



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 61 • Číslo | Number 1 • Únor/Březen | February/March 2019

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

Cor et Vasa

MitraClip u pacientů s funkční mitrální regurgitací a pokročilým srdečním selháním

Změny v adherenci k doporučené cílové hodnotě LDL cholesterolu mezi lety 2006 a 2017 u českých pacientů s chronickou ICHS

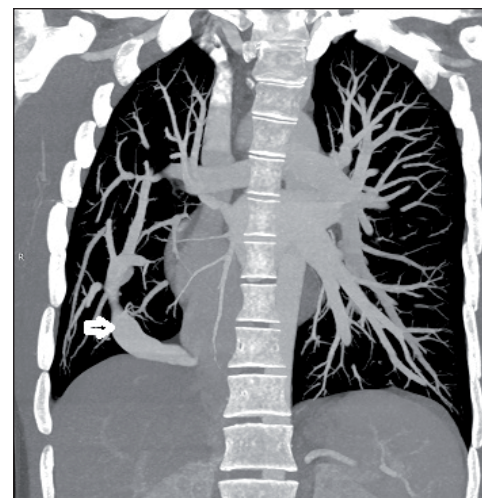
Vliv věku na diastolickou funkci levé komory

Quality of life and depression in adults with repaired complex CHD in the Czech Republic

Heart rate variability in atrial septal defect

Foam cell formation and cholesterol trafficking and metabolism disturbances

Souhrn doporučení pro kardiologické sledování pacientek s Turnerovým syndromem



CT hrudníku mladého muže s diagnózou scimitar syndrom (bílá šipka – scimitar žíla).
(Bujdák J. Scimitar syndrom – kazuistika. *Kasuistika*, str. 72–74)

Cor et Vasa

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, ESC Search Engine a Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters.

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

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

Vydavatel neodpovídá za údaje a názory uvedené autory v jednotlivých příspěvcích ani za faktickou a jazykovou stránku 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)
© 2019, ČKS.

S PŘÍLOHOU **Kardio**

Vydavatel

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

Předseda

Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA

Odpovědná redaktorka

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

Inzerce

Radka Tichá
Tel.: +420 725 483 718
E-mail: radka.ticha@kardio-cz.cz

Distribuce, předplatné

Časopis je dostupný zdarma online všem členům ČKS a ČSKVCH na webových stránkách společnosti (přihlášení cestou osobního účtu). Distribuce vydaných čísel bude zajištěna cestou mailingu všem členům společnosti.

Pro členy ČKS je roční předplatné tištěného časopisu 600 Kč, pro nečleny ČKS 1 000 Kč, kontaktujte prosím paní Radku Tichou: radka.ticha@kardio-cz.cz

Vydavatel neručí za kvalitu a účinnost jakéhokoli výrobku nebo služby nabízených v reklamě nebo jiném materiálu komerční povahy.

Pre-press

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

Tisk

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

Cor et Vasa

WITH SUPPLEMENT

Kardio

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

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

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

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

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

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

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

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

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

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

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

Published 6 times a year
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2019, ČKS.

Publisher

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

President

Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA

Managing Editor

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

Advertising information

Radka Tichá
Tel.: +420 725 483 718
E-mail: radka.ticha@kardio-cz.cz

Distribution, subscription

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

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

The annual subscription rate of the printed journal for the Czech Society of Cardiology members is 600 CZK, for non-members 1,000 CZK; for further information, please contact Mrs Radka Ticha at radka.ticha@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 Vitovec, 1st Department of Internal Medicine – Cardioangiology, School of Medicine, Masaryk University and St. Anne’s University Hospital, Brno, Czech Republic, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

ASSOCIATE EDITORS

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

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

Jiří Widimský Sr., Prague, Czech Republic
Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Třinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Mořovská , Prague, Czech Republic
Renata Cifková , Prague, Czech Republic	Petr Némec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobantu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Třinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Goncalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimir Grigorov , Johannesburg, South Africa	Milan Šamánek , Prague, Czech Republic
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

ZVÝŠENÝ LDL-C JE JIŽ MINULOSTÍ

**PŘIDÁNÍM PŘÍPRAVKU
REPATHA® MAXIMALIZUJTE
ÚČINNOST OD ZAČÁTKU¹**



Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedno předplněné pero obsahuje evolocumabum 140 mg v 1 ml roztoku. **Léková forma:** Injekční roztok. **Terapeutické indikace:** Léčba primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšené dyslipidemie u dospělých jako přídatek k dietě, a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu, nebo 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších. Léčba prokázaného aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění u dospělých ke snížení kardiovaskulárního rizika, a to 1. v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich, nebo 2. samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Dávkování a způsob podání: Přípravek Repatha se podává subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. Přípravek Repatha je určený pro podávání samotnými pacienty po řádném výškolení, případně výškolenou osobou k podávání tohoto přípravku. Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých: Doporučená dávka je 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších: Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na atheréze mohou zahájit léčbu dávkou 420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu atherézy. Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění u dospělých: Doporučená dávka přípravku Repatha je buď 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Porucha funkce ledvin: U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²) jsou zkušenosti omezené a přípravek Repatha se má používat s opatrností. Porucha funkce jater: Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a přípravek Repatha se má používat s opatrností. Suchý přírodní kaučuk: Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze

suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat alergické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** S přípravkem Repatha nebyly provedeny žádné formální lékové studie interakcí. V klinických studiích s přípravkem Repatha byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem. Při použití kombinace statinu a přípravku Repatha není nutná úprava dávky statinu. **Fertilita, těhotenství a kojení: Údaje o podávání přípravku Repatha těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.** Přípravek Repatha lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolokumabem. Není známo, zda se evolokumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolokumabu na fertilitu u člověka. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v hlavních klinických kontrolovaných studiích při podávání doporučených dávek byly nasopharyngitis (7,4 %), infekce horních cest dýchacích (4,6 %), bolest zad (4,4 %), artralgie (3,9 %), chřipka (3,2 %) a reakce v místě vpichu injekce (2,2 %). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky může být přípravek Repatha uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) v původním obalu a musí se použít do 1 měsíce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko **Registrační číslo EU/1/15/1016/003 Datum revize textu:** květen 2018

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidemie u pacientů adherujících k dietnímu opatření i ke stávající hypolipidemické léčbě v kombinaci s vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií.*

* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-AMG145-00035

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

1. SPC Repatha, květen 2018.

AMGEN®

Cardiovascular

Amgen s.r.o.
Klimentská 1216/46,
110 02 Praha 1, Česká republika
Tel.: +420 221 773 500
www.amgen.cz

Date of preparation: May 2018 – CZ-P-145-1116-040642(3)

Repatha®
(evolocumab)

Obsah | Contents

Svazek | Volume 61

Číslo | Number 1

Úvodník | Editorial

Cor et Vasa od roku 2019

M. Aschermann 7

Původní sdělení | Original research article

MitraClip u pacientů s funkční mitrální regurgitací a pokročilým srdečním selháním – zkušenosti z jednoho centra

A. Benák, B. Skalická, J. Hašková, M. Kotrč, R. Kočková, V. Pořízka, M. Želízko, J. Kautzner, V. Melenovský 8

Soubor pacientů s plicní embolií v Nemocnici Písek. Retrospektivní analýza souboru pacientů jednoho oddělení

M. Kodým 15

Změny v adhezenci k doporučené cílové hodnotě LDL cholesterolu mezi lety 2006 a 2017 u českých pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční

P. Vorlíčková, O. Mayer Jr., J. Bruthans, J. Seidlerová, J. Gelžinský, M. Mateřánková, M. Cvičela, R. Cífková, J. Filipovský 20

Vliv věku na diastolickou funkci levé komory srdeční

J. Pyszko, J. Václavík, T. Václavík, E. Kociánová, M. Kamasová, M. Lazárová, M. Táborský 28

Quality of life and depression in adults with repaired complex cyanotic congenital heart disease in the Czech Republic

J. Rubáčková Popelová, R. Živná, M. Tomková, J. Tomek 32

Přehledové články | Review articles

Heart rate variability in atrial septal defect both before and after operation

V. A. Shvartz, A. R. Kiselev, O. L. Bockeria 42

Foam cell formation and cholesterol trafficking and metabolism disturbances in atherosclerosis

A. Volobueva, D. Zhang, A. V. Grechko, A. N. Orekhov 48

Left atrial myxoma complicated with a myocardial infarction in a 10-year-old boy: A case report and review of the literature

A. Sghaier, N. Ben Halima, G. Hamila, H. Thabet, M. Ben Abdallah, Y. Messaoudi 56

Komentář | Commentary

Souhrn doporučení pro kardiologické sledování pacientek s Turnerovým syndromem (International Turner Syndrome Consensus Group) s komentářem

E. Klásková, J. Rubáčková Popelová, J. Zapletalová, J. Pavlíček 60

Kasuistiky | Case reports

Alternating bundle-branch block in acute coronary syndrome

M. Avsec, M. Fister, M. Noč, P. Radsel 68

Scimitar syndrom – kasuistika

J. Bujdák, J. Vondrák, J. Matějka, P. Král, B. Korbel 72

Infarkt levé síně vedoucí k její ruptuře

O. Kučerka, P. Sedloň, E. Traboulsi, M. Malý 76

Cardiology Rehabilitation wards: Isolation of *Staphylococcus capitis*.

A risk of infection to be kept under control

P. Laganà, S. Delia, M. A. Coniglio 79

Acute coronary syndrome and coronary microfistulae left ventricular.

A rare event, but possible

F. Messina, S. Crosca 82

Vzácná příčina opakované systémové embolie u ženy středního věku s nediagnostikovanou plicní AV malformací

B. Rác, A. Linhart, J. Bělohlávek, V. Mikulénka, R. Šachl, P. Vařejka 85

Obrazy v kardiologii | Images in cardiology

A mobile mass on the tricuspid valve in a young female: The critical distinction between the vegetation and cardiac tumor

Y. Koza, U. Kaya, E. A. Koza 90

Peritoneal dialysis as successful treatment in patient with end-stage congestive heart failure due to endomyocardial fibrosis

F. Sbrana, A. Cioni, V. Chubuchny, C. Taddei, R. Bigazzi, E. M. Pisanisi 93

Kardio Příloha | Supplement

Zpráva o knize

Martin Gřiva (ed.): Paliativní péče v kardiologii. Racionální přístup u pacientů v pokročilé fázi kardiologických onemocnění

J. Petrášek 96

Z kongresů, konferencí, symposií

Šamánkovy Poděbrady

J. Janoušek, Z. Urbanová 97

Seznam firem inzerujících v tomto čísle

Pokyny autorům 99

Na obálce tohoto čísla:

CT hrudníku mladého muže s diagnózou scimitar syndrom (bílá šipka – scimitar žíla).

(Bujdák J. Scimitar syndrom – kasuistika. Kasuistika, str. 72–74)

Cor et Vasa od roku 2019

(Cor et Vasa from the year 2019)

Michael Aschermann

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Kardiovaskulární centrum, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

Časopis České kardiologické společnosti (ČKS) a České společnosti kardiovaskulární chirurgie vstupuje v roce 90. výročí založení naší společnosti do 61. ročníku vydávání. Patří k jednomu z nejstarších vydávaných kardiologických časopisů na světě a do roku 2018 byl vydáván v elektronické i tištěné formě nakladatelstvím Elsevier. Z důvodu opakovaného porušení smluvních podmínek ze strany nakladatele, se současným zvýšeným tlakem na finanční náročnost vydávání byla smlouva k 31. 12. 2018 s nakladatelstvím Elsevier ukončena.

Časopis *Cor et Vasa* bude samozřejmě vycházet i nadále šestkrát ročně, po rozhodnutí výboru ČKS to bude v elektronické formě, která bude pro členy ČKS stále zdarma – bude dále hrazeno v rámci členských příspěvků. Elektronická verze *Cor et Vasa* bude dostupná na webu ČKS a bude všem členům zasílána e-mailem. Zůstává v databázích EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Czechoslovaca, je na seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady pro výzkum, vývoj a inovace ČR Open Access Journal.

Výbor ČKS a redakční rada *Cor et Vasa* vyzývá všechny členy našich odborných společností (České kardiologické

společnosti a České společnosti kardiovaskulární chirurgie) i další spolupracující odborníky k aktivní spolupráci – vítáme rukopisy původních prací, přehledových článků i kasuistických sdělení, naším cílem je udržení co nejvyšší úrovně časopisu, který má zásadně přispívat ke zlepšování kvality našich oborů. Vstup do redakčního systému Actavia je možný na webových stránkách ČKS, kde je umožněno vkládání rukopisů, probíhá v něm recenzní řízení a zařazování do obsahu jednotlivých čísel každého ročníku. Na webu ČKS jsou také dostupná všechna archivovaná čísla minulých ročníků *Cor et Vasa*.

Protože předpokládáme, že u části našich členů bude také zájem o tištěnou verzi časopisu, rozhodl výbor ČKS, že pro všechny členy, kteří si tištěnou verzi objednají, bude dostupná v ceně 100 Kč za jedno číslo, roční předplatné tedy bude 600 Kč. O této možnosti byli všichni členové ČKS osobně informováni ve formě e-mailu.

Věříme, že se časopis *Cor et Vasa* podaří i dále vydávat jako cenný zdroj poznatků stále se rozvíjejících oborů kardiologie i kardiochirurgie, a těšíme se na spolupráci se všemi, kteří se rozhodnou přispívat k úspěchům české kardiologie touto formou.

MitraClip u pacientů s funkční mitrální regurgitací a pokročilým srdečním selháním – zkušenosti z jednoho centra

(MitraClip in patients with functional mitral regurgitation and advanced heart failure – Single centre experience)

Aleš Benák, Blanka Skalická, Jana Hašková, Martin Kotrč, Radka Kočková, Vladimír Pořízka, Michael Želízko, Josef Kautzner, Vojtěch Melenovský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 12. 7. 2018

Přiját: 23. 7. 2018

Dostupný online: 1. 9. 2018

Klíčová slova:

Funkční mitrální regurgitace

MitraClip

Srdeční selhání s dysfunkcí

levé komory

SOUHRN

Cíl: Chronické srdeční selhání se systolickou dysfunkcí levé komory (LK) je často provázeno funkční mitrální regurgitací (MiR). Tu lze při vhodné morfologii chlopně zmírnit implantací MitraClipu. Z registrů je známo příznivé ovlivnění symptomů. Snížení mortality a hospitalizací pro srdeční selhání je tématem probíhajících randomizovaných studií. Cílem práce je popis našich zkušeností s tímto způsobem léčby.

Metodika a výsledky: Od roku 2014 byl na našem pracovišti implantován MitraClip celkem 30 pacientům s významnou funkční MiR a systolickou dysfunkcí LK (dilatační kardiomyopatie 60 %, ischemická choroba srdeční 26 %, ejekční frakce levé komory 29 ± 6 %, NYHA ≥ 3 84 %). Výkon byl technicky úspěšný v 97 % případů, periprocedurální i 90denní mortalita byla nulová a výskyt závažných komplikací minimální. Po 12 měsících od implantace byly prokázány následující změny (párový t-test, $p < 0,05$): zlepšení ve funkční třídě NYHA ($2,8 \pm 0,3$ vs. $2,3 \pm 0,2$), v kvalitě života dle Kansaského a Minnesotského dotazníku (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ] overall summary 58 ± 27 vs. 69 ± 23 , skóre Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire [MLHFQ] 36 ± 23 vs. 26 ± 13), zvýšení systolického (113 ± 15 vs. 119 ± 12 mm Hg) i diastolického (68 ± 11 vs. 75 ± 9 mm Hg) krevního tlaku, vzestup hemoglobinu (130 ± 21 vs. 138 ± 17 g/l), redukce MiR ($3,6 \pm 0,4$ vs. $2,2 \pm 0,6$), pokles hmoty levé komory (139 ± 35 vs. 129 ± 29 g/m²) a trend ke zlepšení funkce pravé komory. Roční mortalita byla 10 %, hospitalizací pro srdeční selhání 30 % a k srdeční transplantaci byli indikováni dva pacienti.

Závěr: Naše zkušenosti ukazují, že implantace MitraClipu zlepšuje u vybraných pacientů se srdečním selháním se systolickou dysfunkcí LK a funkční MiR jak symptomy, tak i kvalitu života. Tato metoda rozšiřuje možnosti léčby pacientů, kteří pro charakter chlopní vady a dysfunkci LK nemohou podstoupit kardiokirurgickou korekci vady.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Aim: Chronic heart failure with left ventricular (LV) dysfunction is often associated with functional mitral regurgitation (MiR). This may be ameliorated, mitral valve morphology permitting, by implanting a MitraClip. Registry data demonstrate a positive effect on symptoms. A decrease in mortality and shorter hospitalisation for heart failure are currently the subjects of randomised studies. The aim of the work presented here is to describe our experience with this therapeutic approach.

Methods and results: Since 2014, MitraClip has been implanted at our clinic in 30 patients with significant functional MiR and LV systolic dysfunction (DCM 60%, IHD 26%, LV EF 29 ± 6 %, NYHA ≥ 3 84%). The procedure was technically successful in 97% of cases, periprocedural and 90-day mortality being zero and the incidence of serious complications minimal. Twelve months after implantation, the following changes were demonstrated (paired t-test, $p < 0.05$): improvement in NYHA functional class (2.8 ± 0.3 vs. 2.3 ± 0.2), improvement in quality of life according to Kansas and Minnesota questionnaires (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ] overall summary 58 ± 27 vs. 69 ± 23 , Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire [MLHFQ] score 36 ± 23 vs. 26 ± 13), increase in both systolic (113 ± 15 vs. 119 ± 12 mmHg) and diastolic (68 ± 11 vs. 75 ± 9 mmHg) blood pressure, a rise in haemoglobin levels (130 ± 21 vs. 138 ± 17 g/l), MiR reduction (3.6 ± 0.4 vs. 2.2 ± 0.6), left ventricular mass reduction (139 ± 35 vs. 129 ± 29 g/m²) and a trend towards improvement of right ventricular function. Annual mortality was 10%, hospitalisation for heart failure was 30% and 2 patients were indicated for heart transplantation.

Conclusion: Our experience shows that MitraClip implantation improves both symptoms and quality of life in selected patients with heart failure, systolic LV dysfunction and functional MiR. This method broadens the treatment options for patients who cannot undergo surgical repair because of valve defect characteristics and LV dysfunction.

Keywords:

Functional mitral regurgitation
Heart failure with left ventricular dysfunction
MitraClip

Adresa pro korespondenci: MUDr. Aleš Benák, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 00 Praha 4, e-mail: bena@ikem.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.07.006

Úvod

Chronické srdeční selhání se systolickou dysfunkcí levé komory (LK) je často provázeno funkční mitrální regurgitací (MiR). Ta je způsobena omezenou koaptací cípů mitrální chlopně při dilataci mitrálního anulu nebo změněným postavením papilárních svalů u remodelované levé komory. Základním krokem v léčbě funkční MiR je revaskularizace myokardu v případě ischemické choroby srdeční, optimalizace farmakoterapie srdečního selhání, odstranění hypervolemie, korekce arytmií nebo srdeční resynchronizační léčba u pacientů s dyssynchronií. Taková terapie může vést k reverzní remodelaci LK a regresi její dilatace, a tím i k zmenšení MiR. Chirurgická léčba funkční MiR je určena především pacientům podstupujícím současně chirurgickou revaskularizaci.^{1,2} Indikace izolované operace funkční MiR při dysfunkci LK je sporná a operace je často neproveditelná pro vysoké riziko. Alternativou konvenční chirurgie v léčbě MiR se stala implantace MitraClipu. Princip této metody spočívá v přímém stažení obou nedomykavých cípů mitrální chlopně k sobě navzájem („edge-to-edge“) za pomoci jedné nebo více speciálních svorek (klipů). Tím dojde k vytvoření dvou nebo více menších mitrálních ústí, a tím zmenšení MiR (obr. 1). Jedná se o katetrizační obdobu chirurgické techniky sutury cípů dle Alfieriho. Hlavní výhodou oproti chirurgické operaci je minimální invazivita a nízké riziko závažných komplikací.³ Z registrů, menších nerandomizovaných studií i následné metaanalýzy je známo, že korekce funkční MiR pomocí MitraClipu je u pacientů se systolickou dysfunkcí LK bezpečná a zlepšuje symptomy.^{4–13} Ovlivnění mortality nebo hospitalizací pro srdeční selhání je tématem probíhajících randomizovaných studií.^{14–17} Cílem naší práce je popis zkušeností s tímto způsobem léčby a zhodnocení vlivu výkonu na kvalitu života a funkční kapacitu.

Soubor nemocných a metody

Tato práce je prospektivní nerandomizovanou observační studií. Zařazení byli pacienti s indikací k implantaci MitraClipu expertní skupinou složenou z kardiologů, intervenčních kardiologů a kardiochirurgů (tzv. heart team)

s následujícími podmínkami: chronické srdeční selhání NYHA ≥ 2 , systolická dysfunkce LK s ejekční frakcí levé komory (EFLK) $< 40 \%$, zavedená farmakologická i nefarmakologická léčba srdečního selhání dle současných doporučení, funkční MiR ≥ 3 . stupně ze čtyřstupňové škály. Implantace MitraClipu (Abbott Vascular-Structural Heart, Menlo Park, Kalifornie, USA) byla prováděna v celkové anestezii za kontroly jícnové echokardiografie. MitraClip byl zaváděn femorální žílou a transeptálním přístupem přes levou síň. Po implantaci byla podávána tříměsíční duální antiagregační léčba (kyselina acetylsalicylová a clopidogrel) nebo bylo pokračováno v antikoagulační léčbě warfarinem.¹⁸

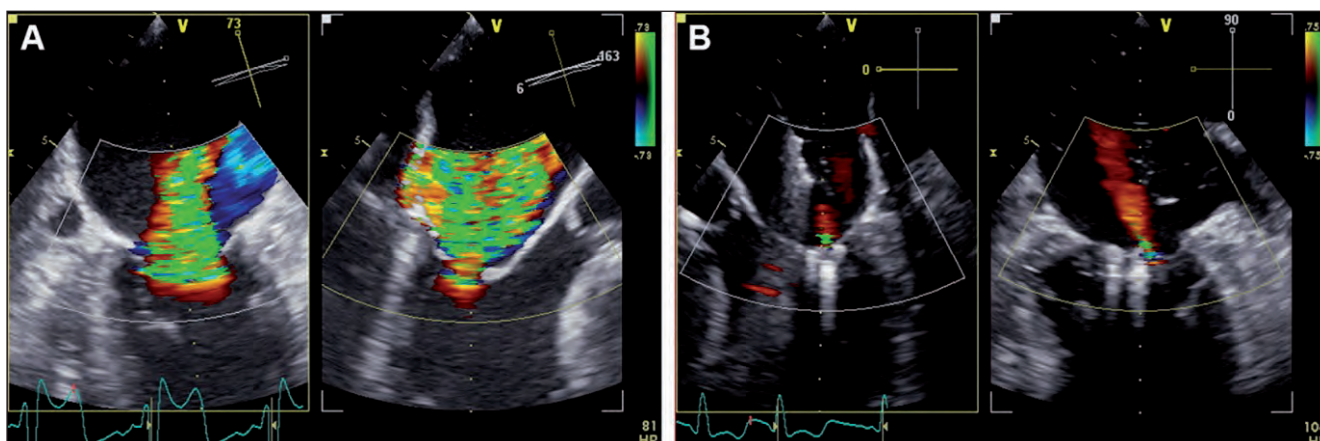
Pacienti byli před implantací a dále ve 3. a 12. měsíci po výkonu komplexně vyšetřeni, byly provedeny krevní odběry a echokardiografické vyšetření (přístroj GE Vivid Aurora E95), významnost mitrální regurgitace byla stanovena převážně semikvantitativně dle parametrů uvedených v evropských doporučeních,¹⁹ hmota levé komory (LV mass) vypočítána z rovnice autorů Devereux a Reichek). Pacienti byli vyplněni Minnesotský (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire [MLHFQ] score, nejlepší výsledek = 0 bodů) a Kansaský dotazník kvality života (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ], nejlepší výsledek = 100 %). Ve 3. měsíci byla provedena i spiroergometrie (přístroj Quark CPET, protokol 25W/3min).

Hlavními sledovanými parametry byla celková mortalita, hospitalizace pro srdeční selhání, indikace k srdeční transplantaci nebo mechanické srdeční podpoře. Dále byly sledovány srdeční remodelační změny, redukce MiR, změny ve funkční třídě NYHA, v kvalitě života dle dotazníků a toleranci fyzické námahy.

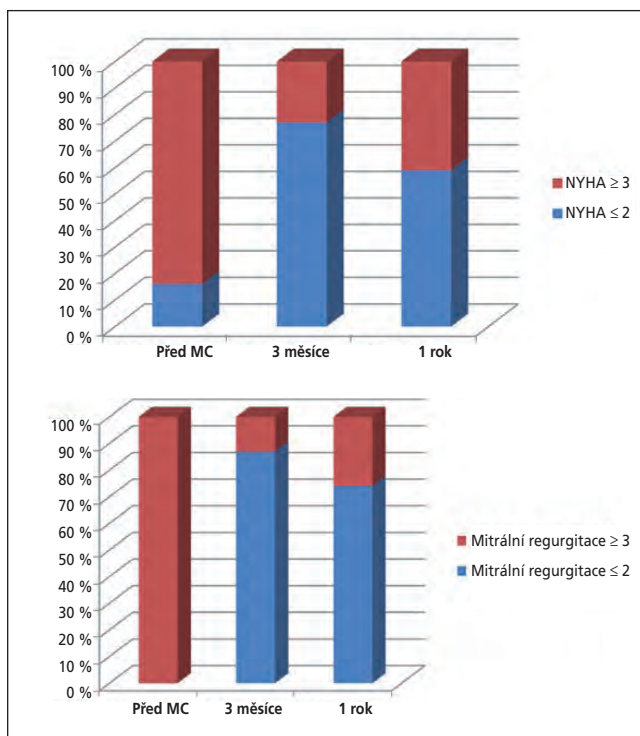
Ke statistickému zpracování dat byl použit párový t-test (ANOVA), hladiny významnosti byly korigovány Holmovou metodou. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

Výsledky

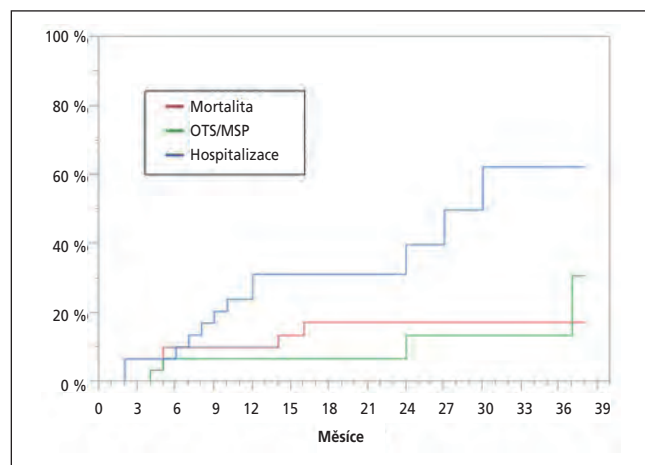
Od roku 2014 jsme dle uvedených kritérií implantovali MitraClip 30 pacientům. Klinické charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1. U 97 % pacientů byl výkon tech-



Obr. 1 – Biplanární zobrazení mitrální chlopně barevným dopplerovským zobrazením při jícnové echokardiografii před implantací (A) a po implantaci dvou MitraClipů (B)



Obr. 2 – Porovnání % pacientů ve třídě NYHA (A) a se stupněm mitrální regurgitace (B) před implantací a ve 3. a 12. měsíci po implantaci MitraClipu. MC – MitraClip.



Obr. 3 – Kaplanova–Meierova analýza celkové mortality, indikace k srdeční transplantaci/mechanické srdeční podpoře a hospitalizací pro srdeční selhání. MSP – mechanická srdeční podpora; OTS – ortotopická transplantace srdce.

nicky úspěšný s dosažením okamžité redukce stupně MiR ≤ 2 . Jednou byl výkon opakován pro časně uvolnění klipu z cípu mitrální chlopně. Průměrně byly implantovány dva MitraClipy (minimálně jeden, maximálně čtyři). Periprocudrální úmrtí nebylo žádné. Nejzávažnější komplikací byla v jednom případě lacerace jícnu echokardiografickou sondou řešená dvoutýdenním zavedením Danišova stentu, při kterém došlo ke kompletnímu zhojení léze bez následků. U jednoho pacienta způsobila implantace MitraClipu vznik hemodynamicky středně významné mitrální stenózy. Dvěma pacientům byla po výkonu provedena punkce hemoperikardu. Všechny komplikace jsou uve-

Tabulka 1 – Vstupní charakteristika souboru

Věk (roky)	59 ± 14
Muži	20 pacientů (66,7 %)
BMI	27,3 ± 4,8
Etiologie srdečního selhání	
Dilatační kardiomyopatie	18 pacientů (60 %)
Ischemická choroba srdeční	8 pacientů (26,6 %)
Aortální regurgitace	1 pacient (3,33 %)
Primární mitrální regurgitace	1 pacient (3,33 %)
Vrozená srdeční vada	1 pacient (3,33 %)
Fabryho choroba	1 pacient (3,33 %)
Délka srdečního selhání (měsíce)	73 ± 63
Třída NYHA ≤ 2	5 pacientů (16 %)
Třída NYHA ≥ 3	25 pacientů (84 %)
Implantabilní kardioverter-defibrilátor	21 pacientů (70 %)
Srdeční resynchronizační léčba	10 pacientů (33,3 %)
Předchozí kardiologická operace	8 pacientů (26,6 %)
Fibrilace síní paroxysmální	7 pacientů (23,3 %)
Fibrilace síní perzistující/permanentní	7 pacientů (23,3 %)
Přidružená onemocnění	
Diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky	5 pacientů (16 %)
Diabetes mellitus léčený inzulinem	5 pacientů (16 %)
Chronická renální insuficience ≥ 3. st. KDOQI	17 pacientů (56,6 %)
Chronická obstrukční plicní nemoc	6 pacientů (20 %)
Medikace	
Beta-blokátor	26 pacientů (86,6 %)
ACEI/ARB	25 pacientů (83,3 %)
Furosemid	29 pacientů (96,6 %)
Spironolacton/eplerenon	26 pacientů (86,6 %)

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátor receptoru AT_1 pro angiotenzin II; BMI – index tělesné hmotnosti; KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

deny v tabulce 2. Oproti jiným pracím^{3–12} nedošlo v našem souboru k poškození mitrální chlopně vyžadujícímu chirurgickou revizi, nevyskytlo se jiné závažné krvácení, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, renální selhání nebo infekční komplikace. Nepozorovali jsme ani akutní zhoršení systolické funkce LK při tzv. afterload mismatch.²⁰

Výsledky sledování jsou shrnuty v tabulce 3 a na obrázcích 2, 3. V prvních třech měsících od implantace MitraClipu nikdo nezemřel. Dva pacienti byli hospitalizováni pro srdeční selhání – první pacient v souvislosti se vzniklou iatrogenní mitrální stenózou, u druhého došlo k rekurenci významné MiR. Celkově byly po třech měsících od implantace prokázány v souboru následující významné změny: redukce stupně MiR ($3,6 \pm 0,4$ vs. $2,1 \pm 0,7$), zlepšení ve funkční třídě NYHA ($2,8 \pm 0,3$ vs. $2,2 \pm 0,5$), zvýšení

Tabulka 2 – Komplikace implantace MitraClipu a jejich počet

Lacerace jícnu	1
Ulcerace jícnu, hemateméza	1
Hemoperikard, perikardiocentéza	2
Perikardiální výpotek bez punkce	2
Iatrogenní mitrální stenóza	1
Uvolnění MitraClipu	1
Trombus na MitraClipu	1
Arteriovenózní fistule, chirurgická revize	1

diastolického krevního tlaku (68 ± 11 vs. 75 ± 12 mm Hg), vzestup množství hemoglobinu (130 ± 21 vs. 137 ± 18 g/l). Naopak jsme nepozorovali změny v ostatních echokardiografických parametrech, ve výsledcích spiroergometrie nebo koncentraci natriuretického peptidu typu B (BNP).

Dle minnesotského dotazníku došlo u pacientů ke zlepšení kvality života, zejména dušnosti, únavy, zvládání běžných aktivit (otázky 5, 17, 12, 13) i celkového skóre (skóre MLHFQ 36 ± 23 vs. 28 ± 2). V kansaském dotazníku bylo zjištěno zmírnění symptomů (KCCQ symptom frequency 67 ± 26 vs. 77 ± 20 , KCCQ symptom burden 65 ± 25 vs. 76 ± 21 , KCCQ symptom stability 47 ± 20 vs. 68 ± 28), zmenšení fyzických omezení (KCCQ physical limitations 58 ± 29 vs. 67 ± 25) i celkové zlepšení (KCCQ overall summary 58 ± 27 vs. 70 ± 23).

Během prvního roku od implantace MitraClipu zemřeli tři pacienti – jeden pacient po ischemické cévní mozkové příhodě při trombotickém uzávěru vnitřní karotidy bez zjištěné souvislosti s implantovaným MitraClipem nebo fibrilací síní, druhý po nitrolebním krvácení po pádu doma za nejasných okolností. U dvou pacientů byla indikována srdeční transplantace, jeden z nich zemřel časně po komplikované implantaci mechanické srdeční podpory (indikace „bridge to transplant“). Celkem sedm pacientů bylo hospitalizováno pro srdeční selhání, a to dvakrát v souvislosti s komorovou arytmií, jednou pro fibrilaci síní a u čtyř pacientů došlo k rekurenci významné MiR ≥ 3 . stupně.

Celkově po 12 měsících přetrvávalo zlepšení ve funkční třídě NYHA ($2,8 \pm 0,3$ vs. $2,3 \pm 0,2$), zvýšení systolického (113 ± 15 vs. 119 ± 12 mm Hg) i diastolického (68 ± 11 vs. 75 ± 9 mm Hg) krevního tlaku, vzestup množství hemoglobinu (130 ± 21 vs. 138 ± 17 g/l). Echokardiograficky byla ověřena redukce MiR ($3,6 \pm 0,4$ vs. $2,2 \pm 0,6$), zmenšení hmoty levé komory (139 ± 35 vs. 129 ± 29 g/m²) a trend ke zlepšení funkce pravé komory (PK) dle systolické exkurze trikuspidálního anulu (TAPSE). Na druhé straně bylo zjištěno mírné zhoršení EFLK (30 ± 8 vs. 27 ± 6). Nadále nebyly pozorovány změny v koncentraci BNP a ostatních laboratorních parametrech, v dávkách kardiiovaskulárních léků nebo ve stupni plicní hypertenze.

V obou dotaznících kvality života přetrvávalo celkové zlepšení (KCCQ overall summary 58 ± 27 vs. 69 ± 23 , skóre MLHFQ 36 ± 23 vs. 26 ± 13), konkrétně v minnesotském dotazníku bylo kromě zmírnění dušnosti a únavnosti (otázky 7, 8, 12, 13) popisováno i zlepšení psychického stavu (otázky 17, 19, 21), v kansaském dotazníku zmínění fyzických omezení (KCCQ physical limitations 58 ± 29 vs. 67 ± 24), zlepšení v kvalitě života (KCCQ QoL 55 ± 27 vs.

70 ± 2), závažnosti a stabilitě symptomů (KCCQ symptom burden 65 ± 25 vs. 76 ± 18 , KCCQ symptom stability 47 ± 20 vs. 66 ± 21).

Během dalšího sledování (nejdéle 37 měsíců) zemřeli dva pacienti – první při terminálním srdečním selhání, druhý náhle. Celkem tři pacienti byli hospitalizováni pro srdeční selhání a u dvou pacientů je indikována srdeční transplantace.

Diskuse

Významná MiR při chronickém srdečním selhání zhoršuje jeho projevy a je spojena s horší prognózou.^{23,24} Jestliže MiR přetrvává navzdory optimalizované léčbě srdečního selhání, lze zvážit její intervenci. Chirurgická léčba je doporučena pacientům podstupujícím současně revaskularizaci nebo náhradu aortální chlopně (evropská doporučení I/C, americká IIa/C). Izolovaná operace funkční MiR je kontroverzní indikací (dle evropských i amerických doporučení IIb/C). Přestože některé práce popisují zlepšení symptomů i reverzní remodelační změny LK, je to za cenu vyšší operační morbidita a mortality.²⁵ Problémem jsou i časté rekurence MiR v dlouhodobém sledování a nedostatek důkazů o snížení mortality.²⁶ Navíc je mnoho pacientů neoperovatelných pro vysoké operační riziko.

Alternativou kardiochirurgie v léčbě funkční MiR se stala v poslední době implantace MitraClipu. Od roku 2003 bylo celosvětově implantováno přes 50 tisíc MitraClipů.²¹ Klíčová randomizovaná studie EVEREST II porovnávající MitraClip oproti kardiochirurgické operaci (89 % plastika mitrální chlopně, 11 % náhrada mitrální chlopně) ukázala, že navzdory vyššímu výskytu reziduální MiR po implantaci MitraClipu u některých nemocných, která vyžadovala chirurgickou intervenci, byla tato intervenční metoda bezpečnější než kardiochirurgický výkon a při technicky úspěšné implantaci byly výsledky srovnatelné.³

Na základě této studie se implantace MitraClipu stala akceptovanou alternativou kardiochirurgie v léčbě degenerativní MiR u inoperabilních nebo vysoce rizikových nemocných (evropská i americká doporučení IIb/C).^{1,2} Je nutno zdůraznit, že do studie EVEREST II byli zařazeni pouze operabilní pacienti bez systolické dysfunkce LK, z nichž 74 % mělo degenerativní a jen 26 % funkční mitrální regurgitaci. Data z evropských registrů⁴⁻⁶ však ukazují, že v běžné praxi převládají pacienti s funkční MiR, často s dysfunkcí LK a vysokým operačním rizikem. Podle těchto registrů nebo následné metaanalýzy dat je i u těchto nemocných implantace MitraClipu bezpečná a zlepšuje symptomy i kvalitu života.²²

Podle současných doporučení kardiologických společností lze zvážit implantaci MitraClipu i u nemocných s EFLK < 30 %, kteří zůstávají významně symptomatictí navzdory standardní léčbě srdečního selhání (evropská doporučení IIb/C, americká doporučení MitraClip u této indikaci neuznávají). Evropské registry, řada menších prací i metaanalýza prokazují, že MitraClip u těchto pacientů zlepšuje symptomy a je bezpečnou metodou.⁴⁻¹³ Nedořešenou otázkou zůstává vliv na mortalitu. Dvě malé nerandomizované studie ukázaly v porovnání s konzervativní léčbou po implantaci MitraClipu snížení celkové mortality^{27,28} i hospitalizací pro srdeční selhání.²⁷ Definitivní od-

Tabulka 3 – Srovnání výsledků před implantací a ve 3. a 12. měsíci po implantaci MitraClipu

	Před MC (n = 30)	Tři měsíce (n = 30)	Δp vs. před MC	Jeden rok (n = 27)	Δp vs. před MC
Stupeň NYHA	2,8 ± 0,3	2,2 ± 0,5	0,001	2,3 ± 0,2	0,008
NYHA ≤ 2	5 pacientů (16 %)	23 pacientů (77 %)	< 0,001	16 pacientů (59 %)	0,0003
NYHA ≥ 3	25 pacientů (84 %)	7 pacientů (23 %)	< 0,001	11 pacientů (41 %)	< 0,001
Systolický krevní tlak (mm Hg)	113 ± 15	118 ± 13	0,2	119 ± 12	0,03
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	68 ± 11	75 ± 12	0,03	75 ± 9	0,04
Index tělesné hmotnosti	27 ± 5	27 ± 5	0,6	28 ± 5	0,47
Fibrilace síní	7 pacientů (23 %)	8 pacientů (26 %)	0,32	9 pacientů (33 %)	0,16
Fibrilace síní nově vzniklá		Žádný pacient		2 pacienti (6 %)	0,16
BNP (pg/ml)	701 ± 626	586 ± 458	0,54	520 ± 351	0,5
Hemoglobin (g/l)	130 ± 21	137 ± 18	0,003	138 ± 17	0,02
Kreatinin (μmol/l)	113 ± 40	112 ± 36	0,61	116 ± 47	0,9
AST (μkat/l)	0,46 ± 0,1	0,58 ± 0,2	0,04	0,54 ± 0,3	0,1
ALT (μkat/l)	0,52 ± 0,2	0,63 ± 0,3	0,04	0,60 ± 0,5	0,2
Dotazníky					
KCCQ fyzická limitace (%)	58 ± 29	67 ± 25	0,01	67 ± 24	0,05
KCCQ stabilita symptomů (%)	47 ± 20	68 ± 28	0,006	66 ± 21	0,005
KCCQ frekvence symptomů (%)	67 ± 26	77 ± 20	0,003	74 ± 22	0,13
KCCQ závažnost symptomů (%)	65 ± 25	76 ± 21	0,002	76 ± 18	0,03
KCCQ sociální limitace (%)	59 ± 31	67 ± 28	0,05	68 ± 30	0,16
KCCQ kvalita života (%)	55 ± 27	65 ± 29	0,12	70 ± 21	0,04
KCCQ celkové skóre (%)	58 ± 27	70 ± 23	0,006	69 ± 23	0,03
MLHFQ celkové skóre (body)	36 ± 23	28 ± 21	0,01	26 ± 13	0,04
Echokardiografie					
End-diastolický rozměr LK (mm)	68 ± 8	67 ± 8	0,07	67 ± 8	0,3
End-systolický rozměr LK (mm)	61 ± 10	60 ± 10	0,11	61 ± 10	0,9
Tloušťka septa (mm)	9,4 ± 3	9,3 ± 2,7	0,51	8,8 ± 1,9	0,09
Tloušťka zadní stěny (mm)	8,4 ± 1,4	8,3 ± 1,5	0,68	8 ± 1,1	0,07
Hmota levé komory (LV mass, g/m ²)	139 ± 35	131 ± 36	0,06	129 ± 29	0,008
Ejekční frakce LK (%)	30 ± 8	29 ± 7	0,2	27 ± 6	0,03
Srdeční index (l/min/m ²)	2 ± 0,7	2,1 ± 0,4	0,12	2,1 ± 0,5	0,25
Mitrální regurgitace (stupeň)	3,6 ± 0,4	2,1 ± 0,7	0,001	2,2 ± 0,6	0,001
Mitrální regurgitace ≤ 2	0 %	26 pacientů (87 %)	< 0,001	20 pacientů (74 %)	< 0,001
Mitrální regurgitace ≥ 3	30 pacientů (100 %)	4 pacientů (13 %)	< 0,001	7 pacientů (26 %)	< 0,001
Trikuspidální regurgitace (stupeň)	2,1 ± 0,8	2 ± 0,8	0,7	2,1 ± 0,7	0,21
Rozměr pravé komory (mm)	42 ± 7	43 ± 8	0,9	41 ± 10	0,7
TAPSE (mm)	14 ± 5	15 ± 4	0,11	16 ± 4	0,07
Odhad systol. tlaku v plicnici (mm Hg)	52 ± 11	48 ± 16	0,22	48 ± 15	0,15
Spiroergometrie VO _{2max} (ml/min/kg)	15,1 ± 4,4	15,3 ± 4,3	0,8		
Spiroergometrie – max. zátěž (W)	87 ± 27	82 ± 29	0,33		

ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; BNP – natriuretický peptid typu B; LK – levá komora; KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MC – MitraClip; MLHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; TAPSE – systolická exkurze trikuspidálního anulu; VO_{2max} – vrcholová spotřeba kyslíku.

povědi by měly přinést probíhající randomizované studie COAPT, RESHAPE-HF2, MITRA-FR, MITRA-CRT.^{14–17}

V našem souboru bylo ve shodě s obdobnými studiemi i registry dosaženo po implantaci MitraClipu redukce MiR a zlepšení ve funkční třídě NYHA. Tomu odpovídá i subjektivní zlepšení hodnocené pacienty minnesotským a kansaským dotazníkem, a to především v otázkách únavy, výskytu a závažnosti symptomů, zvládání běžných aktivit. Příznivý účinek MitraClipu na symptomy je vysvětlován zvýšením srdečního výdeje při omezení zpětného regurgitačního toku, poklesem plicního tlaku LK i plicní a periferní cévní rezistence.²⁹ S tím souvisí pozorované zvýšení krevního tlaku a větší prokrvení myokardu i kosterních svalů. Omezením zpětného toku krve do levé síně a plicního řečiště se zmenšuje plicní městnání, na druhou stranu se zvyšuje afterload LK, a tedy i systolické napětí stěny LK (wall stress).³⁰ To vysvětluje absenci poklesu BNP i zjištěné snížení EFLK. V souvislosti s výkonem však nebylo zaznamenáno akutní zhoršení systolické funkce LK při nepoměru mezi preloadem a afterloadem (tzv. afterload mismatch),²⁰ což je zřejmě dáno minimální invazivitou implantace a absencí kardioplegie oproti kardiochirurgickému výkonu.²⁹ Tendence ke snížení hmoty levé komory (LV mass) po implantaci byla způsobena zmenšením tloušťky stěn a end-diastolického rozměru LK, i když izolovaně tyto změny nedosáhly statistické významnosti. Spiroergometrické vyšetření neprokázalo zlepšení v maximální spotřebě kyslíku či toleranci fyzické zátěže, což nejspíše souvisí s krátkým časovým odstupem od výkonu a obecně nízkou fyzickou kondicí těchto nemocných.

Je nutno vyzdvihnout 97% technickou úspěšnost implantace a nulovou periprocedurální nebo 90denní mortalitu. Nejzávažnějšími komplikacemi byly lacerace jícnu echokardiografickou sondou, nutnost punkce hemoperikardu ve dvou případech a iatrogenní mitrální stenóza, která vedla u nemocného ke zhoršení srdečního selhání.

Přestože je popisovaný soubor příliš malý k určení negativních prognostických faktorů, měli pacienti hospitalizovaní během prvního roku pro srdeční selhání nebo s indikací k srdeční transplantaci těžkou dysfunkcí LK s EF < 30 %, vyšší stupeň plicní hypertenze (odhadovaný systolický tlak v plicnici > 45 mm Hg) a reziduální mitrální regurgitaci ≥ 3. stupně. To odpovídá zkušenostem z jiných prací na toto téma.^{31–34} Celková 10% mortalita, 30% výskyt hospitalizací pro srdeční selhání a dvě indikace k srdeční transplantaci během prvního roku sledování odráží závažnost srdečního selhání v našem souboru. Tyto výsledky jsou srovnatelné s výsledky podobných studií.

Hlavní limitací naší práce je již zmíněný malý počet pacientů a absence kontrolní skupiny. Nicméně uvedené výsledky podporují použití MitraClipu u pacientů s funkční MiR a vhodnou indikací.

Závěry

Naše zkušenosti ukazují, že implantace MitraClipu zlepšuje u vybraných pacientů se srdečním selháním se systolickou dysfunkcí LK a funkční MiR jak symptomy, tak i kvalitu života. Těchto výsledků bylo dosaženo při minimálním výskytu závažných periprocedurálních komplikací. Implantace MitraClipu tedy rozšiřuje možnosti léčby

pacientů, kteří pro charakter chlopenní vady a dysfunkci LK nemohou podstoupit kardiochirurgickou korekci vady.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádné.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla provedena v souladu se všemi etickými standardy.

Literatura

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC Scientific Document Group 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–2791.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e1159–e1195.
3. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2844–2854.
4. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1052–1061.
5. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011–2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:875–884.
6. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016;37:703–712.
7. Pleger ST, Schulz-Schönhagen M, Geis N, et al. One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and reduced ejection fraction after MitraClip® implantation. *Eur J Heart Fail* 2013;15:919–927.
8. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, et al. MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:569–576.
9. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, for the PERMIT-CARE Investigators. Correction of mitral regurgitation in non-responders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2183–2189.
10. Taramasso M, Maisano F, Latib A, et al. Clinical outcomes of MitraClip for the treatment of functional mitral regurgitation. *EuroIntervention* 2014;10:746–752.
11. Vandendriessche T, Kotrc M, Tijssens M, et al. Percutaneous mitral valve repair in high-risk patients: initial experience with the Mitraclip system in Belgium. *Acta Cardiol* 2014;69:265–270.
12. Mendirichaga R, Singh V, Blumer V, et al. Transcatheter Mitral Valve Repair With MitraClip for Symptomatic Functional Mitral Valve Regurgitation. *Am J Cardiol* 2017;120:708–715.
13. Ondruš T, Pěnička M, Kotrc M, et al. MitraClip: Catheter-based treatment of mitral regurgitation, *Cor Vasa* 2017;59:e85–e91.
14. Mack M, Abraham W, Lindenfeld J, et al. Cardiovascular Outcomes Assessment of MitraClip® Therapy in Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (The COAPT Trial). *ClinicalTrials.gov*: U.S. National institutes of health 2012:NCT01626079.
15. Anker S, Schillinger W. A Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant

- Functional Mitral Regurgitation (RESHAPE-HF2). ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health, 2015:NCT02444338.
16. Obadia JF, Armoiry X, Lung B, et al. The MITRA-FR study: Design and rationale of a randomised study of percutaneous mitral valve repair compared with optimal medical management alone for severe secondary mitral regurgitation. *EuroIntervention* 2015;10:1354–1360.
 17. Freixa X, Hernandez M. MitraClip in Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy (MITRA-CRT). ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health, 2015:NCT02592889.
 18. Pořízka V, Želízko M, Kočková R. Perkutánní intervence u chronické mitrální regurgitace. *Interv Akut Kardiol* 2016;15:26–32.
 19. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611–644.
 20. Melisurgo G, Ajello S, Pappalardo F, et al. Afterload mismatch after MitraClip insertion for functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2014;113:1844–1850.
 21. Vakil K, Roukoz H, Sarraf M. Safety and efficacy of the MitraClip system for severe mitral regurgitation: a systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:129–136.
 22. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538–543.
 23. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:185–186.
 24. De Bonis M, Lapenna E, Verzini A, et al. Recurrence of mitral regurgitation parallels the absence of left ventricular reverse remodeling after mitral repair in advanced dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;85:932–939.
 25. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381–387.
 26. Giannini C, Fiorelli F, De Carlo M, et al. Comparison of percutaneous mitral valve repair versus conservative treatment in severe functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2016;117:271–277.
 27. Swaans MJ, Bakker AL, Alipour A, et al. Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:875–881.
 28. Siegel RJ, Biner S, Rafique AM, et al. The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1658–1665.
 29. van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Al-Amri I, et al. Effects of Transcatheter Mitral Valve Repair With MitraClip on Left Ventricular and Atrial Hemodynamic Load and Myocardial Wall Stress. *J Card Fail* 2018;24:137–145.
 30. Orban M, Orban M, Lesevic H, et al. Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol* 2017;30:226–233.
 31. Orban M, Braun D, Orban M. Long-term outcome of patients with severe biventricular heart failure and severe mitral regurgitation after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol* 2015;28:164–171.
 32. Matsumoto T, Nakamura M, Yeow WL, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing percutaneous edge-to-edge repair. *Am J Cardiol* 2014;114:1735–1739.
 33. Puls M, Tichelbacker T, Bleckmann A, et al. Failure of acute procedural success predicts adverse outcome after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip. *EuroIntervention* 2014;9:1407–1417.

Soubor pacientů s plicní embolií v Nemocnici Písek.

Retrospektivní analýza souboru pacientů jednoho oddělení

(Pulmonary embolism cohort in Písek Hospital)

Miroslav Kodým

Interní oddělení, Nemocnice Písek, Písek

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 9. 4. 2018

Přijat: 12. 6. 2018

Dostupný online: 2. 8. 2018

Klíčová slova:

Plicní embolie

Soubor

SOUHRN

Prezentujeme soubor 204 pacientů s plicní embolií léčených na našem oddělení. Dosáhli jsme nízké hospitalizační mortality (5,88 %) i při velmi opatrném užívání trombolýzy (8,82 %). Celkově bylo léčeno 39 pacientů s masivní plicní embolií, 44 se submasivní plicní embolií, 121 s malou plicní embolií. Užitá byla česká nomenklatura z roku 2009. Sběr dat proběhl před uveřejněním studie PEITHO a doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti v roce 2014.

Výpočetní tomografie – angiografie (CTA) byla provedena u 81,86 % pacientů a je to excelentní diagnostický nástroj, ale v urgentních případech je její užití limitováno hemodynamickou nestabilitou pacienta. V našem souboru 16 pacientů nemělo provedenu CTA, 12 z nich bylo vyšetřeno echokardiografií a duplexní sonografií dolních končetin. U čtyř pacientů byla diagnóza při lůžku stanovena pomocí ultrazvuku žil a srdce až po neúspěšné resuscitaci.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

We present retrospective unselected cohort of 204 consecutive patients treated for pulmonary embolism at Internal medicine department of Hospital Písek. We achieved low in-patient mortality (5.88%) even with a very conservative use of thrombolysis (8.82%). In total there were 39 patients with high risk PE (2009 Czech nomenclature as "massive"), 44 with intermediate-risk PE (2009 Czech nomenclature as "submassive"), 121 with low-risk PE (2009 Czech nomenclature as "small"). Data were collected before 2014 ESC guidelines and PEITHO study.

CTA was performed in 81.86% of patients. It is an excellent diagnostic tool, but in urgent cases its use is often limited by patients' haemodynamic instability. In our case 16 patients with massive PE had no CTA, of which 12 underwent emergency echocardiography and doppler ultrasound of lower extremity veins. Four patients were diagnosed after unsuccessful CPR by bed-side ultrasound techniques.

Keywords:

Cohort

Pulmonary embolism

Úvod

Plicní embolizace (PE) je závažnou formou tromboembolické nemoci (TEN). Dochází k obstrukci větvi a. pulmonalis embolem (97 % trombus z žil dolní končetiny, vzácněji jiných lokalizací a jiné etiologie).¹ Klinický průběh může být zcela benigní, oligosymptomatický, jindy ovšem akutně život ohrožující či smrtící.

Incidence PE je udávána 60–100/100 000 obyvatel.² Mortalita neléčené PE dosahuje až 30 %, adekvátně léčená má 30denní mortalitu 8 %.³ PE je třetí nejčastější příči-

nou úmrtí po 70. roce života. V sekčním nálezu zemřelých je plicní embolie jako příčina úmrtí označena v 11 %.⁴

Diagnóza PE se opírá o klinický obraz, anamnestické údaje, vyšetření laboratorních markerů, ultrazvukové vyšetření srdce, CT angiografii plicnice, scintigrafické vyšetření perfuze a ventilace plic. Pacienti jsou na základě výsledků vyšetření rozděleni do skupin dle míry rizika, nejzávažnější případy často vyžadují podávání systémové intravenózní trombolýzy. Pacienty se středním rizikem (tedy submasivní PE) je nutno monitorovat na jednotce intenzivní péče a léčit podáváním nízkomolekulárního he-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Miroslav Kodým, Interní oddělení, Nemocnice Písek, Karla Čapka 589, 397 01 Písek, e-mail: mira.kodym@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.06.003

Tabulka 1 – Charakteristika studované populace

Pacienti	N pacientů	% pacientů	Údaj chybí – n
Celkem	204	100	
Muži	104	51	
Ženy	100	49	
Věk < 40 let	22	10,8	
Kuřáci	23	14,8	49
Bývalý kuřák (> 3 měsíce)	29	18,7	49
Plicní onemocnění	19	9,6	4
Pacienti	Průměr		Údaj chybí – n
BMI průměr (kg/m ²)	29,5		24
BSA průměr (m ²)	2,03		24
Věk medián (let)	71,2		
Věk průměr (let)	66,6		
Věk 1. kvartil – 25 %	58,2		
Věk 3. kvartil – 75 %	78,8		

BMI – index tělesné hmotnosti; BSA – tělesný povrch.

Tabulka 2 – Symptomy

Symptom	N pacientů	% pacientů
Dušnost	137	67,2
Bolest na hrudi	94	46,1
Kolaps/bezvědomí	19	9,3
HŽT / jednostranný otok DK	15	7,4
Hemoptýza	6	2,9
Bolest na hrudi a dušnost	47	23

DK – dolní končetina; HŽT – hluboká žilní trombóza.

Tabulka 3 – EKG známky PE

EKG příznak	N pacientů	% pacientů
SIQIIITIII	23	11,3
RSR / QR V ₁	36	17,7
Negativní T V ₁ –V ₂	46	22,6
Negativní T V ₃ –V ₄	31	15,2
Zcela bez EKG známek	113	55,4
Alespoň jedna známka	91	44,6

EKG – elektrokardiogram.

Tabulka 4 – Krevní tlak při příjmu

TK (mm Hg)	Průměrný TK	Masivní PE	Submasivní PE	Malá PE
Systola	129	115	130	133
Diastola	79	79	88	90
Střední	95	90	101	103

PE – plicní embolizace; TK – krevní tlak.

parinu (LMWH) či nefrakcionovaného heparinu (UFH) (či méně často podáváním systémové trombolýzy). Nejméně riziková skupina pacientů s klinicky malou plicní embolií, negativitou biomarkerů a příznivým echokardiografickým nálezem může být pozorována na standardním oddělení či léčena ambulantně LMWH a následným podáváním perorálních antikoagancií.

Metody, výsledky a diskuse

Retrospektivně jsme hodnotili soubor 204 konsekutivních neselektovaných pacientů, kteří byli z interního oddělení propuštěni s diagnózou PE jako primární či sekundární od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2014. Vybrali jsme a kriticky zhodnotili údaje o klinickém stavu, laboratorních vyšetřeních, výsledcích zobrazovacích metod. Populační charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1.

Při vstupním vyšetření udávali pacienti nejčastěji dušnost – 137 (67,2 %), bolest na hrudi – 94 (46,1 %) či jejich kombinaci – 47 (23,4 %), kolapsový stav, pád či bezvědomí – 19 (9,3 %), otok či jednostrannou bolest končetiny odpovídající možné trombóze – 15 (7,4 %), hemoptýzu – 6 (2,9 %). Shrnutí prezentuje tabulka 2.

Při příjmu provedené EKG ukázalo u většiny pacientů sinusový rytmus – 180 (88,24 %), fibrilaci síní u 16 (7,84 %) pacientů.⁵ Průměrná tepová frekvence dosahovala 91/min. Tepová frekvence pod 75/min byla zaznamenána u 48 (23,53 %) pacientů. Nepřímé známky plicní embolizace na EKG zcela chyběly u 113 (55,4 %) pacientů. Pozitivní EKG příznaky shrnuje tabulka 3.

Krevní tlak byl měřen při příjmu přístrojem Omron M6 nebo Rosmax LCD 301 všem pacientům. Výsledné hodnoty krevního tlaku jsou shrnuty v tabulce 4.

Laboratorní odběr biomarkerů. D-dimery (LIA assay 3. generace) byly stanoveny ve 186 (91,18 %) případech. Průměrná hodnota D-dimeru 3 035 µg/l.^{6,7} D-dimer nižší než 500 µg/l byl zjištěn u 9 (4,8 %) pacientů, u 2 (1,1 %) pacientů byla zjištěna hodnota méně než 200 µg/l. Někteří pacienti neměli D-dimery vyšetřeny, jelikož byli primárně přijati na JIP a tam měli PE diagnostikovanu pomocí ultrazvuku srdce a žil dolních končetin. Ostatní měli D-dimery již vyšetřeny jinou laboratoří a nebyli započítáni. Poruchy fibrinolýzy nebyly u pacientů s nízkou hodnotou D-dimerů vyšetřeny během hospitalizace.

Troponin T (Roche Troponin T high sensitive assay) byl stanoven u 95 (46,57 %) pacientů. Průměrná hodnota u pacientů s masivní plicní embolií byla 140,50 ng/ml (25 vyšetření), u pacientů se submasivní plicní embolií průměrně 176,82 ng/ml (19 vyšetření).^{8–10} Troponin T u malé plicní embolie činí průměrně 16,73 ng/ml (51 vyšetření), z toho 16 pacientů přesáhlo hraniční hodnotu laboratoře (norma pro vysoce

senzitivní troponin T méně než 14 ng/ml). U pacientů s pozitivním troponinem T a klinicky malou plicní embolizací bylo rozhodnuto, že mají pozitivní troponin T z jiných příčin (ischemická choroba srdeční, renální insuficience, hypertrofie levé komory, fibrilace síní, levostranné srdeční selhání).

N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (Elecys Cobas assay) jako marker distenze kardiomyocytů, a tedy i kardiálního přetížení byl stanoven u 43 (21,08 %) pacientů, s průměrnou hodnotou všech 1 927,2 pg/ml.¹¹ Průměrná hodnota u masivní plicní embolie byla 4 385,4 pg/ml (9 vyšetření), u submasivní plicní embolie 1 623,6 pg/ml (19 vyšetření), u malé plicní embolizace 836,9 pg/ml (15 vyšetření). Zvýšené hodnoty u skupiny s nízkým rizikem byly považovány za chronické hodnoty dané preexistujícím srdečním selháním, hypertenzí, hypertrofií levé komory, věkem, fibrilací síní nebo ischemickou chorobou srdeční.

Echokardiografické vyšetření bylo provedeno u 180 (88,24 %) pacientů.¹² Průměrná prodleva od příjmu do provedení ultrazvukového vyšetření byla 26 h 43 min, medián prodlevy byl 15 h 00 min. Echokardiografie byla provedena jedním ze dvou zkušených sonografistů na přístroji Philips HD 11 nebo na jednotce intenzivní péče Toshiba PW 6000. Pro studii byly vybrány parametry dilatace pravé komory v apikální projekci nad 21 mm/m²,¹³ hodnocení systolického pohybu trikuspidálního anulu (TAPSE), odhad krevního tlaku v plicnici (odhad tlaku v pravé síni a vrcholového gradientu trikuspidální regurgitace, akcelerační čas ve

výtokovém traktu pravé komory)¹⁴ a výsledky jsou shrnuty v tabulce 5. Trombus v pravé síni či komoře či plicnici byl nalezen v 7 (3,89 %) případech.

CTA vyšetření (přístroj Toshiba Aquilion CX 64, bez EKG gatingu) bylo provedeno u 166 (81,86 %) pacientů. Jeden pacient byl odeslán z jiné nemocnice s již diagnostikovanou PE na CTA. Jen 22 z 39 (56,41 %) pacientů s masivní PE podstoupilo CTA angiografii. O něco více pak ve skupině se submasivní PE – 30 z 44 (68,18 %). Nejčastěji pak bylo CTA provedeno ve skupině s malou plicní embolií – 114 ze 120 (95,0 %). U 17 pacientů s masivní PE bylo CTA vynecháno a u 12 z nich byla diagnostikována pomocí echokardiografie, duplexního ultrazvuku žil dolních končetin a stanovení D-dimeru. U čtyř pacientů byla stanovena diagnóza ještě na lůžku *post mortem* ultrazvukem žil a srdce po neúspěšné resuscitaci.

Prodleva do CTA byla průměrně 5 h 23 min od příjmu, medián ovšem byl 23 min. Celkem 52 z 167 (31,14 %) pacientů mělo CTA provedenu před přijetím na oddělení v ambulantním režimu. Echokardiografii mělo ambulantně (před příjmem) jen 6 z 180 (3,33 %).

Hodnotili jsme parametry – reflux kontrastní látky do vena cava inferior (1 cm pod bránici), D-tvar levé komory a průměr arteria pulmonalis 1 cm proximálně od bifurkace a výsledky jsou shrnuty v tabulce 6.^{15,16} Důležitým parametrem je poměr rozměru pravé a levé komory v bazálním segmentu, kdy v prostém neanatomickém axiálním řezu je hraniční 1,0 a výsledky jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 5 – Souhrn echokardiografických nálezů

Echokardiografie	TAPSE průměr		TRGp průměr		PASP průměr		ACT podíl		DPK podíl	
	mm	N	mm Hg	N	mm Hg	N	%	N	%	N
Malá	23,55	84	38,09	35	45	35	18,18	77	9,35	107
Submasivní	18,38	32	40,44	27	46,46	27	78,13	32	61,54	39
Masivní	16,09	17	52,63	19	65,5	19	100	18	78,79	33

ACT – akcelerační čas ve výtokovém traktu pravé komory; DPK – dilatace pravé komory z apikální projekce nad 21 mm/m²; PASP – systolický tlak v plicnici; TAPSE – systolický pohyb trikuspidálního anulu; TRGp – vrcholový gradient trikuspidální regurgitace.

Tabulka 6 – CTA známky plicní hypertenze

CT vyšetření	Reflux kontrastu	D-tvar	Oploštění septa	Rozměr PA, index na BSA	Počet vyšetření
	%	%	%	mm/m ²	N
Malá PE	43,86	3,51	40,35	14,47	114
Submasivní PE	76,67	20	70	16,43	30
Masivní PE	68,18	31,82	50	15,53	22
Vše	53,61	10,24	47,59	14,97	166

Tabulka 7 – Poměr pravé a levé komory na axiálním CTA

CT poměr PK/LK	Průměr	95% CI	SD	N vyšetření
Malá PE	0,89	0,86–0,92	0,19	114
Submasivní PE	1,27	1,15–1,39	0,34	30
Masivní PE	1,33	1,25–1,41	0,2	22
Vše	1,01	0,97–1,05	0,29	166

CT poměr PK/LK – poměr rozměru pravé a levé komory v bazálním segmentu; SD – směrodatná odchylka.

Oplštění septa komor na CTA v axiálním řezu bylo zaznamenáno, pokud přímka z apexu ke crux cordis neprocházela levou komorou. D-tvar levé komory byl zaznamenán, pokud přímka z hrotu srdce ke crux cordis neprocházela ani komorovým septem. Lze soudit, že pokud pacient nemá D tvar levé komory na CTA, pak s dobrou negativní prediktivní hodnotou nemá masivní ani submasivní PE, ale není to citlivý parametr.

Lokalizace trombů na CTA vyšetření neměla souvislost se závažností onemocnění. Tromby byly nalezeny v kmenové lokalizaci – 40 (23,95 %), lobárních větvích – 63 (37,73 %), segmentálních větvích – 43 (25,75 %), subsegmentálních větvích – 1 (0,60 %).

Duplexní sonografie dolních končetin byla provedena 164 (80,39 %) pacientům. Trombóza dolních končetin byla nalezena u 120 ze 164 (73,17 %) pacientů, z toho proximální (v rozsahu do kolenní štěrbiny) u 107 ze 120 (89,17 %), vysoce rizikové a mobilní tromby u 16 ze 120 (13,33 %). Všechna vyšetření byla provedena 1 zkušeným sonografistou na přístroji Phillips HD 11 nebo na jednotce intenzivní péče přístrojem Toshiba PW 6000.

Klinický průběh a léčba

Masivní (v novém názvosloví vysoce riziková) PE byla diagnostikována u 39 z 204 (19,12 %) pacientů, submasivní (v novém názvosloví středně riziková) PE u 44 (21,57 %) pacientů, malá (v novém názvosloví nízké riziková) u 121 (59,31 %) pacientů.

Trombolyzováno bylo celkem 18 (8,82 %) pacientů. Z 39 pacientů s masivní plicní embolií jich bylo trombolyzováno 17 (43,56 %). Jeden pacient byl trombolyzován pro objemný trombus v pravé síni, ačkoliv měl jen klinicky malou plicní embolizaci.^{17–19}

Komplikace trombolýzy: Po kardiopulmonální resuscitaci (KPR) s podáním trombolýzy měl jeden pacient subkapsulární hematom jater a jeden pacient měl hemothorax, přičemž obě komplikace se vyhojily bez nutnosti intervence.

Úvodní léčba kontinuální infuzí UFH byla využita u 10 (4,90 %) pacientů. Účelem bylo vyčkat účinku a případně podat trombolýzu. Nejvíce pacientů bylo léčeno již od úvodu LMWH – 173 (84,80 %). Skupina neléčených jsou 4 (1,96 %) pacienti, kteří byli neúspěšně resuscitováni před podáním trombolýzy.

Zemřelo 12 (5,88 %) pacientů, avšak jen 8 úmrtí bylo hodnoceno jako úmrtí ze základní diagnózy masivní PE.

Čtyři pacienti zemřeli při neúspěšné KPR před podáním trombolýzy.

Dva zemřeli při KPR i při podané trombolýze.

Dva pacienti s masivní PE, primárně léčení LMWH pro terminální onkologické onemocnění.

Byli identifikováni čtyři zemřelí, u kterých byla příčina smrti jiná než plicní embolie: dva pacienti zemřeli pod obrazem základní příčiny terminální onkologické onemocnění s malou plicní embolií, jeden případ byl uzavřen jako závažný respirační infekt u pacienta se závažným stupněm demence, jeden jako terminální srdeční selhání u těžce polymorbidního pacienta.

Etiologie plicní embolie byla hodnocena z dat a vyšetření dostupných za hospitalizace na interním oddělení a zjištění po propuštění nebyla vzata v potaz. Většina pří-

hod byla označena jako idiopatická plicní embolie u 143 (70,1 %) pacientů, sekundární při současné známé či nově diagnostikované malignitě byla shledána u 33 (16,18 %) pacientů. Trauma, operace či imobilizace do jednoho měsíce v předchorobí byla identifikována u 24 (11,78 %) pacientů. Dva pacienti měli již známou trombofilii – jeden leidenský heterozygot a jeden leidenský heterozygot s protrombinovou heterozygotní mutací. Dva pacienti s těžkou demencí byli dlouhodobě ležící.

U většiny pacientů byla hodnocena jako akutní PE – 184 (90,20 %), jako subakutní u 17 (8,33 %), jako chronická PE u jednoho pacienta (0,49 %).

Délka pobytu pacientů na interním oddělení byla průměrně 7,82 dne. U pacientů s masivní PE 8,46 dne, u pacientů se submasivní PE 10,45 dne, u pacientů s malou PE 6,64 dne.

Závěr

Tento soubor pacientů dle našeho názoru reprezentuje dobře populaci pacientů s PE. Incidence ve spádové oblasti Nemocnice Písek dosahuje 62/100 000 obyvatel/rok (spádová oblast přibližně 65 000 obyvatel). Muži i ženy jsou zastoupeni stejně. Průměrný věk je 66,6 roku. Pacienti mladší 40 let tvoří 10,78 % naší populace. Naš soubor byl hodnocen na základě doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti z roku 2008 s mírně odlišnými kritérii stratifikace od novějších guidelines z roku 2014, založených na studii PEITHO. Pacienty jsme do rizikových tříd nezařazovali, pokud jsme nebyli přesvědčeni, že změny byly způsobeny PE (například NT-proBNP, troponin T nebo dilatace pravé komory).

Klinicky se u většiny pacientů onemocnění prezentuje jako dušnost a bolesti na hrudi. Hemoptyza je dosti vzácná.

V našem souboru je větší podíl pacientů s méně závažným průběhem, a tedy i mortalita je nízká – 5,88 %, dokonce ještě méně (3,92 %), pokud nebyla plicní embolie označena jako příčina úmrtí. Nízké mortality jsme dosáhli i při nízkém podílu podaných trombolýz – 8,82 %.

EKG známky plicní embolizace zcela chyběly u 55,4 % pacientů. Navíc u 23,53 % byla srdeční frekvence pod 75/min, ale v každodenní praxi se stále mnoho kliniků spoléhá na tachykardii jako důležitý marker.

Vyšetření D-dimeru je jedním ze základních vyšetření sloužících k vyloučení plicní embolizace. V Nemocnici Písek je od roku 2009 v užívání analyzační set 3. generace LIA (line-immunoassay). Pod hodnotu 500 mg/l se dostalo 9 (4,84 %) pacientů, což je výrobcem doporučená hraniční hodnota pro tromboembolickou nemoc (TEN) či PE. Naše hematologické pracoviště stanovilo hraniční hodnotu pozitivitu 200 mg/l a pod tuto hodnotu se dostali dva pacienti – 1,07 %. Negativní vyšetření D-dimerů je tedy poměrně spolehlivý marker. Je ovšem dobré zajímat se, jaký typ testu a s jakou senzitivitou se užívá v jednotlivých zdravotnických zařízeních. Vyšetření troponinu T nemělo v našem souboru pacientů větší význam pro predikci rizika hospitalizačního úmrtí, jednak poměrně málo pacientů zemřelo a navíc neměli vyšetření provedeno všichni pacienti. NT-proBNP taktéž mělo odebráno jen menší množství pacientů a i přes trend k vyšším hodnotám u pacientů se submasivní či masivní embolií nelze pro nedostatek dat spolehlivě vypočítat riziko.

CTA vyšetření je nyní dostupné 24 hodin denně ve většině nemocničních zařízení poskytujících akutní péči

a jedná se o nejrychlejší a spolehlivou metodu k diagnostice PE. I přes četné proběhlé studie není jednoznačný konsensus o užití CTA při gradingu PE, a proto nebyl náš záměr zkoumat skóre obstrukce plicních tepen. Jediný parametr, který skutečně poměrně spolehlivě odráží závažnost plicní embolie, je poměr rozměrů pravé a levé komory na axiálním snímku CT (PK/LK). Tento jednoduchý parametr dovede při dobré kvalitě zobrazení odečíst i klinik (tedy nikoliv radiolog), například lékař interního oddělení. Podařilo se nám prokázat, že lze spolehlivě diferencovat skupiny na malou a závažnější (tedy submasivní a masivní) PE, ale nelze dále stratifikovat závažnost mezi submasivní a masivní PE na základě CTA. Podobně i přítomnost D-tvaru levé komory je známkou přetížení pravé komory, nicméně vyskytuje se jen u 31,8 % pacientů s masivní PE.

Echokardiografie je užitečný nástroj k diagnostice v emergentní situaci při diferenciální diagnostice, a také umožňuje v jedné době zjistit přítomnost trombózy dolních končetin. V našem souboru byla trombóza dolních končetin zjištěna u 73,17 % pacientů, a ukazuje tedy, že duplexní sonografie je velmi účinný nástroj v diagnostice plicní embolie, kdy kombinace laboratorních, klinických a ultrazvukových vyšetření srdce a cév je schopna zastoupit CTA či perfuzní vyšetření v době, kdy není dostupné. Nevýhodou je, že sonografista či kardiolog je mimo běžnou pracovní dobu v zařízení okresního typu nedostupný. Dále z echokardiografických nálezů vyplývá překvapivě vysoký průměr gradientu na trikuspidální chlopi u malé plicní embolie, což vysvětlujeme tak, že u větší části pacientů s opravdu normálním tlakem v plicnici byla trikuspidální regurgitace velmi malá, a gradient tudíž neměřitelný. Přičemž je nutno zdůraznit, že vliv na tlak v plicnici má celá řada onemocnění plic a levého srdce.

Příspěvky

MUDr. Miroslav Kodým – uspořádání studie, shromáždění dat, analýza, rukopis.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů. Studie nebyla registrována, nejde o intervenční studii.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Schváleno místní etickou komisí. V prezentacích nejsou užitá žádná osobní data pacientů.

Informovaný souhlas

Souhlas pacientů nebyl vyžadován.

Poděkování

Ladislav Gergely – konzultace k echokardiografii, Markéta Kodýmová – kontrola rukopisu, kontrola gramatiky, kontrola překladu.

Literatura

- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19–25.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism in a community-based study in western France, *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389.
- Sweet III PH, Armstrong T, Chen J, et al. Fatal pulmonary embolism update: 10 years of autopsy experience at an academic medical center. *JRSM Short Rep* 2013;4(9):2042533313489824
- Geibel A, Zehender M, Kasper W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Resp J* 2005;25:843–848.
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711–1716.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589–602.
- Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124 :2716–2724.
- Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of Ddimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812–821.
- Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136:974–982.
- Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391–398.
- Rudski LG, Lai WW, Afalalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
- Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al., The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R103.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ, Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Ann Intern Med* 2005;165:1777–1781.
- Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657–1663.
- Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost* 2013;11:1823–1832.
- Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82:966–970.
- Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465–470.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e245–e435.
- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal

Změny v adhezenci k doporučené cílové hodnotě LDL cholesterolu mezi lety 2006 a 2017 u českých pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční

(The changes in achievement of target LDL-cholesterol levels between 2006 and 2017 in Czech patients with chronic coronary heart disease)

Pavla Vorlíčková^a, Otto Mayer Jr.^{a,b}, Jan Bruthans^{a,c}, Jitka Seidlerová^{a,b}, Julius Gelžinský^{a,b}, Markéta Mateřánková^{a,b}, Martina Cvičela^{a,d}, Renata Cífková^{c,d}, Jan Filipovský^{a,b}

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

^b Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

^c Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerova nemocnice, Praha

^d Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 5. 4. 2018

Přepřevzat: 14. 5. 2018

Přijato: 18. 5. 2018

Dostupný online: 6. 6. 2018

Klíčová slova:

Adherence k léčebnému cíli

Dávkování

EUROASPIRE

Sekundární prevence

Statin

Keywords:

Dosage

EUROASPIRE

Secondary prevention

Statin

Treatment target adherence

SOUHRN

Řada intervenčních studií prokázala, že pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) mají užitek z agresivnějšího snížení LDL cholesterolu. Cílem této analýzy bylo posoudit, nakolik se v průběhu posledních deseti let změnila adherence k doporučené cílové hodnotě LDL cholesterolu a dávkovací zvyklosti u statinu v sekundární prevenci ICHS obecně.

Analýzováno bylo celkem 1 349 pacientů (21,7 % žen) o průměrném věku 64,9 roku (směrodatná odchylka [SD] ± 9,0) po akutním koronárním syndromu a/nebo koronární revaskularizaci, vyšetřených ve třech nezávislých kohortách (česká data z projektu EUROASPIRE III, IV a V).

Globální kontrola hypercholesterolemie se sice v průběhu sledovaného období výrazně zlepšila, avšak stále až 52 % pacientů v roce 2017 nedosahovalo doporučené cílové hodnoty LDL (< 1,8 mmol/l). Stejně tak preskripce statinu v nejvyšší dávce (atorvastatin 80 mg či ekvivalent) sice signifikantně vzrostla, stále však činila pouze 23 % v kohortě z roku 2017. Na základě individuálních hodnot LDL jsme se dále pokusili odhadnout potenciál eventuální intenzifikace hypolipidemické léčby. Maximální možná up-titrace statinu by vedla k vzestupu adherence k doporučené hodnotě o dalších 12 %, zatímco po přidání ezetimibu by hodnoty LDL < 1,8 mmol/l mohlo teoreticky dosahovat až 73 % pacientů.

Souhrnně, jakkoliv naprostá většina pacientů s ICHS užívá statin, adherence k doporučené cílové hodnotě LDL zůstává hrubě nedostatečná. Maximální up-titrace statinu a zejména častější užívání kombinační hypolipidemické léčby by mohlo situaci zlepšit.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Several clinical trials have shown that patients with coronary heart disease (CHD) benefit from more aggressive treatment to achieve lower target LDL cholesterol. We aimed to analyze the changes in achievement of guideline recommended LDL target during last 10 years and the usual dosage of statin in secondary prevention of CHD.

We analyzed 1349 patients (21.7% females) aged 64.9 years (standard deviation [SD] ± 9.0) after acute coronary syndrome and/or coronary revascularization from three different cohorts (Czech samples of EUROASPIRE III, IV and V).

Overall control of hypercholesterolemia substantially improved from year 2006 to year 2017, 52% of CHD patients did not achieve the guideline target LDL <1.8 mmol/L in 2016/2017 cohort. Accordingly, despite the fact that prescription rate of maximal potent statins (atorvastatin 80 mg or equivalent) significantly increased, it still accounted to only 23% in the most recent cohort. On the basis of individual LDL concentrations we might approximate that after maximal possible up-titration of statin, the adherence to recent LDL target may improve by further 12%. Provided ezetimibe is added into combination, up to 73% patients would have LDL <1.8 mmol/L, as recommended. In conclusion, although majority of CHD patients are currently being treated with statin, the usual doses and adherence to the recommended target remains unsatisfactory. Maximal statin up-titration and namely more frequent use of combination of hypolipidemic drugs may substantially improve this situation.

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

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.05.002

Úvod

Léčba statinem a kontrola hypercholesterolemie zůstává klíčovým opatřením sekundární prevence všech forem aterosklerotického postižení a ischemické choroby srdeční (ICHS) pak zvláště. Počínaje rokem 2004 série intervenčních studií jakési druhé generace akcentovala otázku náležitého dávkování statinu a léčbou dosažené hodnoty LDL cholesterolu (LDL).¹⁻⁴ Metaanalýza 14 intervenčních studií se statinem na více než 90 000 probandech prokázala, že pokles LDL o každý 1 mmol/l je provázen asi 19% poklesem mortality z kardiovaskulárních příčin a 26% poklesem incidence nefatálních infarktů myokardu.⁵ Jiná metaanalýza z roku 2010, tentokrát 26 intervenčních studií zahrnujících více než 140 000 subjektů, potvrdila, že čím nižší je dosažená hodnota LDL (a vyšší použitá dávka statinu), tím lepší je také dosažený efekt z hlediska redukce kardiovaskulárních příhod.⁶ Doposud nebylo prokázáno žádné „dno“ účinku snižování LDL z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika. Recentní subanalýza studie FOURIER dokonce prokázala, že riziko kardiovaskulárních příhod klesá kontinuálně paralelně s hodnotou LDL, a to dokonce až pod 0,2 mmol/l (!) a bez zřetelného rizika nežádoucího účinku.⁷

Strategie kontroly hypercholesterolemie v sekundární prevenci ICHS je formalizována již od devadesátých let sérií doporučení (guidelines) a cílová léčebná hodnota LDL byla již mnohokrát revidována; z LDL < 3 mmol/l v doporučeních z roku 1998⁸ na < 2,5 mmol/l v roce 2003,⁹ až po aktuální < 1,8 mmol/l v doporučeních z let 2012 a 2016.^{10,11} V prezentované studii jsme analyzovali, jak se časem měnila adherence k doporučené cílové hodnotě LDL a dávkovací zvyklosti u statinu v klinické praxi mezi lety 2006 a 2017. Kromě toho jsme se pokusili odvodit teoretický hypolipidemický potenciál maximalizace dostupné léčby.

Metodika

Uspořádání a studijní populace

Studie představuje subanalýzu českých dat z projektu EUROASPIRE, průřezové srovnání tří nezávislých kohort pacientů se stabilizovanou ICHS (EUROASPIRE III, IV a V), vyšetřených v letech 2006–2007, 2012–2013 a 2016–2017. Detaily selekce všech tří kohort jsou uvedeny jinde.^{12,13} Krátce, podle chorobopisů a propouštěcích zpráv byli retrospektivně identifikováni pacienti ve věku méně než 71 let, hospitalizovaní před minimálně šesti měsíci pro alespoň jednu z následujících diagnóz: první aortokoronární bypass (CABG), elektivní perkutánní koronární angioplastika (PTCA), akutní infarkt myokardu nebo akutní koronární ischemie. Identifikace pacientů byla zahájena s nejnovějšími případy a pokračovala do minulosti dokud nebyl získán vzorek 525 pacientů v každé z kohort. Identifikovaní pacienti byli kontaktováni a respondenti vyšetřeni podle standardního protokolu. Ve všech třech kohortách bylo postupováno stejným způsobem a realizovány byly i ve stejných centrech, tj. ve Fakultní nemocnici Plzeň a Institutu klinické a experimentální medicíny/Thomayerově nemocnici Praha.

Sběr dat

Vyšetření pacientů bylo realizováno ve formě kampaně, a to v rozmezí 6–24 měsíců po kvalifikující kardiovaskulární příhodě (akutním koronárním syndromu nebo revaskularizaci). Detaily vyšetřovacího protokolu jsou opět uvedeny jinde,¹²⁻¹⁴ ale zahrnoval zjišťování obvyklých demografických a osobních charakteristik, včetně údajů o životním stylu a užívané farmakoterapii. Dále byla u každého probanda měřena tělesná výška a hmotnost (v lehkém prádle bez bot) pomocí váhy SECA 701 (SECA, Hamburg, Německo) s připojeným měřidlem a obvod pasu krejčovskou mírou. Krevní tlak (TK) byl měřen standardním rtuťovým sphygmomanometrem na pravé ruce vsedě, po alespoň pěti minutách klidu. K verifikaci kuřáckého habitu byl použit přístroj SMOKERLYSER (Bedfont Scientific, Upchurch, Velká Británie), měřící obsah CO ve vydechaném vzduchu. Odběr krve byl realizován po alespoň dvanáctihodinovém lačnění. Laboratorní vyšetření byla realizována v sérii ze zamražených vzorků a zahrnovala stanovení celkového, HDL cholesterolu a triglyceridů, a to v centrální laboratoři projektu EUROASPIRE (detaily jsou opět uvedeny jinde).^{12,13} LDL cholesterol byl vypočítán pomocí Friedewaldovy rovnice, tj. LDL = total cholesterol – HDL – (TG/2,22). Kreatinkináza (CK) byla stanovena v lokální laboratoři na platformě ARCHITECT c800 analyzer (Abbott Laboratories, Německo) a komerčních kitů.

Zpracování dat

Jednotlivé rizikové faktory byly kategorizovány podle cílových hodnot Společných evropských doporučení pro kardiovaskulární prevenci.⁹⁻¹¹ Jmenovitě jsme testovali zejména adherenci k cílovým hodnotám LDL < 2,5 mmol/l a < 1,8 mmol/l.

Udávaná dávka jednotlivých typů statinu byla standardizována do skupin podle ekvipotentní hypolipidemické účinnosti následovně: 1. „atorvastatin 10 mg nebo ekvivalent“ (kategorie zahrnovala kromě toho ještě pacienty léčené 20 mg simvastatinu, 40 mg fluvastatinu nebo 5 mg rosuvastatinu), 2. „atorvastatin 20 mg nebo ekvivalent“ (tj. 40 mg simvastatinu, 80 mg fluvastatinu nebo 10 mg rosuvastatinu); 3. „atorvastatin 40 mg nebo ekvivalent“ (tj. 80 mg simvastatinu nebo 20 mg rosuvastatinu); 4. „atorvastatin 80 mg nebo ekvivalent“ (tj. 40 mg rosuvastatinu). Pro simulaci efektu up-titrace jsme počítali s 6% poklesem LDL při každém zdvojnásobení dávky statinu, zatímco po přidání ezetimibu jsme počítali s teoretickým poklesem o 25 %.¹⁵ Ke kalkulaci nákladu hypolipidemické terapie jsme použili aktuální ceny (z března 2018) předmětných přípravků v Ústavní lékárně Fakultní nemocnice v Plzni.

Statistická analýza byla realizována pomocí softwaru STATA 8 (STATA Corp LP, College Station, TX, USA) a použity byly převážně konvenční deskriptivní a porovnávací metody. Jako statisticky signifikantní byl považován rozdíl na 5% hladině významnosti ($p < 0,05$).

Výsledky

Základní průřezové charakteristiky

Celkem bylo vyšetřeno 1 387 pacientů (1 086 mužů a 301 žen; o průměrném věku 64,8 ± 9,0 roku) po in-

Tabulka 1 – Základní charakteristiky souborů (průměr [SD] či frekvence) ve studiích EUROASPIRE III, IV a V

	Spojená data	EA III (2006–2007)	EA IV (2012–2013)	EA V (2016–2017)	p pro trend [#] (EA III vs. EA V)
n	1 349	481	476	392	–
Věk (roky)	64,9 (9,0)	62,8 (8,6)	66,1 (9,0)	66,1 (9,0)	< 0,001
Pohlaví (% žen)	21,7	21,0	20,2	24,0	0,26
Revaskularizace (%)	94,8	95,4	95,1	93,9	0,39
Index tělesné hmotnosti (kg/m ²)	29,5 (4,6)	29,3 (4,6)	29,4 (4,3)	29,8 (5,1)	0,06
Aktuální kouření (%)	19,0	20,3	16,8	20,2	0,29
Průměr pasu (cm)	104,2 (12,4)	102,2 (11,8)	104,5 (11,6)	106,3 (13,6)	< 0,001
Systolický krevní tlak (mm Hg)	139,0 (19,6)	145,0 (20,0)	136,3 (18,9)	134,9 (18,2)	< 0,001
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	83,6 (11,2)	85,3 (11,8)	81,9 (10,8)	83,6 (10,7)	0,026
Antihypertenzní medikace (%)	96,3	94,9	98,7	95,2	0,94
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,33 (1,06)	4,56 (1,09)	4,32 (0,98)	4,03 (1,04)	< 0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	1,24 (0,32)	1,24 (0,30)	1,18 (0,27)	1,31 (0,39)	0,010
LDL cholesterol (mmol/l)	2,34 (0,91)	2,55 (0,93)	2,38 (0,81)	2,02 (0,91)	< 0,001
Triglyceridy (mmol/l)	1,67 (0,81)	1,76 (0,90)	1,69 (0,75)	1,54 (0,73)	0,032
Kreatinkináza (μkat/l)	2,50 (2,27)	2,55 (2,18)	2,83 (3,17)	2,25 (1,51)	0,15
Hypolipidemická léčba (%)	90,1	84,4	93,7	92,6	< 0,001
Glykemie nalačno (mmol/l)	6,98 (2,83)	7,33 (2,57)	6,99 (2,10)	6,53 (3,72)	< 0,001
Antidiabetická léčba (%)	25,8	20,8	29,0	28,1	0,019

EA – EUROASPIRE; HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein); LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein).

[#] Adjustováno na věk a pohlaví (s výjimkou rozdílu přímo v těchto parametrech). Kategorizované proměnné jsou uvedeny kurzívou.

farktu myokardu a/nebo koronární revaskularizaci; medián času mezi vyšetřením a kvalifikující příhodou činil 1,23 (0,79–1,57) roku. Přesná informace o užívání dávce statinu však chyběla u 38 pacientů, tudíž finální soubor činil 1 349 osob (základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1). Hypolipidemickou léčbu udávalo více než 90 % pacientů, zatímco statin užívalo 88,9 % osob. Kombinační léčbu statin s jiným hypolipidemikem mělo předepsanou pouze asi 3,3 % a další dva pacienti užívali inhibitory proproteinové konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK-9) (nejspíše v rámci klinického testování).

Změny v profilu lipidů a charakteristikách léčby mezi lety 2006 a 2017

Sledované parametry metabolismu lipidů se během sledovaného období (tj. mezi studií EUROASPIRE III a V, tj. v letech 2006–2017) dosti zásadně zlepšily a průměrné koncentrace LDL klesly o přibližně 0,5 mmol/l (tabulka 1). Podíl pacientů, kteří dosáhli léčebného cíle LDL, tudíž stoupl z 20 % na 48 % či z 53 % na 77 % při použití hodnoty < 1,8 mmol/l, resp. < 2,5 mmol/l (tabulka 2). Poměrně zásadní změny byly také pozorovány v dávkování statinů. Proporce pacientů léčených atorvastatinem 40 mg či ekvivalentem stoupla mezi lety 2006 a 2017 více než devítinásobně (z 5 na 42 %), zatímco preskripce atorvastatinu 80 mg z 0 na přibližně 23 %.

Sledovali jsme rovněž trendy, jak byla dávka statinu upravena od propuštění z nemocnice pro kvalifikující příhodu (infarkt myokardu a/nebo koronární revaskularizaci) do vyšetření v této studii (tabulka 2, spodní část). Většina pacientů setrvala na dávce předepsané při dimisi (uvedené v propouštěcí zprávě) a relativní velikost této skupiny navíc v průběhu času narůstala. Podobně

klesalo zastoupení pacientů, jimž byla dávka statinu po propuštění up-titrována (z 31 na 7 %). Naopak ale zastoupení těch, jimž nebyl statin nikdy nasazen, kleslo z 14,8 na 8,6 %. Mírné zvýšení CK (třikrát horní limit normálních hodnot) zůstává po celé sledované období velmi nízký (přibližně 2%) a žádný z vyšetřených pacientů nevykazoval desetinásobné zvýšení CK (obvykle považované za hranici klinicky závažnější myopatie indukované statinem).

Teoretický potenciál maximální možné up-titrace statinu a kombinace s ezetimibem

Tato analýza (tabulka 3) je založena na skutečných individuálních datech 1 208 pacientů léčených statinem a předpokládaném 6% snížení koncentrace LDL (nad rámec aktuální hodnoty) při každém zdvojení užívané dávky. Podobně jsme počítali s 25% poklesem aktuální koncentrace LDL po přidání ezetimibu, resp. s 60% poklesem pro přidání inhibitoru PCSK-9. Při těchto předpokladech by maximální up-titrace statinu mohla teoreticky snížit průměrnou koncentraci LDL v souboru o 0,24 mmol/l, zatímco přidání ezetimibu (u těch, kteří by tímto nedosáhli cílové hodnoty LDL) o dalších 0,74 mmol/l. Proporce dosažení cílové hodnoty LDL < 1,8 mmol/l v tomto podsouboru (hodnocení jsou pouze pacienti již statinem léčení) by takto stoupla z 30 na 42 % (maximální up-titrací), resp. až na přibližně 73 % (po přidání ezetimibu). Pokud by zbylé části (tj. těm, kdo by ani takto cílové hodnoty nedosáhli) byl podán inhibitor PCSK-9, dosáhla by kontrola hypercholesterolemie teoreticky takřka 100 %.

Pokusili jsme se rovněž odhadnout nezbytné finanční náklady na takto vedenou optimalizaci hypolipidemické léčby (tabulka 3, spodní část). Maximální možná up-titra-

Tabulka 2 – Změny v charakteristikách hypolipidemické medikace mezi roky 2006 a 2017 ve studiích EUROASPIRE III, IV a V (frekvence podskupiny)

	Spojená data	EA III (2006–2007)	EA IV (2012–2013)	EA V (2016–2017)	p
Složení léčby (%)					
Statin v monoterapii	84,6	79,6	88,4	88,9	< 0,001 [#]
Statin plus fibrát v kombinaci	2,5	3,5	2,4	1,4	
Statin plus ezetimib či inhibitor PCSK-9	1,8	2,1	1,9	1,7	
Fibrát či ezetimib v monoterapii	1,4	1,7	1,1	0,7	
Bez hypolipidemické léčby	9,7	13,1	6,2	7,1	
Dávkování statinu (%)					
Žádný statin	10,2	14,8	7,3	8,6	< 0,001 [#]
Atorvastatin 10 mg nebo ekvivalent ^a	17,4	37,4	8,6	4,7	
Atorvastatin 20 mg nebo ekvivalent ^b	38,7	43,2	47,3	22,1	
Atorvastatin 40 mg nebo ekvivalent ^c	26,1	4,6	34,5	41,9	
Atorvastatin 80 mg nebo ekvivalent ^d	7,6	0,0	2,4	22,7	
Dosahování cílové hodnoty LDL (%)					
LDL < 2,5 mmol/l	62,8	53,2	60,9	76,8	< 0,001 [#]
LDL < 1,8 mmol/l	28,8	19,9	22,7	48,0	
Změny v dávkování statinu po propuštění z nemocnice[§] (%)					
Nezměněno	51,4	37,5	57,9	60,1	< 0,001 [#]
Dávka zvýšena (up-titrována)	19,2	31,1	17,3	7,1	
Dávka snížena	19,2	16,6	17,7	24,1	
Podávání statinu ukončeno	7,2	10,9	4,3	6,4	
Léčba statinem nikdy nezačala	3,0	3,9	2,8	2,2	
Zvýšení kreatininkinázy (%)					
Více než třikrát (7,2 μ kat/l)	2,1	2,5	2,4	1,8	–

EA – EUROASPIRE; HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein); LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein); PCSK-9 – proproteinová konvertáza subtilisin/kexin typu 9. Kategorizované proměnné jsou uvedeny kurzivou.

[#] Změny v podílu subjektů v průběhu času (EA III–V) (χ^2 test); [§] pro kvalifikující příhodu, tj. akutní koronární syndrom a/nebo revaskularizaci.

^a Simvastatin 20 mg či méně, atorvastatin 10 mg, fluvastatin 40 mg či méně, lovastatin 20 mg; ^b simvastatin 40 mg, fluvastatin 80 mg, atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg; ^c simvastatin 80 mg, atorvastatin 40 mg, rosuvastatin 20 mg; ^d atorvastatin 80 mg, rosuvastatin 40 mg.

Tabulka 3 – Odhadovaný potenciál up-titrace dávky statinu a kombinační léčby, včetně finančních nákladů (analýza provedena jen u pacientů léčených statinem, n = 1 245)

	Skutečná situace	Po up-titraci statinu	Po up-titraci statinu a přidání ezetimibu [#]	Po up-titraci statinu, přidání ezetimibu a inhibitoru PCSK-9 [§]
Koncentrace LDL a dosahování cílové hodnoty				
LDL (mmol/l)	2,27 (0,84)	2,03 (0,75) ⁺	1,53 (0,57) ^{##}	0,61 (0,23) ^{§§}
LDL < 2,5 mmol/l (%)	65,4	78,4	94,6	100
LDL < 1,8 mmol/l (%)	30,0	42,0	73,3	99,8
Náklady léčby pro 100 pacientů/rok (CZK)				
Up-titrace statinu k cílové hodnotě LDL < 1,8 mmol/l	193 500	314 400	1 585 600	NA ⁺⁺
Paušálně nejvyšší dávka statinu	193 500	365 200	1 636 400	NA ⁺⁺

LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein); NA – nedostupné; PCSK-9 – proproteinová konvertáza subtilisin/kexin typu 9.

[#] Jen pokud by maximální up-titrace statinu teoreticky nevedla k poklesu LDL pod 1,8 mmol/l (n = 700).

[§] Jen pokud by maximální up-titrace statinu + ezetimibu teoreticky nevedly k poklesu LDL pod 1,8 mmol/l (n = 332).

⁺ Předpokládán 6% pokles s každým zdvojnásobením dávky statinu; ^{##} předpokládán 25% pokles LDL po přidání ezetimibu.

^{§§} Předpokládán 60% pokles LDL po přidání inhibitoru PCSK-9; ⁺⁺ nebylo možno kalkulovat – cena a indikační kritéria zatím nejsou určeny (pro kalkulaci nákladů použity aktuální ceny v Ústavní lékárně FN Plzeň). Kategorizované proměnné jsou uvedeny kurzivou.

ce statinu by vedla k jen asi 62–89% nárůstu v aktuálních zprůměrovaných nákladech na léčbu (na cca 315 000 Kč u 100 pacientů-roků). Naopak použití ezetimibu do kombinace u pacientů, kde by maximální up-titrace neposta-

čovala (tj. asi u 68 % subjektů), by při současných cenách průměrné náklady hypolipidemické léčby v sekundární prevenci zvýšila až osmkrát (na přibližně 1 600 000 Kč za 100 léčených pacientů po dobu jednoho roku).

Diskuse

Klíčovým poselstvím naší analýzy „klinické reality“ je, že navzdory jasnému zlepšení v posledních pěti až deseti letech zůstává skutečná úroveň kontroly hypercholesterolemie hluboko pod standardy, předpokládanými v současně platných doporučeních.¹¹ Zejména potenciál statinů ke snížení rizika recidivy kardiovaskulární příhody tak není plně využit, a to díky tomu, že nejsou adekvátně dávkovány.

Přes zřetelné zlepšení lipidového profilu v průběhu sledovaného období adherence k doporučené cílové hodnotě LDL < 1,8 mmol/l činila na jeho konci (v souboru EUROASPIRE V) jen 48 %.¹¹ To je dáno především tím, že maximální dostupnou (a doporučovanou) dávkou statinu (atorvastatin 80 mg nebo rosuvastatin 40 mg) byla léčena přibližně jen pětina pacientů. Přitom kruciólní role takto dávkovaného statinu je dobře známá již po více než 14 let,¹ a lze tedy jen spekulovat, proč tento poznatek tak málo pronikl do klinické praxe. Jedním z důvodů by mohla být obava předepisujícího lékaře z možného nežádoucího účinku. Ve skutečnosti je však frekvence nežádoucích účinků obecně u statinů až neobvykle nízká, a jejich riziko se navíc mezi vysokodávkovaným a nízkodávkovaným statinem prakticky neliší (včetně toho nejznámějšího, tj. myopatie indukované statinem).¹⁶ Možná jedinou výjimku představuje mírný „diabetogenní“ účinek, který prokazatelně stoupá s dávkou statinu, avšak i v tomto případě kardiovaskulární přínos léčby hrubě převažuje riziko/dopady tohoto nežádoucího účinku.¹⁷

Podobně ani ekonomické důvody by ve strategii léčby neměly hrát větší roli. Statiny byly výrazně nákladné jen na začátku svojí éry a poté, co se objevily generické kopie, jejich cena dramaticky klesla (například atorvastatin 80 mg je dnes až pětikrát levnější než 10 mg na konci devadesátých let). V naší analýze jsme se pokusili odhadnout, jak by se up-titrace k maximální možné dávce statinu (tedy náležitému terapeutickému standardu) odrazila v průměrných nákladech na tuto léčbu. Zjistili jsme, že náklady by nebyly ani dvojnásobné než za aktuální situace a na 100 pacientů v sekundární prevenci ICHS by činily stále přijatelných přibližně 360 000 Kč ročně.

Alternativním vysvětlením obecného „poddávkování“ statinů v sekundární prevenci může také být, že ambulantní lékaři v podstatě jen respektují dávku, která byla pacientům doporučena při propuštění z hospitalizace po infarktu myokardu a naše data celkem jasně ukazují, že „ochota“ léčbu up-titrovat v ambulantní péči je v podstatě mizivá (přibližně u 7 % pacientů). Jako nejracionalnější řešení se tedy zdá zahájit již v době hospitalizace léčbu rovnou maximální dávkou a naopak ji snižovat, pokud by se náhodou objevil jakýkoli nežádoucí účinek (opět nutno zdůraznit, že tato situace nesjípše nastane jen zcela vzácně).

Je třeba ale konstatovat, že přes evidentní přínos z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika vlastní hypolipidemický potenciál maximální up-titrace statinu má svůj „strop“, a tím je tzv. pravidlo šesti (tj. že každé zdvojnásobení dávky statinu vede jen k 6% poklesu aktuální hodnoty LDL).¹⁶ Na základě reálných individuálních koncentrací LDL jsme mohli modelovat, že podíl pacientů dosahujících doporučené hodnoty LDL vzroste po maximální

možné up-titraci v našem souboru jen asi o 12 % – nastoluje se tedy otázka přídavného potenciálu kombinační hypolipidemické léčby. Teoreticky by kombinace s ezetimibem měla snížit aktuální koncentraci LDL o dalších 20–25 %^{18,19} a studie IMPROVE-IT také prokázala, že kombinace ezetimibu se středně dávkovaným statinem byla v sekundární prevenci ICHS spojena i s 6,4% redukcí rizika velkých kardiovaskulárních příhod (oproti monoterapii statinem).²⁰ Na základě našich dat bylo tedy možno odhadnout, že při použití kombinace statinu s ezetimibem by doporučené cílové hodnoty LDL dosáhlo více než 70 % pacientů. Bohužel v reálné praxi je tato možnost spíše přehlížena a kombinační léčbu s ezetimibem užívalo v našem souboru pouze přibližně 2 % pacientů. Ekonomické důvody jsou zde tentokrát asi určující, neboť tato léčba je zatím relativně velmi nákladná (zejména v kontrastu s nízkou cenou statinu). Náležité užívání této možnosti (a indikována by byla na základě našich dat asi u 60–70 % všech pacientů v sekundární prevenci) by si vyžádalo až osmkrát vyšší průměrné náklady, než je tomu doposud. Na druhé straně se to může brzy zásadně změnit, neboť nedávno (březen 2018) skončila patentová ochrana ezetimibu a s očekávatelným nárůstem generických alternativ lze také počítat i s markantním poklesem (podle některých zpráv dokonce až o 85 %) ceny přípravků s touto léčivou látkou.

Kompletně novou éru v hypolipidemické léčbě otevřely inhibitory PCSK-9. Tato farmaceutická třída je spojena s enormním hypolipidemickým potenciálem (kolem 60 %), a to i pokud je podána pacientům již léčeným jinými hypolipidemiky.²¹ Díky tomu byla provázena u některých pacientů poklesem LDL až k doposud nevídaným hodnotám 0,5 mmol/l (!), a co je důležitější, i v takto nízkých hodnotách je zachován potenciál k významnému poklesu kardiovaskulárního rizika.²¹ V nedávno publikované studii FOURIER byla léčba evolucumabem provázena asi 15% redukcí rizika závažné kardiovaskulární příhody a podobný výsledek měla i studie s alirocumabem ODYSSEY (prezentováno na konferenci American College of Cardiology 2018). Vztaheno na naše data, tato léčba (užitá u těch, kteří by ani kombinací statin + ezetimib nedosáhli LDL < 1,8 mmol/l, tj. cca 20–30 % pacientů) by zvýšila adherenci k cílové hodnotě až někde blízko ke 100 %. Bohužel však není realistické předpokládat pro nejbližší léta, že by na tuto léčbu mohli dosáhnout všichni takto definovaní pacienti v sekundární prevenci. Při současné ceně asi 14 000 USD/rok (přibližně 308 000 Kč) ve Spojených státech amerických (v Evropě je to o něco méně) by nezbytné náklady bezpochyby zcela „vyplundrovaly“ zdravotnické rozpočty i bohatších států, než je náš (a je nutno vzít také v potaz, že jen roční incidence infarktů myokardu činí u nás asi 21 000 případů s předpokladem doživotní léčby!). Farmakoekonomická analýza inhibitorů PCSK-9 založená na datech ze studie FOURIER stanovila, že tato léčba by se stala nákladově efektivní při snížení ceny na < 3 415 € na pacienta/rok (přibližně 88 000 Kč).²² Jiná analýza nezávislé organizace (Institute for Clinical Economic Review) stanovila, že nákladově efektivní cena inhibitorů PCSK-9 v sekundární prevenci by neměla činit více než 2 026 € (přibližně 52 000 Kč). Nejasná jsou zatím i indikační kritéria této léčby, v některých zemích (Německo, Itálie, Španělsko, Nizozemsko...) jsou inhibitory

PCSK-9 indikovány u pacientů, jejichž LDL přesahuje 2,5 mmol/l navzdory maximální tolerované dávce statinu plus ezetimib, v jiných zemích (Velká Británie, Slovensko, Švédsko...) je rozhodující hodnotou indikace LDL > 4 mmol/l. V Česku jsou indikační kritéria zatím v jednání, proslychá se ale, že indikační hodnotou PCSK-9 by mohla být hranice LDL > 3 mmol/l (při maximální možné léčbě) – v našem souboru by toto znamenalo, že inhibitor PCSK-9 by mohl být indikován zhruba 0,9 % pacientům. Tento relativně malý počet již působí realističtěji i z ekonomického hlediska, zejména pokud by cena těchto přípravků byla ještě v budoucnosti upravena níže ve smyslu výše uvedených farmakoekonomických studií.²²

Naše analýza má pochopitelně řadu limitací. Především zařazení byli převážně pacienti akumulovaní kolem velkých zdravotnických center univerzitního typu. Nelze tedy vyloučit, že klinická realita mimo velké aglomerace může být zcela jiná (a nejspíše horší). Rovněž účinek maximalizace dávky statinu představuje jen teoretickou konstrukci, jakkoli založenou na reálných hodnotách LDL skutečných pacientů. Realističtější je tedy předpokládat, že účinek maximalizace léčby by asi byl ve skutečnosti o něco nižší.

Závěry

Kontrola hypercholesterolemie zůstává v sekundární prevenci neuspokojivá a léčebný potenciál dostupné léčby (ve smyslu redukce rizika kardiovaskulárních příhod) tak není v klinické praxi plně využit. Slibný koncept do budoucnosti představuje častější využívání kombinační hypolipidemické léčby.

Poděkování

Především bychom chtěli poděkovat všem spolupracovníkům, kteří se podíleli na realizaci jednotlivých studií EUROASPIRE III–V (podle abecedního pořádku), ** V. Adámková, ** J. Bělohoubek, ** M. Galovcová, M. Chocová, J. Jeschke, P. Karnosová, * A. Krajčoviechová, H. Rosolová, K. Timoracká, J. Vaněk, * P. Wohlfahrt. II. interní klinika, UK/LF a FN Plzeň; ** Centrum kardiovaskulární prevence, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice Praha; ** Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha.

Naše díky patří ale i všem studijním sestrám, laborantkám a dalším technickým pracovníkům a v neposlední řadě i všem účastníkům (probandům) projektu.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři vylučují jakýkoliv možný střet zájmů.

Financování

Realizace této analýzy byla podpořena Agenturou pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví ČR (grant 17-29520A), dále pak fondem Specifického výzkumu Univerzity Karlovy (grant SVV 260 393) a Výzkumným programem PROGRES Univerzity Karlovy (projekt Q39).

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 proto-

kol byl schválen lokální etickou komisí FN Plzeň a IKEM Praha. Se všemi získanými daty je nakládáno v souladu se zákonem na ochranu osobních údajů a směrnici GDPR Evropské komise.

Informovaný souhlas

Všichni účastníci dobrovolně souhlasili s účastí ve výzkumném projektu a podepsali informovaný souhlas.

Literatura

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
3. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
7. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962–1971.
8. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
9. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610.
10. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:np1–np96.
12. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636–648.
13. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.

14. Mayer O, Jr., Bruthans J, Seidlerova J, et al. Prospective study of metabolic syndrome as a mortality marker in chronic coronary heart disease patients. *Eur J Intern Med* 2018;47:55–61.
15. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498–511.
16. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005;149:464–473.
17. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438–445.
18. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–2564.
19. Cruz-Fernandez JM, Bedarida GV, Adgey J, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005;59:619–627.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
22. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *JAMA* 2017;318:748–750.



Entresto™
sacubitril/valsartan

Entresto™ je klinicky účinnější než
ACE inhibitor u symptomatických
pacientů s HFrEF.^{1*}

20%

SNÍŽENÍ RIZIKA
KARDIOVASKULÁRNÍHO
ÚMRTÍ OPROTI ENALAPRILU¹
($p < 0,001$)

21%

SNÍŽENÍ RIZIKA
HOSPITALIZACE KVŮLI
SRDEČNÍMU SELHÁNÍ
OPROTI ENALAPRILU¹
($p < 0,001$)

SKUTEČNÝ
PŘELOM V LÉČBĚ
SRDEČNÍHO SELHÁNÍ²

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 bod 4.8.

ZKRÁCENÁ INFORMACE ENTRESTO™ 24 MG/26 MG POTAHOVANÉ TABLETY, ENTRESTO™ 49 MG/51 MG POTAHOVANÉ TABLETY, ENTRESTO™ 97 MG/103 MG POTAHOVANÉ TABLETY

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako komplex sodné soli sakubitril-valsartan). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2–4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Duální blokáda RAAS: • Léčba přípravkem Entresto nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky přípravku Entresto. • Kombinace přípravku Entresto s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze:** Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených přípravkem Entresto byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby přípravkem Entresto nebo během titrace jeho dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, příjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby přípravkem Entresto, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin:** Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie:** Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** U pacientů léčených přípravkem Entresto byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání přípravku Entresto ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenouímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie:** Přípravek Entresto může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithium, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání přípravku Entresto se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenců novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. Časté: Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28 nebo 56 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. č.: EU/1/15/1058/001-016. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 22.6.2018. **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 částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

* HFrEF = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory

CZ1903976195/03/2019

REFERENCE: 1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004. 2. Roversi S, Tonelli R, Fabbri L M. Breakthroughs in internal and respiratory medicine. The Lancet Respiratory Medicine; Vol. 3; 2015: 600–602.

Novartis s. r. o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

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



NOVARTIS

Vliv věku na diastolickou funkci levé komory srdeční

(Effects of age on left ventricular diastolic function)

Jan Pyszko^a, Jan Václavík^a, Tomáš Václavík^b, Eva Kociánová^a,
Monika Kamasová^a, Marie Lazárová^a, Miloš Táborský^a

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

^b Katedra statistiky a pravděpodobnosti, Fakulta informatiky a statistiky, Vysoká škola ekonomická, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 13. 2. 2018

Přijat: 24. 10. 2018

Dostupný online: 27. 11. 2018

Klíčová slova:

Arteriální hypertenze
Diastolická funkce levé komory
Echokardiografie
Ischemická choroba srdeční
Věk

SOUHRN

Úvod: Echokardiografie hraje vedoucí roli v diagnostice diastolické funkce levé komory srdeční. Dosud jsme měli k dispozici pouze omezená data o vlivu věku na různé parametry diastolické funkce.

Metodika: Retrospektivně jsme analyzovali databázi echokardiografických nálezů pacientů vyšetřených na našem pracovišti. Do studie jsme zahrnuli pouze pacienty se sinusovým rytmem, normální ejekční frakcí levé komory, bez chlopenní vady nebo jakékoliv jiné signifikantní echokardiografické patologie. Manuálním prohledáním lékařských záznamů jsme pacienty rozdělili do tří skupin na základě jejich anamnézy – skupina zdravých pacientů, skupina pacientů s arteriální hypertenzí a skupina s ischemickou chorobou srdeční.

Výsledky: Zařazeno bylo celkem 999 pacientů průměrného věku $60,1 \pm 14,4$ roku, 48,5 % byli muži. Skupina zdravých pacientů zahrnovala 363 subjektů, skupina s arteriální hypertenzí 429 subjektů a skupina s ischemickou chorobou srdeční 207 subjektů. Transmitrální poměr E/A vlivem věku postupně klesal z průměru 1,65 u pacientů mladších 30 let na 0,78 u pacientů starších 80 let. Septální a laterální rychlosti mitrálního anulu v dopplerovském tkáňovém zobrazení (e' sep a e' lat) s věkem poklesly, stejně jako septální a laterální e'/a' poměr. Septální, laterální a průměrný poměr E/e' s věkem rostly shodně jako decelerační čas vlny E (DtE). S výjimkou deceleračního času vlny E nebyly χ^2 testem nalezeny žádné statisticky významné rozdíly v měřených parametrech mezi třemi srovnávanými skupinami.

Závěr: Echokardiografické parametry diastolické funkce se s přibývajícím věkem fyziologicky zhoršují. Na základě této studie mohou být určeny přesnější hraniční hodnoty měřených parametrů diastolické funkce pro různé věkové skupiny, než jsou doposud dostupné.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Age
Arterial hypertension
Coronary artery disease
Echocardiography
Left ventricular diastolic function

Introduction: Echocardiography plays a pivotal role in the diagnosis of left ventricular diastolic function. There has been only limited data on effects of age on different parameters of left ventricular diastolic function.

Methods: We retrospectively searched and analysed a computerised echocardiography database data of subjects investigated at our department. We enrolled only subjects with sinus rhythm, normal left ventricular ejection fraction, without any valvular disease or any other significant echocardiographic pathology. By a subsequent manual search of hospital records we divided subjects into three groups based on their clinical history – group of healthy patients, group of patients with arterial hypertension and a group with coronary artery disease.

Results: We enrolled a total of 999 subjects, mean age 60.1 ± 14.4 years, 48.5% were men. There were 363 healthy subjects, 429 subjects with arterial hypertension and 207 subjects with coronary artery disease. Transmitral E/A ratio decreased with age from mean 1.65 in subjects aged under 30 years to 0.78 in subjects over 80 years of age ($p < 0.001$). Tissue doppler velocities of septal and lateral mitral anulus (Em sep and Em lat) decreased with age, as did the septal and lateral e'/a' ratio. The septal, lateral and average E/Em ratio increased with age, as did the E wave deceleration time (DtE) (all parameters with $p < 0.001$). Except for DtE, Chi-square goodness of fit test did not find any statistically significant differences in the measured parameters between the three compared groups.

Conclusions: Echocardiographic parameters of diastolic function physiologically deteriorate with age. Based on this study, more exact cut-off values can be adopted for different age groups and measured diastolic parameters, than are currently available.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Pyszko, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: janpyszko@gmail.com

DOI: 10.1016/j.cvasa.2018.10.003

Úvod

Diastolická funkce levé komory srdeční je charakterizována schopností myokardu rychle relaxovat, a tak nasávat a následně pasivně přijímat krev z levé síně.¹

Diastolickou funkci mohou zhoršovat přidružená onemocnění, jako je třeba arteriální hypertenze a s ní spojená hypertrofie myokardu nebo ischemická choroba srdeční.

Na biochemické úrovni je diastolická funkce energeticky náročný děj, při kterém jakákoliv porucha dodávky energie může zapříčinit snížení poddajnosti myokardu.²

Významnou roli hraje také histologická charakteristika tkáně. Pokud například hypertrofie nebo vazivová přestavba zapříčiní zvýšení tuhosti myokardu, může to způsobit diastolickou dysfunkci a dále také zvýšit plicní tlaky levé komory.³ Toto narušení poddajnosti může vyústit až v levostranné srdeční selhání s dušností různého stupně. Dnes již víme, že až polovina pacientů trpících srdečním selháním má zachovanou systolickou funkci levé komory a jejich dušnost je výsledkem diastolické dysfunkce různého stupně.¹

Nejužívanější metodou analýzy diastolické funkce je echokardiografie, k popisu přítomnosti a její závažnosti užíváme několik parametrů. Nejčastěji užívanými jsou hodnocení transmitrálního průtoku a tkáňová dopplerovská echokardiografie prstence mitrální chlopně.⁴ Z těchto parametrů lze také odhadnout plicní tlaky levé komory a tím predikovat možnou přítomnost postkapilární plicní hypertenze s možným navazujícím levostranným srdečním selháním.⁵

Dosud jsme měli k dispozici pouze omezená data o vlivu věku na různé parametry diastolické funkce. Vliv věku byl zatím popisován pouze na menších souborech pacientů vyšetřovaných echokardiograficky nebo pomocí magnetické rezonance.^{6–11}

Naším cílem bylo ozřejmit vliv stárnutí na různé parametry diastolické funkce levé komory. Dále jsme chtěli analyzovat, jaké jsou vzájemné vztahy mezi diastolickou funkcí, věkem a přidruženými onemocněními, jako je arteriální hypertenze nebo ischemická choroba srdeční.

Metodika

Retrospektivně jsme analyzovali elektronickou databázi echokardiografických nálezů pacientů vyšetřených na našem pracovišti mezi lednem 2010 a prosincem 2015. Jednalo se o nálezy pacientů hospitalizovaných i ambulantně vyšetřených. Do studie jsme zahrnuli pouze pacienty se sinusovým rytmem, zachovanou ejekční frakcí levé komory $\geq 55\%$, s absencí jakékoliv středně významné nebo významné chlopní vady, bez echokardiografických známek plicní hypertenze, dysfunkce pravé komory či jakékoliv jiné signifikantní echokardiografické abnormality. Takto vybrané pacienty jsme následně na základě manuálního prohledání zdravotnické dokumentace rozdělili do tří skupin dle anamnestických dat – pacienti zdraví, pacienti s arteriální hypertenzí a pacienti s chronickou ischemickou chorobou srdeční.

U všech subjektů byly hodnoceny echokardiografické parametry transmitrálního průtoku: rychlost vlny E, vlny A, decelerační čas vlny E (DtE) a poměr E/A. Dále byly analyzovány diastolické rychlosti pohybu mitrálního anulu pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie: septální a laterální diastolické rychlosti mitrálního anulu (e' sep, a' sep,

e' lat, a' lat) a septální i laterální poměr e'/a' poměr. Byl kalkulován také septální, laterální a průměrný poměr E/e'.

Zafyziologické hodnoty diastolické funkce levé komory jsme dle platných doporučení považovali poměr E/A > 1 a rychlosti mitrální anulu Em mediálně ≥ 7 cm/s a laterálně ≥ 10 cm/s.⁴ Ke kompletnímu popisu diastolické funkce jsme do analýzy zařadili také odhad plicního tlaku levé komory, který je určen poměrem rychlosti vlny E a průměrné rychlosti mitrální anulu, E/e' avg, pro zpřesnění jsme také zahrnuli jednotlivé poměry, jak pro septální, tak pro laterální okraj mitrálního anulu. Absence vyšších plicních tlaků levé komory je definována jako poměr E/e' avg < 8 , hodnota > 14 naopak konstatuje přítomnost zvýšených plicních tlaků. Mezi těmito hodnotami leží šedá zóna.⁴

Ke statistické analýze dat jsme použili MedCalc 18.9.1 a Microsoft Office Excel 365. Byly použity základní metody deskriptivní statistiky, hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. K ověření shody mezi třemi hodnocenými skupinami byl použit χ^2 test dobré shody a One Way Anova test.

Výsledky

Zařazeno bylo celkem 999 pacientů, průměrný věk $60,1 \pm 14,4$ roku, 48,5 % byli muži (viz tabulku 1). Skupina zdravých pacientů zahrnovala 363 subjektů, skupina s arteriální hypertenzí 429 subjektů a skupina s ischemickou chorobou srdeční 207 subjektů.

Hlavní výsledky celého souboru jsou uvedeny v tabulce 2. Transmitrální poměr E/A klesal vlivem věku z průměrné hodnoty 1,65 u pacientů mladších 30 let na 0,78 u subjektů starších 80 let. U pacientů ve věku 50 let a starších byly zjištěny průměrné hodnoty E/A < 1 , jež svědčí pro poruchu diastolické funkce závislou na věku.

Septální a laterální rychlosti mitrálního anulu v dopplerovském tkáňovém zobrazení (e' sep a e' lat) s věkem klesaly z průměrných hodnot 13,4 a 17,3 u skupiny pacientů mladších 30 let na průměrné hodnoty 5,7 a 7,4 u skupiny pacientů starších 80 let (tabulka 2). Průměrné anulární rychlosti mitrálního anulu pod fyziologickou mezí se objevovaly u pacientů starších 50 let.

Septální, laterální a průměrný poměr E/e' s věkem rostly, v případě třetího jmenovaného údaje z hodnoty 5,8 ve skupině do 30 let na hodnotu 10,5 v kategorii nad 80 let (tabulka 2). Abychom prokázali závislost parametrů na věku, data byla prověřena analýzou rozptylu (One Way Anova test). Při pozitivitě Leveneova testu homogenity rozptylu ($p < 0,05$) jsme použili také logaritmickou transformaci, protože rozptyl v jednotlivých skupinách byl různý.

Tabulka 1 – Věková stratifikace pacientů v souboru

Věková skupina (roky)	Počet pacientů
Do 30	42
30–40	59
40–50	92
50–60	215
60–70	331
70–80	208
Nad 80	52

Tabulka 2 – Hlavní výsledky – celá studovaná skupina (N = 999)

Věková skupina	Echokardiografické parametry								
	E/A	DtE	e' sept	e' lat	E/e' sept	E/e' lat	E/e' avg	e'/a' sept	e'/a' lat
< 30	1,7 ± 0,4	160,7 ± 63,4	13,4 ± 3,1	17,3 ± 3,8	6,7 ± 1,8	5,2 ± 1,4	5,8 ± 1,4	1,7 ± 0,6	2,2 ± 0,9
30–40	1,4 ± 0,5	173,5 ± 70,4	10,9 ± 3,3	14,1 ± 4,2	7,6 ± 2,4	5,8 ± 1,8	6,5 ± 1,8	1,2 ± 0,5	1,7 ± 0,8
40–50	1,1 ± 0,3	178,1 ± 59,8	8,9 ± 3,1	11,7 ± 3,8	8,6 ± 2,5	6,5 ± 2,0	7,2 ± 1,8	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,6
50–60	0,9 ± 0,2	197,6 ± 68,7	7,3 ± 2,1	9,7 ± 2,9	9,6 ± 2,9	7,4 ± 2,7	8,2 ± 2,5	0,7 ± 0,3	0,9 ± 0,4
60–70	0,9 ± 0,3	207,00 ± 36,6	6,8 ± 2,0	8,7 ± 2,5	10,2 ± 3,3	8,0 ± 2,7	8,8 ± 2,6	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,4
70–80	0,8 ± 0,3	216,5 ± 71,1	6,1 ± 1,9	7,7 ± 2,4	11,8 ± 4,4	9,4 ± 3,5	10,2 ± 3,4	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3
> 80	0,8 ± 0,3	234,0 ± 77,1	5,7 ± 1,8	7,4 ± 2,0	12,2 ± 3,4	9,5 ± 3,3	10,5 ± 2,9	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3

Tabulka 3 – Výsledky u zdravých jedinců (N = 363)

Věk	Zdravá populace								
	E/Em sept	E/Em lat	E/Em avg	Em/Am sept	Em/Am lat	Em sept	Em lat	VELe/VELa	DtE
< 30	6,80 ± 1,96	5,24 ± 1,47	5,83 ± 1,43	1,65 ± 0,64	2,18 ± 0,89	13,38 ± 3,30	17,27 ± 3,92	1,64 ± 0,40	156,57 ± 68,80
30–40	7,43 ± 2,33	5,76 ± 1,90	6,40 ± 1,90	1,30 ± 0,50	1,77 ± 0,79	11,18 ± 3,37	14,51 ± 4,30	1,37 ± 0,51	182,59 ± 64,62
40–50	7,89 ± 2,17	6,30 ± 1,66	6,88 ± 1,58	1,06 ± 0,43	1,29 ± 0,54	9,68 ± 2,68	12,14 ± 3,52	1,20 ± 0,33	181,16 ± 65,29
50–60	8,98 ± 2,52	7,11 ± 2,81	7,78 ± 2,39	0,76 ± 0,26	0,94 ± 0,36	7,78 ± 2,06	10,17 ± 2,97	0,92 ± 0,24	191,17 ± 85,13
60–70	9,72 ± 2,83	7,69 ± 2,52	8,44 ± 2,34	0,67 ± 0,23	0,81 ± 0,31	6,97 ± 2,15	8,88 ± 2,57	0,81 ± 0,17	203,06 ± 64,83
70–80	10,67 ± 4,32	8,86 ± 3,78	9,44 ± 3,44	0,64 ± 0,26	0,69 ± 0,24	6,42 ± 1,76	7,86 ± 2,57	0,76 ± 0,21	210,97 ± 110,14
> 80	12,04 ± 3,85	7,46 ± 1,90	9,11 ± 2,25	0,59 ± 0,25	0,62 ± 0,14	4,78 ± 1,20	7,44 ± 1,33	0,66 ± 0,11	244,44 ± 57,14

Tabulka 4 – Výsledky u pacientů s arteriální hypertenzí (N = 429)

Věková skupina	Echokardiografické parametry								
	E/Em sept	E/Em lat	E/Em avg	Em/Am sept	Em/Am lat	Em sept	Em lat	VELe/VELa	DtE
< 30	6,30 ± 0,76	4,99 ± 0,89	5,54 ± 0,68	1,93 ± 0,37	2,13 ± 0,54	13,60 ± 0,55	17,40 ± 2,41	1,70 ± 0,23	191,20 ± 30,44
30–40	8,39 ± 3,07	6,21 ± 1,33	6,97 ± 1,63	0,97 ± 0,24	1,31 ± 0,51	9,78 ± 2,39	12,67 ± 3,28	1,45 ± 0,50	128,89 ± 88,59
40–50	9,64 ± 2,73	6,85 ± 2,44	7,80 ± 2,12	0,75 ± 0,26	1,09 ± 0,55	7,48 ± 2,54	10,81 ± 3,55	1,01 ± 0,33	171,10 ± 59,84
50–60	9,75 ± 2,72	7,18 ± 1,99	8,14 ± 2,06	0,68 ± 0,23	0,92 ± 0,35	7,06 ± 2,09	9,56 ± 2,67	0,88 ± 0,24	199,51 ± 55,98
60–70	10,48 ± 3,52	8,15 ± 2,83	8,99 ± 2,74	0,69 ± 0,33	0,83 ± 0,52	6,73 ± 1,91	8,68 ± 2,58	0,88 ± 0,34	203,55 ± 61,20
70–80	1,37 ± 3,69	9,14 ± 3,13	9,94 ± 2,99	0,66 ± 0,24	0,70 ± 0,25	6,25 ± 2,06	7,77 ± 2,46	0,80 ± 0,28	211,54 ± 57,89
> 80	12,43 ± 3,71	9,83 ± 3,55	10,76 ± 3,13	0,64 ± 0,21	0,66 ± 0,21	5,70 ± 1,43	7,34 ± 1,99	0,79 ± 0,28	238,32 ± 95,42

Tabulka 5 – Výsledky u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (N = 207)

Věková skupina	Echokardiografické parametry								
	E/Em sept	E/Em lat	E/Em avg	Em/Am sept	Em/Am lat	Em sept	Em lat	VELe/VELa	DtE
< 30	V této věkové skupině nejsou pacienti s ischemickou chorobou srdeční								
30–40	7,57*	5,89*	6,63*	0,78*	0,82*	7,00*	9,00*	0,73*	127,00*
40–50	8,58 ± 2,03	6,12 ± 1,67	7,08 ± 1,69	1,00 ± 0,56	1,29 ± 0,79	8,91 ± 4,76	12,36 ± 5,41	1,15 ± 0,34	184,27 ± 26,66
50–60	10,80 ± 3,67	8,34 ± 3,76	9,19 ± 3,46	0,70 ± 0,25	0,92 ± 0,34	6,92 ± 2,33	9,14 ± 3,01	0,94 ± 0,24	208,27 ± 50,25
60–70	10,45 ± 3,42	8,28 ± 2,82	9,04 ± 2,58	0,70 ± 0,23	0,83 ± 0,34	6,81 ± 1,84	8,57 ± 2,09	0,83 ± 0,19	221,65 ± 66,48
70–80	12,69 ± 5,13	9,94 ± 3,80	10,85 ± 3,81	0,70 ± 0,35	0,74 ± 0,32	5,88 ± 1,82	7,51 ± 2,20	0,80 ± 0,21	225,56 ± 68,88
> 80	11,97 ± 2,98	10,16 ± 3,27	10,77 ± 2,74	0,74 ± 0,36	0,74 ± 0,38	6,22 ± 2,21	7,33 ± 2,22	0,82 ± 0,28	222,72 ± 56,69

* Směrodatná odchylka není k dispozici pro nízký počet pacientů.

ný (skupiny nebyly homogenní). Všechny testy potvrdily závislost příslušných parametrů na věku, vše s hladinou významnosti $p < 0,001$ (apendix A).

Když jsme pacienty rozdělili do skupin dle přidružených onemocnění, zjistili jsme, že se diastolická funkce zhoršuje s věkem stejnou měrou bez ohledu na přítomnost arteriální hypertenze nebo ischemické choroby srdeční (viz tabulky 3–5). Tento jev jsme potvrdili χ^2 testem dobré shody, který neobjevil žádné statisticky významné rozdíly v distribuci měřených parametrů ve třech srovnávaných skupinách ve srovnání s teoretickou distribucí danou celkovým modelem. Jinými slovy, na pětiprocentní hladině významnosti nejsou parametry ovlivněny přidruženými onemocněními, s výjimkou deceleračního času vlny E.

Diskuse

Výsledky této studie jasně demonstrují postupné zhoršování parametrů diastolické funkce levé komory srdeční s přibývajícím věkem. Postupná deteriorace hodnot je patrná napříč celým spektrem echokardiografických parametrů a kolem věku 50 let již hodnoty spadají do pásma diastolické dysfunkce 1. stupně, tedy poruchy relaxace.

Dále jsme zjistili, že postupný rozvoj diastolické dysfunkce je zcela nezávislý na přidružených onemocněních, jako je arteriální hypertenze nebo ischemická choroba srdeční. Zdá se tedy, že by postupné zhoršování parametrů diastolické funkce levé komory mohlo být fyziologickým projevem stárnutí myokardu.

K podobným závěrům dospěli britští autoři studie z roku 2012,¹² kdy zkoumali vliv věku na diastolickou funkci pomocí magnetické rezonance u 49 zdravých dobrovolníků. Jejich analýza rovněž potvrdila, že diastolická funkce se postupně zhoršuje s přibývajícím věkem, což demonstrovali zejména na změně poměru E/A transmitrálního proudění. Stejně výsledky byly prezentovány stejnou skupinou i ve studii z roku 2016, kdy bylo také prokázáno postupné zhoršování diastolické funkce spojené se stárnutím.¹³

V roce 2017 britští autoři srovnávali vliv věku a hypertenze na diastolickou funkci na souboru 88 pacientů, z nichž 40 trpělo arteriální hypertenzí. Dle jejich zjištění nemá hypertenze aditivní vliv na věkem podmíněné změny poměru E/A, což opět koreluje s našimi výsledky.¹⁴

Italská studie z roku 2007, která zahrnovala 246 zdravých subjektů, echokardiograficky analyzovala působení věku na diastolickou funkci, respektive na dopplerovský záznam rychlostí prstence mitrální chlopně. Stejně jako v naší studii byl i zde věk shledán jako nezávislý faktor, který je zodpovědný za zhoršování diastolické funkce.¹¹

Zatím jsme měli k dispozici pouze omezená data vztahující se k vlivu věku na diastolickou funkci levé komory. Dle našich znalostí je naše studie zatím jediná, která popisuje působení věku na diastolickou funkci levé komory na tak velkém souboru pacientů a s tak širokou škálou měřených parametrů. Tímto přispívá také k dalšímu pochopení funkčních změn kardiovaskulárního systému v průběhu života.

Limitací naší studie je sběr anamnestických dat pacientů ohledně jejich přidružených onemocnění, který je odkázán pouze na databázi Fakultní nemocnice Olomouc. Dalším limitem je retrospektivita naší analýzy.

Naše studie potvrzuje, že by měla být diastolická funkce hodnocena s ohledem na věk. Na základě našich výsledků mohou být určeny přesnější hraniční hodnoty jednotlivých měřených parametrů pro různé věkové skupiny.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Projekt byl podpořen finančním grantem Univerzity Palackého v Olomouci – IGA_LF_2018_050.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Apendix A – Doplnková data

Doplnková data spojená s tímto článkem lze nalézt v online verzi: doi: 10.1016/j.crvasa.2018.10.003.

Literatura

1. Galiuto L, Badano L, Fox K, et al. The EAE textbook of Echocardiography. New York, Oxford: Oxford University Press, 2011.
2. Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie, 20. vydání. Praha: Galén, 2005:890.
3. Janqueira CA, et al. Základy histologie. Jinočany: H & H, 2002:502.
4. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CO, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277–314.
5. Owan TE, Hodge PO, Herges RM, et al. Trend in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355:251–259.
6. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. J Am Coll Cardiol 2017;69:1937–1948.
7. Gottbrecht MF, Salerno M, Aurigemma GP. Evolution of diastolic function algorithms: Implications for clinical practice. Echocardiography 2018;35:39–46.
8. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:1031–1041.
9. Nikitin NP, Witte KK, Thackray SD, et al. Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color Doppler tissue imaging. J Am Soc Echocardiogr 2003;16:906–921.
10. Henein M, Lindqvist P, Francis D, et al. Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling: a cross-sectional study of healthy hearts (the Umea General Population Heart Study). Eur Heart J 2002;23:162–171.
11. Innelli P, Sanchez R, Marra F, Esposito R, Galderisi M. The impact of aging on left ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study. Eur J Echocardiogr 2008;9:241–249.
12. Hollingsworth KG, Blamire AM, Keavney BD, Macgowan GA. Left ventricular torsion, energetics, and diastolic function in normal human aging. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2012;302:H885–H892.
13. J.D. Parikh, K.G. Hollingsworth, D. Wallace, et al. Normal age-related changes in left ventricular function: Role of afterload and subendocardial dysfunction. Int J Cardiol 2016;223:306–312.
14. Parikh JD, Hollingsworth KG, Wallace D, et al. Left ventricular functional, structural and energetic effects of normal aging: Comparison with hypertension. PLoS One 2017;12:e0177404.

Quality of life and depression in adults with repaired complex cyanotic congenital heart disease in the Czech Republic

Jana Rubáčková Popelová^{a,b}, Renata Živná^a, Markéta Tomková^a, Jakub Tomek^a

^a Department of Cardiac Surgery, Hospital Na Homolce, Prague, Czech Republic

^b Pediatric Heart Centre, Faculty Hospital Motol, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 4. 10. 2018

Received in revised form:

13. 11. 2018

Accepted: 17. 11. 2018

Available online: 13. 2. 2019

Klíčová slova:

Deprese

Dospělí

Dotazník SF-36

Komplexní vrozené srdeční vady

Kvalita života

SOUHRN

Úvod: Zajištění dobré kvality života je důležitý cíl léčby pacientů s komplexní cyanotickou vrozenou srdeční vadou (VSV). V literatuře však neexistuje shoda o kvalitě života těchto pacientů. Cílem naší studie bylo zhodnocení kvality života a výskytu depresí u dospělých s původně komplexní cyanotickou VSV v dlouhodobém odstupu od operace.

Metody: Vyšetřili jsme celkem 212 dospělých po operaci komplexní cyanotické VSV a 86 zdravých kontrol pomocí dotazníku hodnocení kvality života SF-36 a Zungova dotazníku hodnocení deprese. Všichni pacienti byli dále dotázáni na subjektivní hodnocení vlivu VSV na jejich život, na fyzické aktivity, funkční třídu NYHA, vzdělání, zaměstnání, počet dětí a všichni podstoupili echokardiografické vyšetření. Výsledky byly srovnány se skupinou 32 neoperovaných pacientů s komplexní cyanotickou VSV, jejichž výsledky jsme publikovali v minulosti.

Výsledky: Výskyt deprese se významně nelišil mezi skupinou operovaných s VSV a zdravými kontrolami. Těžká deprese byla u 8,5 % pacientů s operovanou komplexní cyanotickou VSV a u 7 % zdravých kontrol ($p = 0,816$). Mezi neoperovanými pacienty s perzistující cyanózou byl výskyt těžké deprese významně vyšší (28,1 %) oproti operovaným ($p = 0,003$). Kvalita života hodnocená pomocí dotazníku SF-36 se významně nelišila mezi pacienty s operovanými komplexními VSV a kontrolami, kromě horšího vnímání obecného zdraví, hodnocení fyzických funkcí a fyzického omezení činností.

Závěr: Pacienti s operovanou komplexní cyanotickou VSV mají v dospělosti dobrou kvalitu života, srovnatelnou s kontrolní skupinou zdravých jedinců, zatímco neoperovaní pacienti s perzistující cyanózou u komplexní VSV mají významně vyšší počet depresí.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: Good quality of life is an important goal in treatment of complex cyanotic congenital heart disease (CHD); however, there is a lack of consensus concerning quality of life in complex CHD patients in the literature. The aim of this study was to assess quality of life and rate of depression in adults with complex cyanotic CHD late after repair.

Method: The studied cohort consists of 212 adults with repaired complex cyanotic CHD and 86 healthy controls. Subjects filled in questionnaires evaluating quality of life (SF-36) and depression (Zung self-rating depression scale). Additional data on the influence of CHD on patient's life, physical activities, NYHA class, echocardiographic parameters, etc. were recorded. The results were compared with a previously published cohort of 32 cyanotic adults with unrepaired CHD.

Results: The rate of depression did not differ significantly between repaired CHD patients and healthy controls. Severe depression was found in 8.5% of repaired complex CHD, in 7.0% of controls ($p = 0.816$), and in 28.1% of the unrepaired CHD with persistent cyanosis ($p = 0.003$). The quality of life measured by SF-36 was not significantly different between repaired CHD and controls, except for lower general health perception, physical functioning, and physical role limitation.

Conclusion: The repaired complex cyanotic CHD patients have a good quality of life, similar to controls, while unrepaired patients have a significantly higher rate of depression.

Keywords:

Adults

Complex congenital heart disease

Depression

Quality of life

Questionnaire SF-36

Address: Doc. MUDr. Jana Rubáčková Popelová, CSC., Department of Cardiac Surgery, Hospital Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Prague 5, Czech Republic, e-mail: jana.popelova@homolka.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.003

Introduction

Advances in the surgery of neonates and children with congenital heart disease (CHD) have improved their survival so that almost 90% of children with CHD reach adult age.¹ With the excellent surgical results and low mortality, the evaluation of quality of life becomes increasingly important in the rapidly growing population of adults with CHD.

The number of studies assessing quality of life in CHD is increasing steeply. Recently, a large international study of more than 4000 patients from 15 countries was published, showing generally good quality of life in CHD of different complexity with country variations.² However, many questions remain unanswered, particularly in the case of complex CHD which were usually mixed with simple defects so far.

We are often approached by expectant parents with fetal echocardiographic finding of complex CHD. They are concerned not only about surgical solution but especially about the quality of life of their future offspring. According to many authors, the quality of life in adults with congenital heart disease is generally good, with worse results for cyanotic and complex CHD.^{2–6} However, the studied CHD cohorts and the methodology used are very heterogeneous and the results are often conflicting. Some studies even found improved quality of life in CHD compared to general population,^{6,7} while other studies reported the opposite.⁸ At the same time, depression in CHD patients measured by Beck Depression Inventory questionnaire was observed to predict adverse clinical outcome,⁹ suggesting its importance in patient risk assessment.

Our study published in *Cardiology in the Young* 17 years ago, was one of the first to show high incidence of depression in cyanotic complex CHD without surgical repair.¹⁰ Although the complex surgical repair eliminates cyanosis, there is no clear evidence concerning improvement of the quality of life as well. These patients could be traumatized by the surgery in childhood and subsequent cardiologic examinations. The goal of the current study is to evaluate quality of life in the cohort of the most complex cyanotic CHD who underwent surgical repair and remained without cyanosis. To compare results of unrepaired and repaired complex CHD, we used Zung self-rating depression scale score (SDS) questionnaire,¹¹ similarly to our historical study.¹⁰ Moreover, we also used SF-36 questionnaire to compare our results with other studies.

In this work, we focus on the following questions: Does the surgical repair improve the quality of life of adult patients with complex CHD, rather than just improving survival? Is their quality of life and rate of depression comparable to general population? How important is the influence of CHD on patient's life?

Materials and methods

In our database of the tertiary referral center in Prague, Czech Republic, 2065 adult patients with CHD are systematically followed up since 2005. Within this cohort, 364 patients underwent a surgical repair of a complex cyano-

tic CHD in childhood or adulthood. From this cohort 32 patients died (8.8%). No patients with mental retardation were included. Questionnaires were sent in prepaid envelopes to the 332 patients and returned by 240 patients (response rate 72%). The analysis was performed on 212 (64%) fully completed questionnaires without missing answers.

Patients with the following diagnoses, all after radical repair were present: tetralogy of Fallot ($n = 104$), pulmonary atresia with biventricular repair ($n = 13$), patients with univentricular circulation after total cavo-pulmonary connection ($n = 34$), transposition of the great arteries after Mustard operation ($n = 30$), Senning operation ($n = 27$), and Rastelli operation ($n = 4$). The control group comprised 86 healthy people of matched age and sex.

We compared the results with our historical group of 32 unrepaired adults with complex CHD and persistent cyanosis.¹⁰ This group comprised patients with functionally single ventricle, tricuspid or mitral atresia, unoperated pulmonary atresia with multiple aorto-pulmonary collaterals, tetralogy of Fallot with Blalock-Taussig shunts only, cyanotic Ebstein's anomaly, complex transposition of the great arteries, etc; all without radical repair. The details of this group are given in our previous publication.¹⁰

For patients in our contemporary cohort, the parameters obtained from medical reports were: age at surgical repair, NYHA class, echocardiographic parameters ejection fraction and global longitudinal strain of the systemic ventricle in absolute numbers and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP; in pmol/l with the upper normal limit 15 pmol/l). The patients were sent a questionnaire with the following structure:

1. *General information* about contemporary state, matrimony and children, disability pension, education, employment, and physical activities, with the following scoring:
 - a) *Education*: 0: without basic education, 1: basic school, 2: training center without school leaving certificate, 3: training center with school leaving certificate, 4: secondary school with graduation, 5: university.
 - b) *Employment*: 0: no employment, 1: occasional job, 2: regular part-time job, 3: full-time job.
 - c) *Physical activities*: 1: no physical activity, 2: walks round, 3: recreational sports, 4: competitive sports.
 - d) *Frequency of physical activities*: 0: no activity, 1: once a week, 2: twice a week, 3: three times a week, 4: every second day, 5: daily.
2. *Subjective influence of CHD on patient's life* was graded: 0: no influence, 1: small influence, 2: mild influence, 3: moderate influence, 4: great influence.
3. *Zung's self-rating depression scale score* questionnaire:¹¹ score <50: no depression, 50–59: mild depression, 60–69: severe depression, >70: very severe depression. We furthermore separately analyzed several statements from the Zung questionnaire and rated them as follows: 1: never, 2: sometimes, 3: often, 4: always. The selected statements were:
 - a) Q6: Sexual activities and thoughts of it bring me pleasure as before.
 - b) Q14: I feel hopeful about the future.
 - c) Q17: I feel that I am useful and needed.

Table 1 – Characteristics of patients with repaired complex congenital heart disease and control group.

	CHD (n = 212)	Controls (n = 86)	P-value
Age	35.0 (27.0–42.0)	38.0 (31.0–43.0)	$p = 0.1$
Men	120 (56.6%)	38 (44.2%)	$p = 0.1$
Premature birth	30 (14.2%)	9 (10.5%)	$p = 0.5$
Weight	73.0 (60.0–84.5)	72.0 (63.0–84.5)	$p = 0.9$
Height	172.0 (166.0–178.0)	173.0 (167.3–182.0)	$p = 0.2$
BMI	24.7 (21.7–27.8)	24.2 (21.0–26.3)	$p = 0.3$
GLS (absolute value)	15.0 (11.0–17.0)	NA	NA
EF	55.0 (45.0–60.0)	NA	NA
NT-proBNP	24.0 (15.0–44.0)	NA	NA
NYHA class	1.8 (1.5–2.0)	NA	NA
NYHA 1–1.5	106 (50.0%)	NA	NA
NYHA 2–2.5	92 (43.4%)	NA	NA
NYHA 3–4	14 (6.6%)	NA	NA
CHD influence	2.0 (2.0–3.0)	NA	NA
CHD influence 0	7 (3.3%)	NA	NA
CHD influence 1	39 (18.4%)	NA	NA
CHD influence 2	72 (34.0 %)	NA	NA
CHD influence 3	57 (26.9%)	NA	NA
CHD influence 4	34 (16.0%)	NA	NA
Divorced	15 (7.1%)	6 (7.0%)	$p = 1.0$
Education (0–5)	4.0 (2.0–4.0)	4.0 (4.0–5.0)	$p = 0.0002 (***)$
Higher education (4 and 5)	123 (58.0%)	66 (76.7%)	$p = 0.0023 (**)$
Employment (0–3)	2.0 (0.0–3.0)	3.0 (2.0–3.0)	$p = 0.0012 (**)$
Full employment (3)	98 (46.2%)	57 (66.3%)	$p = 0.0021 (**)$
Type of physical activity (1–4)	2.0 (2.0–3.0)	3.0 (2.0–3.0)	$p < 0.0001 (***)$
Frequency of physical activity (0–5)	3.0 (2.0–5.0)	2.0 (1.0–3.0)	$p < 0.0001 (***)$
At least every other day (4–5)	93 (43.9%)	13 (15.1%)	$p < 0.0001 (***)$

Data are given as median (IQR) for numeric variables, or as absolute numbers (percentage) for binary variables.

BMI – body mass index; CHD – congenital heart disease; EF – ejection fraction of the systemic ventricle; GLS – global longitudinal strain; NA – not applicable; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

d) Q18: I feel that I lead a full life.

e) Q19: I feel it would be better for the others if I was not here.

4. *Short form 36 (SF-36) questionnaire*: for each of the 8 domains, scores are coded, summed, and transformed on to a scale from 0 (worst possible health state) to 100 (best possible health state).

SF1: physical functioning, SF2: role limitations due to physical functioning, SF3: bodily pain, SF4: general health, SF5: vitality, SF6: social functioning, SF7: role limitations due to emotional functioning, SF8: mental health.

The study was approved by the institutional research ethics committee. Informed consent was obtained from all patients and controls for the use of anonymous data from the questionnaires for research analysis and publication.

Values are reported as median (interquartile range, i.e., 25–75th percentile). Difference between two groups

was evaluated using Fisher test for binary variables and Mann–Whitney U test for all other variables. A p -value of less than 0.05 was considered significant (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). Pairwise correlation between selected variables was computed and the p -values were corrected using Bonferroni correction.

Results

General comparison of repaired CHD and controls

Patients with repaired complex CHD did not significantly differ from the controls in age, gender, weight, height, BMI, or divorce rate (Table 1). Controls achieved higher education more frequently compared to CHD (76.7% vs 58%; $p = 0.0023$) and more often had a full-time employment (66.3% vs 46.2%; $p = 0.0021$). CHD patients performed less demanding physical activity ($p < 0.0001$);

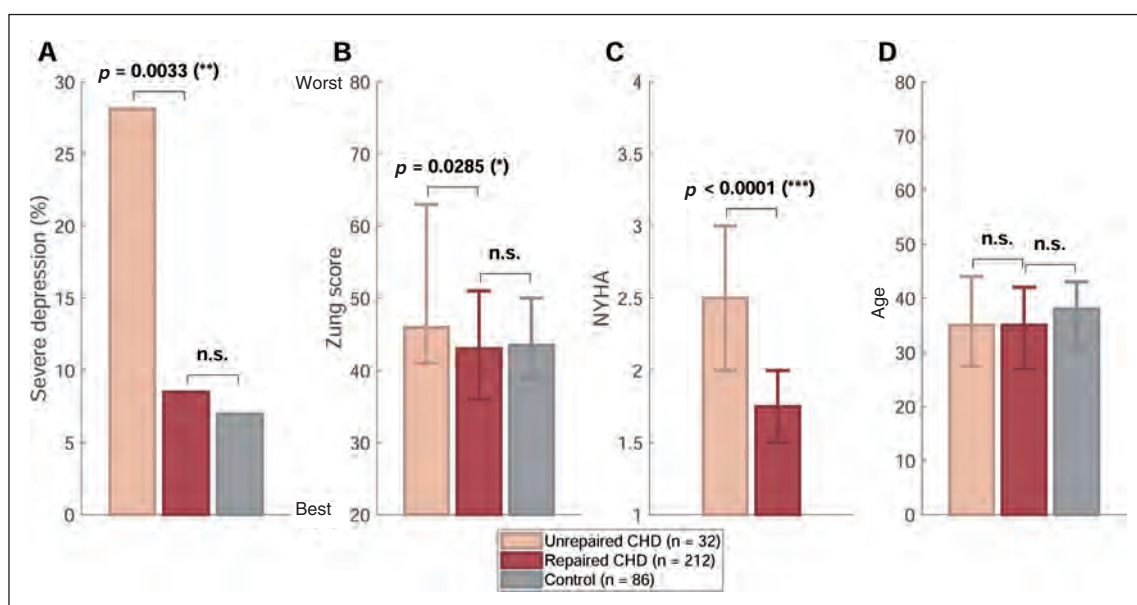


Fig. 1 – Comparison of the rate of severe depression, Zung score, NYHA class and age between repaired complex cyanotic CHD and controls. For information, the results of historical unrepaired cyanotic CHD are also shown. (A) The barplot shows the percentage of patients with severe depression (Zung score ≥ 60). (B–D) The barplots show the median, with the 25th and 75th percentiles shown as errorbars. (B) Zung score in absolute value, (C) NYHA class, (D) age. n.s. – not significant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Table 2 – Comparison of the Zung's self-rating depression scale score (SDS) and SF-36 in patients with repaired complex congenital heart disease (CHD) and control group.

	CHD (n = 212)	Controls (n = 86)	P-value
Zung SDS	43.0 (36.0–51.0)	43.5 (39.0–50.0)	$p = 0.8$
Mild depression (≥ 50)	63 (29.7%)	22 (25.6%)	$p = 0.6$
Severe depression (≥ 60)	18 (8.5%)	6 (7.0%)	$p = 0.8$
Q6: sexual activities (1–4)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (3.0–4.0)	$p = 0.5$
3–4	135 (63.7%)	65 (75.6%)	$p = 0.1$
Q14: future (1–4)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.0–4.0)	$p = 0.3$
Q17: useful (1–4)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.5–4.0)	$p = 0.3$
Q18: full life (1–4)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (3.0–4.0)	$p = 0.5$
3–4	137 (64.6%)	69 (80.2%)	$p = 0.0086$ (**)
Q19: better if not here (1–4)	1.0 (1.0–1.0)	1.0 (1.0–1.0)	$p = 0.1$
2–4	20 (9.4%)	4 (4.7%)	$p = 0.2$
SF1 physical functioning	80.0 (62.5–90.0)	95.0 (90.0–100.0)	$p < 0.0001$ (***)
SF2 role limitations physical	100.0 (50.0–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	$p = 0.0001$ (***)
SF3 bodily pain	100.0 (81.5–100.0)	100.0 (81.5–100.0)	$p = 1.0$
SF4 general health	52.0 (37.0–69.3)	77.0 (60.0–90.0)	$p < 0.0001$ (***)
SF5 vitality	60.0 (45.0–75.0)	60.0 (45.0–70.0)	$p = 0.6$
SF6 social functioning	87.5 (62.5–100.0)	92.5 (75.0–100.0)	$p = 0.1$
SF7 role limitations emotional	100.0 (66.6–100.0)	100.0 (66.6–100.0)	$p = 0.8$
SF8 mental health	76.0 (64.0–84.0)	74.0 (64.0–84.0)	$p = 0.2$

Data are given as median (IQR) for numeric variables, or as absolute numbers (percentage) for binary variables. The selected questions were scored as follows: 1: never, 2: sometimes, 3: often, 4: all the time:

Q6: *Sexual activities and thoughts of it bring me pleasure as before.*

Q14: *I feel hopeful about the future.*

Q17: *I feel that I am useful and needed.*

Q18: *I feel that I lead a full life.*

Q19: *I feel it would be better for the others if I was not here.*

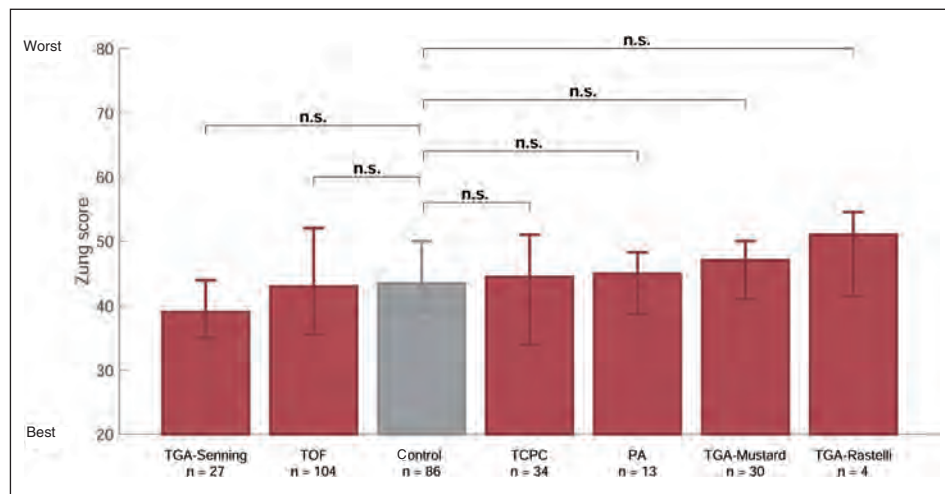


Fig. 2 – The Zung score in the individual diagnosis of complex cyanotic repaired CHD and the control group. The barplots show the median, with the 25th and 75th percentiles shown as errorbars. Diagnoses: tetralogy of Fallot (TOF), pulmonary atresia with biventricular correction (PA), total cavo-pulmonary connection (TCPC), transposition of the great arteries after Mustard operation (TGA-Mustard), Senning operation (TGA-Senning), and Rastelli operation (TGA-Rastelli). n.s. – not significant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

however, they performed it significantly more frequently ($p < 0.0001$). The majority of patients (93.4%) were in the NYHA class < 3 . Patients with repaired complex CHD assessed the influence of the disease on their lives most frequently as mild (34%) or moderate (26.9%). Small or no influence was declared by 21.7%. Conversely, great influence was reported by 16% of complex CHD only.

Depression rate

The depression score assessed by the Zung questionnaire did not differ significantly between repaired complex

CHD and controls: median 43.0 (36.0–51.0) vs median 43.5 (39.0–50.0), $p = 0.8249$ (Table 2, Fig. 1) and there was no significant difference in the Zung score between the individual CHD diagnoses and control group (Fig. 2). Our historical group of unrepaired cyanotic CHD had significantly worse Zung score compared to contemporary repaired CHD: 46.0 (41.0–63.0) vs 43.0 (36.0–51.0), $p = 0.0285$ (Fig. 1).¹⁰ The rate of severe depression (Zung score ≥ 60) in the group of unrepaired cyanotic CHD patients was 28.1%; significantly higher compared to controls (7.0%, $p < 0.0001$) and repaired complex CHD

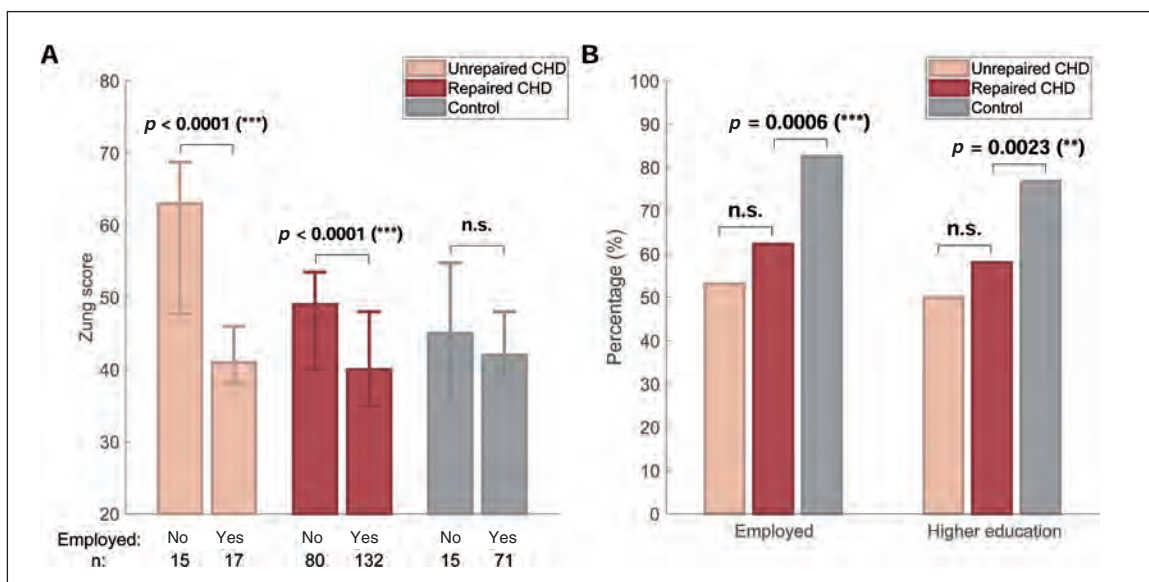


Fig. 3 – Comparison of the Zung score between repaired complex cyanotic CHD and controls, stratified by employment and education. For information, the results of historical unrepaired cyanotic CHD are also shown. (A) Distribution of Zung score in unemployed (no employment or occasional jobs only) vs employed (part-time or full-time job) in unrepaired CHD, repaired CHD, and controls. The barplots show the median, with the 25th and 75th percentiles shown as errorbars. (B) Percentage of patients with a full-time or part-time employment, and higher (university level) education. n.s. – not significant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

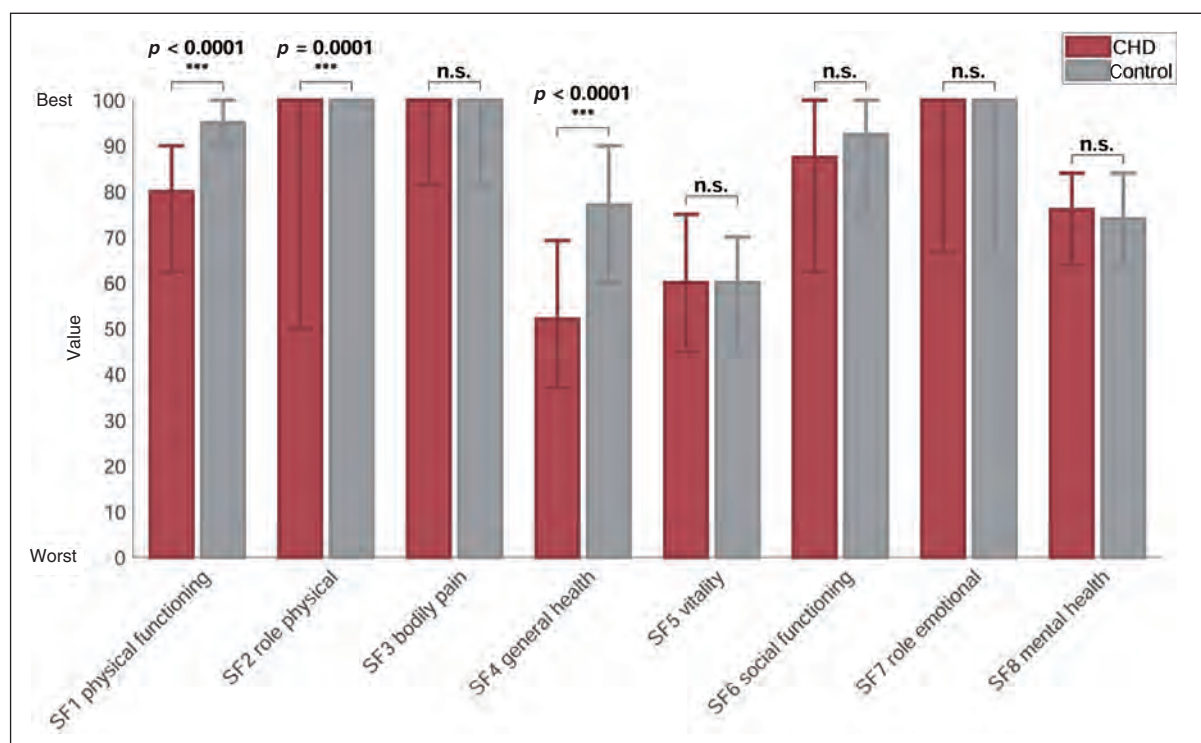


Fig. 4 – Comparison of domains of SF-36 and Zung score in repaired cyanotic CHD and the control group. The results are given as median and the error bars represent 25th and 75th percentiles. n.s. – not significant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

(8.5%, $p = 0.003$). The difference between controls and repaired complex CHD was not significant ($p = 0.816$). The unrepaired and repaired CHD groups did not significantly differ in age, children, employment, and education; however, they differed in NYHA class ($p < 0.0001$; Fig. 1).

The role of unemployment

In the historical cohort of unrepaired complex cyanotic CHD, unemployment was an important factor associated with depression.¹⁰ Also in patients with repaired complex CHD, we observed a significantly higher Zung score in unemployed compared to employed patients ($p < 0.0001$; Fig. 3). Unemployment was associated with depression most markedly in unrepaired CHD, less in repaired CHD, and not significantly in controls (Fig. 3A). The employment rate was non-significantly higher in repaired CHD patients compared to unrepaired CHD patients ($p = 0.3$; Fig. 3B). However, it seems unlikely that unemployment could fully account for the marked difference in Zung score between the unrepaired and repaired CHD, as the difference remained significant even in unemployed patients ($p = 0.0015$).

Sexual activities

In questions concerning sexual activities, hopes for the future, and feeling useful and needed, there was no significant difference between complex repaired CHD and the control group (Table 2). The feeling of living a full life *often* or *always* was stated by 65% of CHD patients and 80% of controls ($p = 0.0086$). Sexual activities were *often* or *always* enjoyed by 64% of patients with repaired complex CHD and 76% of controls ($p = 0.1$).

Suicidal thoughts

However, 9.4% of CHD at least *sometimes* felt that it would be better for the others if they were not here; this was two-fold less common in the control group ($p = 0.2$). In our historical study with complex cyanotic CHD without repair, suicidal thoughts were admitted at least *sometimes* in 18.7% of unrepaired CHD cases ($p = 0.1$ compared to repaired CHD; $p = 0.0237$ compared to controls).

Results of SF-36

In SF-36, most domains were similar between repaired complex CHD and the control group, except for physical functioning (SF1), role limitations due to physical functioning (SF2), and general health (SF4), which were significantly lower in CHD group (Fig. 4). Conversely, there was no significant difference in bodily pain, vitality, social functioning, role limitation due to emotional functioning, and mental health.

Comparison of Zung depression score and SF-36

We did not observe a significant correlation between Zung score and age, gender, or BMI (Fig. 5). However, Zung score correlated significantly with all sections of SF-36 questionnaire, in particular with mental health ($r = -0.71$; $p < 0.0001$), vitality ($r = -0.69$; $p < 0.0001$), social functioning ($r = -0.64$; $p < 0.0001$), and general health ($r = -0.48$; $p < 0.0001$) (Figs. 5 and 6). The correlation was negative because a high Zung score corresponds to worse mental problems, whereas the SF score is low in such a case. All depressive patients with Zung score ≥ 60 had consistently low general health score and vitality, not exceeding the value of 60 in SF-36 questionnaire (Fig. 6). Moreover, Zung score showed a significant negative cor-

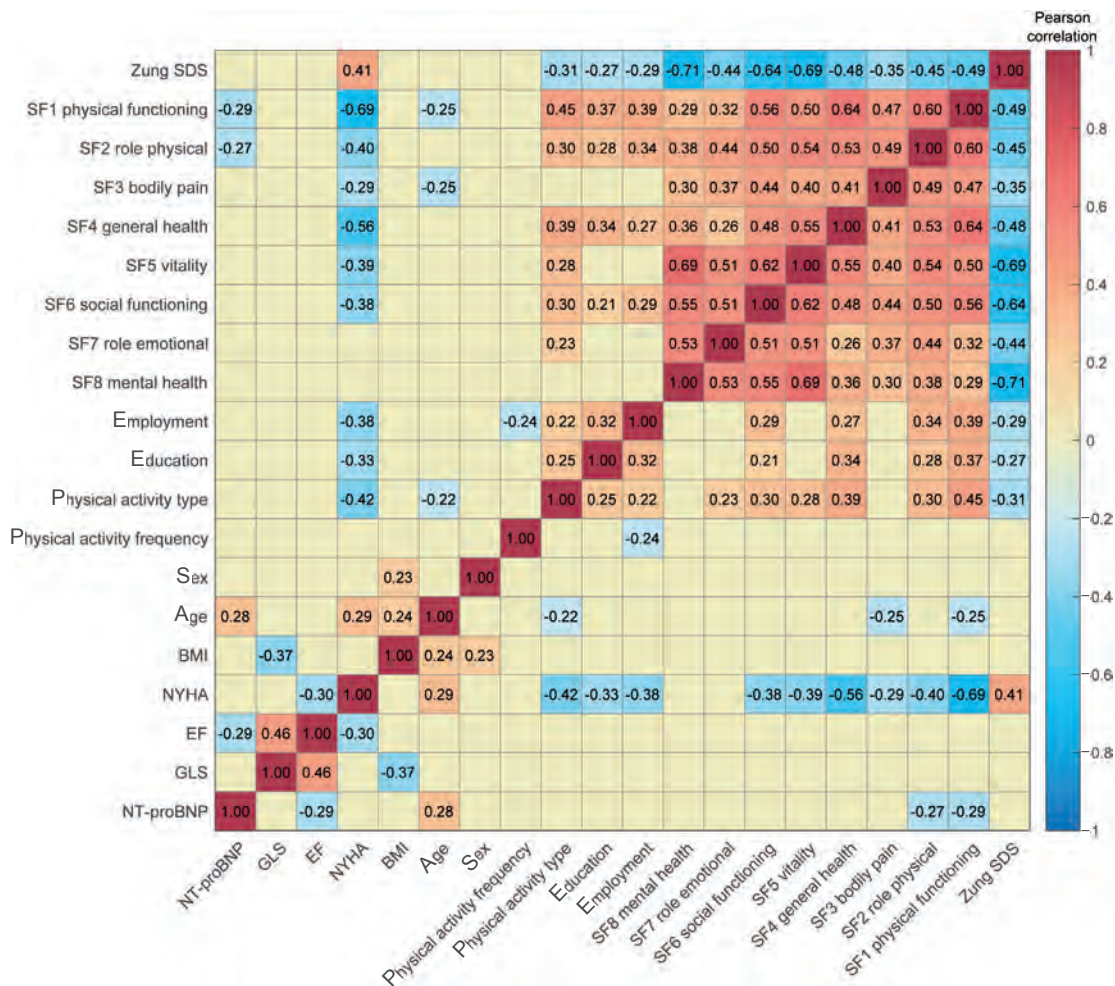


Fig. 5 – Pearson correlation of selected patient features, Zung score, and SF-36 domains. The values represent Pearson correlation coefficient for tests that were significant ($p < 0.05$) after Bonferroni multiple testing correction. Blue color represents negative correlation, while red color represents positive correlation.

relation with employment ($r = -0.29$, $p < 0.0001$), education ($r = -0.27$, $p < 0.0001$), and type of physical activity ($r = -0.31$, $p < 0.0001$) and positive correlation with NYHA ($r = 0.41$, $p < 0.0001$) (Fig. 5).

NT-proBNP, one of the most prominent prognostic biomarkers in CHD, was significantly correlated with physical functioning ($r = -0.29$, $p < 0.0001$), role limitations due to physical functioning ($r = -0.27$, $p = 0.0002$), ejection fraction ($r = -0.29$, $p < 0.0001$), and age ($r = 0.28$, $p = 0.0002$), but not with NYHA class (Fig. 5).

Discussion

Our results show that while general health and physical health components of quality of life in SF-36 are decreased in patients with repaired complex CHD compared to a control group, their mental health is very similar. The two groups differed neither in Zung score, nor in the mental health values of SF-36.

These results are markedly different from our historical group of unrepaired complex cyanotic CHD patients, who showed significantly worse values of Zung score and

two-fold higher rate of suicidal thoughts than our contemporary repaired CHD patients.¹⁰ The rate of severe depression (Zung score ≥ 60) was significantly higher in the historical study of uncorrected cyanotic CHD (28%) compared to the corrected cyanotic CHD (8%) and the control group (7%).¹⁰ The difference between the repaired and unrepaired CHD patients was not explainable by differences in employment, education, or age; however, the unrepaired CHD patients reported significantly worse NYHA values. This suggests importance of CHD surgical repair for both the physical and mental health.

According to the SF-36 questionnaire, our repaired complex CHD patients manifested lower physical functioning, physical role functioning, and general health than the control group. Conversely, there was no significant difference in vitality, role limitation emotional, social functioning, and mental health. Supporting the observation that the mental health of complex CHD patients is not necessarily deteriorated, Opic et al. even reported significantly better results in all CHD patients compared to control group in all SF-36 domains except general health.⁶ In addition, moderate and complex CHD patients manifested lower general health than patients

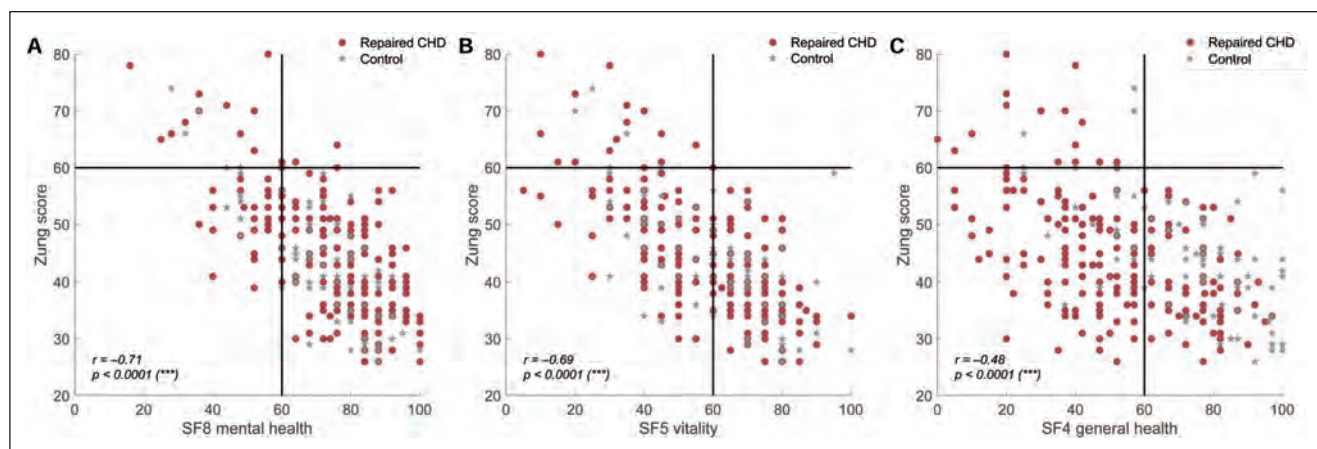


Fig. 6 – Pearson correlation between Zung score and mental health, vitality, and general health, measured by SF-36.

with simple CHD, while other SF-36 domains did not differ significantly.⁶ The reduced quality of life pertaining to physical functioning and general health was observed also in other studies.^{3,8,12,13} We might speculate that the surprisingly good mental health of complex CHD patients could be positively influenced by their regular check-ups in a specialized tertiary referral CHD center. Even without professional psychologist, the specialized cardiologist can set patients at ease concerning their treatment, significance of symptoms, and provide pregnancy counselling. The cardiologist can also help them to find self-confidence and motivation for physical activities, social activities and may even help to find a job.

Focusing at potential risk factors of depression, we observed Zung score to be significantly correlated with NYHA functional class, type of physical activity, employment, and education. These results are consistent with a large-scale international study of more than 4000 patients with different types of CHD, where the lower quality of life was associated with the lack of employment and worse NYHA functional class.² In contrast to our study, Apers et al. reported an association of quality of life with older age.² The same risk factors were associated with depression in our historical study.¹⁰ Similarly, Berghammer et al. reported NYHA, age, and gender as independent predictors of lower quality of life in general CHD population.³

The negative effect of unemployment on mental health (including depression, anxiety and well-being) is well documented.^{14,15} Our results suggest that the role of employment in the prevention of depression is increasing with the severity of CHD. The unemployed individuals had increased Zung depression score and this increase was the highest in unrepaired CHD patients, smaller but significant in repaired CHD patients, and lowest and non-significant in the control group. The reason of depression may be not only due to the financial aspects of being unemployed, but also due to the loss of self-confidence in patients primarily handicapped by the CHD.

Beyond the above mentioned risk factors, we observed an association of NT-proBNP with physical functioning in SF-36, in line with observations by Younge et al.¹⁶ This complements the established importance of NT-proBNP as a predictor of mortality in CHD.^{17–19}

In spite of the relatively low depression rate in repaired CHD patients, which did not differ significantly from the control group, psychological assessment and detection of patients at higher risk of depression is needed. Kovacs et al. drew the attention to the under-treatment of anxiety disorders and depression in adults with CHD.²⁰ The rate of patients with occasional suicidal thoughts was non-significantly higher in CHD patients (9.4%) compared to controls (4.7%). We need to discover the depressive patients in our daily practice actively and provide them with professional psychological or psychiatric help. The routine cardiologic check-up may not detect the depression. Our results show that depression in complex CHD patients is associated with higher NYHA class, unemployment, lower education and decreased physical activity. These risk factors can be partly helpful in the detection of patients at risk, who may be subsequently given a depression rating questionnaire. Our results show a good agreement of Zung score with SF-36 mental health ($r = -0.71$) and vitality ($r = -0.69$), suggesting that either may be used for depression screening. Severe depression was absent in patients with vitality or general health in SF-36 over 60 (Fig. 6).

Mental state and depression should be screened during outpatient visits. The use of questionnaires seems appropriate besides the personal discussion with patient. We consider filling the questionnaire during the outpatient visit much better compared to sending a letter, because patients have the possibility of clarifying questions they do not understand. Patients identified to be at risk of depression should be seen by psychologist or psychiatrist.

Limitations of the study

The interpretation of the comparison between repaired complex CHD patients in this study with unrepaired complex CHD patients from our historical study is limited by the fact that the studies were carried out 17 years apart. General treatment improvement, changes in population-wide quality of life and other factors might therefore influence difference between the two cohorts.

Conclusion

In conclusion, adult patients after repair of complex cyanotic CHD in the studied cohort have a generally good quality of life, comparable to general population. The majority of our patients completed higher education, feel hopeful about the future, enjoy sexual activities, and declare to lead a full life. Patients with a repaired complex CHD report the influence of the CHD on their life as up to mild in 56%. The CHD patients show no significant difference from the control group in depression rate and mental health as assessed by Zung score and SF-36, while their physical health is slightly reduced. This demonstrates that an early CHD repair is a highly successful treatment, given that unrepaired complex cyanotic CHD patients manifest higher rate of severe depression and worse NYHA class. These results give important perspective to cardiologists and parents who are deciding about continuation of pregnancy, after a complex CHD is diagnosed in the unborn child.

Conflict of interest

None declared.

Funding

This work was supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization, Nemocnice Na Homolce – NNH, Prague, Czech Republic, 00023884-IG160201 and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203, IG 6004.

Ethical statement

Authors state that the research was conducted according to ethical standards.

References

1. Moons P, Bovijn L, Budts W, et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation* 2010;122: 2264–2272.
2. Apers S, Kovacs AH, Luyckx K, et al. Quality of Life of Adults with Congenital Heart Disease in 15 Countries Evaluating Country-Specific Characteristics. *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 2237–2245.
3. Berghammer M, Karlsson J, Ekman I, et al. Self-reported health status (EQ-5D) in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;165:537–543.
4. Moons P, Van Deyk K, De Geest S, et al. Is the severity of congenital heart disease associated with the quality of life and perceived health of adult patients? *Heart* 2005;91:1193–1198.
5. Simko LC, McGinnis KA. What Is the Perceived With Congenital Heart Disease and Does It Differ by Anomaly? *J Cardiovasc Nurs* 2005;20:206–214.
6. Opic P, Roos-Hesselink JW, Cuypers JA, et al. Longitudinal development of psychopathology and subjective health status in CHD adults: a 30- to 43-year follow-up in a unique cohort. *Cardiol Young* 2016;26:547–555.
7. Moons P, Deyk KV, Bleser LD, et al. Quality of life and health status in adults with congenital heart disease: a direct comparison with healthy counterparts. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:407–413.
8. Lane DA, Lip GYH, Millane TA. Quality of life in adults with congenital heart disease. *Heart* 2002;88:71–75.
9. Kourkouveli P, Rammos S, Parissis J. Depressive Symptoms in Patients with Congenital Heart Disease: Incidence and Prognostic Value of Self-Rating Depression Scales. *Congenit Heart Dis* 2015;10:240–247.
10. Popelova J, Slavik Z, Skovranek J. Are cyanosed adults with congenital cardiac malformations depressed? *Cardiol Young* 2001;11:379–384.
11. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63–70.
12. Gratz A, Hess J, Hager A. Self-estimated physical functioning poorly predicts actual exercise capacity in adolescents and adults with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2009;30:497–504.
13. Hager A, Hess J. Comparison of health related quality of life with cardiopulmonary exercise testing in adolescents and adults with congenital heart disease. *Heart* 2005;91:517–520.
14. Paul KI, Moser K. Unemployment impairs mental health: Meta-analyses. *J Vocat Behav* 2009;74:264–282.
15. Eslami B, Kovacs AH, Moons P, et al. Hopelessness among adults with congenital heart disease: Cause for despair or hope? *Int J Cardiol* 2017;230:64–69.
16. Younge JO, Eindhoven JA, Utens EW, et al. Association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and quality of life in adult patients with congenital heart disease. *Cardiol Young* 2015;25:288–294.
17. Baggen VJM, Van Den Bosch AE, Eindhoven JA, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, Troponin-T, and Growth-Differentiation Factor 15 in Adult Congenital Heart Disease. *Circulation* 2017;135:264–279.
18. Popelová JR, Tomková M, Tomek J, et al. Usefulness of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide to Predict Mortality in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2015;116:1425–1430.
19. Popelová JR, Tomková M, Tomek J. NT-proBNP predicts mortality in adults with transposition of the great arteries late after Mustard or Senning correction. *Congenit Heart Dis* 2017;12:448–457.
20. A.H. Kovacs, A.S. Saidi, E.A. Kuhl, et al. Depression and anxiety in adult congenital heart disease: Predictors and prevalence. *Int J Cardiol* 2009;137:158–164.

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE?



Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®¹

Eliquis®
apixaban

- Superiorita v prevenci CMP a SE vs. warfarin¹
- Superiorita ve snížení rizika výskytu závažného krvácení vs. warfarin¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. • **Složení:** Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk ≥ 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA $\geq$ II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užita 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAF: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užít jednorázovou nasyovací dávku 10mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablčném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulem vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancí zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI¹ je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté²: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Neexistuje antidotum přípravku Eliquis. Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/11/691/002-4,9,11,13,14. **Datum poslední revize textu:** 14.6.2018 **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku. * Všímejte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda, SE – systémová embolie

Reference: 1. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992

ELQ-2019.01.047

Heart rate variability in atrial septal defect both before and after operation

Vladimir A. Shvartz ^a, Anton R. Kiselev^{a,b}, Olga L. Bockeria^a

^a Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

^b V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 11. 7. 2018

Accepted: 3. 8. 2018

Available online: 28. 8. 2018

Klíčová slova:

Abnormality autonomního
(vegetativního) nervového systému
Defekt septa síní

Děti

Homeostáza neurovegetativního
systému

Kardiovaskulární systém

Mortalita

Variabilita srdeční frekvence

SOUHRN

V posledních desetiletích se značný zájem soustřeďuje na studium vlivu autonomního (vegetativního) nervového systému na srdce a jeho hodnocení jako prediktoru mortality v důsledku postižení srdce a rozvoje kardiovaskulárních komplikací. Analýza variability srdeční frekvence (heart rate variability, HRV) představuje jednoduchou, neinvazivní a bezpečnou metodu studia regulace kardiovaskulárního systému člověka autonomním nervovým systémem. Podle některých autorů může – u pacientů se strukturálními defekty septa – zmenšení HRV v důsledku objemového přetížení srdce vyvolat zvýšení tlaku v srdečních oddílech, případně dysfunkci baroreceptorů s následným vegetativním doprovodem. Během operace může velmi snadno dojít k narušení homeostázy neurovegetativního systému, z čehož vyplývá možnost vlivu perioperačního stresu na autonomní nervový systém. Přes četné studie stále ještě existuje holistický přístup k hodnocení odpovědi organismu na chirurgické výkony u pacientů podstupujících kardiochirurgické výkony. Obecně platí, že snížená HRV po kardiochirurgických výkonech se v pooperačním období během několika měsíců vrací k normálu. Tento článek je přehledem literatury s charakteristikami HRV u pacientů s defektem septa síní i její dynamiky po chirurgické a endovaskulární korekci defektu pod rentgenovou kontrolou. Článek rovněž upozorňuje na možnou patofyziologii uvedených abnormalit autonomního systému.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Over the recent decades, study of vegetative influence on the heart and its evaluation as a predictor of mortality due to cardiac problems and development of cardiovascular complications raised a considerable interest. Heart rate variability (HRV) analysis is a simple, noninvasive and safe method to study vegetative regulation of the human cardiovascular system. In the view of some authors, in patients suffering from structural heart defects, a decrease in HRV due to volume overload of the heart may cause elevation of pressure in the heart cavities, possible dysfunction of baroreceptors and can result in vegetative imbalance. During surgery, the neurovegetative homeostasis is extremely vulnerable that makes one think about the surgical stress influence on the autonomic nervous system. Despite numerous studies, there is still no holistic approach in determining the body response to surgical interventions in cardiosurgical patients. Generally, decreased heart rate variability after cardiac surgery gradually restores in the postoperative period within several months. This article is a literature review of the data on the characteristics of HRV in patients with atrial septal defect (ASD), as well as the regularities of its dynamics after surgical and X-ray endovascular correction of the defect. The article also highlights possible pathophysiology of these vegetative abnormalities.

Keywords:

Atrial septum defect

Cardiovascular system

Children

Heart rate variability

Mortality

Neurovegetative homeostasis

Vegetative abnormalities

Address: Anton R. Kiselev, MD, DSc, Institute of Cardiological Research, V. I. Razumovsky State Medical University of Saratov, 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov 410012, Russia, e-mail: kiselev@cardio-it.ru.

DOI: 10.1016/j.cvasa.2018.08.001

Introduction

Heart rate variability (HRV) is a physiological feature that characterizes vegetative regulation of the heart rhythm. The interest to study HRV appeared more than 40 years ago, when the association of the decrease in HRV in patients with acute myocardial infarction (AMI), with an increase in mortality in this group of patients was first described.¹ Currently, the analysis of HRV is actively studied in the clinical practice to determine the influence of parasympathetic and sympathetic systems on the sinus node function, as well as the likelihood of cardiovascular complications and lethality.^{2,3} Decrease in HRV has been described in patients with various heart diseases, such as ischemic heart disease (IHD), including AMI, congestive heart failure (CHF), mitral insufficiency of various etiologies, as well as in patients with congenital heart disease (CHD), including atrial septal defect (ASD).^{4–6}

Secondary ASD holds one of the leading positions among heart defects and is found in 10% of cases among all CHDs diagnosed in infancy. Moreover, in adulthood, it occurs in 30–40% of cases.⁷ HRV decrease at ASD has been described for both temporal and frequency ranges of the HRV spectrum, with assumptions being made about the etiology of changes in autonomic nervous system activity in this category of patients.^{8,9}

The current article is a review of literature data on the characteristics of HRV in patients with ASD, as well as the patterns of its dynamics after surgical and X-ray endovascular correction of the defect. The article also highlights the possible pathophysiology questions of these vegetative features.

The main idea and clinical application of HRV

HRV is a physiological marker of the effects of the autonomic nervous system on the regulation of heart rhythm. In 1996, a team of scientists from the European Society of Cardiology and the North American Society of Electrophysiology issued recommendations on the standards for the determination of HRV, physiological interpretation of results and clinical application of the method.¹⁰ In Russia, the first symposium on mathematical analysis of the heart rhythm was held in Moscow in 1966, the first monograph on HRV was published in 1984, and recommendations for the analysis of short HRV records appeared in 1999.^{11,12}

HRV can be evaluated in several ways. The simplest of these is the assessment of the time range. It uses parameters such as standard deviation of R–R (NN) intervals (SDNN); percentage of consecutive intervals differing by more than 50 ms (pNN50); square root of the mean sum of squared differences between adjacent normal R–R intervals (r-MSSD); the mean value of standard deviations of R–R intervals for all 5-min fragments (SDANN), etc. A lot of research work around the world has been devoted to the study of the physiological and clinical significance of the said time-domain parameters of HRV. There is an opinion that the overall tone of the autonomic nervous system can be assessed from the value of the SDNN parameter; the tone of the parasympathetic nervous system can be assessed according to pNN50 and r-MSSD; the

tone of the sympathetic nervous system can be assessed according to SDANN.¹²

Various methods of spectral analysis of HRV have been proposed since the late 1960s. Spectral analysis makes it possible to study the variability of the heart rhythm in dynamics, while time-domain methods show only the averaged variability parameters over a fixed time interval. Currently, the following parameters are used to analyze the spectral range of HRV: maximum total power of the spectrum (Total Power, TP), high-frequency spectral power (High Frequency, HF: 0.15–0.35 Hz), low-frequency spectral power (Low Frequency, LF: 0.05–0.15 Hz), very low-frequency spectral power (Very Low Frequency, VLF: 0.0033–0.05 Hz) and ultra-low frequency spectral power (Ultra Low Frequency, ULF: 0–0.0033 Hz) of components, as well as the LF/HF ratio.

The main problem of spectral analysis is the evaluation of the physiological and clinical significance of the obtained results.³ Nevertheless, according to the classical physiological interpretation, for the short stationary recording sections (5-min samples), the high-frequency component of the spectrum (HF) reflects primarily the level of respiratory arrhythmia and parasympathetic influences on the heart rhythm, the low-frequency component (LF) – mainly sympathetic influences, but parasympathetic tone also affects its formation.¹³ Sometimes the ratio of low frequencies to high frequencies (LF/HF) that reflects the level of vagosympathetic balance is also being calculated, although it is believed that this ratio can serve as an indicator of the activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system. The LF/HF index shows its clinical effectiveness, in particular in the diagnosis of postorthostatic tachycardia and syncopal conditions caused by vegetative dysfunction.¹³

The clinical evaluation of the peculiarities of vegetative regulation and its influence on the cardiovascular system is of great interest both in adult and in pediatric cardiology, since HRV analysis can be used to assess the risks of cardiovascular complications and mortality in patients with cardiovascular pathology.¹⁰ The negative effect of the dominance of sympathetic activity over the parasympathetic activity and, on the contrary, the protective role of the predominance of vagal activity in patients with diseases of the cardiovascular system are widely described in the literature. The features of treatment aimed at decreasing sympathetic activity and/or increasing vagal activity have been shown to reduce mortality from cardiac causes.¹⁴

HRV in case of ASD

The hemodynamics of isolated ASD is characterized by the presence of a communication at the level of the atria, leading to left–right venting, volume overload and, subsequently, to an increase in the right heart, increased pulmonary artery pressure and its expansion. It has now been proven that a prolonged overload of the right atrium, right ventricle, and pulmonary artery leads to the development of CHF, and also increases the risk of arrhythmias and thromboembolic complications, which naturally increases lethality.¹⁵

Patients with ASD with enlarged right heart have a decrease in HRV for both adults and children. It is important, however, to note that HRV in children is generally increased during the first 2 years of life. It is subjected to significant fluctuations that depend on age, which in turn is associated with high dynamics of heart growth. This complicates the analysis of HRV in children of this age.¹⁶

Finley et al. in their research analyzed the age-dependent changes of HRV.¹⁷ The study included 29 healthy individuals without concomitant pathology (17 men and 12 women), who were distributed in three groups: 9 young people aged 20–24 years, 9 teenagers aged 10–12 years and 11 children aged 5–7 years. The rhythm of the heart and respiratory waves were recorded in a standing and lying position for 3–4 min. As a result, the following data were obtained: the values of LF and HF decreased with age in the prone position. The greatest difference was noted between groups of adolescents and children. In all three groups, there was a wide variability in the LF parameter, which was most pronounced in the group of children (more than 100 ms²). As for the high-frequency spectrum, its variability was lower than in the low-frequency spectrum, in all groups. The vagosympathetic interaction index (LF/HF) decreases with age, the greatest change was observed between 5 and 12 years. In the standing position, the results were similar.

The same Finley et al. in further researches, as well as Massin and his group, showed a significant decrease in the temporal parameters of HRV in children with ASD and showed an increase in the sympathetic activity of heart regulation and a decrease in parasympathetic activity.^{18,19}

In the work of Bakari et al.,⁸ the HRV analysis was performed both in the time and frequency ranges. 28 patients with ASD at the age of 4.5 years to 8.7 years and 32 healthy children of the same age without hemodynamic disorders were studied. The analysis of time- and frequency-domain parameters was carried out. All HRV parameters appeared to be decreased in children with ASD compared with healthy children. The SDNN parameter in sick children was 103.0 ± 50.6 ms, while in the control group this parameter was 138.7 ± 36.2 ms. The r-MSSD parameter in the group of children with ASD was 41.3 ± 32.9 , and in the control group – 69.0 ± 34.2 ms. In the frequency spectrum, a significant decrease in the total power of the spectrum was revealed, as well as a decrease in HF and LF/HF. The obtained results showed a decrease in HRV in both methods of analysis, which confirms the dominance of sympathetic activity and a decrease in vagal effect in children with ASD.¹¹

The decrease in HRV, according to several authors, is associated with a volume overload of the right heart, which leads to an increase in the end-diastolic pressure in the right ventricle and possible dysfunction of the ventricular baroreceptors and, consequently, to a violation of the sympathetic balance.^{8,18,19} Massin and Fergusson report that the dependence of the decrease in HRV on the degree of hemodynamic changes in case of the heart defect, such as increased right ventricular pressure and pulmonary hypertension.^{8,20}

Hata et al. in their paper made an interesting comparison of HRV parameters in two groups of patients: with

ASD and a ventricular septal defect (VSD) to confirm the hypothesis of HRV relations with anatomical and hemodynamic changes.²¹ For this, the correlation between HRV, respiratory vibrations (RSA – the amplitude of respiratory sinus arrhythmia) and the ratio of pulmonary blood flow to the systemic one, measured with the help of echocardiogram (Qp/Qs parameter) was evaluated. The study included 43 children with ASD at the age of 4.6 ± 3.6 years and 40 children with VSD at the age of 4.1 ± 6.4 years. All children underwent spectral analysis of HRV, as well as an assessment of RSA and Qp/Qs.

As a result, it was shown that LF/HF ratio and Qp/Qs parameter have an average but positive correlation in both groups of patients (in the group with ASD $r = 0.6$, in the group with VSD $r = 0.47$). The ratio of low-frequency oscillations to respiratory vibrations (LF/RSA) also positively correlates with Qp/Qs in the group with ASD ($r = 0.65$), and negative correlation in the group with VSD ($r = 0.41$). In the group of patients with ASD there was a negative correlation between respiratory vibrations and the total power of the RSA/TP and Qp/Qs spectrum ($r = -0.58$), whereas in patients with VSD these correlations were positive ($r = 0.58$). While the hemodynamics of both defects is characterized by the presence of a left–right discharge with an overload of the right heart, the effects of an increase in volume and pressure in the atrium or ventricle appear to be different, which is manifested in various changes in HRV. An overload of the right atrium with volume and pressure in case of ASD leads to the atrium overstretching and a decrease in the respiratory vagal innervation of the sinus node (negative correlation of RSA/TP and Qp/Qs). In case of VSD, an increase of pressure in the pulmonary artery is the cause of a decrease in HRV, and the LF/RSA and RSA/TP parameters show an increase in the respiratory vagal activity associated with an increase in Qp/Qs. The change in HRV in patients with ASD and VSD shows the involvement of respiratory stretch receptors, associated with respiratory movements, and baroreceptors in the right atrium that contribute to the high-frequency component of HRV.

Supraventricular cardiac arrhythmias in patients with ASD are the result of stretching and dilatation of the right atrium. Supraventricular cardiac tachyarrhythmias are often found in adult patients with secondary ASD and lead to a significant increase in the incidence of cardiovascular events in this category of patients.²²

Edwards et al. showed that the atrial stretching (as a result of volume overload) is the main factor stimulating the secretion of the atrial natriuretic peptide. According to the results of this study, it can be assumed that the lack of volume and pressure overload, as well as a decrease in the influence of neurohumoral factors, leads to the normalization of HRV in patients with ASD.²³

Horner et al. in their experimental study on pigs showed that mechanical stretching of the zone of the sino-atrial node in the right atrium due to volume overload of the right heart can affect HRV via the direct effect on a slow diastolic depolarization through mechanically activated heart channels or through the afferent nerve stretching reflex.²⁴

Bakari et al. also describe a connection between tachycardia with an increase in LF variability and a decrease

in HF variability. The increase in the right atrium that is characteristic of this defect is considered by the authors to be responsible for respiratory vibrations "muffling". According to their paper, this explains the decrease in HRV revealed by spectral analysis. The progressive decrease in the time- and frequency-domain parameters of HRV reflects a decrease in the nervous regulation of the sinoatrial node, which appears due to an increase in the level of norepinephrine in the blood plasma, and authors call it as one of the factors that lead to the development of supraventricular arrhythmias.⁸

Features of HRV dynamics after surgical and endovascular correction of ASD

Currently, the fact of the surgical treatment of ASD necessity is undeniable, however, the search for an "ideal" method of the disease correction continues to this day. Increasingly, the literature describes the benefits of catheter closure of the ASD with an occluder, as a safe and effective procedure that is simple in technical terms and has a small number of possible complications, as well as shorter periods of the patient's stay in the hospital. At the same time, catheter closure of ASD has a number of limitations, such as the anatomical location of the defect or the age of the child. This makes the procedure impossible and leads to the need for open surgery under conditions of artificial blood circulation (ABC).^{25,26}

There are many non-specific factors, both at the stage of preoperative preparation of the patient, as well as during the intervention, which may influence the decrease in HRV after the operation (for example, stress, pain, and medications receipt). The most important factor that affects the dysfunction of the autonomic nervous system is the IR itself.

Heragu and Scott describe the decrease in all time- and frequency-domain parameters of HRV in a group of 36 children with various congenital heart defects aged from 2 weeks to 15 years after 6 days from the open heart surgery compared with the control group of healthy children. In the group of children, the SDNN parameter after the operation was 48 ± 22 ms, while in the control group its value was 93 ± 41 ms. The LF and HF spectra were also sharply decreased. The authors suggest a possible connection between the decrease in HRV and a decrease in the sensitivity of the sinus node to the autonomic stimulation in the early postoperative period.¹⁶

Finley et al.¹⁸ in their study showed that HRV in children with ASD is significantly decreased when compared with a healthy group of children, but all parameters increase and approach the parameters of healthy patients after surgical correction. The authors studied children with ASD at the age of 4–16 years ($n = 10$) who made up the comparison group, and 10 practically healthy children aged 5–7 years who made up the control group. All the sick children had no clinical manifestations of the defect, but there were signs of a volume overload of the right heart in the X-ray and ultrasound studies. The HRV analysis was performed in the time and frequency ranges. Prior to surgery, a significant decrease in SDNN was observed in sick children compared to the control group. A similar

picture is described for the frequency spectrum. All children of the first group underwent ASD suturing or plastic surgery under conditions of infrared radiation. The HRV parameters in them immediately after the operation remained lowered (compared to the control group), which, likely, was due to a complex of factors including both the artificial circulation, the painfulness of the operation, and duration of the postoperative period in the hospital, as well as stress. The authors of the study emphasize that, despite the residual decrease in HRV after the operation, its parameters still increased in comparison with the data before the operation, which confirms the relationship of HRV with anatomical changes in the heart. The main factors influencing the development of sinus arrhythmia in healthy individuals are right atrial dilatation that is associated with an increase in systemic venous return, and inhibition of the carotid sinus reflex upon inhaling, which leads to the development of tachycardia. Due to the hemodynamics of ASD (volume overload of the right half of the heart), respiratory waves are muted, which can contribute to a decrease in HRV.

In contrast to the surgical method, in the case of catheter closure of ASD, all parameters of HRV demonstrate a significant early increase in the post-procedure.^{9,27} Such results may be due to less invasive intervention, than after surgical closure of ASD.

Białkowski et al.²⁷ in their comparative study describe 19 children aged from 2.5 to 14 years with non-symptomatic ASD, who were divided into two groups: 11 children had implantation of the occluder, whereas other 8 children were performed surgical closure of ASD. The temporal parameters of HRV were analyzed. Before the operation, the HRV of children in both groups did not differ. Thus, SDNN in the group with implanted occluder was 94 ± 14 ms, and r-MSSD – 32 ± 11 ms; the group with the surgery – 85 ± 25 ms and 32 ± 15 ms, respectively. The authors describe the increase in HRV parameters in the period from 1 to 3 months after implantation of the occluder. The SDNN and rMSSD parameters were 119 ± 23 ms and 40 ± 10 ms after 1 month and 135 ± 27 ms and 46 ± 10 ms after 3 months respectively. The difference was statistically significant in the dynamics for SDNN and SDANN after 1 month ($p < 0.05$) and for all HRV parameters after 3 months ($p < 0.01$).

In contrast, in the group with ASD surgery, there was an even greater decrease in all HRV parameters compared to the initial ones and 1 month after intervention ($p < 0.001$). Three months after the operation, the parameters of the HRV significantly increased ($p = 0.005$) when compared with the measurements 1 month from the operation, but did not reach the values of the HRV of the endovascular group. The SDNN and r-MSSD parameters in 1 month were 60 ± 13 ms and 19 ± 7 ms, respectively, while after 3 months the parameters increased to 112 ± 37 ms and 30 ± 12 ms, respectively.

The authors consider the lack of a spectral analysis of HRV as a major drawback of their research, which, according to many researchers, is the best indicator of the activity of vegetative regulation of the heart.

Özyilmaz et al.²⁸ in their study observed children with ASD before and after the endovascular treatment. The criteria for inclusion in the study were: ASD of more than

12 mm in diameter; signs of congestion of the right heart according to ECHO data and the possibility of catheter closure of the defect. The time and frequency ranges of HRV were analyzed by daily monitoring of the ECG according to the Holter. In total, the study included 47 children with ASD (mean age – 9.6 years), who made up the study group. The control group included 30 almost healthy children without hemodynamic disorders (mean age – 10.4 years). HRV parameters were assessed the day before implantation of the occluder, the day after the procedure and 6 months later. As a result, the data obtained showed a decrease in the time-related parameters of HRV in the study group before the operation compared with the control group. The SDNN and r-MSSD parameters in sick children before the operation were 90.3 ± 28.1 ms and 42.3 ± 22.4 ms, respectively, with SDNN and r-MSSD values equal to 137.5 ± 42.5 ms and 58.1 ± 28.5 ms, respectively, in the control group. The next day after the catheter correction of the defect, the parameters of the time range of HRV in patients showed a significant increase. The SDNN was 108.3 ± 26.2 ms, and the r-MSSD was 59.0 ± 27.4 ms. After 6 months, the parameters of the time range of HRV in sick children were comparable to the control group.

The spectral analysis initially showed increased parameters of the LF spectrum and decreased parameters of the HF spectrum in ill children compared to those in the control group: LF = 58.63 ± 13.23 ms² in the group of patients and 45.69 ± 15.13 ms² in the control group; HF was 29.78 ± 10.65 ms² in the group of patients and 44.29 ± 13.14 ms² in the control group. These results perfectly correlate with the hypothesis of an increase in parasympathetic activity and a decrease in sympathetic activity in patients with ASD. Immediately after the procedure, there is a notable decrease in parasympathetic activity (LF = 46.83 ± 14.38 ms²) and an increase in sympathetic activity (HF = 34.51 ± 10.15 ms²). After 6 months, the parameters of the frequency spectrum turned out to be the same as in the control group (LF = 50.40 ± 24.09 ms², HF = 39.28 ± 19.86 ms²). The authors consider the confirmation of a decrease in both HRV ranges in patients with ASD compared with the control group, an increase in the parameters in the early postoperative period and their normalization in 6 months after the intervention as the most important conclusions. The obtained results can be explained by changes in the autonomic regulation of the cardiovascular system, namely, in the increase of vagal activity and in the decrease in sympathetic activity.

The study of Cansel et al.⁹ is devoted to the study of the influence of the endovascular treatment of ASD on HRV in adult patients. The study included 30 patients with ASD (diameter from 8.8 mm to 22.4 mm) at the age of 18–64 years who made up the study group and 30 people without hemodynamic disorders aged 19–40 years who made up the control group. The HRV parameters were studied before and after the interventional treatment of ASD and were also compared with the control group. HRV analysis was performed in the time range and showed that the HRV parameters in the study group before implantation of the occluder significantly differed from the control one. Thus, SDNN was 103.9 ± 29.4 ms in the group of patients and 139.2 ± 30.3 ms in the control group; the r-MSSD

SD in the group of patients was 27.1 ± 16.1 ms and 31.1 ± 7.9 ms in the control group. The occluder was implanted in all patients. The repeated HRV analysis was performed 6 months after the surgery and showed normalization of HRV parameters. The SDNN parameter was 131.1 ± 41.3 ms, the r-MSSD parameter was 31.5 ± 13.8 ms. This study once again emphasizes the effect of changes in hemodynamics in case of ASD (overload of the right heart with volume) on the temporal parameters of HRV.

The weakening of the influence of the autonomic nervous system is associated with an increased risk of sudden death in patients with congenital heart diseases.²⁹ The above-mentioned studies demonstrate a decrease in vagal activity and HRV parameters in patients with ASD, which is associated with hemodynamic changes. In both adults and children with ASD, the closure of the defect leads to an increase in vagal influences and a decrease in sympathetic activity, which is manifested in an increase in the HRV parameters in the time and frequency range with their normalization in 3–6 months. This can be explained by a decrease of the blood volume flowing into the right atrium, due to the elimination of left–right drop at the level of the atria.

Conclusion

The change in hemodynamics in case of ASD, namely, the volume overload of the right heart and the development of pulmonary hypertension, as well as the change in the geometry of the right heart with this defect, according to the literature, leads to a change in the autonomic nervous system functioning and to a decrease in HRV parameters in both temporal and frequency range.

Taking the hemodynamics of ASD into account, we can assume similar HRV characteristics in case of other pale vices, however, these changes in patients with ASD and VSD correlate differently with Qp/Qs (ratio of pulmonary blood flow to systemic).²¹ This fact suggests that a key role in the characteristics of HRV in case of ASD is played by an overload with volume and pressure of the right atrium only and not of all sections of the right heart. Experimental studies show that mechanical stretching of the sinus node in the right atrium can directly affect the function of the autonomic nervous system through mechanically activated channels of the heart or through the afferent nerve of the stretching reflex.²⁴

The treatment of ASD is aimed at the elimination of the left–right discharge of blood, and, as a consequence, the elimination of the geometric changes in the heart caused by the volumetric overload. The consequence of the reverse heart remodeling is, apparently, the normalization of HRV. Both surgical and transcatheter correction of ASD meet the outlined above conditions, however, each method has its limitations. According to available data, the recovery of HRV occurs more rapidly after endovascular treatment. Moreover, this method is deprived of such factors that accompany cardiac surgery, as a severe postoperative period, the use of infrared radiation, as well as such nonspecific factors as pain and fear, which undoubtedly contribute to the change in HRV after an open heart surgery.

The possibilities and prognostic significance of the clinical use of HRV encourage researchers to further develop mathematical methods for HRV analysis, as well as to search for new techniques for studying the features of vegetative regulation of the circulatory system and their clinical significance in various pathologies.^{30–32} The continuation of the problem studying can help in understanding the connection of autonomic regulation of the heart with the development of postoperative complications and mortality in this category of patients. This will also lead to the creation of diagnostic criteria for identifying patients at a high risk.

Conflict of interest

None declared.

Funding

The article is written in the framework of the project of the Russian Science Foundation, grant № 18-74-10064.

Ethical statement

Authors state that the research was conducted according to ethical standards.

References

1. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165–1170.
2. Volchkova EA, Zateishchikova AA, Shavrin IV, et al. The influence of the vegetative balance on the development of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annaly Aritmologii* 2014;11:24–31. doi: 10.15275/annaritmol.2014.1.3. [In Russian]
3. Tulppo M, Huikuri HV. Origin and significance of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2278–2280.
4. Kiselev AR, Gridnev VI, Posnenkova OM, et al. Changes in the power of the low- and high-frequency bands of the heart rate variability spectrum in coronary heart disease patients with different severities of coronary atherosclerosis in the course of load tests. *Hum Physiol* 2008;34:312–318.
5. Shvartz VA, Karavaev AS, Borovkova EI, et al. Investigation of statistical characteristics of interaction between the low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability in healthy subjects and myocardial infarction patients. *Russ Open Med J* 2016;5:e0203.
6. Massin MM, Derkenne B, von Bernuth G. Heart rate behavior in children with atrial septal defect. *Cardiology* 1998;90:269–273.
7. Abd El Rahman MY, Hui W, Timme J, et al. Analysis of atrial and ventricular performance by tissue Doppler imaging in patients with atrial septal defects before and after surgical and catheter closure. *Echocardiography* 2005;22:579–585.
8. Bakari S, Koca B, Oztunç F, Abuhandan M. Heart rate variability in patients with atrial septal defect and healthy children. *J Cardiol* 2013;61:436–439.
9. Cansel M, Yagmur J, Ermis N, et al. Effects of transcatheter closure of atrial septal defects on heart rate variability. *J Int Med Res* 2011;39:654–661.
10. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
11. Baevskii RM, Kirillov OI, Kletskin SZ. Mathematical analysis of cardiac rhythm changes under stress. Moscow, USSR: Nauka, 1984. [In Russian]
12. Baevskii RM, Ivanov GG, Chireikin LV, et al. [Analysis of heart rate variability with the use of various electrocardiographic systems.] *Vestnik Aritmologii* 2001;(24):65–87. [In Russian]
13. Kiselev AR, Gridnev VI. [Oscillatory processes in vegetative regulation of cardiovascular system.] *Saratov J Med Sci Res* 2011;7(1): 34–39. [In Russian]
14. Alieva AM, Bulaeva NI, Gromova OI, Golukhova EZ. Heart rhythm variability in assessment of clinical state and prognosis in congestive heart failure. *Creative Cardiology* 2015;9:42–55. [In Russian]
15. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, et al. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* 2013;50:477–487.
16. Heragu NP, Scott WA. Heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *Am J Cardiol* 1999;83:1654–1657.
17. Finley JP, Nugent ST, Hellenbrand W. Heart-rate variability in children. Spectral analysis of developmental changes between 5 and 24 years. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:2048–2052.
18. Finley JP, Nugent ST, Hellenbrand W, et al. Sinus arrhythmia in children with atrial septal defect: an analysis of heart rate variability before and after surgical repair. *Br Heart J* 1989;61:280–284.
19. Massin MM, Derkenne B, von Bernuth G. Heart rate behavior in children with atrial septal defect. *Cardiology* 1998;90:269–273.
20. Ferguson JJ 3rd, Miller MJ, Aroesty JM, et al. Assessment of right atrial pressure-volume relations in patients with and without an atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:630–636.
21. Hata T, Mano S, Kusuki M, et al. Difference in autonomic nervous control between ventricular septal defect and atrial septal defect based on heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(Suppl 1):S212–S214.
22. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation* 2006;114:1645–1653.
23. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, et al. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988;62:191–195.
24. Horner SM, Murphy CF, Coen B, et al. Contribution to heart rate variability by mechanoelectric feedback. Stretch of the sinoatrial node reduces heart rate variability. *Circulation* 1996;94:1762–1767.
25. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, et al.; Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1836–1844.
26. Marie Valente A, Rhodes JF. Current indications and contraindications for transcatheter atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Am Heart J* 2007;153(4 Suppl):81–84.
27. Białkowski J, Karwot B, Szkutnik M, et al. Comparison of heart rate variability between surgical and interventional closure of atrial septal defect in children. *Am J Cardiol* 2003;92:356–358.
28. Özyılmaz İ, Ergül Y, Tola HT, et al. Heart rate variability improvement in children using transcatheter atrial septal defect closure. *Anatol J Cardiol* 2016;16:290–295.
29. Lammers A, Kaemmerer H, Hollweck R, et al. Impaired cardiac autonomic nervous activity predicts sudden cardiac death in patients with operated and unoperated congenital cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:647–655.
30. Gridnev VI, Kiselev AR, Posnenkova OM, Shvartz VA. Using of spectral analysis of heart rate variability for increasing reliability of bicycle ergometry results. *Health* 2011;3:477–481.
31. Kiselev AR, Khorev VS, Gridnev VI, et al. Interaction of 0.1-Hz oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability. *Hum Physiol* 2012;38:303–309.
32. Karavaev AS, Ishbulatov YM, Ponomarenko VI, et al. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:235–243.

Foam cell formation and cholesterol trafficking and metabolism disturbances in atherosclerosis

Alexandrina Volobueva^a, Dongwei Zhang^b, Andrey V. Grechko^c,
Alexander N. Orekhov^{d,e}

^a Laboratory of Gene Therapy, Biocad Biotechnology Company, 198515 Saint-Petersburg, Russia

^b Diabetes Research Center, Traditional Chinese Medicine School, Beijing University of Chinese Medicine, 100029 Beijing, China

^c Federal Scientific Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, 109240 Moscow, Russia

^d Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, 121609 Moscow, Russia

^e Institute of General Pathology and Pathophysiology, 125315 Moscow, Russia

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 7. 5. 2018

Received in revised form: 24. 6. 2018

Accepted: 26. 6. 2018

Available online: 25. 7. 2018

Klíčová slova:

Akumulace cholesterolu

Ateroskleróza

LDL

Pěnové buňky

SOUHRN

Pěnové buňky jsou typickými komponentami aterosklerotických plátů, v nichž aktivně participují při intracelulární akumulaci cholesterolu. Propuknutí a další progresse aterosklerózy jsou úzce spjaty s tvorbou pěnových buněk. Tyto buňky mohou pocházet jak z cirkulujících monocytů/makrofágů, tak z rezidentních hladkých svalových buněk (VSMC), které migrují do rostoucí léze. Většinou aktivované prozánětlivé makrofágy M1 hrají důležitou roli v aterogenezi, zatímco makrofágy M2 mají protektivní roli při stabilizaci plátů. Bude třeba detailněji prozkoumat molekulární mechanismy transformace VSMC směrem k pěnovým buňkám. Lipidové kapičky, které plní pěnové buňky, vznikají z metabolizovaných modifikovaných lipoproteinů o nízké hustotě (low-density lipoproteins, LDL). LDL slouží jako hlavní zdroj lipidů, které pronikají endotel jak cestami závislými na LDL receptorech a alternativními cestami řízenými ALK-1. Za patologických podmínek může LDL podstoupit modifikaci, jako je sialylace, oxidace, glykace nebo karbamylace, které vedou k nadměrné absorpci makrofágů infiltrujících subendoteliální prostor. Modifikovaný LDL je rozpoznán především jako scavengerové receptory, jakými jsou SR-A1, CD36, LOX-1, CD68, tato exprese je nízká za fyziologických podmínek a může být zesílena prostřednictvím JNK, Wnt a signalizace NF-κB. V pěnových buňkách je LDL tráven na mastné kyseliny a volný cholesterol. Cholesterol může být esterifikovaný a dále hydrolyzovaný pro eflux na málo lipidovaný ApoA-I nebo zralý HDL. V tomto přehledovém článku se věnujeme dosavadním základním konceptům při tvorbě pěnových buněk stejně jako rozmanitým aspektům absorpce, metabolismu a poruch efluxu cholesterolu při ateroskleróze.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Foam cells are typical components of atherosclerotic plaques, where they actively participate in the intracellular cholesterol accumulation. Onset and further progression of atherosclerosis is tightly associated with foam cell formation. These cells can originate both from the circulating monocytes/macrophages and from the resident smooth muscular cells migrating to the growing lesion. Classically activated pro-inflammatory M1 macrophages play an important role in atherogenesis, while M2 macrophages have a protective role in plaque stabilization. Molecular mechanisms for VSMC transformation towards foam cells remains to be studied in detail. Lipid droplets filling the foam cells are generated from metabolized modified low-density lipoproteins (LDL). LDL serves as the main source of lipids, which penetrate the endothelium both via LDL-receptor-dependent and alternative ALK-1-regulated pathways. Under pathologic conditions, LDL can undergo modification, such as sialylation, oxidation, glycation or carbamylation, leading to its excessive uptake by macrophages infiltrating the subendothelial space. Modified LDL is recognized mainly by scavenger receptors, such as SR-A1, CD36, LOX-1, CD68, those expression is low under physiological conditions and can be upregulated via JNK, Wnt and NF-κB signaling. In foam cells LDL is digested to fatty acids and free cholesterol. Cholesterol can be esterified and further hydrolyzed for eflux to poorly lipidated ApoA-I or mature HDL. In this review, we discuss the basic concepts in foam cell formation established so far, as well as different aspects of cholesterol uptake, metabolism and eflux disturbances in atherosclerosis.

Keywords:

Atherosclerosis

Cholesterol accumulation

Foam cells

LDL

Address: Alexander N. Orekhov, Laboratory of Angiopathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow 125315, Russia,

e-mail: a.h.opexob@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.06.006

Introduction

Pathogenesis of atherosclerosis is complex and includes both changes in lipid metabolism and alterations at the cellular level in the affected arterial wall. This also makes the search for novel therapeutic approaches challenging, since multiple potential targets should be evaluated and combined in order to develop an efficient treatment. The inflammatory component of atherosclerosis pathogenesis is of key importance. Local inflammation in the vessel wall leads to atherosclerotic lesion development and is associated with formation of foam cells. These cells were named based on their microscopic appearance, which is explained by the massive lipid accumulation in the cytoplasm. Foam cells can derive from both monocytes-macrophages recruited to the lesion site from the bloodstream and from the resident vascular smooth muscle cells (VSMCs). Massive intracellular lipid accumulation causing the formation of foam cells results from the enhanced modified low-density lipoprotein (mLDL) uptake and the reduced ability of the cells to process cholesterol and transfer it to high-density lipoproteins (HDL).

Under normal conditions, LDL particles function as lipid carriers delivering the fuel molecules to organs and tissues from the liver. Native (unmodified) LDL is not atherogenic, as defined by the inability to induce lipid accumulation in cultured cells.¹ However, under pathologic conditions, LDL can be subjected to modifications, such as sialylation, oxidation, glycation, carbamylation, that make it pro-atherogenic. The exact mechanisms of LDL modifications remain to be studied. The first known atherogenically modified LDL, oxLDL, could not be found *in vivo*, although it can probably be localized to the su-

bendothelial space in the atherosclerotic lesion areas. One intriguing possibility is that LDL modification occurs as a series of multiple steps, starting with desialylation, followed by changes of the particle size and density, as well as electric charge, and, finally, oxidation and formation of highly-atherogenic aggregates. There is currently enough data available to support this hypothesis.² In any case, atherogenic modification has a profound influence on LDL particle properties, altering its recognition by the cellular surface receptor (LDL-R) and resulting in an alternative internalization way mediated by scavenger receptors. Modified LDL therefore affects the arterial wall cells and can even have potent cytotoxic effect, as it has been shown for oxLDL.³ Moreover, mLDL can also trigger formation of immune complexes that further enhance the pathologic process.⁴

In this review, we will focus on various aspects of LDL participation in foam cell formation in atherosclerosis.

Vascular permeability and LDL trafficking in the arterial wall

According to the current understanding, endothelial dysfunction is the first step in the development of atherosclerotic lesions. Local damage of the endothelium occurs most frequently at the sites of disturbed laminar flow, such as vessel bifurcations or bends. This, in turn, leads to increased permeability of the endothelium, which facilitates LDL entry into the subendothelial space (Fig. 1). Several risk factors for the increased vascular permeability to mLDL have been identified, including dyslipidemia, diabetes, hypertension, obesity and smoking. mLDL

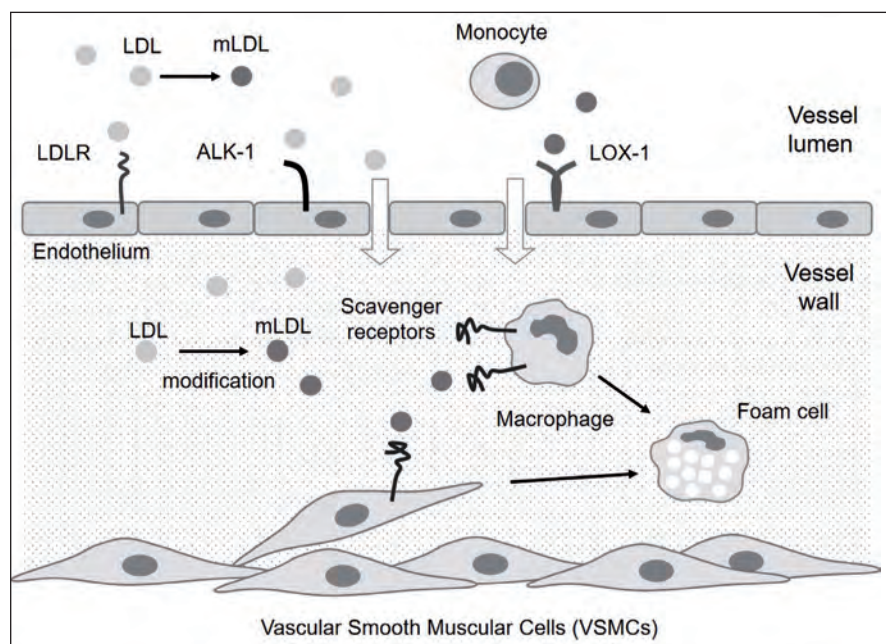


Fig. 1 – Simplified scheme of foam cells formation in the subendothelial space. LDL and mLDL particles penetrate the subendothelial space via several pathways. Once inside the vascular wall, they can be taken up by macrophages and VSMCs that acquired phagocytic phenotype. The large part of mLDL is internalized into the cells via scavenger receptors. Foam cells are responsible for the intracellular lipid storage in the growing atherosclerotic plaque.

entry into the subendothelial space and activation of the endothelial cells lead to the development of local inflammatory process. Lipid accumulation in the arterial intima is known as fatty streaks – the earliest macroscopically visible stage of atherosclerosis.⁵ At the microscopic level, these lesions are characterized by the presence of aggregated lipoprotein particles and cholesterol crystals in the affected cells, as demonstrated by 3D electron microscopy of human carotid atherosclerotic plaques.⁶

The surface of the endothelial cells is covered by glycocalyx composed of glycoproteins, proteoglycans, and hyaluronan, which is the first barrier of the endothelial wall for LDL and other circulating agents.⁷ Regions of the arterial wall susceptible to atherosclerosis, such as above-mentioned bifurcation sites, have signs of glycocalyx breakdown. Local inflammatory process is accompanied by the production of reactive oxygen/nitrogen species (ROS/RNS) and activation of matrix metalloproteinases (MMPs), heparanase and sialidases. ROS, such as superoxide, carbonate radical anions (CO_3^-) and the hydroxyl radical (OH), modify other oxygen species, DNA, lipids and proteins. MMP expression and activity is induced by ROS, cytokines, shear stress, hypoxia and hormones. MMP cleave the protein core of proteoglycans, thereby leading to destabilization of the vascular wall. Heparanase contribute to glycocalyx damage via degradation of HS chains at sites of low sulfation causing the loss of the HS-bound extracellular superoxide dismutase (ecSOD), which normally protects the endothelium from excessive ROS production. Extracellular hyaluronidases generate low molecular weight HA oligosaccharides that contribute to ROS production and increase the glycocalyx permeability. Moreover, these mediators can mutually activate each other, further enhancing the pathological process. ROS/RNS-generating enzymes and sialidases decrease bioavailability of NO, which has protective vasodilating properties, and thereby support vasoconstriction.^{8,9}

After crossing the glycocalyx, LDL particles can further penetrate the endothelium via transcytosis, a process combining receptor-mediated endocytosis by clathrin-coated and caveolin vesicles with exocytosis. The organization and functions of caveolae are mediated by caveolin-1 and adapter protein-cavin-1, which stabilizes caveolin-1. Caveolin-1 mediates endocytosis and transcytosis of LDL in the endothelial cells and maintains endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in an inactive state. Both caveolin-1 and cavin-1 down-regulation inhibits LDL uptake and transcytosis.¹⁰

Caveolae and clathrin-coated vesicles bind LDL mostly via the LDL-R, which is internalized, shuttled through the endothelium, and delivered at the abluminal membrane. LDL-R expression differs among tissues. A recent study showed that it is expressed at the apical plasma membrane of brain endothelial cells in mice and rats and therefore can potentially be used for transport of drugs across the blood-brain barrier. The authors showed that different LDL-R-binding peptides were efficient vectors with potential for the transendothelial transfer of different classes of molecules.¹¹ Besides transcytosis, LDL can also cross the endothelium through the paracellular pathway.

Another way of LDL particles internalization is the LDLR-independent pathway, which potentially can account for

40–50% of LDL internalization through a non-lysosomal, non-degradative pathway. It is enhanced in case of hypercholesterolemic concentrations of LDL. A recent work used an unbiased, genome-wide screening approach to demonstrate that native LDL can be directly bound by activin-like kinase 1 (ALK1) ectodomain with lower affinity at hypercholesterolemic concentrations. *In vitro* data clearly proved that ALK1 can be considered a novel low affinity high-capacity receptor for LDL in endothelial cells mediating its uptake via an unusual endocytic pathway that diverts the ligand from the lysosomal degradation and promotes LDL transcytosis.¹² Taking into consideration its role in BMP signaling, it is questionable whether ALK1 may serve as promising therapeutic target for atherosclerosis prevention. Nevertheless, this work provides a good example of LDLR-independent pathway of LDL internalization.

Unlike native LDL, mLDL is recognized mainly by scavenger receptors, such as LOX-1 on endothelium. The expression of this receptor is low under physiological conditions, but can be increased by oxLDL, pro-inflammatory cytokines, pro-oxidative and biomechanical stimuli.¹³ It has been demonstrated that LOX-1 overexpression in an atherosclerosis-prone background impairs the endothelial function.¹⁴ Interestingly, inhibition of LOX-1 gene reduces NF- κ B activation and the inflammatory and hypoxia pathways, suggesting a mechanistic connection between cancer and atherosclerosis.¹⁵

It is plausible that mLDL transported by the non-selective pathway mediated by scavenger receptors is a major source of lipids accumulating in the growing atherosclerotic lesions. However, native LDL entering the subendothelial space as a consequence of increased endothelial permeability also can serve as such source, as a result of atherogenic modification and/or formation of complexes with the extracellular matrix components.¹⁶

Macrophages and VSMC are major source of foam cells in atherosclerosis

According to current understanding, both macrophages recruited to the lesion site and resident vascular cells can become foam cells. It was shown that in human coronary lesions the proportion of foam cells of VSMC origin is higher than 50%, which is higher than previously thought.¹⁷

Chronic inflammation associated with atherosclerosis is a subject of active research, partly because it is promising for identifying new therapeutic approaches.¹⁸ Inflamed endothelium stimulates the production of pro-inflammatory cytokines, including interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and adhesion molecules intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin. These effectors recruit the monocytes penetrating into the intima and differentiating into macrophages.

Following the traditional phenotypic classification of macrophages, 2 types of them can be defined: classically activated pro-inflammatory M1 macrophages and alternatively activated M2 macrophages that have anti-inflammatory properties and are responsible for tissue repair

and remodeling. More recent studies made it evident that macrophage differentiation is much more complex, and several additional subsets have been defined to date.¹⁹ Pro-inflammatory M1 macrophages produce high levels of pro-inflammatory cytokines and ROS/NOS, while M2 macrophages are associated with wound healing, tumor growth, helminth infections and Th2 type responses. In the field of atherosclerosis, it is generally accepted that M1 macrophages play an important role in atherogenesis, while M2 macrophages have a protective role in plaque stabilization. It was shown that M1 phenotype can be guided by epigenetic modifying enzyme (KDM4A [JMJD2A]), which acts independently of NF- κ B and HIF activation, two signals critical for pro-inflammatory activation of macrophages.²⁰ Shift from M1 to M2 phenotype indicative of atherosclerotic plaque regression is promoted by various transcription factors including Maf family of transcription factors (MafB, which facilitates macrophage cholesterol efflux).²¹

A recent study suggested that M1/M2 polarization can be regulated by endothelial extracellular vesicles (EV), which are known to play a pivotal role in cell-to-cell communication. EVs from KLF2-expressing endothelial cells suppressed monocyte activation *in vitro*. Furthermore, atherosclerotic lesions were reduced in mice that received EVs from KLF2-transduced endothelial cells with a shift from M1 to M2 macrophages due to decreased expression of pro-inflammatory miR-155.²² Other studies have demonstrated the importance of miRNA signaling in atherosclerosis progression. For example, miR-195 levels were increased in IL-10-treated human primary macrophages, and this miRNA decreased levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α pro-inflammatory cytokines in the supernatants of M1-stimulated macrophages *in vitro*. Moreover, miR-195 inhibited the capacity of M1 macrophages to promote VSMC migration to the lesion area, where they become lipid loaded foam cells.²³

Transformation of VSMC into foam cells remains to be studied in detail. Unlike skeletal or heart SMCs, VSMCs retain a high degree of dedifferentiation potential and plasticity and can be transformed from a contractile to a synthetic type. This shift is known as SMC phenotypic modulation or switching, typical for SMCs accumulating in the intima during the formation of atherosclerotic lesions. Under these conditions, SMCs acquire macrophage-like phenotype and express both α -SMA and CD68, which is typical for macrophages and indicates the ability to phagocytosis.²⁴

In VSMCs, oxLDL exhibits a dual biological effect: moderate concentrations of mildly oxidized LDL are pro-inflammatory and trigger cell migration and proliferation, while higher concentrations induce cell growth arrest and apoptosis. It is likely that VSMCs are converted to macrophages upon cholesterol loading by increase of KLF4 followed by downregulation of miR-143/145/SRF/MYOC complex.⁴⁸ Besides, VSMCs can acquire pro-inflammatory cell phenotype and release inflammatory cytokines, including IL-1 β , IL-6 and MCP-1 and express inflammatory molecules, such as ICAM-1 and VCAM-1.^{50–54} Moreover, they were shown to release related to plaque vulnerability MMP-9 upon loading with lipids.⁴⁹ In atherosclerotic plaque, ICAM-1 is also upregulated on the surface of VSMCs

and promotes adhesion to monocyte/macrophages and T cells.¹⁵ Recently, a role of CXCL12/CXCR4 chemokine ligand/receptor axis in VSMC fate was demonstrated in apolipoprotein E-deficient mouse model of atherosclerosis. It was shown that CXCR4 deficiency favored a synthetic phenotype of arterial VSMCs in the lesions and impaired cholesterol efflux.²⁵ The transmembrane orphan receptor endosialin (CD248) – a marker of activated VSMCs – may also display functional involvement in the pathogenesis of atherosclerosis by regulating the pro-inflammatory phenotype of VSMC *in vitro* and *in vivo*.²⁶

LDL uptake, metabolism and efflux in foam cells

LDL uptake

Expression of scavenger receptors regulating lipid uptake plays an important role in foam cell formation and the subsequent atherosclerotic plaque development. Both macrophages and VSMCs express scavenger receptors mediating mLDL uptake. The most studied among them are SR-A1, CD36, LOX-1, CD68 increased expression of scavenger receptors is generally associated with enhanced mLDL uptake.

Expression of scavenger receptors is dependent on various signaling pathways. For instance, JNK activation and corresponding upregulation of CD14 and SR-A1 pathway mediates LPS-induced oxLDL uptake. Upon activation, JNK is translocated into the nucleus, where it phosphorylates c-Jun and triggers the target gene transcription. Jun and Fos are family members of the transcription factor activator protein-1 (AP1), which is critical for expression of CD14 and SR-A1.²⁷ It was shown that CD36 expression is positively regulated by Wnt5a signaling both in human carotid atherosclerotic tissue and THP-1-derived macrophages.²⁸ Inhibition of this signaling pathway prevented lipid accumulation and CD36 up-regulation. Non-coding RNA also affects scavenger receptors expression. For instance, oxLDL upregulates the expression of long non-coding RNA MALAT1 in THP-1-derived macrophages through the NF- κ B pathway. Under the oxLDL treatment, MALAT1 recruits β -catenin to binding sites on the CD36 promoter, inducing CD36 expression.²⁹ Liver kinase B1 (LKB1) – a serine/threonine kinase and tumor suppressor – phosphorylates SR-A resulting in its lysosome degradation. In macrophages exposed to oxLDL, LKB1 expression is downregulated favoring the expression of SRA and mLDL uptake.³⁰

Recently, a novel link between vascular lipid uptake and inflammation via miRNA regulation was demonstrated. It was shown that in VSMCs, anti-inflammatory IL-19 induces the expression of miR133a, a muscle-specific miRNA, which in turn reduces lipid accumulation. This miRNA targets and reduces mRNA of LDL-R adaptor protein 1, (LDLRAP1), an adaptor protein which functions to internalize the LDL-R, thereby lowering LDL uptake.³¹

Lipid metabolism in foam cells

In macrophages, LDL particles are digested in the lysosomes by lysosomal acid lipase (LAL) to release free cholesterol and fatty acids. Loss-of-function mutations in LAL gene are associated with Wolman disease, a rare auto-

somal recessive cholesterol fatty acid esters (CE) storage disease and accelerated atherosclerosis.³² In the endoplasmic reticulum (ER), free cholesterol can then be re-esterified to CE, which is stored in the lipid droplets of foam cells. CE synthesis is catalyzed by acetyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) isoenzymes: ACAT1 and ACAT2, encoded by the *SOAT1* and *SOAT2* (sterol O-acyltransferase) genes, respectively. Unlike ACAT1, which is widely expressed in different tissues, distribution of ACAT2 is almost exclusively restricted to the intestinal epithelial cells and hepatocytes. Though therapeutic targeting of ACAT1 (*SOAT1*) seems an option, it was shown that inhibition of ACAT1 leads to significant accumulation of cholesterol in the ER.³³

Alternatively, CE can be hydrolyzed by enzymes collectively named as neutral CE hydrolases (hormone-sensitive lipase [HSL]; carboxylesterase 1 [CEH or CES1] and neutral cholesterol ester hydrolase 1 [NCEH1]) and LAL.

Accumulation of cellular cholesterol leads to activation of several transcription factors, including the liver X receptors (LXRs), the retinoid x receptor (Rxr) and members of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family, such as PPAR- α and PPAR- γ .³⁴ Lxr and Rxr form heterodimers and stimulate the expression of the ATP-binding cassette subfamily A member 1 (ABCA1) and ABCG1 that regulate free cholesterol efflux (reverse transport) to poorly lipidated ApoA-I apolipoproteins and to mature HDL, correspondingly. Passive efflux of free cholesterol is also occurring via simple diffusion or SR-BI-mediated pathway. Reverse cholesterol transfer (RCT) is a process through which excess cholesterol from peripheral cells and tissues returns to the liver for excretion and is considered anti-atherosclerotic.³⁵ Cholesterol efflux by macrophages is the first step of RCT that occurs in the atherosclerotic blood vessel wall. Therefore, its components are considered promising therapeutic targets.^{35–37} Neutrophil elastase (NE) – a serine proteinase – suppresses cholesterol efflux *in vitro* and *in vivo* by enhancing degradation of ABCA1 protein. Its deficiency leads to increased ABCA1 protein level and less lipid loading in macrophages from mice fed on high fat diet aortas. Therefore, inhibition of NE may represent a potential therapeutic approach to treat cardiovascular diseases.³⁸ Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibits ABCA1-mediated cholesterol efflux induced by LXR/RXR agonists in mouse peritoneal macrophages and in acetylated LDL-treated macrophages with a reduction of ABCA1 protein expression.³⁹

In bone marrow-derived macrophages, MC1-R activation by α -melanocyte-stimulating hormone and selective MC1-R agonists upregulates the levels of ABCA1 and ABCG1, enhances cholesterol efflux and reduces cell surface CD36 expression. These findings were supported by *in vivo* data.⁴⁰ Role of MCR-1 in prevention of atherosclerosis was further supported by results of *in vivo* study in mice deficient in apolipoprotein E, carrying dysfunctional MC1-R and put on a high-fat diet.⁴¹

Scavenger receptor class B type I (SR-BI) is known as a receptor for HDL. Loss of SR-BI impairs the uptake of HDL lipids leading to inability of HDL to promote cholesterol efflux and prevent inflammation.⁴²

Using bioinformatic predictions and luciferase reporter assays the association between miR-24 and the SR-BI 3'

untranslated region (3' UTR) was detected. miR-24 directly repressed SR-BI expression by targeting its 3'UTR.⁴³

In human and animal cell lines, toll-like receptor 2 (TLR2) reduced ABCA1, ABCG1 and SR-BI expression at the transcriptional and translational levels in a dose-dependent manner. TLR2 may be involved in the activation of cholesterol efflux in macrophages by regulating the NF- κ B signaling pathway.⁴⁴

Recently it was suggested that restoration of autophagy via modulation of thermosensitive cation channel transient receptor potential vanilloid subfamily 1 (TRPV1) can be a possible approach for cell protection against atherosclerosis.⁴⁷ It was demonstrated that coupling of copper sulfide (CuS) nanoparticles to antibodies targeting TRPV1 act as a photothermal switch for TRPV1 signaling: upon irradiation and local increases of temperature, TRPV1 channel was opened, which was followed by Ca²⁺-AMPK signaling pathway activation and ABCA1-dependent cholesterol efflux. These processes appeared to restore autophagy and impede foam cell formation in VSMCs treated with oxLDL *in vitro* and attenuate atherosclerotic lesion development in ApoE^{-/-} mice.

Foam cell lipid droplets also contain triacylglycerol and phosphatidylcholine which are produced in the glycerolipid synthesis pathway. This pathway contributes to foam cell formation and includes four enzymatic steps in which glycerol-3-phosphate is converted into triacylglycerol or phosphatidylcholine at the endoplasmic reticulum. Glycerolipid synthesis pathway influences mLDL-elicited pro-inflammatory responses. Lipin-1 is a key regulatory enzyme in the glycerolipid synthetic pathway with both enzymatic phosphatidic acid phosphatase activity and transcriptional cofactor activity. It was demonstrated that loss of myeloid-associated lipin-1 enzymatic activity results in reduced atherosclerosis in mice fed with high-fat diet for 8 and 12 weeks. Lipin-1 enzymatic activity contributes to foam cell formation and regulates a diacylglycerol-dependent signaling cascade resulting in persistent AP-1 activation in response to mLDL. In turn, activation of AP-1 primes the macrophage to be hyperresponsive to lipopolysaccharide-induced TNF- α production. It was demonstrated that stimulation of macrophages with both oxLDL and acetylated LDL results in sustained phosphorylation of the PKC α / β II-ERK1/2-cJun pathway up to 48 hours. It is likely that oxLDL elicits persistent diacylglycerol generation that leads to AP-1 activation via a PKC α / β II-ERK1/2-cJun signaling axis in macrophages.⁴⁵

Using liposomes containing particular acyl chains (phosphatidylserine [PS] liposomes containing phosphatidylcholine and cholesterol) the effect of various acyl chains on foam cell development was examined. It was discovered that unsaturated (C18:1), but not saturated (C16:0 and C18:0), PS liposomes induced lipid droplet formation, indicative of foam cell phenotype. These results suggested that the acyl chain preference of macrophages could have some impact on their progression to foam cells.⁴⁶

Conclusion

Atherosclerosis is associated with impaired cholesterol metabolism in foam cells: cholesterol uptake is increased

due to endothelial leakage and scavenger receptor upregulation while cholesterol efflux is downregulated. It is now accepted that both VSMC and macrophages can be converted to foam cells under the conditions existing in atherosclerotic lesions, hence increased LDL and mLDL presence and local inflammation. Different signaling pathways participate in foam cell formation and are a subject of ongoing studies. Further studies are needed to search for novel molecular targets for atherosclerosis treatment.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This work was supported by Russian Science Foundation (Grant # 18-15-00254).

Author's contribution

AV wrote the manuscript; DZ, AVG and ANO reviewed and edited the text.

Ethical statement

Authors state that the research was conducted according to ethical standards.

References

1. Sobenin IA, Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Blood atherogenicity as a target for anti-atherosclerotic therapy. *Curr Pharm Des* 2013;19:5954–5962.
2. Alipov V, Sukhorukov V, Karagodin V, et al. Chemical composition of circulating native and desialylated low density lipoprotein: what is the difference? *Vessel Plus* 2017;1:107–115.
3. Rossman C. Ethyl pyruvate inhibits oxidation of LDL in vitro and attenuates oxLDL toxicity in EA.hy926 cells. *PLoS One* 2018;13(1):e0191477.
4. Sobenin IA, Salonen JT, Zhelankin AV, et al. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes: role in atherosclerosis and diagnostic value. *Biomed Res Int* 2014;2014:205697.
5. Mundi S. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors – a review. *Cardiovasc Res* 2018;114:35–52.
6. Lehti S. Extracellular Lipids Accumulate in Human Carotid Arteries as Distinct Three-Dimensional Structures and Have Proinflammatory Properties. *Am J Pathol* 2018;188:525–538.
7. Sievi I. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases. *Vascul Pharmacol* 2018;100:26–33.
8. Mytra R. Glycocalyx in Atherosclerosis-Relevant Endothelium Function and as a Therapeutic Target. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:63.
9. Bai X. Cavin-1 regulates caveolae-mediated LDL transcytosis: crosstalk in an AMPK/eNOS/ NF- κ B/Sp1 loop. *Oncotarget* 2017;8:103985–103995.
10. Molino Y. Use of LDL receptor – targeting peptide vectors for *in vitro* and *in vivo* cargo transport across the blood-brain barrier. *FASEB J* 2017;31:1807–1827.
11. Kraehling JR. Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells. *Nat Commun* 2016;7:13516.
12. Hofman A. Contribution of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and LOX-1 modulating compounds to vascular diseases. *Vascul Pharmacol* 2017 Oct 19. pii: S1537-1891(17)30171-4.
13. Hofman A. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 promotes endothelial dysfunction in LDL receptor knockout background. *Atheroscler Suppl* 2017;30:294–302.
14. Balzan S. LOX-1 receptor: A potential link in atherosclerosis and cancer. *Life Sci* 2018 Feb 17. pii: S0024-3205(18)30080-8.
15. Allahverdiyan S. Smooth Muscle Cell Fate and Plasticity in Atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2018 Jan 27. doi: 10.1093/cvr/cvy022. [Epub ahead of print]
16. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998;139:205–222.
17. Shirai R. Neopterin Counters Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2018 Feb 2;7(3). pii: e007359.
18. Wang X. Identification of the histone lysine demethylase KDM4A/JMJD2A as a novel epigenetic target in M1 macrophage polarization induced by oxidized LDL. *Oncotarget* 2017;8:114442–114456.
19. Williams M, van de Laar L. A Hitchhiker's Guide to Myeloid Cell Subsets: Practical Implementation of a Novel Mononuclear Phagocyte Classification System. *Front Immunol* 2015;6:406.
20. Kim H. The transcription factor MafB promotes anti-inflammatory M2 polarization and cholesterol efflux in macrophages. *Sci Rep* 2017;7:7591.
21. He S. Endothelial extracellular vesicles modulate the macrophage phenotype: Potential implications in atherosclerosis. *Scand J Immunol* 2018 Feb 21. doi: 10.1111/sji.12648. [Epub ahead of print]
22. Bras J. miR-195 inhibits macrophages pro-inflammatory profile and impacts the crosstalk with smooth muscle cells. *PLoS One* 2017;12(11):e0188530.
23. Döring Y. Vascular CXCR4 Limits Atherosclerosis by Maintaining Arterial Integrity: Evidence From Mouse and Human Studies. *Circulation* 2017;136:388–403.
24. Andreeva ER, Pugach IM, Orekhov AN. Subendothelial smooth muscle cells of human aorta express macrophage antigen *in situ* and *in vitro*. *Atherosclerosis* 1997;165:19–27.
25. Hasanov Z. Endosialin Promotes Atherosclerosis Through Phenotypic Remodeling of Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37(3):495–505.
26. An D. JNK1 Mediates Lipopolysaccharide-Induced CD14 and SR-AI Expression and Macrophage Foam Cell Formation. *Front Physiol* 2018;8:1075.
27. Ackers I. Blocking Wnt5a signaling decreases CD36 expression and foam cell formation in atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 2018;34:1–8.
28. Huangfu N. LncRNA MALAT1 regulates oxLDL-induced CD36 expression via activating β -catenin. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;495:2111–2117.
29. Lui Z. Macrophage Liver Kinase B1 Inhibits Foam Cell Formation and Atherosclerosis. *Circ Res* 2017;121:1047–1057.
30. Gabunia K. Induction of MiR133a expression by IL-19 targets LDLRAP1 and reduces oxLDL uptake in VSMC. *J Mol Cell Cardiol* 2017;105:38–48.
31. Morris G. Coronary Artery Disease-Associated LIPA Coding Variant rs1051338 Reduces Lysosomal Acid Lipase Levels and Activity in Lysosomes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1050–1057.
32. Geng F. Lipid droplets, potential biomarker and metabolic target in glioblastoma. *Intern Med Rev (Wash D C)*. 2017 May;3(5). doi: 10.18103/imr.v3i5.443.
33. Chinetti-Gbaguidi G. PPAR β in macrophages and atherosclerosis. *Biochimie* 2017;136:59–64.
34. Se-Jin Jeong. The Role of Macrophage Lipophagy in Reverse Cholesterol Transport. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017;32:41–46.
35. Zou TB1, Zhu SS1, Luo F, et al. Effects of Astaxanthin on Reverse Cholesterol Transport and Atherosclerosis in Mice. *Biomed Res Int* 2017;2017:4625932.
36. Chen X. 2,3,4',5-tetrahydroxystilbene-2-O- β -d-glucoside attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice: role of reverse cholesterol transport. *Can J Physiol Pharmacol* 2018;96:8–17.
37. Pizzini A. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review. *Nutrients*. 2017 Oct 6;9(10). pii: E1099.
38. Wen G. Genetic and Pharmacologic Inhibition of the Neutrophil Elastase Inhibits Experimental Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2018 Feb 8;7(4). pii: e008187.

39. Adorni M. Inhibitory effect of PCSK9 on Abca1 protein expression and cholesterol efflux in macrophages. *Atherosclerosis* 2017;256:1–6.
40. Rinne P. Melanocortin 1 Receptor Signaling Regulates Cholesterol Transport in Macrophages. *Circulation* 2017;136:83–97.
41. Rinne P. Melanocortin 1 Receptor Deficiency Promotes Atherosclerosis in Apolipoprotein E^{-/-} Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:313–323.
42. Linton F. SR-BI: A Multifunctional Receptor in Cholesterol Homeostasis and Atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28:461–472.
43. Ren K. MicroRNA-24 aggravates atherosclerosis by inhibiting selective lipid uptake from HDL cholesterol via the post-transcriptional repression of scavenger receptor class B type I. *Atherosclerosis* 2018;270:57–67.
44. Lij Y. Toll-like receptor 2 downregulates the cholesterol efflux by activating the nuclear factor- κ B pathway in macrophages and may be a potential therapeutic target for the prevention of atherosclerosis. *Exp Ther Med* 2018;15:198–204.
45. Vozenilek AE. Macrophage-Associated Lipin-1 Enzymatic Activity Contributes to Modified Low-Density Lipoprotein-Induced Proinflammatory Signaling and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:324–334.
46. Fujiwara Y. Acyl Chain Preference in Foam Cell Formation from Mouse Peritoneal Macrophages. *Biol Pharm Bull* 2018;41:86–91.
47. Gao W. Copper sulfide nanoparticles as a photothermal switch for TRPV1 signaling to attenuate atherosclerosis. *Nat Commun* 2018;9:231.
48. Vengrenyuk Y. Cholesterol loading re-programs the miR-143/145-myocardin axis to convert aortic smooth muscle cells to a dysfunctional macrophage-like phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:535–546.
49. Langley ER. Extracellular matrix proteomics identifies molecular signature of symptomatic carotid plaques. *J Clin Invest* 2017;127:1546–1560.
50. Dautova Y. Calcium phosphate particles stimulate interleukin-1 β release from human vascular smooth muscle cells: A role for spleen tyrosine kinase and exosome release. *J Mol Cell Cardiol* 2018;115:82–93.
51. Verzola D. Myostatin mediates abdominal aortic atherosclerosis progression by inducing vascular smooth muscle cell dysfunction and monocyte recruitment. *Sci Rep* 2017;3:7:46362.
52. A novel protective function of 5-methoxytryptophan in vascular injury. *Sci Rep* 2016;6:25374.
53. Lee GL TLR4-Activated MAPK-IL-6 Axis Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Function. *Int J Mol Sci* 2016 Aug 24;17(9).
54. Byskov K. Factor VII activating protease (FSAP) regulates the expression of inflammatory genes in vascular smooth muscle and endothelial cells. *Atherosclerosis* 2017;265:133–139.

VAŠE PŘEDVÍDAVOST, JEHO BUDOUCNOST.

PRVNÍ PERORÁLNÍ
ANTIKOAGULANS SE
SPECIFICKÝM ANTIDOTEM¹

PRADAXA®



Bezpečnostní profil
ověřený reálnou praxí²⁻¹³



Bezpečnost ještě umocněna
možností okamžitého zvrácení
účinku¹

Pradaxa®
dabigatran-etexilát

Praxbind®
idarucizumab

Closing the Circle

CZ/Prax/0318/00027

1. Praxbind® Souhrn údajů o přípravku. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013;128(3):237-243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):573-582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015;131(2):157-164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(4):650-656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(4):329-336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015;4(4):e001798. 10. Poster prezentovaný na kongresu ESC 29. 8.-2. 9. 2015 v Londýně. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-13. (Epub před tiskem). 12. Tepper P et al. Prezentováno na kongresu ESC 30. 8. 2015 v Londýně. 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-9. (Epub před tiskem).

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Zkrácená informace o přípravku Pradaxa 150 mg tvrdé tablety, Pradaxa 110 mg tvrdé tablety – Složení: Jedna tvrdá tableta obsahuje 110/150mg dabigatranu etexilátu. **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze; věk ≥ 75 let; srdeční selhání (NYHA třída $\geq$ II); diabetes mellitus; hypertenze (SPAF). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence recurence DVT a PE u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** SPAF: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2 x denně). Léčba musí být dlouhodobá. DVT/PE: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2x denně) po léčbě parenterálním antikoagulanciem $\geq$ 5dní. Délka léčby je individuální po posouzení přínosu vs rizika léčby. Tabletku polykat celou, neolvírat, protože tím může být zvýšeno riziko krvácení. Dávka 220 mg (1 tob. po 110 mg 2x denně) – věk 80 let a vyšší, současně užívání verapamilu. Pro následující pacienty by měla být zvolena denní dávka přípravku 300 mg nebo 220 mg dle individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení: věk 75-80 let; slf. těžká porucha funkce ledvin; gastritida, ezofagitida nebo gastroezofageální reflux; ostatní se zvýšeným rizikem krvácení. Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem CrCl před zahájením léčby, aby byli vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCl < 30 ml/min). U pacientů léčených přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin posouzena nejméně 1x ročně nebo častěji podle potřeby. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku přípravku; těžká porucha funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min); klinicky významné aktivní krvácení; organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení. Mohou to být nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie; souběžná léčba jinými antikoagulanci např. nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny, deriváty heparinu, perorální antikoagulační kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálních žilních nebo arteriálních katetrů; porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění ovlivňující přechlívání; souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem a dronedaronem, *umělé náhrada srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu. **Zvláštní upozornění:** Nedoporučuje se podávat pacientům s dvojnásobným zvýšením hodnot jaterních testů nad horní hranici normy. Dabigatran 150 mg 2x denně byl spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení. Pozorováno u pacientů 75 let a starších. K prevenci možno podat PPI. Opatrně podávat u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Faktory zvyšující riziko krvácení: věk ≥ 75 l., CrCl 30-50 ml/min., současně podávání inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaronu, chinidinu, verapamilu), hmotnost < 50 kg, ASA, klopidoagrel, *tikagrelor, NSAID, SSRI, SNRI, jiné léky ovlivňující hemostázu, poruchy koagulace, trombocytopenie, poruchy funkce trombocytů, nedávná biopsie, závažné zranění, bakteriální endokarditida. Aktuální chirurgický a jiný výkon: léčbu dočasně přerušit; pokud je to možné, výkon odložit nejméně o 12 hod. Nedoporučuje se podávat u pacientů podstupujících anestezii s pooperačním ponecháním epidurálně zavedeného katetru. **Interakce:** Nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin a deriváty heparinu, (fondaparinux, desirudin), trombolýtika, antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulační látky ovlivňující agregaci krevních destiček (GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfinpyrazon) – žádné nebo omezené zkušenosti a může být zvýšené riziko krvácení. Současné podávání ASA, klopidoagrelu, NSAID zvyšuje riziko krvácení. Dabigatran etexilát a dabigatran nejsou metabolizovány v systému cytochromu P450, proto nejsou předpokládány související lékové interakce. Inhibitory glykoproteinu P: amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin a tikagrelor – pečlivé sledování, k identifikaci zvýšeného rizika krvácení možno použít aPTT a dTT testy. Vyhnout se současnému podávání se silnými induktory glykoproteinu P (řezalka tekčovaná, karbamazepin, rifampicin). **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným je krvácení. Hlášený jako časté: anémie, bolest břicha, průjem, nauzea (SPAF); epistaxe, dyspepsie, gastrointestinální krvácení, kožní krvácení, urogenitální krvácení (SPAF, DVT/PE); rektální krvácení (DVT/PE). **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 7. 6. 2018 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační č.:** Pradaxa 110 mg EU/1/08/442/005-007; Pradaxa 150 mg EU/1/08/442/011. Přípravek schválen i v indikaci Primární prevence žilních tromboembolií u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.**

▼ 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 bod 4.8. SPC přípravku.

Zkrácená informace o přípravku Praxbind 2,5 g/50ml injekční/infuční roztok – Složení: 1 ml injekčního/infučního roztoku obsahuje idarucizumabum 50mg. Jedna injekční lahvička obsahuje idarucizumabum 2,5 g v 50 ml. **Léková forma:** Injekční/infuční roztok **Indikace:** Specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu. Je indikován u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky: při náhlavých chirurgických/urgentních výkonech, při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení. **Dávkování a způsob podání:** Omezeno pouze pro použití v nemocnici. Doporučená dávka je 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). Podání druhé 5 g dávky lze zvážit v situacích: recurence klinicky významného krvácení spolu s prodloužením doby srážení krve; pokud by potenciální obnovou krvácení bylo život ohrožující a zjistí se prodloužená doba srážení krve; pokud pacienti vyžadují další náhlavý chirurgický/urgentní výkon a vykazují prodlouženou dobu srážení krve. Relevantními koagulačními parametry jsou aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), dilutovaný trombinový čas (dTT) nebo ekarínový koagulační čas (ECT). Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) se podává intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5 až 10 minut, nebo jako bolusová injekce. Pacienti s poruchou funkce ledvin, jater nebo ve věku ≥ 65 let nevyžadují žádnou úpravu dávky. Léčbu přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) lze znovu zahájit 24 hod. po podání přípravku Praxbind, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. Po podání přípravku lze kdykoli zahájit jinou antitrombotickou terapii (např. nízkomolekulární heparin), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. **Kontraindikace:** Žádné **Zvláštní upozornění:** Idarucizumab nezruší účinky jiných antikoagulancií, lze kombinovat se standardními podpůrnými opatřeními. Obsahuje 4 g sorbitolu, riziko léčby přípravkem Praxbind se u pacientů s hereditární intolerancí fruktózy musí zvážit oproti potenciálnímu přínosu léčby. Způsobuje přechodnou proteinurii jako fyziologickou reakci na nadbytek bílkovin procházejících ledvinami. Proteinurie nesvědčí o poškození ledvin. **Interakce:** Klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky se považují za nepravděpodobné. **Nežádoucí účinky:** Žádné nebyly zjištěny. **Zvláštní opatření pro uchování:** V chladničce (2 °C – 8 °C); v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem, po otevření injekční lahvičky stabilita prokázána na dobu 6 hodin při pokojové teplotě. Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu až 48 hodin, v původním obalu, chráněnou před světlem. Roztok nemá být vystaven světlu po dobu delší než 6 hodin. **Datum poslední revize textu:** 24. 8. 2018 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační č.:** EU/1/15/1056/001 **Výdej pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek Praxbind je hrazen z veřejného zdravotního pojištění jako nemocniční léčivý přípravek na základě zařazení do seznamů NLÉky (VZP) a NHVLP (SZP). Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.**

Left atrial myxoma complicated with a myocardial infarction in a 10-year-old boy: A case report and review of the literature

Ahmed Sghaier, Nejeh Ben Halima, Ghada Hamila, Houssein Thabet, Marwa Ben Abdallah, Yossra Messaoudi

Cardiology Department of Ibn El Jazzar University Hospital, Kairouan, Tunisia

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 21. 9. 2017

Received in revised form: 17. 12. 2017

Accepted: 23. 12. 2017

Available online: 17. 1. 2018

Klíčová slova:

Dítě

Embolismus koronárních tepen

Infarkt myokardu

Myxom koronární embolie

Keywords:

Child

Coronary embolism

Myocardial infarction

Myxoma

SOUHRN

U desetiletého dítěte došlo k rozvoji námahové synkopy, již předcházely bolest na hrudi a palpitace. Fyzikální vyšetření nepřineslo žádné zvláštní nálezy až na diastolický roll v oblasti mitrální chlopně. Iniciální elektrokardiogram prokázal komorovou tachykardii úspěšně zrušenou kardioverzí. Kontrola úpravy elektrické aktivity srdce prokázala rozsáhlý přední infarkt myokardu. Emergentní dopplerovské echokardiografické vyšetření prokázalo dilataci levé komory, akinetické apikální a střední segmenty anterolaterální stěny a srdečního hrotu se sníženou ejekční frakcí na 35 %. Hmota vyplňující téměř celou levou síň připomínala myxom. Angiografické vyšetření hrudníku a koronárních tepen diagnózu potvrdilo; rovněž prokázalo ischemii přední stěny a nepostižené koronární tepny. Konečná diagnóza zněla myxom levé síně komplikovaný koronární embolií. Byla provedena chirurgická resekce; následné histopatologické vyšetření diagnózu potvrdilo. Rešerše literatury o myxomech levé síně komplikovaných koronární embolií u dětí, kterou jsme provedli pro účely tohoto článku, prokázala, že uvedená kombinace se sice vyskytuje vzácně, je však závažná a vyžaduje značné zkušenosti, aby bylo možno stanovit správnou diagnózu a léčbu neodkládat.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

A 10-year-old child experienced syncope on exertion, preceded by chest pain and palpitations. The physical exam had no particularities except for a diastolic roll at the mitral area. The initial electrocardiogram showed a ventricular tachycardia successfully wiped out by cardioversion. The electrical control showed an extensive anterior myocardial infarction. Emergency Doppler echocardiography showed a dilated LV, akinesia of the apical and middle segments of the anterolateral wall and of the apex with a reduced LVEF of 35%. A mass covering almost all of the left atrium was noted evoking a myxoma. A thoracic angiography scan and a coronary-scan confirmed the diagnosis, showed anterior cardiac ischemia and normal coronary arteries. The final diagnosis was a left atrial myxoma complicated by a coronary artery embolism. The child underwent surgical resection. Histopathological examination confirmed the diagnosis. In this paper, a review of the literature concerning left atrial myxomas complicated with coronary embolisms in children showed the rarity but severity of such association, thus requiring a high degree of clinical awareness to obtain a timely diagnosis and not to delay the treatment.

Address: Ahmed Sghaier, Cardiology Department of Ibn El Jazzar University Hospital, Kairouan, Tunisia, e-mail: Sghahmed991@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.12.011

Introduction

Myxomas are frequent in children. They are more common in the left atrium. Systemic embolization is a complication that changes the prognosis. Embolization in the coronary arteries is quite rare but may cause myocardial infarction.

Observation

A previously healthy 10-year-old child experienced a syncope occurring during exercise associated with palpitations and an acute anterior chest pain radiating to the upper left limb. History noted no previous complaints including no on exertion angina and no other episodes of syncope.

The physical exam found a pale child. Heart rate was at 130 bpm, respiratory rate was at 25 cpm and blood pressure at 90/60 mmHg.

On the initial electrocardiogram (ECG), there was a ventricular tachycardia wiped out by external electric shock (Fig. 1). The electrical control noted an anterior ST

segment elevation (Fig. 2). The chest radiograph showed no cardiomegaly. Biology was also normal except for high troponins. Based on the second ECG, the first diagnosis evoked was abnormal coronary artery birth.

The patient was placed on anticoagulant and anti-platelet aggregation therapy. An urgent Doppler echocardiography showed a dilated LV with an altered LVEF estimated at 35% in relation to an akinesia of the apex and of the apical and middle anterolateral wall segments. We noted the presence of a 3 cm hyperechoic mass covering almost all of the left atrium, partially obstructing the mitral orifice without any regurgitation of the latter. The tumor was mobile, and had a base implantation at the level of the septal atrial wall (Fig. 3).

A thoracic CT-scan confirmed the presence of a tissular mass in the left atrium, with a heterogeneous faint contrast enhancement evoking a myxoma. The coronary angiography eliminated a coronary artery birth anomaly and no intra-arterial obstruction was noted (Fig. 4).

The most probable diagnosis was a left atrial myxoma complicated with arterial coronary embolism.

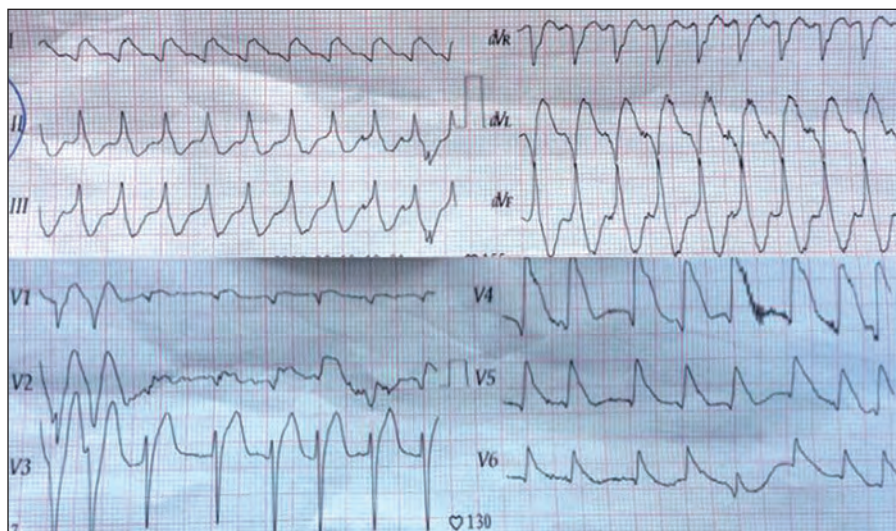


Fig. 1 – An ECG showing a ventricular tachycardia of 130 bpm.

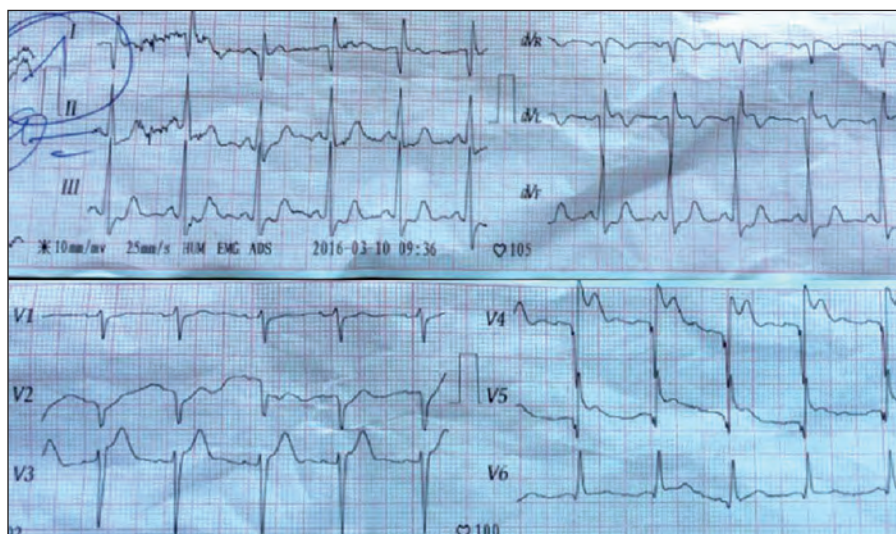


Fig. 2 – 2nd ECG: (after electrical choc) showing an anterior ST elevation myocardial infarction.

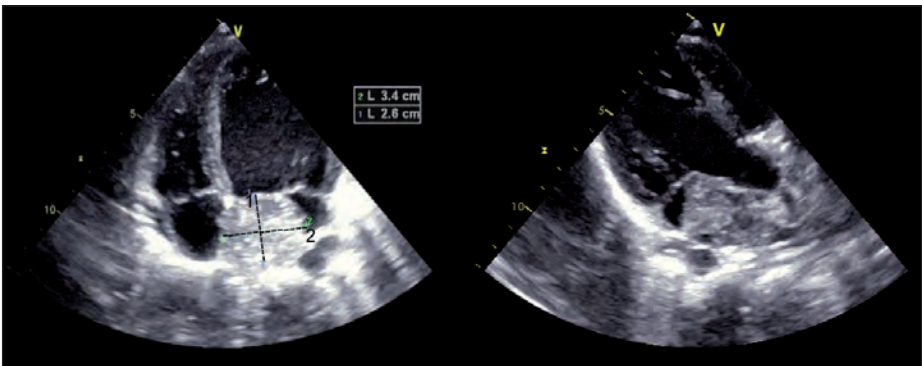


Fig. 3 – Transthoracic echocardiography showing a left atrial hyperechoic mass of 3.4 × 2.6 cm.

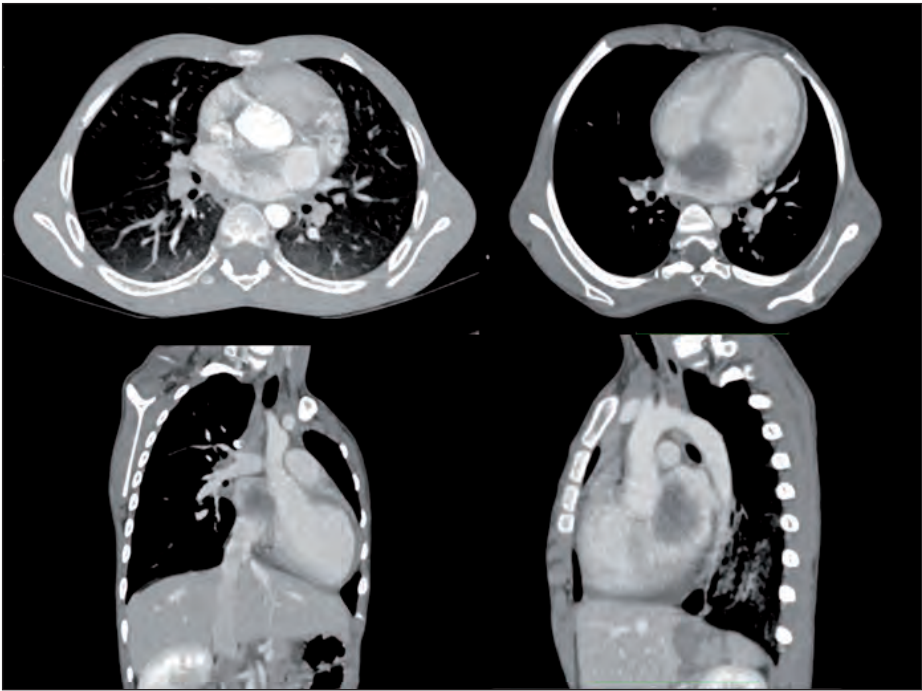


Fig. 4 – Different acquisitions on thoracic CT scan showing an intracardiac mass.

Given the presence of a large tumor with serious embolic event, the decision was to operate the child to prevent further episodes. Complete surgical resection was performed on day 3 of admission showing a gelatinous and friable left atrial mass. Per-operative coronary exploration had found a free left coronary artery. The surgical follow-up was simple and the anatomopathological exam confirmed the diagnosis of myxoma.

After a 1-year follow-up the patient showed no chest pain or palpitations. A stress-test was negative. Holter ECG lacked rhythm disorders but on TTE, we noted a persistent anterolateral myocardial infarction sequela with a LVEF at 42%.

Discussion

In adults, myxomas are the most common primary cardiac tumors. On the other hand, in children aged 1–16 years, rhabdomyomas are by far the most frequent, accounting for nearly 80% of the tumors in the Toronto series,¹ and then at about 15% each, comes fibroma, myxoma and teratoma and more rarely, hemangioma, mesothelioma and hamartoma.²

More common in the left atrium, myxomas originate from the mesenchymal cells typically located in the oval

Table 1 – Reported cases of myocardial infarction due to left atrial myxoma in the English literature in patients aged under 18 years old during the period of 1978–2016.						
Case number	Year	First author	MI territory	Site of coronary obstruction	Age	Sex
1	1978	Tanabe J ¹⁵	Inferior	Retroventricular	11	M
2	2003	Harikrishnan S ¹⁶	Infero-lateral	No obstruction	9	F
3	2004	van Gelder HM ¹⁷	Anterior	Cironflex	15	M
4	2017	Actual case	Anterior	No obstruction	10	M

pit.³ Atrial myxomas occur predominantly sporadically but as an autosomal dominant inheritance familial form in less than 10% of the cases.⁴

Cardiac myxomas are usually diagnosed on echocardiography which often shows a heterogeneous hyperecho-genic mass moving through the mitral valve.⁵ Computed tomography and MRI can help determine the location and the extent of the tumor.⁶

Although the clinical presentation may be polymorphic, the majority of patients show symptoms related to Goodwin's triad including embolic phenomena, hemodynamic disorders due to flow obstruction, and vague constitutional symptoms or complaints.⁷

The syncope in our patient can probably be explained by a sudden and rapid obstruction of the mitral orifice. This was advanced by Gleason in his paper published in 1951.⁸

Systemic embolization may occur in 30–50% of patients with left atrial myxomas.⁹ Embolization can occur in almost all organs, but in about half the cases, it is the central nervous system that is involved.¹⁰ Occlusion of the coronary arteries is rare, but may cause acute myocardial infarction (AMI).^{11,12}

Embolic fragments generally consist of myxomatous tissue and may also be linked to a thrombus dislodged from the surface of the myxoma.¹³

This case illustrates a very rare occurrence of an acute myocardial infarction in a pediatric patient. Management of this condition which is commonly encountered in adults but seldom seen in children was challenging. There are no controlled trials or specific recommendations to guide early treatment in this age group and the use of thrombolytics in children is commonly met with anxiety and an appropriate concern for bleeding complications, limiting the number of children who may benefit from early therapy. However, one recent paper showed that, when diagnosed in time, intravenous coronary thrombolysis must be the therapeutic strategy for AMI in children and severe complications are uncommon and do not require special facilities.¹⁴

A review of the English literature from 1978 to 2016 concerning left atrial myxomas embolized in coronary arteries in individuals under the age of 18 years old, showed the presence of only 3 cases. The characteristics of each of them and those of our patient are summarized in Table 1.

A clear male predominance is noticed. All patients were surgically treated with complete resection of the tumor. Indeed, once the diagnosis of left atrial myxoma is established in a patient with previous embolic events, rapid surgery is indicated to prevent further episodes.¹⁸

Recurrence of left atrial myxomas is rare.¹⁹ Incomplete excision, however, may result in such phenomenon. Despite total excision, serial echocardiographic follow-up is recommended for patients with this disease.

Conclusion

Embolic events are one of the most frequent complications of a myxoma. This diagnosis should be evoked in

front of an acute coronary syndrome in young patients. A high degree of clinical awareness is necessary to obtain a timely diagnosis and to not delay the treatment. Surgical resection could prevent potential embolic episodes.

Conflict of interest

None declared.

Funding body

None.

Ethical statement

Authors state that the research was conducted according to ethical standards.

References

1. Dulac Y, Platb G, Taktak A et al. [Very large cardiac tumor revealed by ventricular arrhythmia in a 18-month-old infant]. *Arch Pediatr* 2006;13:1416–1419. [Article in French]
2. Lanzkowsky P. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas. In: Lanzkowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Oxford: Elsevier, 2005:561–584.
3. Johansson L. Histogenesis of cardiac myxomas. An immunohistochemical study of 19 cases, including one with glandular structures, and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:735–741.
4. Percell R, Henning R, Siddique Patel M. Atrial myxoma: case report and a review of the literature. *Heart Dis* 2003;5:224–230.
5. Wolfe S, Popp R, Feigenbaum H. Diagnosis of Atrial Tumors by Ultrasound. *Circulation* 1969;39:615–622.
6. Grebenc M, Rosado-de-Christenson M, Green C, et al. Cardiac myxoma: imaging features in 83 patients. *Radiographics* 2002;22:673–689.
7. Fang B, Chiang C, Hung J, et al. Cardiac myxoma – clinical experience in 24 patients. *Int J Cardiol* 1990;29:335–341.
8. Gleason I. Primary myxoma of the heart. A case simulating rheumatic and bacterial endocarditis. *Cancer* 1955;8:839–844.
9. Earl Fyke F, Seward J, Edwards W, et al. Primary cardiac tumors: Experience with 30 consecutive patients since the introduction of two-dimensional echocardiography. *J of Am Coll Cardiol* 1985;5:1465–1473.
10. Symbas P, Hatcher C, Gravanis M. Myxoma of the Heart. *Ann Surg* 1976;183:470–475.
11. Sachithanandan A, Badmanaban B, McEneaney D, MacGowan SW. Left atrial myxoma presenting with acute myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:543.
12. Tóth C, Lengyel M. Images in cardiology. *Acta Cardiol* 2002;57:365–366.
13. Markel M, Waller B, Armstrong W. Cardiac Myxoma. *Medicine* 1987;66:114–125.
14. Matthew A. Crystal. Thrombolytic Use in Children: Breaking Down Barriers. *J Pediatr* 2016;171:12–13.
15. Tanabe J, Williams, RL, Diethrich, EB. Left atrial myxoma: association with acute coronary embolization in an 11-year-old boy. *Pediatrics* 1979;63:778–781.
16. Harikrishnan S, Krishna Manohar SR, Krishna Kumar R, Tharakan JM. Left atrial myxoma presenting as acute myocardial infarction in a child. *Cardiology* 2003;99:55–56.
17. van Gelder HM, Jacobs JP, McCormack J. Acute myocardial infarction in a 15-year-old secondary to myxomatous embolisation. *Cardiol Young* 2004;14:658–660.
18. Khan M, Sanki P, Hossain M, et al. Cardiac myxoma: A surgical experience of 38 patients over 9 years, at SSKM hospital Kolkata, India. *South Asian J Cancer* 2013;2:83–86.
19. Bahl OP, Oliver GC, Ferguson TB, et al. Recurrent Left Atrial Myxoma: Report of a Case. *Circulation* 1969;40:673–676.

Souhrn doporučení pro kardiologické sledování pacientek s Turnerovým syndromem (International Turner Syndrome Consensus Group) s komentářem

(Summary of guidelines for cardiology follow-up of Turner syndrome patients (the International Turner Syndrome Consensus Group) with commentary)

Eva Klásková^a, Jana Rubáčková Popelová^b, Jiřina Zapletalová^a, Jan Pavlíček^c

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

^b Centrum pro vrozené srdeční vady v dospělosti, Kardiokirurgické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 12. 10. 2018

Přiját: 13. 11. 2018

Dostupný online: 12. 2. 2019

Klíčová slova:

Aortální disekce

Bikuspidální aortální chlopeč

Koarktace aorty

Těhotenství

Turnerův syndrom

Vrozené srdeční vady

SOUHRN

Následující text je věnován kardiologické problematice Turnerova syndromu z pohledu nových doporučení Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner, která byla vypracována pracovní skupinou International Turner Syndrome Consensus Group. Vytvoření těchto doporučení bylo iniciováno European Society of Endocrinology a Pediatric Endocrine Society ve spolupráci s European Society for Pediatric Endocrinology, Endocrine Society, European Society of Human Reproduction and Embryology, American Heart Association, Society for Endocrinology a European Society of Cardiology. Doporučení byla formálně schválena European Society of Endocrinology, Pediatric Endocrine Society, European Society for Pediatric Endocrinology, European Society of Human Reproduction and Embryology a Endocrine Society.¹ Síla doporučení je odstupňována následujícím způsobem: „recommended“ – doporučeno (tj. silné doporučení) a „suggested“ – navrženo (tj. méně silné doporučení). V případě doporučení je dále odstupňována úroveň klinických důkazů do 4 stupňů *--- velmi nízká, **-- nízká, ***- středně silná, **** velmi silná.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

The following text is dedicated to the cardiovascular aspects of Turner syndrome from the perspective of the new guidelines of the International Turner Syndrome Consensus Group – “Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner”. The development of these guidelines was initiated by the European Society of Endocrinology and the Pediatric Endocrine Society in cooperation with the European Society for Pediatric Endocrinology, the Endocrine Society, the European Society of Human Reproduction and Embryology, the American Heart Association, the Society for Endocrinology and the European Society of Cardiology. The guidelines were formally approved by the European Society of Endocrinology, the Pediatric Endocrine Society, the European Society for Pediatric Endocrinology, the European Society of Human Reproduction and Embryology and the Endocrine Society.¹

The strength of the guidelines is graded as follows: recommended (i.e., strong recommendation) and suggested (i.e., a less strong recommendation). In the case of guidelines, the level of clinical evidence is graded in 4 degrees *--- very low, **-- low, ***- moderate, **** very strong.

Keywords:

Aortic coarctation

Aortic dissection

Bicuspid aortic valve

Congenital heart defects

Pregnancy

Turner syndrome

Autoři originálního doporučení:

Claus H. Gravholt jménem International Turner Syndrome Consensus Group.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Eva Klásková, Ph. D., Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: Eva.Klaskova@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.002

Úvod

Turnerův syndrom (TS) postihuje 25–50 dívek na 100 000 živě narozených novorozenců ženského pohlaví.² V České republice žije více než 2 000 dívek a žen s TS a každoročně se narodí dalších 20–25 novorozenců s TS. Genetickou příčinou TS je nejčastěji ztráta jednoho z chromosomů X, méně časté jsou strukturální abnormality chromosomu X, k nimž patří izochromosom z dlouhých ramének, ring chromosom, případně delece jednoho z ramének chromosomu X, výjimečně bývá přítomen Y chromosom (45,X/46,XY) nebo jeho část. Tyto změny v karyotypu mohou být přítomny buď ve všech somatických buňkách, nebo ve formě chromosomální mozaiky, tj. pouze v části buněčných linií.^{3,4} Výsledkem je velmi variabilní fenotyp nositelek TS, který je příčinou toho, že řada nositelek zejména mozaiky TS s diskrétními klinickými projevy zůstává po celý svůj život nediagnostikována.²

Pro TS je charakteristické nebývale vysoké postižení prakticky všech orgánových systémů, které má klíčový vliv na kvalitu života a celoživotní prognózu těchto dívek a žen. Růstové opoždění v dětství a dospívání, které vede k výsledné malé výšce v dospělosti, má 98–100 % všech nositelek TS. Dalšími projevy jsou gonadální dysgeneze vedoucí k neplodnosti u 95–98 % žen s TS. Typické jsou kostní deformity, vrozené vady ledvin, chronické záněty středouší vedoucí k nedoslýchavosti, nápadně zvýšený je výskyt autoimunitních chorob. Mezi vnější fenotypické



Obr. 1 – Typická faciální stigmatizace a pterygia colli u dívky s TS (z archivu Dětské kliniky FN Olomouc)



Obr. 2, 3 – Variabilita fenotypu u dvou desetiletých pacientek se shodným karyotypem 45,X (z archivu Dětské kliniky FN Olomouc)

znaky vznikající jako důsledek fetálního lymfedému patří kožní řasy po stranách krku (pterygia colli), nízká vlasová hranice, epikanty, cubiti valgi, štítovitý hrudník (obr. 1.).

Je třeba zdůraznit, že míra stigmatizace a výskyt vrozených vývojových vad je vysoce variabilní i u nositelek stejného karyotypu (obr. 2, 3), přičemž riziko přidružených anomálií je nejvyšší u karyotypu 45,X.

Kardiovaskulární problematika Turnerova syndromu

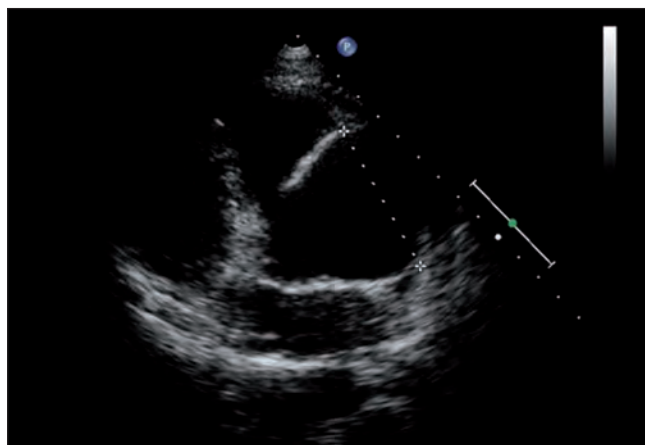
Postižení kardiovaskulárního systému je nejvýznamnější příčinou vysoké morbidity a předčasné mortality u TS. Riziko předčasného úmrtí je zvýšeno třikrát (standardizovaná mortalita [SMR] = 3,0) a předpokládaná délka života je zkrácena nejméně o 13 let ve srovnání s běžnou ženskou populací.^{2,5} Vrozené srdeční vady (VSV) postihují přibližně 50 % dívek a žen s TS, typická je vysoká incidence bicuspidální aortální chlopně (BAV), koarktace aorty (CoA) a aortopatie ve smyslu postižení stěny aorty vedoucí k dilataci ascendentní aorty a následně ke vzácné, ale často fatální disekci hrudní aorty (AoDis). Dalšími příčinami vedoucími ke zkrácení očekávané délky života u TS jsou arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes a cerebrovaskulární onemocnění.^{6,7}

Do vydání těchto nových doporučení byla k dispozici stručná zmínka o kardiovaskulární problematice TS v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC) zabývajících se péčí o pacientky s kardiovaskulárním onemocněním v graviditě.⁸ Tato doporučení zařadila TS mezi dědičná onemocnění postihující hrudní aortu asociovaná se zvýšeným rizikem aneurysmatu hrudní aorty a AoDis. Aktualizovaná doporučení ESC z roku 2018 věnují kardiovaskulárnímu riziku asociovanému s graviditou u pacientek s TS intenzivnější pozornost a riziko mateřské mortality a morbidity je odstupňováno podle míry dilatace aorty (AoDil).⁶

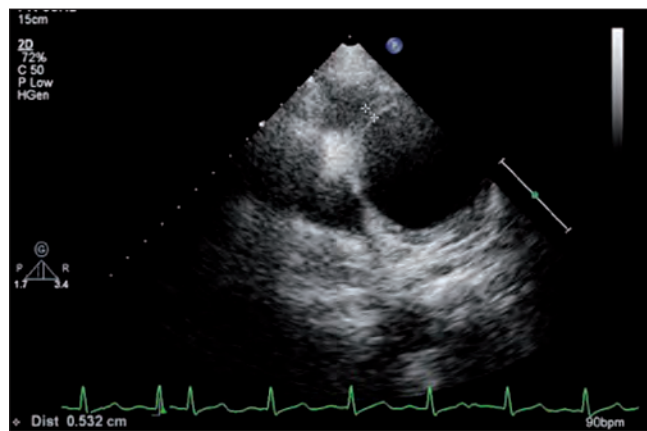
Doporučený postup při monitoraci dilatace hrudní aorty podle International Turner Syndrome Consensus Group¹

Zásadním problémem u TS je definice AoDil. I když jsou v současné době k dispozici nomogramy rozměrů hrudní aorty pro všechny tři dostupné zobrazovací metody – pro echokardiografii,⁹ CT angiografii¹⁰ a MR angiografii,¹¹ je při hodnocení rozměrů hrudní aorty nutné zohlednit fakt, že populace dívek a žen s TS je malého vzrůstu a většina z nich má sklon k nadváze. Posuzování absolutních hodnot naměřených rozměrů aorty podle norem pro dospělé populaci vede k poddiagnostikování AoDil. Rovněž nelze použít nejnovější pediatrické normy vztahované k tělesnému povrchu, protože dospělý jedinec malého vzrůstu nemá stejné antropometrické charakteristiky jako dítě, a rozměr aorty navíc může být determinován i věkem.

V současné době je AoDil u TS posuzována podle indexovaného aortálního rozměru (aortic size index, ASI), což je průměr ascendentní aorty vztažený k tělesnému povrchu.¹² Za 95. percentil byla u pacientek s TS stanovena hodnota



Obr. 4 – Transthorakální echokardiografie, parasternální dlouhá osa. Pacientka s Turnerovým syndromem, byla léčena růstovým hormonem, BSA 1,69 m². V 16 letech byla předána z Dětského kardiocentra FN v Motole do Poradny pro vrozené srdeční vady v Nemocnici Na Homolce. Měla bikuspidální aortální chlopeč s mírnou regurgitací a dilataci kořene aorty na 37 mm = 2,2 cm/m² (z archivu Centra pro vrozené srdeční vady v dospělosti, Nemocnice Na Homolce, Praha).⁷ BSA – tělesný povrch v m².

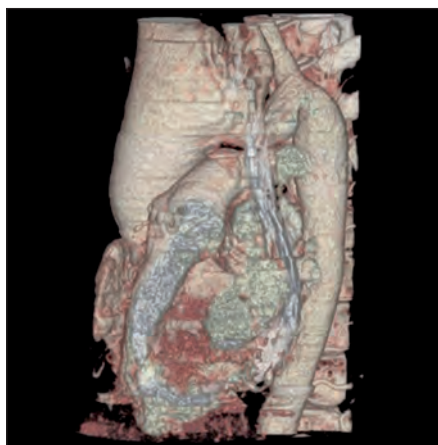


Obr. 5 – Transthorakální echokardiografie, modifikovaná projekce na ascendentní aortu v krátké ose z vyššího mezižebří. U pacientky byla plánována elektivní operace, avšak přichází pro bolest na hrudi a zvracení. Echokardiograficky nález rozšíření stěny aorty na 5 mm se suspekci na intramurální hematoma. Při urgentní operaci byla nalezena prokrvácená stěna aorty s rupturou přední stěny aorty, která byla krytá pouze adventícií (MUDr. Štěpán Černý, CSc.). Byla provedena Bentallova operace s částečnou náhradou oblouku v hluboké hypotermii s cirkulační zástavou a antegrádní mozkovou perfuzí (z archivu Centra pro vrozené srdeční vady v dospělosti, Nemocnice Na Homolce, Praha).⁷

2,0 cm/m² a za 99. percentil 2,5 cm/m². Dva typické příklady AoDis jsou dokumentovány na obrázcích 4–6. Indexovaný aortální rozměr je dle dnešních znalostí nejcitlivějším prediktorem rizika vzniku AoDis u pacientek ve věku nad 15 let, u mladších dívek je doporučeno použít pro hodnocení rozměrů aorty z-score specifické pro populaci TS.¹³

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

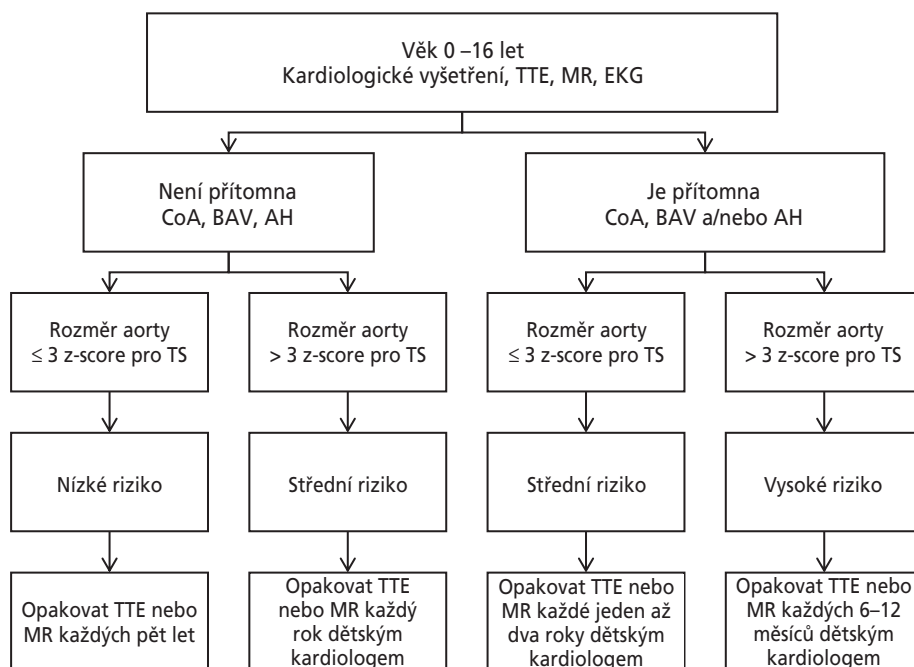
1. Provést transthorakální echokardiografické vyšetření (TTE) u kojence nebo dítěte v okamžiku stanovení diagnózy TS, a to i v případě, že vyšetření srdce plodu nebo postnatální TTE bylo normální (**--).



Obr. 6 – CT angiografie s trojrozměrnou rekonstrukcí. Jiná pacientka s Turnerovým syndromem, přichází v 26 letech s BSA 1,3 m² a s těžkou dilatací ascendentní aorty na 47 mm = 3,6 cm/m². Pacientka má i dilataci truncus brachiocephalicus, oblouk aorty je hypoplastický a je patrná koarktace aorty. Pacientka měla středně významnou aortální stenózu, koarktace aorty byla mírná. Pacientka byla úspěšně operována (Bentallova operace s částečnou náhradou oblouku a náhradou dilatovaného truncus brachiocephalicus). Za tři roky umírá na hemoragický šok po operaci disekce B na cévní chirurgii perfuzí (z archivu Centra pro vrozené srdeční vady v dospělosti, Nemocnice Na Homolce, Praha). BSA – tělesný povrch v m².

2. Okamžité vyšetření dívek nebo žen s TS s dilatací aorty a/nebo BAV v případě akutních příznaků odpovídajících možné disekci aorty, jako jsou bolest či diskomfort na hrudi, krku, ramenou nebo zádech, zvláště pokud je nástup příznaků náhlý nebo velmi intenzivní (**--).
3. Optimalizaci farmakoterapie a zvážení kardiokirurgické léčby u pacientek s TS, u nichž narostl rozměr aorty o 1 z-score specifické pro TS nebo o > 0,5 cm za jeden rok (**--).
4. Elektivní operaci aneurysmatu aortálního kořene a/nebo ascendentní aorty u pacientek ve věku > 16 let s ASI ≥ 2,5 cm/m² a přidruženými rizikovými faktory pro AoDis, mezi něž patří BAV, CoA, elongace na úrovni transverzální části aortálního oblouku (ETA) a/nebo arteriální hypertenze (AH) (*--).
5. Zvážit elektivní operaci aneurysmatu aortálního kořene a/nebo ascendentní aorty u pacientek ve věku > 16 let s ASI ≥ 2,5 cm/m² a bez přidružených rizikových faktorů pro AoDis (*--).
6. Zvážit elektivní operaci aneurysmatu aortálního kořene a/nebo ascendentní aorty u pacientek ve věku < 16 let s rozměrem aortálního kořene a/nebo ascendentní aorty ≥ 4 z-score specifické pro populaci TS bez ohledu na přítomnost dalších rizikových faktorů AoDis (*--).

Komentář autorů: Při podezření na disekci u náhle vzniklých příznaků je nutný neprodlený transport na kardiokirurgické pracoviště. Operaci vzestupné aorty a oblouku aorty musí provádět chirurg, který má s tímto typem operací zkušenosti. Je snaha o zachování vlastní aortální chlopně, což však nemusí být vždy možné, chlopeč bývá často patologicky změněn. Operace dilatované aorty není bez rizika, avšak riziko akutně prováděné operace při disekci je významně vyšší.



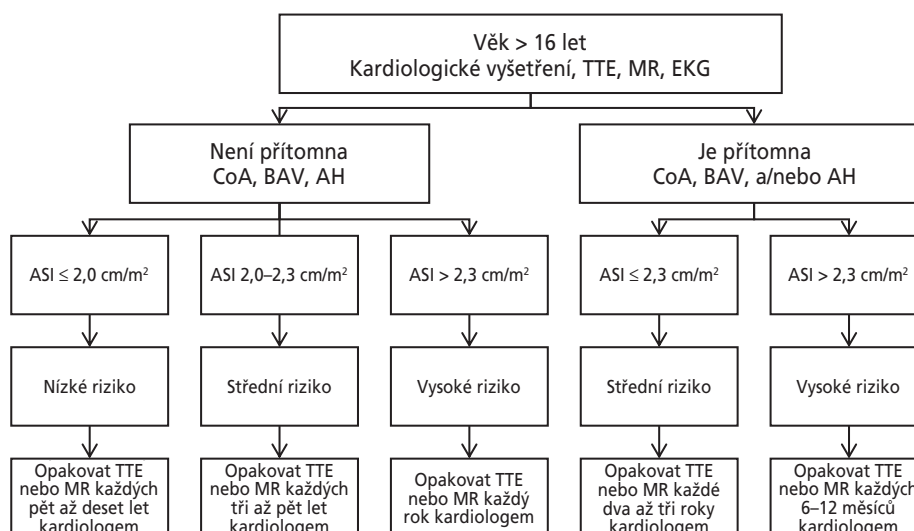
Obr. 7 – Doporučený algoritmus kardiologického sledování dívek s TS do 16 let věku.

AH – arteriální hypertenze; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; CoA – koarktace aorty; EKG – elektrokardiografie; MR – magnetická rezonance; TS – Turnerův syndrom; TTE – transthorakální echokardiografické vyšetření.

Doporučený postup při indikaci zobrazovacích vyšetření podle International Turner Syndrome Consensus Group (viz algoritmus monitorování obr. 7, 8)

Implementace magnetické rezonance (MR) do rutinního vyšetřovacího algoritmu ovlivnila prevalenci zejména BAV^{14,15} a CoA,^{15,16} a přitáhla pozornost k dříve echokardiograficky obtížně detekovatelným abnormálním nálezům

na hrudní aortě (elongace transversální části aortálního oblouku, kinking v oblasti aortálního isthmusu), jejichž klinický význam není v současné době plně objasněn. Při využití MR byla zjištěna dosud asymptomatická CoA u 7 % dospělých pacientek s TS.¹⁶ Nedávná data nasvědčují tomu, že nízká senzitivita echokardiografického vyšetření pro detekci VSV ve srovnání s MR je dána nejen sklonem nositelek TS k obezitě, ale zejména primárně špatným akustickým oknem způsobeným neobvyklou architekturou hrudního koše, která je pozůstatkem fetálního lymfedému.¹⁷



Komentář autorů: MR hrudní aorty je nezbytné zopakovat před každou plánovanou graviditou.

Obr. 8 – Doporučený algoritmus kardiologického sledování žen s TS starších 16 let. AH – arteriální hypertenze; ASI – indexovaný aortální rozměr; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; CoA – koarktace aorty; EKG – elektrokardiografie; MR – magnetická rezonance; TTE – transthorakální echokardiografické vyšetření.

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

1. Provést kardiiovaskulární screening pomocí TTE a MR v okamžiku stanovení diagnózy TS v adolescenci a dospělosti (**--).
2. Provést MR, jakmile je pacientka schopna podstoupit vyšetření bez celkové anestezie. V případě, že není schopna tolerovat MR, je CT vyšetření přijatelnou náhradou (**--).
3. Opakovat vyšetření aorty pomocí TTE nebo MR v případě, že není prokázána BAV nebo jiná signifikantní patologie při iniciálním vyšetření, s odstupem pěti let v dětském věku, deseti let v dospělosti a kdykoliv před plánovanou graviditou (**--).
4. Provést fetální echokardiografické vyšetření u plodu v případě, že byla při prenatalním vyšetření plodu stanovena diagnóza TS nebo bylo vysloveno podezření na ni (**--).
5. Provést genetickou konzultaci zaměřenou na TS u dívek a žen s nálezem BAV nebo jiné obstrukční vady postihující levé srdce (**--).
6. Odeslat těhotnou, jejíž plod s TS má prokázanu vrozenou srdeční vadu k dětskému kardiologovi, aby mohla být prenatalně zhodnocena anatomie a fyziologie vady a stanoveno vedení porodu včetně plánu postnatální multidisciplinární péče (**--).

Komentář autorů: U dospělých pacientek je možné v případě, že pacientka netoleruje MR, zvážit místo CT vyšetření provedení jícnové echokardiografie (TEE) bez celkové anestezie s ohledem na skutečnost, že detaily aortální chlopně i šíře aorty jsou při tomto vyšetření dobře přehledné. Nevýhodou TEE je její invazivita, pro kterou není toto vyšetření zvláště v dětském věku vhodné. Rovněž chybějí data srovnávající výsledky TEE a MR hrudní aorty v populaci s TS.

Význam EKG vyšetření podle International Turner Syndrome Consensus Group

U nositelek TS byl zjištěn významně častější výskyt poruch srdečního rytmu a morfologických abnormalit na EKG ve srovnání s běžnou populací. Příčinou by mohla být autonomní dysfunkce vedoucí k výrazné sympatikotonii, která se na EKG projevuje mimo jiné sklonem k sinusové tachykardii, zkrácení intervalu PQ a prodloužením intervalu QT.¹⁸

International Turner Syndrome Consensus Group navrhuje:

1. Provést 12svodové klidové EKG u všech nositelek TS, při hodnocení korigovaného intervalu QT je preferován Hodgesův vzorec před Bazettovým vzorcem (**--).
2. Provést EKG holterovské vyšetření a zátěžové vyšetření u žen s TS a intervalem QTc > 460 ms (*--).
3. Nepodávat ženám s TS s prodlouženým intervalem QTc léky prodlužující interval QT. Pokud je podání těchto léků nezbytné, je doporučeno provedení kontrolního EKG jeden až dva týdny po zahájení této medikace (*--).

Přístup ke sportovním aktivitám u nositelek TS podle International Turner Syndrome Consensus Group

Ženy a dívky s TS jsou významně častěji postiženy obezitou a ischemickou chorobou srdeční ve srovnání s běžnou populací.¹⁹ Dodržování zásad zdravého životního stylu, jehož součástí je i pravidelná pohybová aktivita, by mělo patřit mezi klíčová preventivní opatření příznivě ovlivňující jejich kardiiovaskulární morbiditu a mortalitu. Na druhou stranu je vždy nutno zvážit i rizika vyplývající z AoDil či jiné VSV postihující hrudní aortu.

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

1. Zohlednit funkci aortální chlopně a přítomnost jakékoliv další VSV při stanovení doporučení pro sport u nositelek TS s dilatací aorty (*--).

International Turner Syndrome Consensus Group navrhuje:

1. Vyhýbat se intenzivnímu tréninku s vysokou statickou zátěží pacientkám s TS ve věku > 16 let s ASI ≥ 2,0 cm/m² (*--).
2. Neomezovat dívky a ženy s TS s normálním rozměrem aorty (věk < 16 let – z-score specifické pro TS < 2,5; věk ≥ 16 let – ASI < 2,0 cm/m²) v jakýchkoliv sportovních aktivitách (*--).
3. Umožnit dívkám a ženám s mírnou nebo středně významnou dilatací aorty (věk < 16 let – z-score specifické pro TS < 2,5–3,0; věk ≥ 16 let – ASI < 2,0–2,3 cm/m²) závodní sportovní aktivity s nízkou nebo střední statickou a dynamickou zátěží (*--).
4. Nedoporučit účast v jakýchkoliv závodních sportovních aktivitách dívkám a ženám se středně významnou až velmi významnou dilatací aorty (věk < 16 let – z-score specifické pro TS > 3,0; věk ≥ 16 let – ASI > 2,3 cm/m²) (*--).

Arteriální hypertenze u nositelek TS z pohledu International Turner Syndrome Consensus Group

Prevalence AH je u TS neobvykle vysoká. Projevuje se jako zvýšení hodnot systolického a/nebo diastolického tlaku, ale i jako ztráta fyziologického diurnálního rytmu bez signifikantního nočního poklesu krevního tlaku.²⁰

V dětském a adolescentním věku lze AH prokázat u 21–40 % dívek, v dospělosti u 50–58 % žen s TS. Většina pacientek má primární AH, případy sekundární, tedy renovaskulární a endokrinně podmíněné AH jsou vzácné. Výskyt AH stoupá s věkem, s BMI, s přítomností abnormální morfologie aortálního oblouku, zejména CoA, a s výskytem renovaskulárních vad.²¹ V současnosti je diskutován nepříznivý vliv hormonální substituční léčby ovariální insuficience na výskyt AH u žen s TS, tento efekt však zatím nebyl jednoznačně potvrzen ani vyloučen.²²

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

1. Změřit jedenkrát za rok u všech nositelek TS bez strukturální srdeční vady, a pokud je prokázána hy-

pertenze, má být zahájena farmakoterapie. U žen s TS ve věku ≥ 16 let a $ASI \geq 2,3 \text{ cm/m}^2$ je doporučena medikace beta-blokátory, blokátory receptorů pro angiotenzin nebo jejich kombinace ke snížení rizika AoDis (**--).

International Turner Syndrome Consensus Group navrhuje:

Zvážit terapii beta-blokátory, blokátory receptorů pro angiotenzin nebo jejich kombinací u dívek s TS < 16 let a z-score specifickým pro TS $\geq 3,0$ ke snížení rizika AoDis (*--).

Komentář autorů: V případě plánované gravidity je nezbytné blokátory receptorů pro angiotenzin či sartany přestat podávat a nahradit jinou vhodnou medikací.

Kardiovaskulární riziko v graviditě u TS z pohledu International Turner Syndrome Consensus Group

Převážná většina nositelek TS trpí primární infertilitou v důsledku gonadální dysgeneze. Pouze 5–12 % žen s touto diagnózou je schopno spontánně otěhotnět. Většinou se jedná o nízkoprocentní mozaiky TS, nicméně byly popsány i raritní případy spontánní gravidity u žen s karyotypem 45,X.²³ V posledních dvou desetiletích se otevřela pro všechny ženy s TS reálná možnost otěhotnění metodami asistované reprodukce pomocí darovaného oocyty. Narůstající počet těhotenství a živě narozených dětí u žen s TS je vykoupen vysokou frekvencí mateřských komplikací, jako jsou AH, eklampsie a zejména AoDis. Mateřská mortalita dosahuje dvou i více procent a je nejméně stokrát vyšší než v běžné populaci gravidních žen.²⁴

Názor na kardiovaskulární riziko u žen s TS se postupně vyvíjel. Podle doporučení Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine z roku 2012 měly být ženám s TS doporučeny jiné formy mateřství, jako je surrogátní mateřství nebo adopce. U každé ženy s TS bylo doporučeno před otěhotněním provést podrobné kardiologické vyšetření včetně MR srdce a hrudní aorty. Gravidita byla považována za kontraindikovanou u žen, které měly signifikantní VSV včetně BAV a CoA a/nebo AoDil definovanou jako $ASI > 2 \text{ cm/m}^2$. Další kontraindikací byla AH nedostatečně reagující na terapii antihypertenziv.²⁵

Poněkud mírnější doporučení vypracovaná French College of Obstetricians and Gynaecologists nedoporučovala těhotenství, pokud měla žena CoA, anamnesticky prodělala kardiokirurgický výkon na aortě, byla u ní diagnostikována AoDil definovaná jako absolutní rozměr ascendentní aorty $> 3,5 \text{ cm}$ nebo $ASI > 2,5 \text{ cm/m}^2$ podle MR nebo neměla dostatečně léčenou arteriální hypertenzi. BAV představovala pouze relativní kontraindikaci gravidity, pokud nebyla zároveň přítomna AoDil. Doporučení zdůrazňovala nutnost pečlivého kardiologického sledování těhotné s TS během celé gravidity na pracovišti schopném provést akutní porod císařským řezem a disponujícím odpovídajícím kardiokirurgickým zázemím pro případ akutní AoDis.²⁶

Nedávná doporučení ESC zabývající se péčí o pacientky s kardiovaskulárním onemocněním v graviditě zmiňují asociaci TS se zvýšeným výskytem VSV, AoDil, hypertenze, diabetu a aterosklerotických příhod. Při stratifikaci rizika mateřské mortality a morbidity vycházejí ze stupně dilatace hrudní aorty (tabulka 1). Za rizikové faktory pro AoDis jsou považovány AoDil, BAV a CoA. Těhotenství není doporučováno při $ASI > 2,5 \text{ cm/m}^2$. Dále je zmíněno, že pacientky po operaci kořene aorty zůstávají v riziku AoDis typu B. Před zahájením léčby metodami asistované reprodukce (ART) je doporučeno kardiologické vyšetření bez bližší specifikace. Správná kontrola krevního tlaku a diabetu jsou nezbytné.⁶

International Turner Syndrome Consensus Group doporučuje:

1. Rozhodnout o léčbě neplodnosti darovanými oocyty až po provedení kardiovaskulárního screeningu a konzultaci s kardiologem (****).
2. Zajistit péči o těhotnou s TS multidisciplinárním týmem, jeho členem má být i kardiolog se zkušeností v péči o ženy s TS a specialista v oboru fetomaternální medicíny (***).
3. Provést vyšetření hrudní aorty a srdce pomocí TTE a CT/MR ne déle než dva roky před plánovanou graviditou nebo před zahájením ART (*--).

Komentář autorů: Domníváme se, že echokardiografické vyšetření by mělo být provedeno bezprostředně před plánovanou graviditou/ART, ne déle než tři až šest měsíců. CT nebo MR dle individuálního nálezu, ale ne déle než dva roky dle doporučení.

Tabulka 1 – Kardiovaskulární riziko v graviditě u pacientek s TS podle modifikované klasifikace WHO^{6,27} a navrhovaný způsob porodu v závislosti na stupni dilatace hrudní aorty (ASI) podle International Turner Syndrome Consensus Group¹

Rozměr hrudní aorty	Kardiovaskulární riziko v graviditě	Doporučený způsob vedení porodu
$ASI < 2,0 \text{ cm/m}^2$	Lehce zvýšené riziko mateřské mortality a středně zvýšené riziko mateřské morbidity (mWHO II)	Vaginální porod
$ASI 2,0\text{--}2,5 \text{ cm/m}^2$	Signifikantně zvýšené riziko mateřské mortality nebo závažné mateřské morbidity (mWHO III)	Vaginální porod s epidurální anestézií se zvážením metod ulehčení porodu (instrumentální porod)
$ASI > 2,5 \text{ cm/m}^2$	Extrémně vysoké riziko mateřské mortality nebo závažné mateřské morbidity (mWHO IV). Gravidita není doporučena.	Plánovaný porod per sectio cesarea nebo vaginální porod s epidurální anestézií a využitím metod ulehčení porodu (instrumentální porod)
Disekce hrudní aorty v anamnéze	Gravidita kontraindikována i po operaci	Plánovaný porod per sectio cesarea

ASI – indexovaný aortální rozměr; mWHO – modifikovaná klasifikace WHO; WHO – Světová zdravotnická organizace.

International Turner Syndrome Consensus Group navrhuje:

1. Vyvarovat se ART nebo spontánní gravidity u žen, u nichž je ASI > 2,5 cm/m² nebo ASI 2,0–2,5 cm/m² spolu s přidruženými rizikovými faktory pro AoDis, tj. BAV, ETA, CoA a AH (*---).
2. Vyvarovat se gravidity u žen s anamnézou AoDis. Pokud tyto ženy i přesto otěhotní, je nezbytné podrobné sledování ve specializovaném centru a porod by měl být veden císařským řezem (*---).
3. Provést kontrolní TTE u žen bez rizikových faktorů pro AoDis nejméně jedenkrát v průběhu těhotenství, a to přibližně ve 20. gestačním týdnu (*---).
4. Monitorovat ženy s ASI > 2,0 cm/m² nebo s jiným rizikovým faktorem pro AoDis (AH, BAV, CoA, stav po prodělané AoDis nebo chirurgickém výkonu na aortě) včetně TTE v intervalu čtyř až osmi týdnů během těhotenství a prvních šest měsíců po porodu (*---).
5. Provést MR bez použití gadolinia u těhotné v případě podezření na postižení distální části ascendentní aorty, aortálního oblouku nebo descendentní aorty (*---).
6. Přísnou kontrolu krevního tlaku (135/85 mm Hg) u všech těhotných s TS (*---).
7. Považovat profylaktický chirurgický výkon na aortě za opodstatněný v případě rychlé progresse rozměru dilatované aorty (*---).
8. Provést v případě akutní ascendentní AoDis před dosažením hranice viability plodu chirurgický výkon na aortě i s vědomím, že viabilita plodu může být chirurgickým výkonem ohrožena. Pokud plod dosáhl hranice viability, je opodstatněné provedení císařského řezu následovaného kardiokirurgickým výkonem, který má být proveden téměř v normotermii, s pulsatilní perfuzí s vysokým průtokem a prevencí vazokonstrikce (*---).
9. Provést zátěžové vyšetření před plánovanou graviditou k odhalení hypertenze indukované zátěží, zejména u žen s CoA (*---).
10. Informovat ženy s dilatací aorty, BAV, ETA, CoA a/nebo AH o tom, že gravidita je spojena s vysokým rizikem AoDis (*---).
11. Následující způsob vedení porodu u těhotných s TS (tabulka 1) (*---).

Komentář autorů: I při respektování výše citovaných doporučení je nutno pacientky s TS před plánovanou graviditou upozornit, že i bez přítomnosti známých rizikových faktorů může dojít k AoDis. Informace týkající se individuálního kardiiovaskulárního rizika v souvislosti s případnou budoucí graviditou by dle našeho názoru měla písemně obdržet každá pacientka v okamžiku předání z pediatrické péče.

Závěr

Pacientky s TS představují z pohledu kardiologa vysoce rizikovou populaci a vyžadují celoživotní kardiologickou péči v centru zabývajícím se touto problematikou s přímou návazností na kardiokirurgické pracoviště se zkušenostmi s aortální chirurgií. Individuální kardiiovaskulární

riziko je výrazně modifikováno přidruženými vrozenými srdečními vadami a karyotypem pacientky.

Nejvyšší riziko disekce aorty u TS je mezi 20.–40. rokem života a v období těhotenství. Těhotenství je kontrindicováno při ASI > 2,5 cm/m². I po náhradě kořene aorty zůstává riziko disekce typu B. Pacientky s TS a dilatací aorty by měly být informovány o možných příznacích disekce a o nutnosti urgentní hospitalizace při podezření na disekci, nejlépe v nemocnici s kardiokirurgií. Disekce může mít u mladých dívek s TS atypickou symptomatologii, např. zvracení, bolest břicha, pocit pálení na hrudi, bolest zad nebo změny fonace v důsledku trakce nervus laryngeus recurrens, což může vést k prvotnímu podcenění symptomů ze strany pacientky i zdravotníků s fatálními následky.

Financování

Podpořeno grantem MZd ČR VES 2017 (Reg. No NV17-29111A) a grantem RVO Nemocnice Na Homolce, Praha, ČR (NNH, 00023884-IG160201).

Literatura

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al., on behalf of the International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting, Eur J Endocrinol 2017;177:G1–G70.
2. Stochholm K, Juul S, Juel K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3897–3902.
3. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. N Engl J Med 2004;351:1227–1238.
4. Bondy CA, Cheng C. Monosomy for the X chromosome. Chromosome Res 2009;17:649–658.
5. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4735–4742.
6. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersach J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018;39:3165–3241.
7. Pleskacova J, Rucklova K, Popelova J, et al. Aortic dissection and rupture in a 16-year-old girl with Turner syndrome following previous progression of aortic dilation. Eur J Pediatr 2010;169:1283–1286.
8. Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C, et al. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM). Eur Heart J 2011;32:3147–3197.
9. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Two-Dimensional Echocardiographic Aortic Root Dimensions in Normal Children and Adults. Am J Cardiol 1989;64:507–512.
10. Wolak A, Gransar H, Thomson LE, et al. Aortic size assessment by noncontrast computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1:200–209.
11. Davies A, Holloway AC, Lewandowski AJ, et al. Diameters of the normal thoracic aorta measured by cardiovascular magnetic resonance imaging; correlation with gender, body surface area and body mass index. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15(Suppl. 1):E77.
12. Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysm. Ann Thorac Surg 2006;81:169–177.

13. Quezada E, Lapidus J, Shaughnessy R, et al. Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2527–2532. Online kalkulátor <http://www.parameterz.com/refs/quezada-ajmg-2015>
14. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, et al. Aortic Valve Disease in Turner Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1904–1909.
15. Olivieri LJ, Baba RY, Arai EA, et al. Spectrum of aortic valve abnormalities associated with aortic dilation across age groups in Turner syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1018–1023.
16. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 2004;110:1694–1700.
17. Klásková E, Zapletalová J, Kaprálová S, et al. Increased prevalence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome links with karyotype: a crucial importance of detailed cardiovascular screening. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:319–325.
18. Bondy CA, Ceniceros I, Van PL, et al. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics* 2006;118:e1220–e1225.
19. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome – integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012;33:677–714.
20. Turtle EJ, Sule AA, Bath LE, et al. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2013;78:639–645.
21. De Groote K, Devos D, Van Herck K, et al. Abnormal aortic arch morphology in Turner syndrome patients is a risk factor for hypertension. *Heart Vessels* 2015;30:618–625.
22. Giordano R, Forno D, Lanfranco F, et al. Metabolic and cardiovascular outcomes in a group of adult patients with Turner's syndrome under hormonal replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2011;164:819–826.
23. Bernard V, Donadille B, Zenaty E, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Human Reproduction* 2016;31:782–788.
24. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2013;28:1598–1609.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2012;97:282–284.
26. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:18–24.
27. Pijuan-Domenech A, Galian L, Goya M, et al. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified WHO risk score. *Int J Cardiol* 2015;195:149–154.

Alternating bundle-branch block in acute coronary syndrome

Matic Avsec^a, Misa Fister^b, Marko Noč^b, Peter Radsel^b

^a Surgical Clinic, Emergency Department, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

^b Department of Internal Intensive Medicine, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 16. 12. 2017

Accepted: 29. 12. 2017

Available online: 1. 2. 2018

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

Blokáda levého Tawarova raménka

Blokáda pravého Tawarova raménka

Koronarografie

Perkutánní koronární intervence

Raménková blokáda

Keywords:

Acute coronary syndrome

Coronary angiography

Bundle-branch block

Left bundle-branch block

Right bundle-branch block

Percutaneous coronary intervention

SOUHRN

Kontext: Alternující blokáda levého a pravého raménka Tawarova (raménková blokáda) často „rozostřuje“ ischemické změny na elektrokardiogramu. I když se toho o alternující blokádě levého a pravého raménka Tawarova příliš neví, může být pro klinickou praxi významná.

Kasuistika: Popisujeme případ muže s potvrzenou blokádou levého Tawarova raménka (left bundle-branch block, LBBB), u něhož při akutním koronárním syndromu došlo k rozvoji blokády pravého Tawarova raménka (right bundle-branch block, RBBB). Koronarogram prokázal subtotální proximální stenózu ramus interventricularis anterior (RIA), která byla řešena implantací stentu. Po perkutánní koronární intervenci došlo k vymizení RBBB a znovuoobjevení LBBB. Možným důvodem pro alternující raménkovou blokádu v popisovaném případě je nový zdroj komorových impulsů po počáteční farmakoterapii. Nově vzniklá RBBB je záhadnou klinickou entitou, často spojenou s akutním infarktem myokardu. Blokádu pravého Tawarova raménka lze přidat k infarktu myokardu s elevací úseku ST jako rovnocennou indikaci k urgentní reperfuční léčbě. Proč by si měl být lékař na oddělení urgentního příjmu vědom popsané možnosti? Alternující raménková blokáda může ukazovat na reperfuzi, které vyžaduje změnu léčebného postupu u pacienta s akutním koronárním syndromem.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: Bundle-branch blocks often blur ischemic ECG changes. Alternating bundle-branch block is not yet fully understood but can hold clinical significance.

Case report: We present a case of a patient with a known left bundle-branch block (LBBB) who developed a new right bundle-branch block (RBBB) in a setting of acute coronary syndrome. Coronary angiogram revealed subtotal proximal LAD stenosis that was resolved with stent implantation. After the percutaneous coronary intervention RBBB disappeared and LBBB reappeared. The probable reason for the alternating bundle-branch block in the presented case is a new origin of ventricular impulses after initial medical treatment. New onset RBBB has been an intriguing clinical entity often associated with acute myocardial infarction. RBBB could be added to ST-elevation myocardial infarction as an equivalent indication for urgent reperfusion therapy.

Why should an emergency physician be aware of this? Alternating bundle-branch block can be an indicator of reperfusion, thus changing the management of an acute coronary syndrome patient.

Address: Peter Radsel, MD, PhD, Department of Internal Intensive Medicine, University Medical Centre Ljubljana, Zaloska 7, 1000 Ljubljana, Slovenia, e-mail: peter.radsel@mf.uni-lj.si

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.12.013

Introduction

European Society of Cardiology ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) guidelines from 2012 state that urgent coronary angiography is indicated in patients with STEMI and in patients with new or presumed new left bundle-branch block (LBBB).¹ American College of Cardiology/American Heart Association guidelines on management of STEMI from 2013 however do not recommend that new or presumed new LBBB be considered diagnostic of acute myocardial infarction (AMI).² Several other authors also suggest that new or presumed new LBBB is not a sufficient criterion for urgent coronary angiography.³⁻⁵

In clinical practice, we frequently encounter right bundle-branch block (RBBB) in large anterior STEMI patients. Widimsky et al. recently published a study in which they showed that acute thrombotic coronary occlusion is a frequent finding in patients with RBBB especially if ST elevations are also identified.⁶ This group of patients had the highest mortality rate of all acute coronary syndrome (ACS) patients. Based on his results he suggests that new onset RBBB in ACS clinical setting should be an indication for urgent coronary angiography as in other STEMI patients.

In our case report we present a patient with ACS in whom ECG pattern prior to urgent coronary angiography showed LBBB which unusually changed to RBBB with concomitant ST elevations in precordial leads. After successful reperfusion LBBB reappeared.

Clinical case

64-Year-old male with history of arterial hypertension and hyperlipidemia had an acute episode of chest pain. After 1 h of severe pain he called the physician-staffed prehospital emergency unit. The emergency physician recorded a 12-lead ECG (Fig. 1) which showed LBBB with ST elevations in leads I, aVL, (V₁-V₃) and contralateral ST depressions in leads II, III, aVF, V₆. The physician decided to activate the 24-h cardiac intervention center for an emergency coronary intervention. The patient received acetylsalicylic acid 500 mg, unfractionated heparin 5000 IU and morphine 6 mg. While awaiting the interventional team (due to late night hours the team was on call)

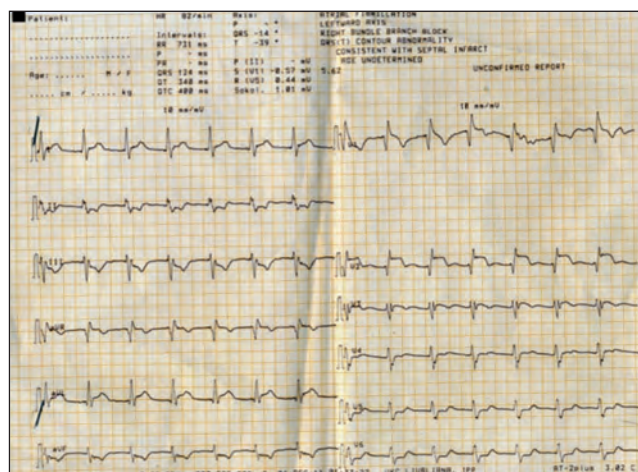


Fig. 2 – ECG recorded in the ER with patient having reduced chest pain: RBBB with ST elevations in aVL, V₁ and V₂.

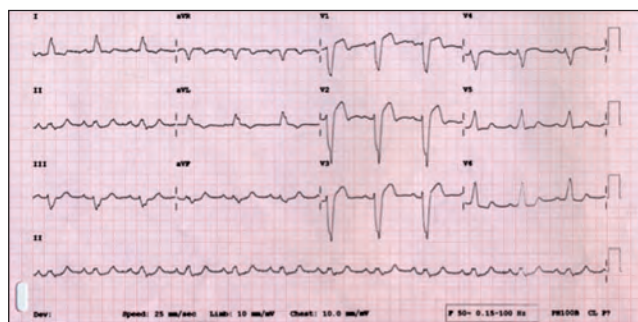


Fig. 3 – ECG after successful PCI: LBBB with appropriate ST changes, negative according to both Sgarbossa and modified Sgarbossa criteria.

the patient was brought to the in-hospital emergency department. While the chest pain significantly decreased a second ECG was recorded (Fig. 2). Surprisingly, an accelerated idioventricular rhythm with RBBB and typical ST segment elevations in anteroapical leads was found. The patient received a loading dose of 600 mg clopidogrel.

Urgent coronary angiography performed within 30 minutes showed a single vessel disease with acute thrombotic lesion in proximal LAD and severe lesion in mid LAD, both with TIMI 2–3 flow. On both sites drug eluting stents were implanted with the resulting TIMI 3 flow. Eptifiba-

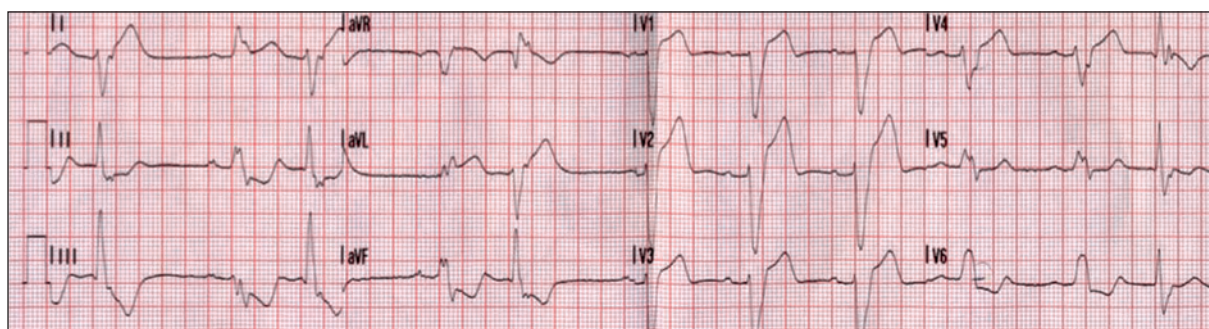


Fig. 1 – ECG recorded by EMS at patient's home: LBBB with ST elevations in leads I, aVL, V₁-V₃ and contralateral ST depressions in leads II, III, aVF, V₆. Patient with ongoing chest pain.

tide bolus and infusion were used. The patient's chest discomfort has resolved completely. After the percutaneous coronary intervention (PCI) another ECG was recorded which again revealed a sinus rhythm with LBBB and resolution of ischemic ST changes (Fig. 3). The patient's hospitalization was uneventful and he was discharged home from the hospital after 5 days without any disabilities.

Discussion

In patients with ACS typical ECG changes may not always be present. In our case, the patient presented with a previously known LBBB, this time with ischemic changes of the ST segment positive according to both original and modified Sgarbossa criteria (Fig. 1). Nevertheless the ECG is not straightforward for a STEMI diagnosis if the physician is not familiar with the Sgarbossa criteria. After initial medical treatment with a bolus of heparin and acetylsalicylic acid the pain reduced and the ECG changed, now showing a RBBB during accelerated idioventricular rhythm with elevation in precordial leads (Fig. 2). The probable explanation for the ECG change in our patient is that the RBBB was a reperfusion rhythm with an origin distal to previously existing LBBB. After successful PCI sinus rhythm reappeared and so did the preexisting LBBB without ischemic ST changes (Fig. 3).

In literature, we can find few case reports of alternating bundle-branch blocks (BBB). Explanations for the alternating BBB include different origins of ventricular impulses⁷ and differing refractory periods of conduction branches in RR intervals of different duration.⁸

Serial ECGs are useful in patients with suspected AMI and non-diagnostic initial ECG. The authors of this case report feel that serial ECGs in patients with non-diagnostic first ECG are not stressed enough in the current ACS guidelines. In our case the initial ECG was diagnostic but the serial ECGs nonetheless showed an interesting progression. In cases where serial ECGs are used to detect dynamic ST changes, the variation of position of precordial leads can cause significant changes in ST segment deviations.⁹ Serial ECGs should thus be recorded via adhesive electrodes that are not moved or electrodes positioned on marked skin locations.

Several studies have shown low prevalence of AMI in patients with new or presumed new LBBB,^{3–5} suggesting the need to revise recommendations for urgent coronary angiography in this clinical setting. The left bundle is a diffuse structure that usually has a dual blood supply, indicating that a single coronary lesion could hardly produce a LBBB.¹⁰ Sgarbossa and colleagues suggested ECG criteria for diagnosing AMI in the presence of LBBB.¹¹ A meta-analysis of studies on Sgarbossa criteria showed a sensitivity of 20% and specificity of 98% for diagnosing AMI with a cut-off of 3 or more points.¹² Smith and colleagues derived a modification of the Sgarbossa criteria that showed a sensitivity of 91% and specificity of 90% in their study.¹³ A retrospective case-control validation study for the modified Sgarbossa criteria showed a sensitivity of 80% and specificity of 99%.¹⁴ Our patient's prehospital ECG with a LBBB (Fig. 1) is positive according to both Sgarbossa and modified Sgarbossa criteria.

Traditional teaching leads us to believe that RBBB does not influence the ST changes associated with AMI. Our patient indeed had the typical ST changes when he developed the accelerated idioventricular rhythm with RBBB morphology (Fig. 2). Widimsky and colleagues however report that it is often not the case.⁶ Out of 427 patients with AMI and RBBB on ECG in their study, 201 (47%) did not have ST elevations. Among patients with RBBB and no ST elevation, TIMI flow 0–2 was found in 135 (67%). They conclude that a new onset RBBB should be included among the indications for an urgent coronary angiography. The right bundle is commonly supplied by a single coronary artery and thus a RBBB is more easily explained in the setting of AMI than a LBBB.¹⁰

Why should an emergency physician be aware of this?

An alternating BBB could, in an appropriate clinical setting, be an indicator of myocardial reperfusion, thus changing the management and urgency of an ACS patient. Bundle-branch blocks are a perplexing entity that often blurs the AMI diagnosis, but there are ways to recognize myocardial ischemia despite the presence of a BBB. In patients with LBBB the diagnosis can be made with the original or modified Sgarbossa criteria. In RBBB however, relying on ST elevations could lead to a significant under diagnosis of AMI.

Conflict of interest

None.

Funding body

None.

Ethical statement

Authors state that the research was conducted according to ethical standards.

Informed consent

Patient's informed consent was obtained.

References

1. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–e140.
3. Chang AM, Shofer FS, Tabas JA, et al. Lack of association between left bundle-branch block and acute myocardial infarction in symptomatic ED patients. *Am J Emerg Med* 2009;27:916–921.
4. Jain S, Ting HT, Bell M, et al. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107:1111–1116.
5. Mehta N, Huang HD, Bandeali S, et al. Prevalence of acute myocardial infarction in patients with presumably new left bundle-branch block. *J Electrocardiol* 2012;45:361–367.

6. Widimsky P, Rohac F, Stasek J, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012;33:86–95.
7. Mitrega K, Lenarczyk R, Pruszkowska P, et al. Alternating left and right bundle branch block. *Kardiologia Polska* 2014;10:987.
8. Ho RT, Stopper M, Koka AR. Alternating bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:223–226.
9. Madias JE. Serial ECG recordings via marked chest wall landmarks: an essential requirement for the diagnosis of myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *J Electrocardiol* 2002;35:299–302.
10. Frink RJ, James TN. Normal blood supply to the human His bundle and proximal bundle branches. *Circulation* 1973;47:8–18.
11. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996;334:481–487.
12. Tabas JA, Rodriguez RM, Seligman HK, Goldschlager NF. Electrocardiographic criteria for detecting acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2008;52:329–336.
13. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, et al. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012;60:766–776.
14. Meyers HP, Limkakeng AT, Jaffa EJ, et al. Validation of the modified Sgarbossa criteria for acute coronary occlusion in the setting of left bundle branch block: a retrospective case-control study. *Am Heart J* 2015;170:1255–1264.

Scimitar syndrom – kasuistika

(Scimitar syndrome – a case report)

Juraj Bujdák^a, Jiří Vondrák^a, Jan Matějka^a, Pavel Král^b, Bořivoj Korbel^b

^a Kardiologické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s., Pardubice

^b Radiodiagnostické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s., Pardubice

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 26. 11. 2017

Přiját: 3. 1. 2018

Dostupný online: 15. 2. 2018

Klíčová slova:

Plicní žíla

Rentgen hrudníku

Scimitar

Keywords:

Chest radiograph

Pulmonary vein

Scimitar

SOUHRN

Autoři uvádějí případ vzácné vrozené kardiopulmonální anomálie. V diskusi jsou zvažována možná přidružená onemocnění, klinické projevy i možnosti diagnostiky. Kasuistika je dokumentována nálezy z rentgenu hrudníku, 2D i 3D výpočetní tomografie.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

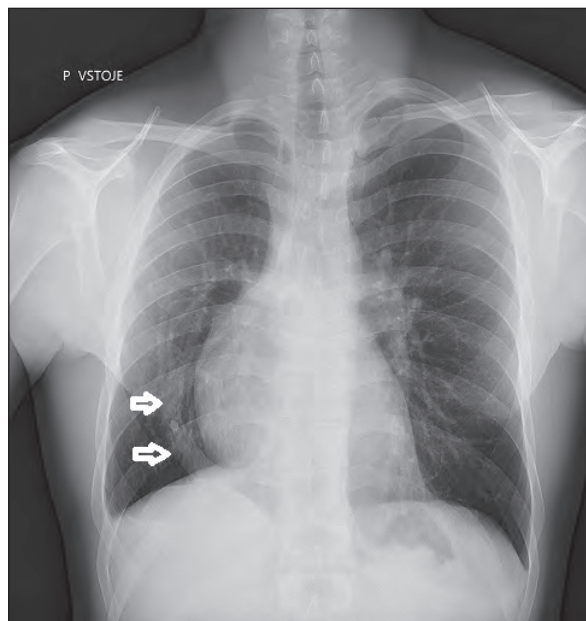
The authors present a case of a rare congenital cardiopulmonary anomaly. In the discussion section, possible associated disorders, clinical syndromes and diagnostic possibilities are considered. The case report is supported by the chest radiograph and the 2D and 3D computer tomography scans.

Úvod

Scimitar syndrom je vzácné sdružení vrozených kardiopulmonálních anomálií. Vyznačuje se anomálním plicním žilním návratem, kdy pravá plicní žíla neodvádí krev do levé síně, ale do dolní duté žíly. Často je spojován s hypoplazií pravé plicce, pravé plicní tepny a dextropozicí srdce. Syndrom je pojmenován podle anomální žíly na rentgenovém snímku hrudníku, která se podobá tureckému meči.¹

Popis případu

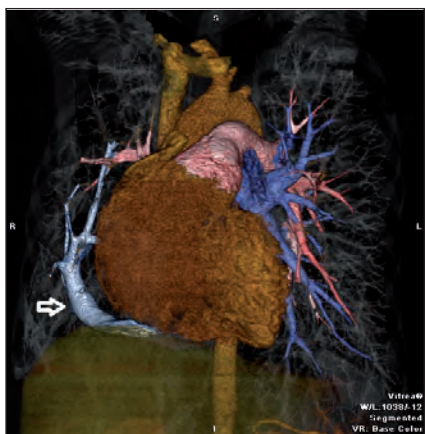
Sedmadvacetiletý pacient, který byl od mládí sledován pro asthma bronchiale, byl vyšetřen na kardiologickém oddělení pro progredující dušnost. Základní laboratorní vyšetření bylo bez pozoruhodností. Byl proveden rentgen hrudníku, kde byl popsán vpravo zmenšený objem hemithoraxu a dále ve středním a dolním plicním poli navíc anomálně probíhající plicní žíly paralelně se srdečním stínem, které kaudálně ústí nejspíše do dolní duté žíly (obr. 1). Rentgenový nález byl hodnocen jako scimitar



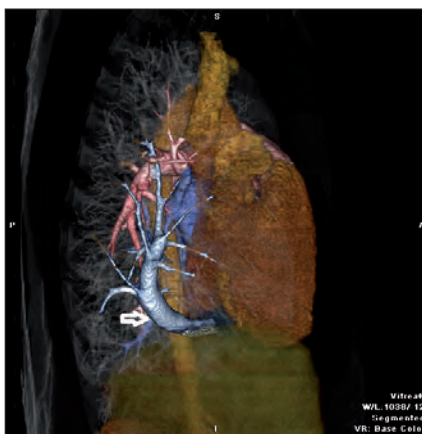
Obr. 1 – Scimitar žíla, viz šipky

Adresa pro korespondenci: MUDr. Juraj Bujdák, Kardiologické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s., Kyjevská 44, 532 03 Pardubice, e-mail: juraj.bujdak87@gmail.com

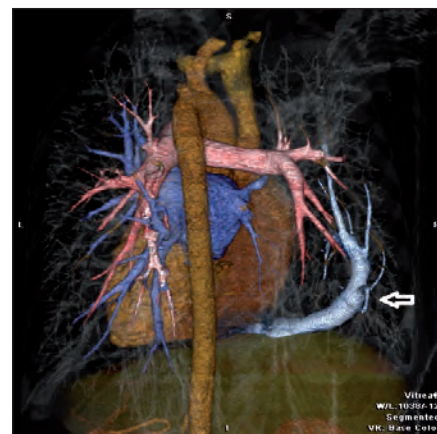
DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.01.002



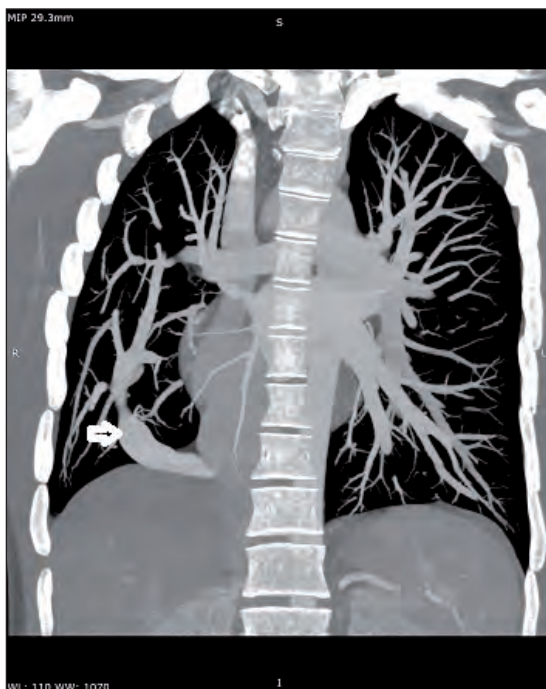
Obr. 2 – 3D CT rekonstrukce, scimitar žíla – A-P projekce



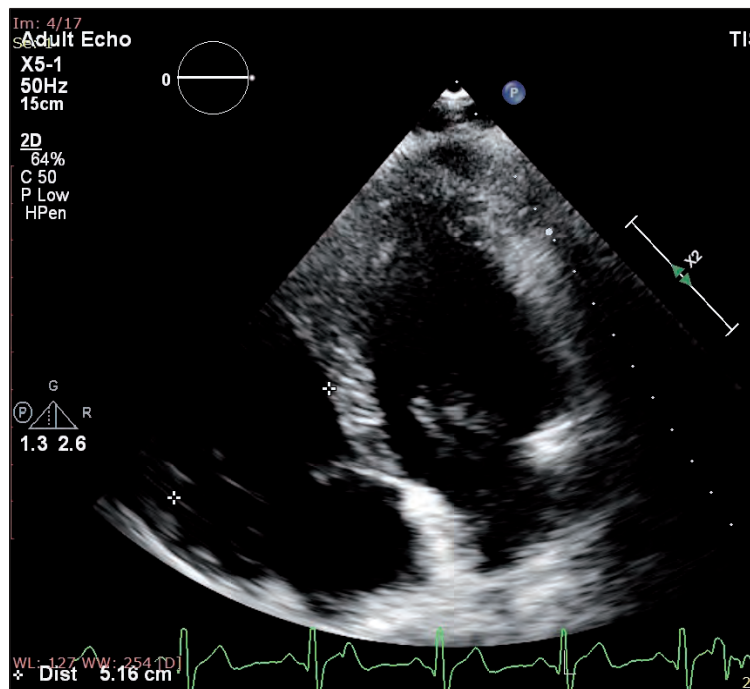
Obr. 3 – 3D CT rekonstrukce, scimitar žíla – boční projekce



Obr. 4 – 3D CT rekonstrukce, scimitar žíla – P-A projekce



Obr. 5 – 2D CT, scimitar žíla



Obr. 6 – Dilatace pravé komory, ultrazvukový nálezn

syndrom. K verifikaci nálezu doplněno CT vyšetření srdce a plicních žil, kde byl prokázán anomální žilní návrat širokou plicní žílou probíhající vpravo parakardiálně, ústící do dolní duté žíly (obr. 2–5), dále hypoplazie pravé plicce, dextropozice srdce, ipsilaterální mediastinální přesun a dilatace pravostranných srdečních oddílů. Vzhledem k dextropozici srdce nebyl nemocný dobře transthorakálně vyšetřitelný, nicméně byla prokázána dilatace pravé síně i pravé komory (obr. 6) a trikuspidální regurgitace. Echokardiograficky nebyly prokázány známky závažnější plicní hypertenze. S nálezem byl nemocný odeslán na kardiologické pracoviště, kde byl doplněn jícnový ultrazvuk a prokázán významný levoprávní zkrat Qp:Qs 1,5:1, dále defekt septa síní a významná trikuspidální regurgitace. Na základě významného zkratu a chlopenní vady byl u nemocného indikován kardiologický výkon – redirekce pravostranné plicní žíly do levé síně a plastika trikuspidální chlopně.

Diskuse

Scimitar syndrom poprvé popsal Chassinat v roce 1836.² V literatuře je popsána incidence 1–5/100 000 narozených dětí.³ I když je často diagnostikován v dětství, pacient může zůstat asymptomatický až do dospělosti.

Tento syndrom se vyznačuje anomálním plicním žilním návratem. Dále je spojen se změnami v cévním zásobení plic, s hypoplazií pravé plicce, bronchu i plicní tepny. Nejčastějším nálezem na srdci je dextropozice s přesunem mediastina, absence perikardu a další malformace, jako je defekt septa síní (60–70 %) nebo defekt komorového septa, koarktace aorty a Fallotova tetralogie (25 %).⁴ Pokud se syndrom zachytí v novorozeneckém období, je nejčastějším příznakem kardiopulmonální selhání z důvodu plicní hypertenze. Prognóza závisí na závažnosti přidružených anomálií, na léčbě plicní hypertenze a klinickém stavu dítěte.⁵ U dospělých jsou symptomy

většinou mírnější. Tito pacienti mohou mít opakované infekce dýchacích cest a respirační selhání, v závislosti na stupni plicní hypoplazie. Dále se také může vyskytovat hemoptýza.^{6,7}

K diagnostice onemocnění využíváme vícero modalit. Prostý rentgen hrudníku může odhalit tzv. scimitar sign (znamení šavle). Pomocí echokardiografie hodnotíme strukturální i funkční změny, závažnost plicní hypertenze. Trojrozměrná výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance jsou zásadní pro zobrazení anomální plicní žíly a objasnění další patologie v plicích nebo na srdci.⁸

Léčba závisí na věku a symptomatologii. U novorozenců začínáme s léčbou plicní hypertenze. Chirurgické řešení se doporučuje u pacientů s přetrvávajícím srdečním selháním, rekurentními infekcemi dýchacích cest nebo refrakterní plicní hypertenzí.³

Závěr

Scimitar syndrom je velmi vzácné onemocnění. Již prostý snímek hrudníku nám může pomoci diagnózu odhalit, proto je pečlivé hodnocení rentgenových snímků velmi důležité. Po přidružených vadách pátráme pomocí echokardiografie a dalších pokročilých zobrazovacích metod. Přístup k pacientům by měl být multidisciplinární.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Autoři prohlašují, že pacient, který se zúčastnil studie, poskytl informovaný souhlas.

Literatura

1. Neill CA, Ferenca C, Sabiston DC. The familial occurrence of hypoplastic right lung with systemic arterial supply and venous return, "scimitar syndrome". Bull Johns Hopkins Hosp 1960;107:1–21.
2. Sehgal A, Loughran-Fowlds A. Scimitar syndrome. Indian J Pediatr 2005;72:249–251.
3. Wang CC, Wu ET, Chen SJ, et al. Scimitar syndrome: incidence, treatment, and prognosis. Eur J Pediatr 2008;167:155–160.
4. Luna-Durán AM, González-Serrano G, Echeverry P. Implicaciones anestésicas del Síndrome de Cimitarra para cirugía no cardíaca. Rev Colomb Anestesiol 2015;43:245–249.
5. Demir E, Aşkin M, Midyat L, et al. Scimitar syndrome associated with partial anomalous pulmonary venous draining into superior vena cava. Eur J Pediatr 2010;169:1263–1265.
6. Vida VL, Padalino MA, Boccuzzo G, et al. Scimitar syndrome: a European Congenital Heart Surgeons Association (ECHSA) multicentric study. Circulation 2010;122:1159–1166.
7. Gudjonsson U, Brown JW. Scimitar syndrome. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2006;56–62.
8. Karthekeyan RB, Yachendra, Kumar SM, et al. Pneumonectomy in scimitar syndrome – is it correct? Ind J Thorac Cardiovasc Surg 2008;24:176–179.

B | R | N | O



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



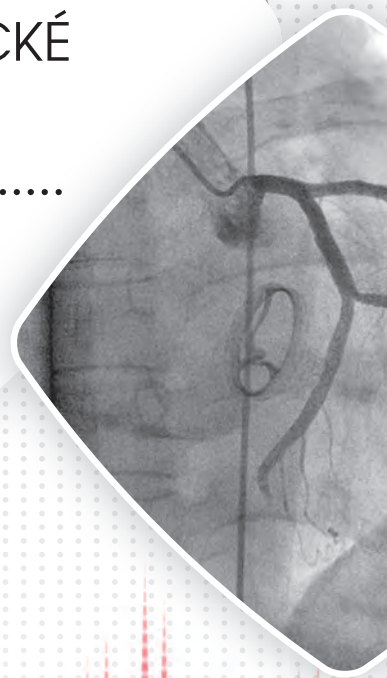
XXVII.

VÝROČNÍ SJEZD

ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

.....

Veletrhy Brno
12.–15. května 2019



Těšíme se na vás!

Registrace a podrobné informace na www.cksonline.cz

Infarkt levé síně vedoucí k její ruptuře

(Infarction of the left atrium resulting in its rupture)

Ondřej Kučerka^a, Pavel Sedloň^a, Eva Traboulsi^b, Martin Malý^c

^a Jednotka intenzivní péče, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

^b Oddělení patologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

^c Kardiologické oddělení, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 12. 1. 2018

Přiját: 28. 2. 2018

Dostupný online: 17. 3. 2018

Klíčová slova:

Elektrokardiogram

Infarkt srdeční síně

Ruptura srdeční síně

Segment PR

Vlna P

Keywords:

Atrial infarction

Atrial rupture

Electrocardiogram

PR displacement

P wave

SOUHRN

Infarkt myokardu srdeční síně je jednotkou známou již několik desetiletí, přesto je v klinické praxi často přehlížen. Izolovaný infarkt srdeční síně je vzácný, obvykle se vyskytuje současně s infarktem komorového myokardu. Mezi hlavní komplikace infarktu síňového myokardu řadíme poruchy srdečního rytmu, tromboembolizaci a rupturu srdeční síně. Představujeme kasuistiku 84letého muže se subakutním infarktem myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI) inferolaterálně a současným infarktem myokardu levé síně komplikovaným rupturou levé síně.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Although atrial myocardial infarction is an entity that has been reported for decades, it is frequently neglected in clinical practice. Isolated infarction of an atrium is rare, usually occurring concomitantly with ventricular myocardial infarction. The major complications of atrial infarction are cardiac arrhythmias, thromboembolization and atrial rupture. We report an 84-year-old male patient with left atrial rupture following subacute inferolateral STEMI and left atrial infarction.

Úvod

Poprvé byl infarkt myokardu srdeční síně popsán Clercem v roce 1925.¹ Jedná se o jednotku často přehlíženou, která může mít důležité klinické dopady. Izolovaný infarkt srdeční síně je vzácný, obvykle vzniká současně s infarktem komorového myokardu.² Šíře síňového myokardu je 2–3 mm, proto se v případě infarktu srdeční síně jedná téměř vždy o postižení transmuranální.³

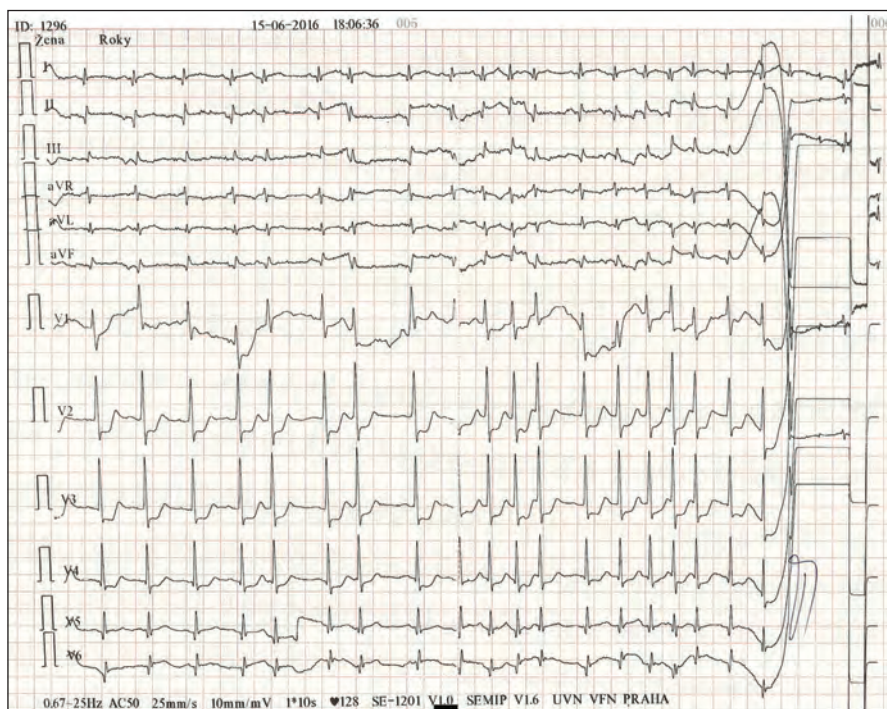
Popis případu

Čtyřiaosmdesátiletý pacient byl přijatý pro subakutní infarkt myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI) inferolaterálně. Pro trvající bolesti na hrudi provedená selektivní

koronarografie (SKG) prokázala pokročilé onemocnění tří tepen, kdy culprit lézí byl krátce za odstupem obliterovaný ramus circumflexus (obr. 1). Pokus o rekanalizaci se nezdařil, přes uzávěr se nepodařilo proniknout. Bedside echokardiografie prokázala středně velký cirkulární perikardiální výpotek, již částečně organizovaný, s maximem za pravou komorou, kde dosahoval šíře 15 mm (obr. 2). Vzápětí u pacienta došlo k rozvoji závažné bradykardie se širokým komplexem QRS vedoucím ke zhroucení oběhu. Byla zahájena kardiopulmonální resuscitace (KPR), za ultrazvukové kontroly byl zaveden perikardiální drén, kterým se podařilo odsát cca 150 ml silně hemoragické tekutiny a krevních koagul, poté krevní koagula perikardiální drén zcela obturovala a drén se stal nefunkčním. Po 40 minutách KPR byl konstatován exitus letalis. Pitva potvrdila akutní infarkt myokardu laterální stěny levé komory srdeční a laterální stěny levé síně s její rupturou při uzávěru

Adresa pro korespondenci: MUDr. Ondřej Kučerka, Jednotka intenzivní péče, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6, e-mail: ondrej.kucerka@uvn.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.02.009



Obr. 1 – Vstupní EKG



Obr. 2 – Echokardiografie, koagula v perikardu

ramus circumflexus levé věnčité tepny (obr. 3–5). Příčinou úmrtí byla srdeční tamponáda vzniklá jako důsledek ruptury laterální stěny levé síně.

Diskuse

Infarkt myokardu srdeční síně vzniká nejčastěji následkem aterosklerotického poškození srdečních tepen.³ Srdeční síně jsou zásobeny krví cestou rami atriales z pravé koronární tepny a z ramus circumflexus. Sinoatriální uzel je zásobován krví cestou ramus nodi sinoatrialis pocházející v 50–60 % z pravé koronární tepny a ve 40–50 % z proximální části ramus circumflexus levé koronární tepny.⁴ Ramus nodi atrioventricularis zásobuje krví atrioventrikulární uzel a část levé síně, u přibližně 90 % jedinců

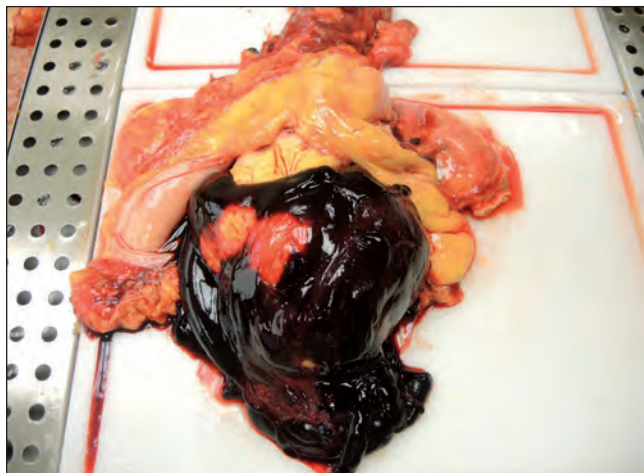
pochází z pravé koronární tepny, ve zbylých přibližně 10 % pochází z ramus circumflexus.⁵

Zatímco v případě srdečních komor je infarktem postižena převážně levá komora, v případě srdečních síní je tomu naopak, častěji je postižena pravá síň. V rámci srdeční síně je infarkt běžněji nálezán v oušku než v oblasti laterální či zadní stěny síně.⁶ V případě použití elevace či deprese segmentu PR jako kritéria infarktu síně jej nalézáme až u 10 % pacientů s akutním infarktem myokardu.⁷ Izolovaný infarkt srdeční síně byl v autoptických studiích pozorován u 3,5 % pacientů s akutním infarktem myokardu.²

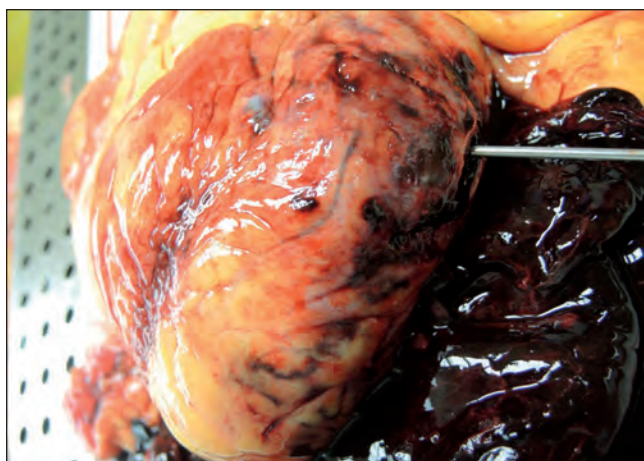
Diagnostika infarktu srdeční síně zůstává problematická. Všeobecně uznávaná EKG kritéria infarktu srdečních síní zatím neexistují. Nejznámější EKG kritéria publikovali Liu a spol. (tabulka 1). Kromě těchto kritérií Liu doporučuje pomýšlet na infarkt srdeční síně u všech pacientů s jakoukoliv supraventrikulární dysrytmií.⁸ Dle 30leté autoptické studie Burche byla každá milimetrová deprese segmentu PR asociována s infarktem srdeční síně.⁹

Transthorakální echokardiografie není v diagnostice infarktu srdeční síně příliš přínosná, jelikož neumožňuje dobře zobrazit pohyby stěn srdečních síní. V diagnostice infarktu pravé srdeční síně může podle některých autorů dopomoci jícnová echokardiografie, která prokáže akinezi volné stěny pravé síně, dilataci pravé síně se spontánním echokontastem a absenci síňového příspěvku v plnění pravé komory jakožto vymizení vlny A na trikuspidální chlopni v přítomnosti normální vlny A na mitrální chlopni (vše posuzováno u pacientů se sinusovým rytmem).^{3,10,11}

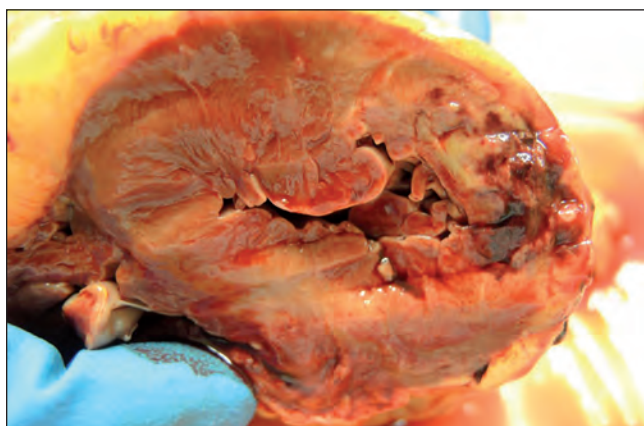
Infarkt srdeční síně s sebou nese celou řadu komplikací, jedná se o poruchy srdečního rytmu (fibrilace síní, flutter síní, síňové extrasystoly, sinus arrest, sinusová bradykardie, „wandering atrial pacemaker“, atrioventrikulární [AV] blokády), selhání pravé nebo levé komory jako pumpy, rupturu stěny srdeční síně či trombembolizaci.^{3,12}



Obr. 3 – Srdce po rozstřížení perikardiálního vaku



Obr. 4 – Ruptura boční stěny levé síně



Obr. 5 – Infarktové ložisko boční stěny levé komory

Závěr

Infarkt myokardu srdeční síně je jednotkou známou již několik desetiletí, přesto je v klinické praxi často opomíjen. Všeobecně uznávaná diagnostická kritéria infarktu srdeční síně neexistují. U pacientů s infarktem komorového myokardu, u kterých nalézáme na EKG změny morfologie vlny P, elevace nebo deprese segmentu PR nebo supraventrikulární

Tabulka 1 – EKG kritéria infarktu myokardu srdeční síně dle autorů Liu a spol.⁸

Hlavní kritéria

- Elevace segmentu PR více než 0,5 mm ve svodech V_3 a V_6 a reciproké deprese segmentu PR ve svodech V_1 , V_2
- Elevace segmentu PR více než 0,5 mm ve svodu I s reciprokými depresemi ve svodech II, III
- Deprese segmentu PR více než 1,5 mm v prekordiálních svodech a deprese segmentu PR 1–2 mm ve svodech I, II, III, asociovaná s jakoukoliv síniovou arytmií

Vedlejší kritéria

- Morfologické změny vlny P (nepravidelnost vlny P či její zářez ve tvaru písmena „M“ či „W“)

tachykardii, bychom měli pomýšlet na možnost současného poškození srdeční síně a z toho vyplývající rizika komplikací.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Kasuistika byla zpracována podle etických standardů.

Informovaný souhlas

Rodina pacienta souhlasila se zveřejněním této kasuistiky.

Literatura

1. Clerc A, Levy R. Infarctus auriculaire: tachyarrhythmia terminale. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1925;41:1603–1607.
2. Ventura T, Colantonio D, Leocata P, et al. Isolated atrial myocardial infarction: pathological and clinical features in 10 cases. Cardiologia 1991;36:345–350.
3. Lu MLR, De Venecia T, Patnaik S, Figueredo VM. Atrial myocardial infarction: A tale of the forgotten chamber. Int J Cardiol 2016;202:904–909.
4. Nerantzis CE, Toutouzas P, Avgoustakis D. The importance of the sinus node artery in the blood supply of the atrial myocardium. An anatomical study of 360 cases. Acta Cardiol 1983;38:35–47.
5. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Kim DH, et al. Compromised atrial coronary anatomy is associated with atrial arrhythmias and atrioventricular block complicating acute myocardial infarction. J Electrocardiol 2005;38:271–278.
6. Gardin JM, Singer DH. Atrial infarction: importance, diagnosis and localization. Arch Intern Med 1981;141:1345–1348.
7. Nielsen FE, Andersen HH, Gram-Hansen P, et al. The relationship between ECG signs of atrial infarction and the development of supraventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1992;123:69–72.
8. Liu CK, Greenspan G, Piccirillo RT. Atrial infarction of the heart. Circulation 1961;23:331–338.
9. Burch GE. Of the P-R segment depression and atrial infarction. Am Heart J 1976;91:129–130.
10. Vargas-Barrón J, Espinola-Zavaleta N, Romero-Cárdenas A, et al. Clinical-Echocardiographic Correlation of Myocardial Infarction with Extension to Right Chambers. Echocardiography 1998;15:171–180.
11. Sasaki T, Matsuzaki M, Anno Y, et al. [Diagnosis of right atrial infarction by esophageal echocardiography]. J Cardiogr 1982;12:595–604.
12. Neven K, Crijns H, Gorgels A. Atrial infarction: a neglected electrocardiographic sign with important clinical implications. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:306–308.

Cardiology Rehabilitation wards: Isolation of *Staphylococcus capitis*. A risk of infection to be kept under control

Pasqualina Laganà^a, Santi Delia^a, Maria Anna Coniglio^b

^a Department of Biomedical and Dental Sciences and Morphofunctional Imaging, University of Messina, Italy

^b Department of Medical, Surgical Sciences and Advanced Technologies "G.F. Ingrassia", University of Catania, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 2. 7. 2017

Received in revised form: 12. 2. 2018

Accepted: 15. 2. 2018

Available online: 13. 3. 2018

Klíčová slova:

Endokarditida

Mitrální paravalvulární leak

Perforace posteriorní mitrální

chlopně

Staphylococcus capitis

Keywords:

Endocarditis

Mitral paravalvular leak

Perforation of posterior mitral flap

Staphylococcus capitis

SOUHRN

Oddělení kardiiovaskulární rehabilitace se specializují na rehabilitaci nemocných po kardiokirurgickém výkonu nebo po akutním infarktu myokardu. Nemocniční infekce jsou velmi častou a závažnou komplikací prováděné léčby. V posledních dvou desetiletích se nicméně ukázalo, že hlavní příčinou případů infekce a sepse na jednotkách kardiologické péče jsou koaguláza-negativní stafylokoky (CoNS), mezi nimiž významné místo zaujímá bakterie *Staphylococcus capitis*. Popisujeme naše zkušenosti z izoláty *S. capitis* od pacienta, který byl hospitalizován s kardiiovaskulárním onemocněním a s bérčovými vředy.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Cardiology Rehabilitation wards specialize in the rehabilitation of patients who are suffering from cardiac surgery or an acute heart attack. Hospital infections are the most frequent and severe complication of health-care. Nevertheless, during the last two decades, coagulase-negative staphylococci (CoNS) have been indicated as the primary cause of infections and septicemia in cardiology care units. Among the CoNS, the role played by *Staphylococcus capitis* in the field of infectious processes has been considered. We present our experience of *S. capitis* isolations from a patient admitted with cardiovascular disease with lower limb diabetic ulcers.

Introduction

Cardiology Rehabilitation wards specialize in the rehabilitation of patients who are suffering from cardiac surgery or an acute heart attack (such as myocardial infarction). Along with pharmacological treatment, however, always necessary, the rehabilitative aim is to give the patient a life-threatening affective, working, social, as normal condition as possible, compatible with his or her impairment. By combining prescription of physical activity with the modification of the risk profile of patients, this type of rehabilitation is ultimately intended to promote clinical stability, reduce the risk of subsequent cardiovascular events and cardiopathic disabilities.¹ Often in these wards there are hospitalized elderly patients who, in addition to having cardiological rehabilitation problems, they are also suffering from concomitant diseases, such as diabetes, venous insufficiency, vascular diseases, circulation disorders

and they may have ulcerations related to these pathologies. Particular attention should be paid to these potentially infected ulcers to contain the spread of nosocomial infections in these high-risk units. Hospital infections are the most frequent and severe complication of health-care. From an etiological point of view there are significant changes in the infections that could result in endocarditis: in addition to classic pathogens often exigent Gram-negative bacteria and fungi were isolated.² Moreover, there are studies reporting cases of endocarditis caused by *Acinetobacter baumannii*, *Salmonella enterica*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Brucella*, *Aspergillus*, as the responsible of endocarditis.³⁻⁸ Nevertheless, during the last two decades, coagulase-negative staphylococci (CoNS) have indicated as the primary cause of infections and septicemia in cardiology care units. Among the CoNS, the role played by *Staphylococcus capitis* in the field of infectious processes has been considered. As reported in

Address: Prof. Pasqualina Laganà, PhD, Department of Biomedical and Dental Sciences and Morphofunctional Imaging, AOU "Policlinico G. Martino"

Via Consolare Valeria n.1, 98125 Messina, Italy, e-mail: linalag@libero.it

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.02.005

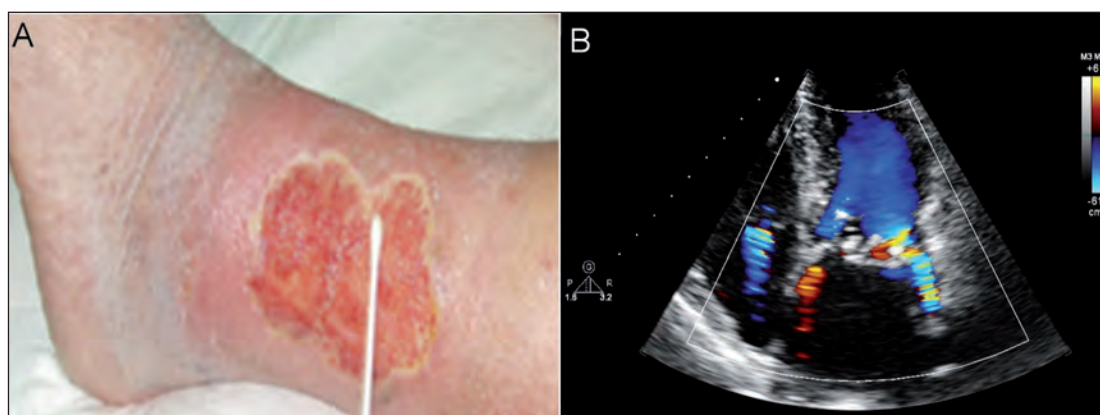


Fig. 1 – (A) Sampling performed with sterile swab on a diabetic ulcer. (B) Transthoracic echocardiography, section apical 4-chamber, showing perforation of the posterior flap and mitral paravalvular leak.

many articles in the scientific literature we would like to emphasize as *S. capitis* may be potentially related to endocarditis when it is found in the hospital and, in particular, in Cardiology, Cardio-surgery and correlated wards, as Cardiology Rehabilitation.^{9–11} The pathogenicity of the *S. capitis* strains isolated from patient was measured by evaluating antibiotic resistance factors (Table 1), ability to produce biofilms and survival on materials of various nature (data not showed).

Case presentation

We present our experience of one case of lethal endocarditis. The patient was a female of 72 years who underwent to cardiac surgery for severity stenosis. The patient's medical history revealed systemic arterial hyper-

tension, rheumatic disease in infancy, psoriasis, diabetes and episodes of atrial fibrillation in treatment with oral anticoagulant therapy.^{12–16} There were diabetic ulcers in the lower limbs, apparently not infected (Fig. 1A). She was subjected to a substitution of the mitral valve with a biologic prosthesis. The entire procedure was long but successful. After a week she was assigned to Cardiology Rehabilitation ward and after a few days, for persistent low-grade fever, a broad-spectrum antibiotic treatment is performed. After another 2 days the fever becomes high and persistent. The following night the pulmonary dyspnea evolves with pulmonary edema. The patient is treated with high dose nitroderivatives and diuretics. They quickly developed acute respiratory failure with clinical picture of septic shock and were transferred to the intensive care unit. The echocardiographic evaluation showed an involvement of the mitral valve with perforation of the

Table 1 – Results of antimicrobial susceptibility testing for *Staphylococcus capitis* (Kirby Bauer Method).

Sensitive (S)	Intermediately resistant (I)	Resistant (R)	
Amikacin (AK, 30 µg)	Cefalexin (CL, 30 µg)	Amoxicillin (AML, 10 µg)	Fosfomycin (FOS, 50 µg)
Doxycycline (DXT, 30 µg)	Erythromycin (E, 15 µg)	Ampicillin (AMP, 10 µg)	Imipenem (IMI, 10 µg)
Minocycline (MH, 30 µg)		Amoxicillin + clavulanic acid (AUG, 20 µg + 10 µg)	Levofloxacin (LEV, 5 µg)
Vancomycin (VAN, 5 µg)		Carbenicillin (CAR, 100 µg)	Josamycin (JOS, 30 µg)
		Cefalotin (KF, 30 µg)	Methicillin (MET, 5 µg)
		Cefazolin (KZ, 30 µg)	Mezlocillin (MEZ, 75 µg)
		Cefotaxime (CTX, 30 µg)	Nitrofurantoin (F, 300 µg)
		Ceftriaxone (CRO, 30 µg)	Norfloxacin (NOR, 10 µg)
		Cefuroxime (CXM, 30 µg)	Ofloxacin (OFX, 5 µg)
		Cinoxacin (CIN, 100 µg)	Oxacillin (OX, 5 µg)
		Ciprofloxacin (CIP, 5 µg)	Penicillin (P, 10 UI)
		Clindamycin (CD, 10 µg)	Piperacillin (PRL, 100 µg)
		Chloramphenicol (C, 30 µg)	Rifampicin (RD, 30 µg)
		Enoxacin (ENX, 10 µg)	Tetracycline (TE, 30 µg)

The diameter of the zone of inhibition around each disk was measured with a precision caliper (Mitutoyo, Andover, UK). The strain tested was classified as Resistant (R), Intermediately resistant (I) or Sensitive (S) according to the breakpoints established by Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006).

posterior flap and mitral paravalvular leak (Fig. 1B). The patient is carried to cardiac surgery for an operation but died in post-surgery for a septicemia. The time of onset of symptoms correlates with the incubation period, also, the culture positive blood for *S. capitis*, confirms the diagnosis of septicemia. The final diagnosis was sudden cardiac death from infective endocarditis sustained by *S. capitis*. The relevance of this case is focused on the fact that IE sustained by the *S. capitis* is not a frequent but always a possible cause of sudden death in patients undergoing cardiac surgery, especially for prosthesis implantation. Attention should be paid to the asepsis procedures of the operating room and of equipment.

Discussion

Hospital germs compared to those circulating in the community show a surely greater resistance to the molecules that we could use to fight them.

Most infections are caused by germs isolated from the environment (water, surfaces, air conditioning systems). As known, for example, *Legionella* is able to survive for long periods in water and even to replicate in the presence of chlorine, if it manages to create suitable conditions (biofilm, parasitism of amoebas and protozoic cysts, etc.). In this case, a shower or, though less likely, simple hand washing could expose a debilitated subject to contact with the germ and then get sick. 17–20 The surfaces of a hospital environment are a potential source of contamination, considering that the germs can adhere to it; the adhesion is conditioned by the type of material that constitutes the surface and degree of detergency. Often they are the same hands as health workers who can unknowingly become a vehicle of infection [21]. The importance of this alert highlight that infections sustained by environmental germs is frequent and a possible cause of sudden death in cardiopathic patients. Moreover, an efficient monitoring of surfaces, combined with air and water sampling is beneficial for preventing infections. Attention should be given in increasing environmental surveillance in higher risk areas, otherwise you could apply to new methods of estimation of the spread of germs, such as Geostatistics [22]. For these reasons, we hope that our message serves to give greater attention to the problem and increases the environmental surveillance.

Conflict of interest

None

Funding body

None.

Ethical statement

Authors state that the research was conducted according to ethical standard.

Informed consent

Informed consent was obtained from the patient.

References

1. Staněk V, Gebauerová M, Pitha J, et al. The risk profile of patients with acute coronary syndrome treated at IKEM between 2006 and 2013. *Cor Vasa* 2017;59:e119–e127.
2. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:879–885.
3. Laganà P, Melcarne L, Delia S. *Acinetobacter baumannii* and endocarditis, rare complication but important clinical relevance. *Int J Cardiol* 2015;187:678–679.
4. Laganà P, Delia S, Dattilo G, et al. A case of Infective Endocarditis due to *S. enterica* phagetype 35. First report. *Clin Ter* 2017;6:e397–e400.
5. Laganà P, Delia S, Avventuroso E, et al. Risk assessment of legionellosis in cardiology units. *J Prev Med Hyg* 2017;58:E173–E176.
6. Guyot S, Goy JJ, Gersbach P, et al. *L. pneumophila* aortitis in a heart transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2007;9:58–59.
7. Alici H, Ercan S, Davutoglu V. *Brucella* infective endocarditis. *Cor Vasa* 2014;56:e433–e435.
8. Godava J, Krejčí J, Hude P, et al. Invasive aspergillosis following the heart transplantation – A case report. *Cor Vasa* 2016;58:e509–e512.
9. Lina B, Celard M, Vandenesch F, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus capitis*. *Clin Infect Dis* 1992;15:173–174.
10. Takano T, Ohtsu Y, Terasaki T, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by *Staphylococcus capitis*: report of 4 cases. *J Cardiothorac Surg* 2011;6:131.
11. Terada Y, Mitsui T, Enomoto Y. Prosthetic valve endocarditis caused by *Staphylococcus capitis*. *Ann Thorac Surg* 1996;62:324.
12. Imbalzano E, Casale M, D'Angelo M, et al. Cardiovascular risk and psoriasis: a role in clinical cardiology? *Angiology* 2015;66:101–103.
13. Dattilo G, Imbalzano G, Casale M, et al. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Correlation Between Psoriasis and Cardiovascular Functional Indices. *Angiology* 2018;69:31–37.
14. Dattilo G, Imbalzano E, Lamari A, et al. Ischemic heart disease and early diagnosis. Study on the predictive value of 2D strain. *Int J Cardiol* 2016;215:150–156.
15. Imbalzano E, Di Bella G, Lamari A, et al. Right ventricular myocardial deformation in young healthy subjects: A comparison study between 2D Strain and traditional parameters. *J Exp Clin Cardiol* 2014;20:2729–2743.
16. Dattilo G, Falanga G, Casale M, et al. Oral Anticoagulants: Old and New Therapy In: Berhardt LV, et al., editors. *Advances in Medicine and Biology*. New York: Nova Science Publishers, 2015:13–71.
17. Laganà P, Caruso G, Piccione D, et al. *Legionella* spp., amoebae and not-fermenting Gram negative bacteria in an Italian university hospital water system. *Ann Agric Environ Med* 2014;21:489–493.
18. Montagna MT, De Giglio O, Napoli C, et al. *Legionella* spp. contamination in indoor air: preliminary results of an Italian multicenter study. *Epidemiol Prev* 2014;38(Suppl 2):62–65.
19. Montagna MT, Cristina ML, De Giglio O, et al. Serological and molecular identification of *Legionella* spp. in water and surrounding air samples in Italian healthcare facilities. *Environ Res* 2016;146:47–50.
20. Montagna MT, De Giglio O, Cristina ML, et al. Evaluation of *Legionella* air contamination in healthcare facilities by different sampling methods: an Italian multi center study. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(7). pii: E670. doi: 10.3390/ijerph14070670.
21. Stilo A, Troiano G, Melcarne L, et al. Hand washing in operating room: a procedural comparison. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* 2016;13:e11734-1–e11734-7.
22. Laganà P, Moscato U, Poscia A, et al. The Geostatistics, tool applied to the distribution of *Legionella pneumophila* in a hospital water system. *Ann Agric Environ Med* 2015;22:655–660.

Acute coronary syndrome and coronary microfistulae left ventricular.

A rare event, but possible

Francesco Messina^a, Sergio Crosca^b

^a Diagnostic Radiology Unit, Hospital of Locri, Reggio Calabria, Italy

^b Internal Medicine Unit, Hospital of Lipari, ASP 5 Messina, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 1. 7. 2017

Received in revised form: 3. 2. 2018

Accepted: 5. 2. 2018

Available online: 12. 3. 2018

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

Apikální hypertrofická

kardiomyopatie

Píštěle z koronární tepny do levé komory

Keywords:

Acute coronary syndrome

Apical hypertrophic

cardiomyopathy

Coronary artery-left ventricular fistulae

SOUHRN

Koronární píštěle představují vzácnou anatomickou anomálii; incidence těchto píštělí ústících do levé komory srdeční je nízká. Hypertrofie hrotu levé komory je poměrně vzácným projevem hypertrofické kardiomyopatie, někdy je spojena s přítomností koronární píštěle. Popisujeme případ koronární mikropíštěle ústící do levé komory a spojené s apikální hypertrofickou kardiomyopatií, která se poprvé projevila jako akutní koronární syndrom v podobě infarktu myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI).

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Coronary fistulae are rare anatomic anomalies and those ones draining in left ventricle have low incidence. Apical hypertrophy of left ventricle is a relatively rare manifestation of hypertrophic cardiomyopathy, sometimes associated with coronary fistulae. We show the case of a coronary microfistulae draining on left ventricle associated with an apical hypertrophic cardiomyopathy which manifested for the first time as an acute coronary syndrome non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Introduction

Coronary fistulae are rare anomalies characterized by a direct connection between an epicardial coronary artery and a cardiac chamber or another cardiac vessel.^{1,2} The most frequent points of drainage are the right cardiac chambers, superior vena cava and pulmonary artery.³⁻⁵ Congenital forms are a prevalence of 0,1–0,2% in patients underwent to coronary angiography and between them those ones draining into the left ventricle are far and away most rare.⁶ Clinical manifestations are related to their origin, dimensions and drainage site. They consist in angina pectoris, heart failure, arrhythmias, syncope, acute myocardial infarction and infective endocarditis.^{6,7} Rarely they dramatically manifest with a rupture.^{8,9} Apical left ventricle hypertrophy is a relatively rare manifestation of hypertrophic cardiomyopathy, with high incidence of coronary fistulae.^{10,11}

Case presentation

We show the case of a female patient of 70 years, who went to the Emergency Department for a constrictive chest pain. In her clinical history there are COPD, psoriasis and episodes of atrial fibrillation in treatment with new oral anticoagulant therapy. A few years prior to presentation she underwent pharmacological echo-stress for atypical chest pain resulted negative for myocardial ischemia.¹²⁻¹⁷ Her arterial pressure was 120/80 mmHg and her saturation 96%. The ECG showed sinus rhythm 64 bpm, left ventricle hypertrophy, ST segment depression in the anterior precordial leads with negative T wave. The transthoracic echocardiogram showed an important apical hypertrophy with preserved ejection fraction. Blood test showed a marked increase of troponin T (9.2 pg/dL). On the second day she underwent coronary angiography, which showed coronary vessels free from significant le-

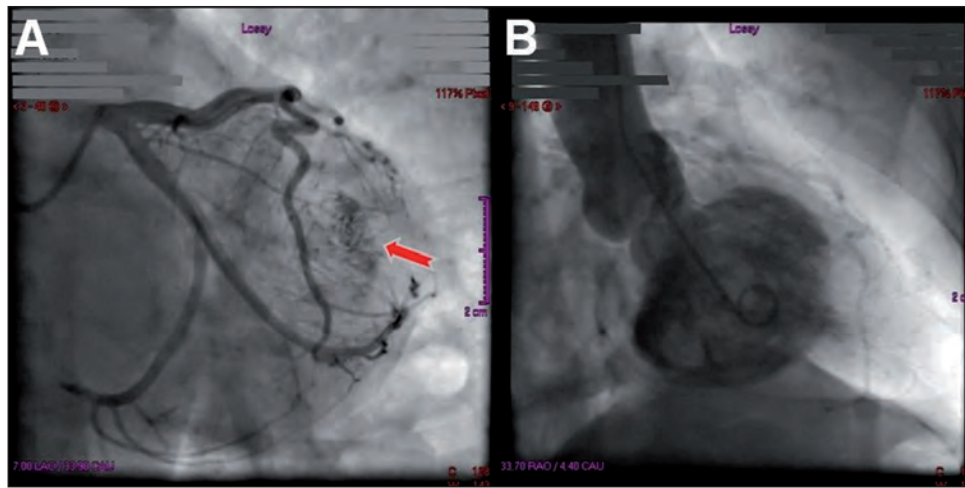


Fig. 1 – (A) Coronary angiography showing passage of contrast agent into the left ventricle during the diastolic phase (arrow), suggesting coronary microfistula. (B) Left ventriculography showing apical hypertrophy.

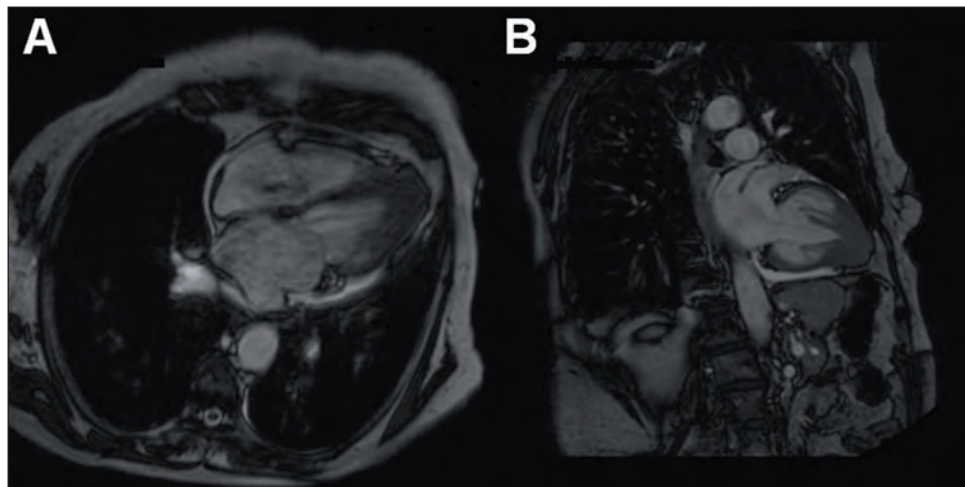


Fig. 2 – Cine (steady state free precession sequence) Cardiac Magnetic Resonance images on horizontal long-axis (A) and vertical long-axis (B) show hypertrophy of distal segments and apex of the left ventricle with small pericardial effusion.

sions with important apical hypertrophy and presence of coronary microfistulae draining in the left ventricle. (Fig. 1). CMR, performer for differential diagnosis with other forms of cardiomyopathies, allowed the diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy (Fig. 2). Because of microfistulae characteristics they couldn't be treated neither by transcatheter occlusion nor surgically.^{18–20} Due to COPD beta blockers were avoided and an anti-ischemic therapy was initiated (clinical onset was NSTEMI) in association with Ivabradine 10 mg/day. The patient remained asymptomatic for other episodes of chest pain.

Discussion

Coronary fistulae are rare anomalies and those ones draining into the left ventricle are only a minor percentage. This condition is probably due to a persistence of the embryonic coronary microcirculation.^{21–23} The consequence is

a volume overload similar to the aortic regurgitation that generates in the old age angina pectoris in the majority of patients. Ischemia was attributed to the coronary steal phenomenon.^{3,6} For what concerns the coexistence of coronary microfistulae and apical hypertrophy several hypothesis were made. Microfistulae could cause left ventricle hypertrophy by a reactive mechanism through ischemia induction due to the coronary steal phenomenon or to volume overload. Another hypothesis is the existence of a common etiological factor as a genetic mutation. Both microfistulae and apical hypertrophic cardiomyopathy can cause angina pectoris and their coexistence can aggravate the clinical manifestation.^{24–26} However, ischemia caused by coronary microfistulae and by apical cardiomyopathy is more often benign. Because of the rarity of this condition the natural course is not well known. To date the best therapy is based on beta blockers. In our case the coexistence of COPD didn't allow such therapy so Ivabradine was administered. Furthermore aspirin, pan-

toprazole and a statin were added because the presentation was a NSTEMI (chest pain duration was major of 20 min and the concomitant presence of symptoms and ECG alterations allowed the diagnosis coherently with current NSTEMI-ACS guidelines). Apical hypertrophic cardiomyopathy can occasionally show typical acute coronary syndromes symptoms and electrocardiographic changes and so it should be considered as a differential diagnosis.²⁷ The patient remained asymptomatic.

Our case strengthens the evidence of an association between coronary microfistulae and apical cardiomyopathy. Furthermore must be emphasized that a type 2 myocardial infarction could be the first manifestation in previously asymptomatic patients. A best knowledge of the etiological and pathophysiological mechanisms will allow a better management.

Conflict of interest

None.

Funding body

None.

Ethical statement

Authors state that the research was conducted according to ethical standard.

Informed consent

Informed consent was obtained from the patient.

References

1. Oncel D, Oncel G. Right coronary artery to left ventricle fistula – effective diagnosis with 64-MDCT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23:287–291.
2. Said SA, el Gamal MI, van der Werf T. Coronary arteriovenous fistulas: collective review and management of six new cases – changing etiology, presentation, and treatment strategy. *Clin Cardiol* 1997;20:748–752.
3. Gillebert C, Van Hoof R, Van de Werf F, et al. Coronary artery fistulas in an adult population. *Eur Heart J* 1986;7:437–443.
4. Pleva L, Jonszta T, Kukla P. Congenital coronary anomalies. *Cor Vasa* 2014;56:e27–e36.
5. Ozcan OU, Gulec S. Coronary artery ectasia. *Cor Vasa* 2013;55:e242–e247.
6. Uçar O, Çiçekçioğlu H, Cetin M, et al. Coronary artery-left ventricular microfistulae associated with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol J* 2011;18:307–309.
7. Montagna MT, Cristina ML, De Giglio O, et al. Serological and molecular identification of *Legionella* spp. isolated from water and surrounding air samples in Italian healthcare facilities. *Environ Res* 2016;146:47–50.
8. Baello P, Sevilla B, Roldán I, et al. Left to right shunt for congenital coronary arterio-venous fistulas. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1659–1662.
9. Levin DC, Fellows KE, Abrams HL. Hemodynamically significant primary anomalies of the coronary arteries. Angiographic aspects. *Circulation* 1978;58:25–34. Review.
10. Gregor P, Curila K. Hypertrophic cardiomyopathy—What is new? *Cor Vasa* 2012;54:e300–e304.
11. Chung T, Yiannikas J, Freedman SB, et al. Unusual features of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;105:879–883.
12. Imbalzano E, Casale M, D'Angelo M, et al. Cardiovascular risk and psoriasis: a role in clinical cardiology? *Angiology* 2015;66:101–103.
13. Dattilo G, Lamari A, Scarano M, et al. Coronary artery disease and psoriasis. *Minerva Cardioangiol* 2014;62:119–121.
14. Dattilo G, Imbalzano G, Casale M, et al. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Correlation Between Psoriasis and Cardiovascular Functional Indices. *Angiology* 2018;69:31–37.
15. Dattilo G, Falanga G, Casale M, et al. Oral Anticoagulants: Old and New Therapy (Book Chapter). *Advances in Medicine and Biology* 2015;83:13–70.
16. Dorobantu M, Vataescu R. Oral anticoagulation during atrial fibrillation ablation: Facts and controversies. *Cor Vasa* 20013;55:e101–e106.
17. Dattilo G, Imbalzano E, Lamari A, et al. Ischemic heart disease and early diagnosis. Study on the predictive value of 2D strain. *Int J Cardiol* 2016;215:150–156.
18. Gundogdu F, Arslan S, Buyukkaya E, et al. Coronary artery fistula in a patient with coronary artery disease: evaluation by coronary angiography and multidetector computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23:299–302.
19. Patanè S, Marte F, Sturiale M et al. Acute myocardial infarction with significant left main coronary artery stenosis, significant 3-vessel coronary artery disease and elevated troponin I at admission. *Int J Cardiol* 2011;153:e1–e2.
20. Gregor P, Linková H. Imaging methods in cardiomyopathies. *Cor Vasa* 20017;59:e157–e162.
21. Hutchins GM, Kessler-Hanna A, Moore GW. Development of the coronary arteries in the embryonic human heart. *Circulation* 1988;77:1250–1257.
22. Imbalzano E, Dattilo G, Scarpelli M, et al. Left coronary artery fistula to right ventricle complicated heart failure in a patient on hemodialysis. *Intern Emerg Med* 2013;8:765–766.
23. Angelini P. Normal and anomalous coronary arteries: definitions and classification. *Am Heart J* 1989;117:418–434.
24. Alyan O, Ozeke O, Golbasi Z. Coronary artery-left ventricular fistulae associated with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:326–329.
25. Delarche N, Colle JP. Multiple left coronary-ventricular microfistula and apical hypertrophy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;86:75–78.
26. Penas Lado M, Pasalodos J, Pérez Alvarez L, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy and coronary arteriovenous fistula. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:131–133.
27. Abdin A, Eitel I, de Waha S, Thiele H. Apical hypertrophic cardiomyopathy presenting as acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:289–291.

Vzácná příčina opakované systémové embolie u ženy středního věku s nediagnostikovanou plicní AV malformací

(Rare cause of recurrent systemic embolism in a middle-aged woman with undiagnosed lung A-V malformation)

Blažej Rácz^{a,b}, Aleš Linhart^a, Jan Bělohlávek^a, Vladimír Mikulenka^c, Robert Šachl^d, Petr Vařejka^a

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

^b Interní oddělení, Nemocnice Slaný, Slaný

^c II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^d Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 4. 1. 2018

Přijat: 5. 2. 2018

Dostupný online: 1. 3. 2018

Klíčová slova:

Ascendentní aorta

AV malformace

ECMO

Kardiiovaskulární chirurgie

Končetinová ischemie

Plicní embolie

Systémová embolizace

Trombus

SOUHRN

Uvádíme případ opakované systémové embolie u dosud zdravé 48leté ženy, kdy postupný klinický vývoj odhalil kombinaci vzácných anatomických a patologických nálezů. Prvním projevem onemocnění u pacientky byla opakující se systémová embolizace do levé paže vyžadující opakovanou chirurgickou embolektomii ve velmi krátkém časovém sledu. Při souběžném pátrání po možném zdroji byla postupně diagnostikována klinicky němá plicní embolie, patentní foramen ovale a taktéž významná cévní arteriovenózní (AV) malformace v levé plicí. V dalším průběhu došlo k nečekanému zvratu v podobě vzniku akutního masivního infarktu myokardu, opět embolizačního původu, zdroj embolizace do levé koronární tepny byl překvapivě objeven v ascendentní aortě. Následující text podrobně popisuje průběh onemocnění této pacientky. Případ poukazuje mimo jiné na to, že i přes maximální a včasné diagnostické a terapeutické možnosti moderní kardiologie a interdisciplinární spolupráce stále existují vzácné a překvapivé případy pacientů s hyperkoagulačními stavy, u kterých příčinu nemoci neumíme zcela spolehlivě vysvětlit a i přes maximální úsilí a terapii může být velmi obtížné odvrátit případné další komplikace takového stavu.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

We report a case of the recurrent systemic embolism in a 48-year-old woman without previous medical history. Gradual clinical development revealed a combination of rare anatomical and pathological findings. The first manifestation of the disease in the patient was repeated systemic embolization in the left arm requiring repeated surgical embolectomy in a very short time sequence. In a parallel search for a possible source, clinically silent pulmonary embolism, patent foramen ovale and significant vascular A-V malformation in the left lung were diagnosed. In the subsequent period, there was an unexpected event of an acute massive myocardial infarction, again of embolization origin. The source of embolization in the left coronary artery was surprisingly discovered in the ascending aorta. The following text details the course of this patient's illness. The case also points out that despite the maximum and well-timed diagnostic and extensive therapeutic options of modern cardiology and interdisciplinary cooperation, there are still rare and surprising cases of patients with hypercoagulable conditions where the cause of morbidity cannot be fully explained. Despite the maximum effort and therapy, it is difficult to avert any further complications of such condition.

Keywords:

Ascending aorta

A-V malformation

Cardiovascular surgery

ECMO

Limb ischemia

Pulmonary embolism

Systemic embolism

Thrombus

Adresa pro korespondenci: MUDr. Blažej Rácz, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: badoman@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.02.004

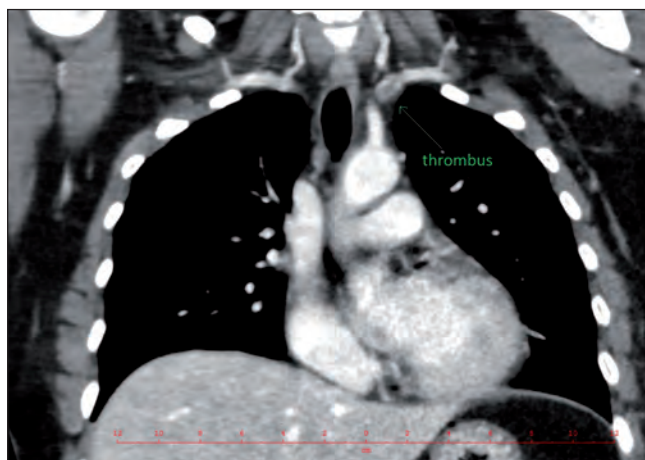
Úvod

Trombus v ascendentní aortě je vzácnou příčinou systémové embolie. Jeho odhalení je spíše nahodilé, většinou v rámci pátrání po příčinách prodělané systémové embolizace.

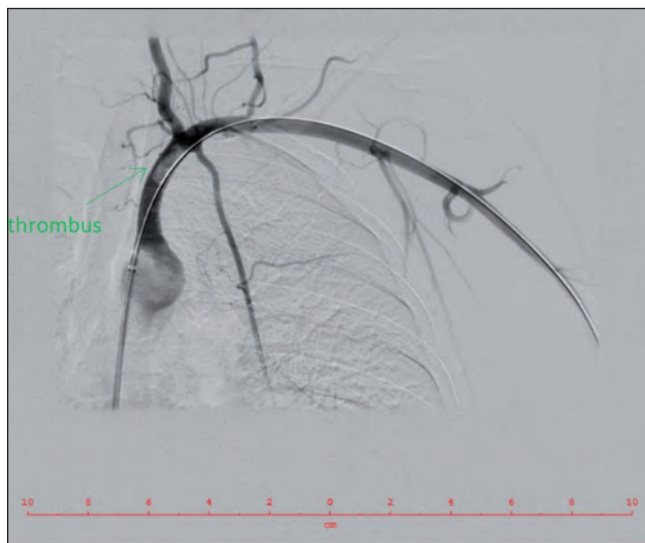
Kasuistika popisuje případ pacientky s vlajícím trombem ascendentní aorty, opakovanými systémovými embolizacemi při potvrzené bilaterální plicní embolii s plicní arteriovenózní (AV) malformací.

Popis případu

Osmačtyřicetiletá pacientka, kuřačka, užívající hormonální substituční terapii (HRT), zcela bez interních přidružených onemocnění, bez anamnézy předchozích tromboembolických příhod, byla přeložena z okresní nemocnice na kliniku kardiiovaskulární chirurgie pro akutně vzniklou končetinovou ischemii levé paže. Angiografie zobrazila uzávěr arteria brachialis vlevo. Byla provedena úspěšná chirurgická trombektomie tepen levého předloktí. Histologie prokázala tromboembolus.



Obr. 1 – CT angiografie, třetí den – embolus v levé arteria subclavia



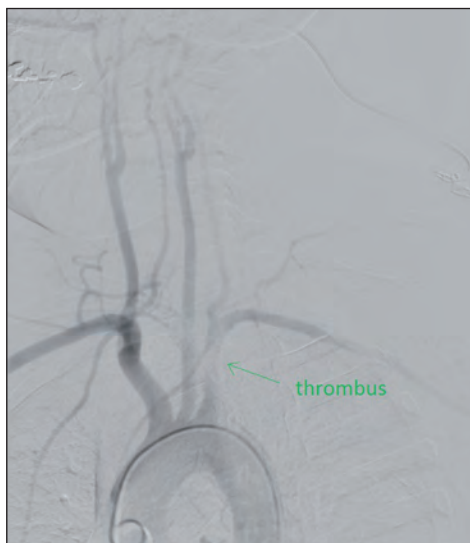
Transthorakální echokardiografií (TTE) byla zhodnocena normální funkce levé i pravé komory, kontrastní vyšetření prokázalo drobné foramen ovale patens s pravolevým průnikem kontrastu při Valsalvově manévru. Odhadnutý poměr QP/QS = 0,96 svědčil proti hemodynamicky významnému levoprávému zkratu.

Třetí den hospitalizace se opakovala akutní ischemie levé paže, sonograficky se opět jednalo o uzávěr arteria brachialis, *ad hoc* byla opět provedena chirurgická trombektomie arteria brachialis. Po operaci trvala neuspokojivá perfuze levé paže do periferie s nehmatnými pulsacemi, byla proto doplněna CT angiografie tepen aortálního oblouku (obr. 1) s potvrzením průchodnosti arteria brachialis, nově však s nálezem 4 cm dlouhého defektu v náplni levé arteria subclavia, velmi pravděpodobně se jednalo o obtékající embolus. Jako vedlejší, klinicky němý nálezní, byla prokázána bilaterální subsegmentární plicní embolie. Aortální chