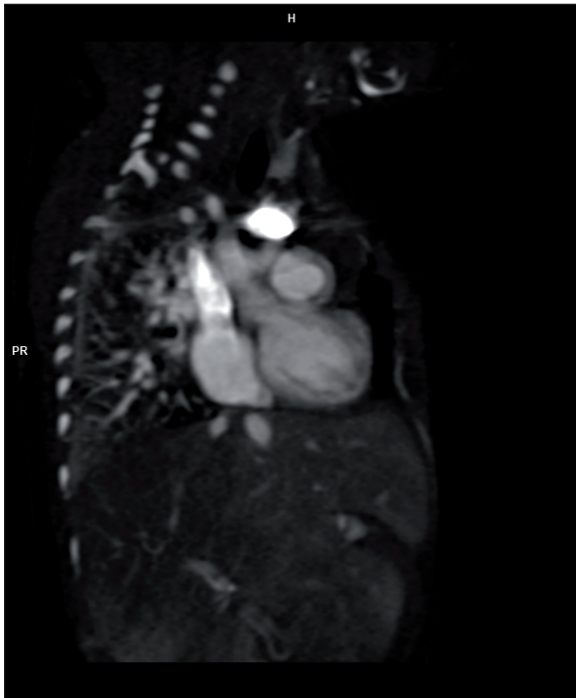


Fig. 1 – Computerized tomography angiography showing the left pulmonary artery originating from the ascending aorta.

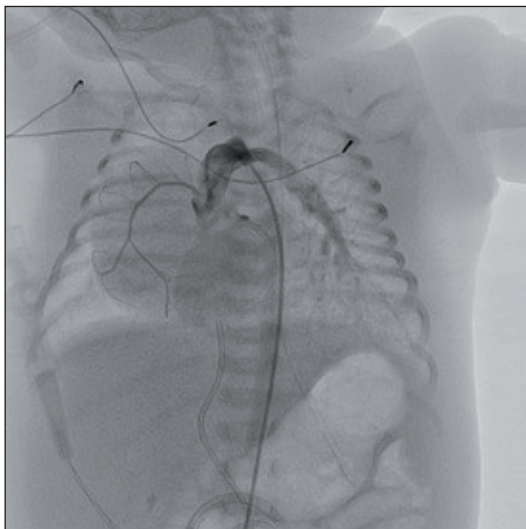


Fig. 2 – Cardiac catheterization showing the left pulmonary artery originating from the ascending aorta.

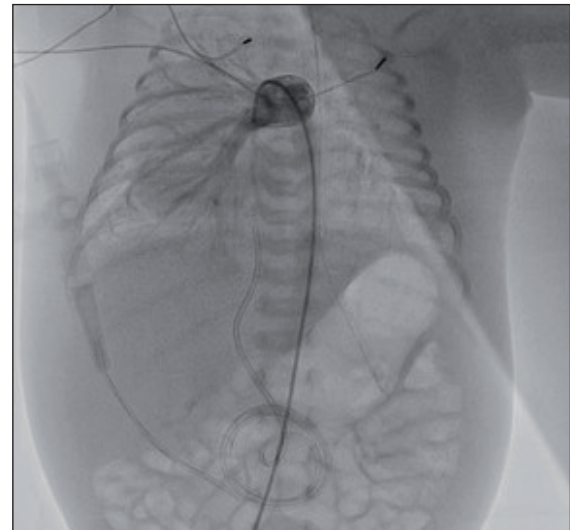


Fig. 3 – Cardiac catheterization showing enlarged main pulmonary artery and course of the right pulmonary artery.



Fig. 4 – Computerized tomography angiography showing the hypoplastic arch and aortic coarctation.

Surgical procedure

A median sternotomy was performed. The heart was dextro-mesocardic. The pericardium was opened and harvested to be used for the aortic arch reconstruction. The ascending aorta gave rise to the left pulmonary artery, which then crossed the main pulmonary artery. The aortic arch was hypoplastic. A 3.5-mm PTFE graft was anastomosed to the innominate artery for antegrade cerebral perfusion. All major thoracic vessels and branches of the pulmonary arteries and ductus arteriosus were prepared and looped. The patent ductus arteriosus was ligated. Cardiopulmonary bypass was commenced with a single right atrial venous cannula and innominate artery. The patient was cooled down to 26 °C. The left carotid and subclavian arteries, the left pulmonary artery, and the descending aorta were clamped. Cardiac arrest was provided with antegrade cold blood cardioplegia following an aortic cross-clamp. The left pulmonary artery was divided from the ascending aorta. The lesser curvature of the ascending aorta was incised beyond the ductus arteriosus, and the arch was reconstructed with fresh pericardium. The aortic cross-clamp was released, and the patient was gradually re-warmed. The left pulmonary artery was anastomosed end to side to the main pulmonary artery with an 8-0 polypropylene. Aortic cross-clamp and cardiopulmonary bypass times were 21 and 56 minutes, respectively.

The patient could be weaned off mechanical ventilation the next day and discharged from the hospital after 6 days. She has been followed actively, symptom-free, and with normal growth for more than 4 months postoperatively; however, she suffers from craniofacial abnormalities that require interventions.

Discussion and conclusions

The abnormally arising vessel in hemitruncus arteriosus is usually the right pulmonary artery, which originates from the posterior aspect of the ascending aorta, a few centimeters above the aortic valve.^{4,5} Left pulmonary artery involvement, as in our particular case, in hemitruncus arteriosus is less common.⁶

It is usually associated with other congenital cardiovascular pathologies, being the most frequent tetralogy of Fallot (74%), followed by aortic arch hypoplasia (63%), and PDA (16%).² The presentation of the patients varies depending on the associated cardiac anomalies; however, generally, they have heart failure due to pulmonary over-flow.

Early diagnosis and timely surgical intervention significantly improve the prognosis of children with this anomaly. Without surgical correction, babies face a staggering 70% mortality rate within the first year, with 30% of them dying within the first three months.⁷ Early repair is crucial to prevent the development of pulmonary vascular disease. Ideally, corrective surgery should be performed within the first six months of life to reduce the risk of severe pulmonary atherosclerosis.⁷

The aim is to anatomically implant the pulmonary artery branch into the main trunk with or without cardiopulmonary bypass and correct associated malformations. In our case, we repaired the hypoplastic aortic arch and left-sided hemitruncus with antegrade cerebral perfusion and anastomosis of the left pulmonary artery end to side to the main pulmonary artery without any neurologic consequence.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

None.

Informed consent

Informed consent was obtained from the patient's family regarding the use of the patient's materials for academic purposes.

References

1. Fraentzel O. Ein Fall Von Abnormer communication Der Aorta mit der Arteria Pulmonalis. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1868;43:420–426.
2. Xie L, Gao L, Wu Q, et al. Anomalous origin of the right pulmonary artery from the ascending aorta: Results of direct implantation surgical repair in 6 infants. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:97.
3. Prifti E, Bonacchi M, Murzi B, et al. Anomalous origin of the right pulmonary artery from the ascending aorta. *J Card Surg* 2004;19:103–112.
4. Abu-Sulaiman RM, Hashmi A, McCrindle BW, et al. Anomalous origin of one pulmonary artery from the ascending aorta: 36 years experience from one center. *Cardiol Young* 1998;8:449–454.
5. Fong LV, Anderson RH, Siewers RD, et al. Anomalous origin of one pulmonary artery from the ascending aorta: a review of echocardiographic, catheter, and morphological features. *Br Heart J* 1989;62:389–395.
6. Haddadin RB. Left hemitruncus: a rare congenital heart condition. *East Mediterr Health J* 2014;19(Suppl 3):S224–S226.
7. Hussain AS, Shakir M, Ariff S, et al. Anomalous Origin of the Left Pulmonary Artery: Hemi-Truncus Arteriosus. *APSP J Case Rep* 2017;8:9.



LEQVIO®

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

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

✓ Efektivní a dlouhodobé snížení LDL-C
o **50-55 %**¹

✓ **Příznivý** bezpečnostní profil¹



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

Pro více informací o LEQVIO® naskenujte QR kód:



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

Zkrácená informace o přípravku LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Reference: 1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize 24.3.2022. 2. SÚKL, www.sukl.cz. 3. Wright R.S., Raal F.J., Koenig W., Landmesser U., Leiter L.A., Vikarunnessa S., et al.: Inkisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. Cardiovasc Res. 2024;cvae109.

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



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



Kardio

Ze života společnosti

Zpráva o knize



Pan profesor Jan Petrášek slaví 95. narozeniny



Jeden z posledních opravdu velkých internistů, ale také specializací endokrinolog a kardiolog, prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc., se 8. 9. 2024 dožil ve výborné formě devadesátých pátých narozenin.

V roce 1953 promoval na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Po třech letech práce v nemocnici v Českém Krumlově nastoupil na III. interní kliniku Fakultní nemocnice v Praze 2, kde na 1. lékařské fakultě a ve Všeobecné fakultní nemocnici pracuje dosud, a prožil zde tedy 58 let (!) profesionálního života. Prvních 15 let práce se věnoval především problematice sympatoadrenálního systému a hormonálně podmíněné hypertenzi a mono-

grafie Feochromocytom, která vyšla v roce 1976, byla v té době druhou evropskou monografií o této problematice. Druhou problematikou, která dominovala v další práci profesora Petráška, byl rozvoj diferencované péče, jmenovitě koronárních jednotek a intenzivní péče. Podařilo se mu ve fakultní nemocnici prosadit vybudování jednotky intenzivní péče, třetí v Československu. Postupně vyškolil tým lékařů i sester, vznikla kardiologická skupina kliniky, na tomto pracovišti pak vedl nově vzniklou echokardiografickou laboratoř, také jednu z prvních v republice. Spolu s Jaromírem Hradcem napsali v roce 1980 skriptu Echokardiografie, která obdržela v tomto roce i cenu rektora Univerzity Karlovy. Publikační činnost pana profesora je úctyhodná, stručně uvedeno to jsou tři monografie, 60 kapitol v monografiích, sedm skript, 154 původních sdělení v časopisech, mnoho prací bylo oceněno rektorem Univerzity Karlovy.

Je čestným členem České kardiologické společnosti a držitelem řady pamětních medailí, včetně medaile profesora Libenského. V oblasti redakční práce je známé, že pan profesor byl vedoucím redaktorem Časopisu lékařů českých (1985–2001), později pak pracoval v nakladatelství Grada Publishing a Galén, celkem recenzoval více než 80 monografií, dodnes píše recenze do časopisu *Cor et Vasa*. Pro nás, dříve mladší generaci lékařů, které profesor Jan Petrášek na III. interní klinice vychovával, zůstane vždy jako přísný učitel, s obrovsky širokými znalostmi, přicházející na vizitu pečlivě připraven a nekompromisně kritický při neznalosti toho, co se přece musí umět. Výhodou bylo, že nás při tom hodně naučil a řada z jeho žáků si to pak nesla celým profesionálním životem.

Takže, pane profesore, velký dík, ať jste zdravý a těšíme se na ještě hodně výborných recenzí monografií nejen z oboru kardiologie.

Michael Aschermann, Jaromír Hradec

Průkopník české kardiologie, prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., slaví osmdesáté narozeniny

Při příležitosti oslav 80. narozenin profesora MUDr. Michaela Aschermanna, DrSc., si připomínáme život a kariéru jednoho z nejvýznamnějších kardiologů nejen v České republice, ale i na mezinárodní úrovni. Profesor Aschermann svou oddanou prací a neúnavným úsilím přetvořil moderní českou kardiologii a zanechal nerasmazatelnou stopu v klinické praxi, lékařském vzdělávání i v organizační zdravotní péči. Jeho působení je amalgámem inovace, vize a mimořádné péče o pacienty, který se stal inspirací pro několik generací českých kardiologů.

Mezi mnoha zásadními úspěchy profesora Aschermanna vyniká jeho role při zavádění postupů intervenční kardiologie. Zmíníme například jeho prvenství v provedení endomyokardiální biopsie v České republice i pionýrské počiny v oblasti angioskopie či intravaskulárního ultrazvuku. Jeho průkopnický přínos pro zavedení endomyokardiální biopsie v České republice zcela změnil diagnostiku srdečních onemocnění, jako jsou myokarditidy a kardiomyopatie. Tato technika se stala standardem v klinické praxi i u nás právě díky jeho vizi a odvaze zavádět nové postupy.

Profesor Aschermann byl mezi prvními, kdo v Československu prováděli koronární angiografie, čímž se nerasmazatelně podílel na přicházející revoluci v diagnostice a léčbě ischemické choroby srdeční. Tyto inovace, které dnes považujeme za samozřejmé, by bez odhodlání první generace intervenčních kardiologů nebyly možné. Podíváme-li se zpět na vybavení a materiál té doby, šlo skutečně o proslapávání dosud neprobádaných cest medicíny. Díky prof. Aschermannovi se ale na tuto cestu vydala řada dalších následovníků, které v průběhu mnoha let vyškolic a vychoval. Pozici mezi zakladateli české intervenční kardiologie prof. Aschermannovi jistě nikdo upírat nemůže. Na tomto místě je však nutno zmínit i jeho mimořádnou zručnost a výjimečný cit pro koronární intervence, v nichž byl opravdovými mistrem.

Významným milníkem v jeho kariéře bylo převzetí II. interní kliniky kardiologie a angiologie, jejímž přednostou se stal v roce 1998 a kterou vedl až do roku 2005. Díky jeho vizi a úsilí se klinika stala specializovaným kardiovaskulárním pracovištěm, což umožnilo založení Kardiocentra ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Málokdo si dnes uvědomuje, jak velké úsilí bylo třeba věnovat přerodu klasické interní kliniky ve specializované centrum, které se pod jeho vedením stalo jedním z předních zařízení pro kardiovaskulární léčbu. Díky vizím prof. Aschermanna navíc integruje řadu specializovaných programů, jakými jsou plicní hypertenze, kardiomyopatie, srdeční selhání nebo onemocnění periferních tepen. Připomeňme, že u obnovení tradice výzkumu a péče o nemocné s plicní arteriální hypertenzí na II. interní klinice nestál nikdo jiný než právě prof. Aschermann. I díky jeho aktivitě se tato oblast rozšířila například o unikátní program provádění angioplastik plicnice u chronické tromboembolické nemoci. Avšak krom odborných kvalit, které s sebou prof. Aschermann na II. interní kliniku přinesl, je nutno zmínit jeho vysoce lidský přístup k pacientům a kolegiální vztahy, které budoval se sobě vlastní vytrvalostí a důsledností.

Profesor Aschermann je nejen špičkovým klinikem, ale také vynikajícím pedagogem. Během své kariéry byl nespočtu mladých lékařů nejen učitelem, ale i inspirací. Jeho závazek k výchově nové generace kardiologů je jedním z pilířů jeho odkazu. Díky jeho odbornosti a lidskému přístupu se mnoho jeho studentů stalo respektovanými odborníky, kteří pokračují v jeho snaze o excelenci v kardiologii. Jeho schopnost předávat znalosti a nadšení pro medicínu vždy bylo a je výjimečné a díky němu se dále rozvíjejí programy, v nichž položil základní kámen. Jeho snaha přinést českým kardiologům kvalitní vzdělávací materiály dala vznik rozsáhlé učebnici Kardiologie, která pod jeho vedením byla vydána poprvé již v roce 2004. Tento počín se stal inspirací pro následující publikace tohoto typu, které vznikají dodnes na podobném základě a na něž může být česká kardiologie právem pyšná. Je téměř zbytečné dodávat, že celá jeho kariéra byla tak úspěšná i díky mimořádné publikační vědecké aktivitě. I zde svým žákům předával cenné zkušenosti a byl příkladem, jak projekty úspěšně dovést k publikačním výstupům.

Není možné opomenout, že ač srdcem intervenční kardiolog, Michael Aschermann dobře pochopil, že základem ke změně vysokého rizika naší populace je prevence zaměřená na nejmladší generaci. Díky jeho nezměrnému úsilí spatřil světlo světa časopis přinášející neotřelé pohledy na kardiovaskulární rizika určený pro mladou generaci. Jeho snaha předběhla dobu o několik desítek let. Teprve nyní si uvědomujeme, že touto cestou se naše společnost bude muset vydat znovu. Mladé generaci i svým kolegům a přátelům šel Michael vždy příkladem i svým





vlastním zdravým životním stylem spojeným s výkonnostním sportem, především s jeho milovaným orientačním během. Možná ještě cennějším přínosem sportu byl pak pro všechny spolupracovníky jeho smysl pro fair play.

Profesor Aschermann svou kariéru doplnil také vedoucími pozicemi v České kardiologické společnosti, kterou v období od roku 2005 vedl jako její předseda. ČKS se i díky jeho práci stala jednou z nejvýznamnějších odborných společností v České republice a její kolektivní úsilí se zasloužilo o rozvoj kardiologické péče a podporu vědeckého výzkumu. Za svůj přínos byl v roce 2011 oceněn nejvyšším vyznamenáním naší společnosti – zlatou Libenského medailí. Ve výboru ČKS ale prof. Aschermann působil daleko déle než jen během svého předsednictví. Díky jeho dlouholeté roli šéfredaktora časopisu *Cor et Vasa* se daří i v přebujelé konkurenci časopisů společnosti držet na vysoké úrovni. Jeho působení v ČKS má i přesah do Evropské kardiologické společnosti, v níž za svoji práci obdržel titul „Founding Fellow of the European Society of Cardiology“ (Founding FESC).

Za své zásluhy získal profesor Aschermann řadu ocenění, včetně medaile Za zásluhy, která mu byla mimo jiné „za průkopnictví v oblasti nových metod v kardiologii“ propůjčena v roce 2009 prezidentem České republiky. V roce 2019 získal stříbrnou medaili za významné celoživotní dílo v oboru kardiologie a dlouholetou vědeckou a pedagogickou činnost na Univerzitě Karlově. Tato prestižní uznání jsou dokladem nejen jeho odborných znalostí a přínosů, ale i jeho mimořádného nasazení pro zlepšení zdravotní péče v naší zemi.

Oslava 80. narozenin profesora Michaela Aschermanna je oslavou inspirativní osobnosti české kardiologie. Jsme rádi, že i nyní je Michael stále platným členem týmu Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice. My, kteří jsme měli to mimořádné štěstí pracovat po jeho boku a učit se jeho odborným i lidským přístupům, jsme si vědomi, jak nesmazatelnou stopu Michael zanechal v našich životech a prakticky v každé oblasti, které se během své bohaté kariéry věnoval. Profesor Michael Aschermann je skutečnou ikonou české kardiologie, a my mu při této výjimečné příležitosti přejeme mnoho dalších let naplněných úspěchy a radostí.

Aleš Linhart

Michael Aschermann se v plné svěžesti dožívá osmdesátky

Foto: Jiří Kofátek



Byl jsem požádán, abych napsal pár řádků k životnímu jubileu profesora Michaela Aschermanna. Dovolím si to pojímat osobně, protože fakta z jeho profesního životopisu jsou českým kardiologům velmi dobře známa. Michala jsem poznal někdy v 80. letech 20. století, když jsem jako mladý lékař navštěvoval různé československé kardiologické akce, na kterých on přednášel. Zabýval se invazivní kardiologií, která byla též mým snem, ale v té době jsem neměl možnost se jí systematicky věnovat. Michal je o deset let starší než já, takže jsem k němu vzhlížel jako ke svému vzoru. Po roce 1990 jsme se vidali častěji a postupně jsme se spřátelili. Vždy jsem si velmi vážil nejen jeho odborných kvalit, ale i jeho čestného, férového jednání. Oceňuji velice i Michalovu všestrannost – není jen výborným kardiologem, je i vynikajícím sportovcem a skvělým člověkem.

Z mnoha společných zážitků si dovolím vzpomenout na jeden. V září roku 2001 jsme se oba účastnili kongresu intervenční kardiologie TCT ve Washingtonu, D.C. Ráno 11. září začaly v kongresovém centru normálně přednášky, ale po chvíli se v sále ozýval podivný šum a posluchači postupně přestávali přednášky sledovat. My jsme zprvu nevěděli, co se děje. Pak přišel k mikrofonu hlavní organizátor kongresu a řekl, že hrozí teroristický útok a že musíme všichni spořádaně opustit budovu. Vyšli jsme do ulic v centru Washingtonu a ihned bylo jasné, že se děje něco velmi vážného: ulice byly liduprázdné a pohybovali se v nich jen viditelně označení agenti FBI. Ti nás po chvíli zase nasměrovali zpět do kongresového centra, které jsme nesměli až do pozdního odpoledne opustit. Dozvěděli jsme se o teroristických útocích pomocí letadel včetně toho, že jedno z nich narazilo do Pentagonu, který byl asi dvě míle od kongresového centra. Následně byl kongres ukončen, avšak my jsme vůbec nevěděli, kdy a jak se vrátíme domů. Byl vyhlášen zákaz letů nad celým územím USA a nebylo jasné, jak dlouho bude trvat. Strávili jsme s Michalem ve Washingtonu „nicneděláním“ týden (než byly lety obnoveny), a abychom si tu nejistotu a čekání nějak zpříjemnili, tak jsme spolu chodili na obědy, na večere či na procházky po městě. Navzdory okolnostem mám na ten týden moc hezké vzpomínky a užili jsme si spolu i dost legrace.

Michal je jednou z klíčových postav české kardiologie přelomu 20.–21. století. Přeji mu do dalších let pevné zdraví, elán a pracovní i osobní pohodu. Velmi si vážím našeho přátelství a věřím, že spolu ještě pro českou kardiologii něco vykonáme.

Petr Widimský

Michael Aschermann – kamarád, přítel a učitel

Milý Michaeli, (jak Tě oslovoval Roman Čerbák a já tuto tradici dodržuji), dožíváš se ve svěžesti a dobré kondici věku, kterému by mnohý neuvěřil, a jsem moc rád, že se mohu osobně připojit k řadě gratulantů a připomenout naše přátelství. Potkali jsme se poprvé na konferenci klinické a experimentální kardiologie (KEK) v roce 1978, kde jsi prezentoval první zkušenosti s biopsií myokardu. Zde naše přátelství začalo a Ty jsi mi vždy byl nejen přítelem, ale i dobrým rádčem, ať to bylo při mém nástupu na místo přednosta kliniky v roce 2002, kde jsi mi předal řadu cenných rad, či při jiných příležitostech. Vzpomínám na vzájemné hovory ve výboru ČKS, kdy jsi byl předsedou a já členem výboru. Nemohu nezmínit Tvou velkou pomoc při vzniku Centra klinického výzkumu v Brně – ICRC, kdy jste tenkrát s Petrem Widimským nepřímo podpořili i vznik tohoto centra článkem v tisku Brno nechce výzkum Mayo? Praha má zájem!, což nám s Tomášem Károu i díky tomuto článku velmi pomohlo centrum dobudovat. Samozřejmě jsi mi pomáhal radou při mých četných odborných problémech a jsem Ti za to nesmírně vděčný. Dále musím vzpomenout, že jsi byl hlavním iniciátorem vzniku Kardioběhu Jiřího Tomana (jako vzpomínka na předčasně zesnulého mého předchůdce ve vedení kliniky). Tento běh se nepřerušene koná od roku 2004 (výjimkou byl rok 2020 kvůli pandemii covidu) v rámci výročních sjezdů ČKS. A oba se společně aktivně všech ročníků účastníme (viz foto z letošního roku).

Michaeli, moc si vážím všech našich setkání nejen odborných, ale i čistě osobních a těším se na další povídání a diskuse nejen o kardiologii, ale i o životě. Jsem rád, že



mohu být Tvým kamarádem a za všechny Brňáky Ti děkuji a přejeme Ti z Brna mnoga ljeta, zdraví, štěstí a dobrou náladu.

Tvůj přítel Jiří Vítovec



Významné životní jubileum profesorky Zuzany Moťovské



Nebudu na tomto místě uvádět příliš mnoho faktických údajů o své blízké kolegyni prof. MUDr. Zuzaně Moťovské, Ph.D., FESC. Jednak proto, že fakta jsou dostupná na řadě webových zdrojů – např. na Wikipedii https://cs.wikipedia.org/wiki/Zuzana_Moťovská nebo dotazem umělé inteligence (např. Perplexity.ai uvádí „Zuzana Moťovská is a prominent cardiologist and academic affiliated with Charles University in Prague, specifically at the Third Medical Faculty. She has made significant contributions to the field of cardiology, with a focus on acute cardiology. She has been cited in numerous research publications, indicating her influence and expertise in the field, with over 5,241 citations on ResearchGate. Moťovská's work is recognized both in clinical practice and academic research, making her a key figure in the advancement of cardiology in the Czech Republic.“)

Spiše si tedy dovolím osobní pohled. Jméno MUDr. Zuzany Moťovské (myslím, že v té době právě dokončovala Ph.D. studium) jsem poprvé slyšel od MUDr. Ingrid Tothové z Bratislavy někdy mezi lety 2000–2002 při krátkém setkání v irském národním parku Killarney. Následně mne dr. Moťovská oslovila e-mailem se žádostí o možnost stáže na sále intervenční kardiologie. Bylo to v době těsně po skončení studie PRAGUE-2 a v Kardiocentru Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV) jsme tou dobou léčili pomocí programu nonstop urgentní PCI okolo 500 nemocných s infarktem myokardu (STEMI i non-STEMI) ročně, zatímco v Bratislavě ještě takto široký nonstop program v té době neexistoval. Na stáži u nás strávila v roce 2003 měsíc a velmi silně na mne zapůsobila svým nadšením pro medicínu i pro vědu. Proto když jsem v roce 2004 připravoval Kardiovaskulární výzkumný záměr Univerzity Karlovy (předchůdce dnešního univerzitního programu Cardiovascular Cooperatio), oslovil jsem ji, zda by neměla zájem přejít z Bratislavy do Prahy na plný úvazek na naše pracoviště. K mé velké radosti nabídku přijala (díky uve-

denému projektu na naše pracoviště přišel ve stejné době mj. také mladý lékař MUDr. Kočka – dnes docent a vedoucí Divize intervenční kardiologie).

Zuzana na Kardiologickou kliniku 3. LF UK a FNKV nastoupila 1. 2. 2005 a ihned se stala výraznou posilou po všech třech stránkách akademické klinické práce: s velkým elánem se zapojila do práce divize akutní kardiologie (tu v té době vedl MUDr. Jirmář), do výuky studentů a také do klinického výzkumu. V dalších letech se po odchodu MUDr. Jirmáře do soukromé ambulance stala logicky vedoucí této divize.

V době jejího příchodu na kliniku jsem začal připravovat novou akademickou klinickou studii PRAGUE-8 a Zuzana se stala klíčovou osobou pro průběh studie. Při přípravě publikace výsledků (*European Heart Journal* 2008, s. 1495–1503) jsem jí logicky nabídl místo první autorky článku, protože na vlastní realizaci studie měla větší podíl než já (byl jsem pouze autorem nápadu a protokolu), ale Zuzana to rezolutně odmítla a trvala na tom, abych prvním autorem byl já. Tato epizoda – myslím – docela dobře charakterizuje korektní a přátelský vztah, který mezi námi celych 20 let panuje. V dalších letech Zuzana přišla sama s nápady dalších úspěšných studií PRAGUE (č. 14, 18, 23). Nejvýrazněji se zapsala do povědomí světové kardiologie výsledky své studie PRAGUE-18, které poprvé prezentovala na Hot Lines v Římě roku 2016 (na fotografii na další straně v římské pizzerii při oslavě úspěchu studie s autorem tohoto příspěvku a s MUDr. Hlinomazem, který měl na studii velký podíl).

Nyní dokončovaná studie PRAGUE-23 je (bez ohledu na výsledek, který v tuto chvíli ještě neznáme ani ona, ani já)





obřím dílem, neboť je od „A“ až do „Z“ Zuzaniným „dítětem“ a díky svému mezinárodnímu respektu (který si získala mj. též svou prací ve výboru Evropské kardiologické společnosti) pro tento náročný projekt (týká se kardiogenního šoku) získala ke spolupráci řadu prestižních zahraničních pracovišť. Studie PRAGUE-23 je tak první ze série českých akademických kardiologických studií, která má reálné a velmi významné mezinárodní složení. S úsměvem a hrdostí tedy mohu říci, že v tomto směru žákyně překonala učitele.

Co říci závěrem? Zuzana Moťovská je zcela mimořádná osobnost: skvělá lékařka, ještě lepší vědkyně a přitom zůstává skromným člověkem s velmi lidským přístupem k pacientům, ke kolegům i k úplně cizím lidem. Přes všechny své úspěchy si zachovává pokoru i nadhled a její skromnost i vysoká osobní morálka by měla být vzorem pro všechny mladší kolegy i pro studenty.

Zuzko, těším se na další roky naší plodné profesní spolupráce!

Petr Widimský

Paní profesorka Zuzana Moťovská slaví životní jubileum

Paní profesorce sepsal hezkou laudaci profesor Petr Widimský, přidávám dovětek za výbor ČKS.

Profesorka Zuzana Moťovská je řadu let nepřehlédnutelnou dámou české kardiologie. Na Kardiologické klinice 3. LF UK a FNKV působí od roku 2005 jako zástupkyně přednosty pro výzkum a v Kardiocentru kliniky je na pozici vedoucí divize akutní kardiologie. V prosinci 2016 byla na Univerzitě Karlově jmenována profesorkou pro obor vnitřní lékařství a na vědeckých projektech spolupracovala s řadou týmů ze zahraničí: z Harvard Medical School, Mount Sinai Cardiovascular Center New York, Sorbonne Université či Univerzity v Heidelbergu. Jako jedna z mála českých kardiologů se prosadila i do výboru Evropské kardiologické společnosti, kde působila v letech 2018–2020. Získala celou řadu významných ocenění, v roce 2015 Cenu ministra školství, mládeže a tělovýchovy ČR za mimořádné výsledky výzkumu, experimentálního vývoje a inovací, v roce 2017 cenu České kardiologické společnosti – „To nejlepší z české kardiologie“ a v roce 2023 obdržela jako první žena hlavní národní cenu v projektu Česká hlava „za celoživotní přínos na mezinárodní úrovni v oblasti kardiologie“. Zuzana Moťovská je výborná lékařka, kterou zdobí její skvělý přístup k pacientům, ohromné pracovní nasazení, s kterým je vzorem pro všechny své kolegy a žáky. S vědomím mnohaleté a velmi úspěšné práce



Foto: Česká hlava

Profesorka Moťovská a Mgr. Jana Havlíková, náměstkyně ministryně pro vědu, výzkum a inovace.

na poli české kardiologie si dovoluji proto za výbor ČKS i osobně paní profesorce Zuzaně Moťovské blahopřát k životnímu jubileu a věřím, že bude v české kardiologii ještě řadu let jednou z vedoucích osobností.

Srdečně,
Michael Aschermann



Prim. MUDr. Ladislav Groch, Ph.D., slaví 70 let



Letos se dožívá životního jubilea MUDr. Laďa Groch, jen ta číslovka trochu nesedí, jeho profesní i osobní aktivity by těžko zvládl člověk o deset let mladší. Určitě patří mezi přední intervenční kardiology, a dle našeho mínění mezi ty nejlepší. Množství intervenčních pracovišť, která založil nejen v Evropě, ale i asijských zemích, budí nesmírnou úctu. MUDr. Ladislav Groch se narodil 4. 10. 1954 v Brně. Lékařskou fakultu absolvoval v roce 1979 na tehdejší Universitě Jana Evangelisty Purkyně v Brně, nyní Masarykově univerzitě. Po absolvování prezenční vojenské služby nastoupil v roce 1980 jako sekundární lékař na interní oddělení nemocnice ve Zlíně. V roce 1982 přešel na interní oddělení nemocnice v Tišnově. V roce 1984 složil atestaci I. stupně z vnitřního lékařství. V tišnovské nemocnici po atestaci působil jako samostatně pracující lékař ve funkci vedoucího lékaře jednotky intenzivní péče. V únoru 1987 přestoupil do Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně na I. interní kliniku, později přejmenovou na kardiologickou, nejprve jako odborný asistent pro vnitřní lékařství. Atestaci II. stupně z vnitřního lékařství složil v roce 1986. V tomto období se věnoval výzkumu a léčbě komorových arytmii. Od roku 1989 se začal orientovat na intervenční kardiologii. V roce 1994 založil první oddělení intervenční kardiologie v pronajatých prostorách onkologického ústavu na Žlutém kopci. Po vybudování kardiologického katetrizačního pracoviště ve FN u sv. Anny se stal vedoucím lékařem tohoto oddělení. V roce 2001 byl jmenován do funkce primáře I. interní kardiologické kliniky a v této funkci setrval až do roku 2019.

V roce 2007 obhájil dizertační práci na téma Optimalizace léčby akutního infarktu myokardu. V průběhu své

klinické praxe publikoval jako autor nebo spoluautor 141 vědeckých prací a kapitol v kardiologických monografiích. Jako hlavní řešitel nebo spoluřešitel se podílel na 17 mezinárodních klinických studiích. Za nejvýznamnější se považují studie PRAGUE a PRAGUE-2, ve kterých s pražskými kolegy přispěli k prosazení primární koronární angioplastiky jako efektivní metody léčby akutního infarktu myokardu.

Po celou pracovní kariéru se snažil propagovat intervenční kardiologii i v zahraničí tam, kde nebyla dosud plně etablována. Pomáhal založit katetrizační pracoviště v Lotyšsku, v Bělorusku, na Ukrajině, v Kazachstánu, v Uzbekistánu, v Tádžikistánu a v Nepálu. V letech 2001–2003 intervenční tým naší kliniky zahájil činnost a provozoval pracoviště intervenční kardiologie v Baťově nemocnici ve Zlíně. Od roku 2007 do roku 2017 s brněnským týmem založili a provozovali intervenční pracoviště v Bulharsku ve městech Pleven, Veliko Tarnovo a ve Varně. V roce 2018 brněnský tým založil druhé pracoviště intervenční kardiologie v Bratislavě, kde pracuje doposud. Také je nutno připomenout jeho zásluhy na vybudování Mezinárodního centra klinického výzkumu (ICRC), které bylo otevřeno v roce 2012 v rámci FN u sv. Anny v Brně. Nelze zapomenout jeho podíl na výuce mediků LF MU. Také musíme zmínit jeho velmi úspěšnou organizaci seminářů intervenční kardiologie Sv. Anna a Kardiodnů ve Strážnici či Čejkovicích, které měly vynikající úroveň a celostátní účast.

V devadesátých letech a na počátku nového tisíciletí byl opakovaně zvolen do výboru pracovní skupiny intervenční kardiologie a do výboru České kardiologické společnosti. V roce 2014 mu bylo výborem ČKS uděleno čestné členství České kardiologické společnosti a v roce 2024 Cena ČKS za celoživotní přínos kardiologii.

Primář Groch se nejen jako intervenční kardiolog, ale také jako zástupce přednosty I. interní kliniky za našeho funkčního období (JV 2002–2012; LŠ 2013–2022) velmi podílel na nelehkém přesunu a rozjezdu kliniky v nových prostorách budovy ICRC.

Milý Ladíku, kamaráde a příteli, přejeme Ti dále tolik životní energie, kterou jsi měl a máš, zdraví a štěstí. Kromě radosti z rodiny: Tvé ženy Ilgy, dcer Diany a Lindy a jejich partnerů, ale hlavně z vnoučátek Ilvy a Ladíka, také z cestování, které jsi perfektně fotograficky dokumentoval, a z přechutnávání dobrého vína.

Hlavně Ti děkujeme za velkou pomoc při našem vedení I. interní kardiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny v letech 2002–2022 a věříme, že ještě dlouho bude nejen zachraňovat své nemocné, ale také učit další generaci intervenčních kardiologů.

Jiří Vítovec a Lenka Špinarová

Sedmdesát let primáře MUDr. Ladislava Grocha, Ph.D.

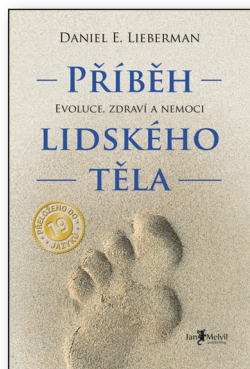
Jak již zmínil profesor Vítovec, 4. října 2024 se dožívá 70 let primář MUDr. Ladislav Groch, CSc., legenda brněnské kardiologie. Střípky z jeho života hezky shrnul Jiří Vítovec ve výše uvedené laudaci, dovoluji si jen malý dodatek jednak za výbor ČKS, jednak velmi osobně.

Láďa Groch je tvůrcem moderních katetrizací především v Brně, zásadním způsobem se podílel na rozvoji katetrizací ve Fakultní nemocnici u svaté Anny, kde navázal na velikány doby předchozí. Kromě svého domovského pracoviště později působil na řadě míst jak v České republice, tak i ve světě, včetně exotického Nepálu. Můj dovětek k jeho životnímu výročí vychází z osobní zkušenosti z práce Ládi přímo na katetrizačním sále – měl jsem možnost si to s ním vyzkoušet přímo u svaté Anny. Je nesmírně zručný, pacienti to rádi popisují výrazem „má zlaté ruce“ – a to Láďa tedy má! I u těch nejsložitějších případů, kdy jde o minuty a někdy i o život, zůstává rozvážný, k paci-

entům až jemný a vždy vlídný, přístup ke komplikovaným stavům bez dramatických gest – výborný jako učitel pro stále se rozšiřující skupinu jeho žáků jak v České republice, tak i v zahraničí. Zůstal přitom skromným člověkem, se kterým byla radost pracovat. Věřím, že tomu tak bude i dlouho nadále a spolu se všemi, se kterými se s Láďou setkáváme na odborných akcích, se jistě těšíme na přátelské a vysoce odborné diskuse, ve kterých udivuje jak ohromnými znalostmi, tak i schopností nacházet u složitých případů optimální řešení.

Za výbor České kardiologické společnosti i osobně tedy vyslovuji Láďovi Grochovi velký dík za dlouhé roky náročné práce a přeji pevné zdraví a mnoho radosti jak v práci, tak doma v krásné rodině.

Srdečně, Michael Aschermann



Daniel E. Lieberman: Příběh lidského těla. Evoluce, zdraví a nemoci

Z anglického originálu The Story of the Human Body: Evolution, Health and Disease. Nakladatelství AMAZON. Překlad: Jaromír Vicari.

Jesenice u Prahy, nakladatelství Jan Melvil Publishing, edice Pod povrchem, 2016, 495 stran.

První vydání v českém jazyce, formát 150 × 220 mm, černobílý výtisk, pevná vazba.

ISBN: 978-80-755-005-7.

Cena: 418 Kč.

Autor této monografie, profesor Daniel E. Lieberman, je profesorem lidské evoluční biologie a biologických věd Edwina M. Lerner II na Harvardu. Autor více než sta článků, z nichž některé byly uveřejněny v *Nature* a *Science*, je znám jako dlouholetý badatel v problematice evoluce lidské hlavy.

Předesílám: nejde o vědeckou publikaci, kniha náleží k populárně-vědeckým, i když faktologicky je na vysoké úrovni. Obsah knihy (po 1. Úvodu autora) je rozdělen do tří částí, které na sebe navazují. Část I. 2. Lidoopi a lidé. Vzpřímení lidoopi. Jak se z nás stali dvounožci. 3. Na večeri záleží mnoho. Jak nás australopitékové zčásti odnaučili jíst ovoce. 4. První lovci a sběrači. Jak se v lidském rodu vyvinula téměř moderní těla. 5. Energie v době ledové. Jak se nám vyvinuly velké mozky a velká, tučná a pozvolně rostoucí těla. 6. Velmi kulturní druh. Jak si moderní lidé kombinací rozumu a síly podmanili svět. Část II. Zemědělství a průmyslová revoluce. 7. Pokrok, neshoda a „dys-evoluce“. Dobré i špatné důsledky života s paleolitickým tělem v postpaleolitickém světě. 8. Ztracený ráj. Plody i strasti života zemědělců. 9. Moderní doba, moderní těla. Paradox lidského zdraví v průmyslové éře. Část III. Současnost, budoucnost. 10. Začarovaný kruh přemíry. Proč z přemíry energie můžeme onemocnět. 11. Nepoužívání. Proč přicházíme o to, co nepoužíváme. 12. Skrytá úskalí novosti a pohodlí. Proč nám inovace všedního života mohou škodit. 13. Přežití zdatnějšího. Může nám evoluční logika pomoci lépe se do budoucna starat o své tělo?

To je věcný obsah knihy. Následují poděkování, poznámky, poznámka o autorovi a 22stránkový dvousloupový rejstřík. Vlastní text je ilustrován 28 obrázky, jde o jednoduché černobílé perokresby.

Nejdelší částí je část první. Mně se zdála také nejzajímavější. Dověděl jsem se řadu nových fakt. To ovšem neznamená, že by ostatní dvě části byly méně zajímavé.

Text celé knihy se opírá o velký počet literárních informací i osobní zkušenost autora. Informace, které podává, se však neopírají jen o literární zdroje, ale i o osobní zkušenosti ze řady zahraničních cest a studijních pobytů. Profesor Lieberman se nevyhýbá žádné otázce, nemá však rád úvahy o tom, jak budou vypadat lidé v budoucnosti. Odpovídá v tom smyslu, že „lidské bytosti se v důsledku existence kultury příliš nevyvíjejí“. Konstatuje, že „dnešní doba je pro naše těla naprostým paradoxem. Na jedné straně je to zřejmě nejzdravější období v lidské historii, podařilo se nám porazit nebo potlačit spoustu chorob, které lidi houfně vybíjely: mor, pravé neštovice, dětskou obrnu, spalničky ad. Ale celým světem se valí vlna obezity, diabetu 2. typu a nádorů.“

Nejkratší je část II, rozsahem oproti části I a části III jen čtvrtinová. Důvodem je skutečnost, že problematikou zemědělství a průmyslové revoluce se autor zabýval jen okrajově. Část III je obsahově velmi zajímavá, i když někdy příliš spekulativní. Ale všech 13 kapitol je velice zajímavých, je na nich vidět, že autor byl velmi zkušený. O mezinárodním úspěchu této knihy svědčí i fakt, že byla přeložena do 19 jazyků (!).

Překlad Jaromíra Vicariho je psán hezkou češtinou a lehce se čte.

Komu knihu doporučit?

Především lékařům (všech specializací), kteří si chtějí rozšířit svoje základní vědomosti. Kniha s ojedinělým tématem psaná špičkovým odborníkem je k tomu nanejvýš vhodná.

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

22 KONFERENCE ČESKÉ ASOCIACE AKUTNÍ KARDIOLOGIE

1.–3. 12. 2024 | HOTEL THERMAL, KARLOVY VARY



Registrujte se na www.cksonline.cz



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST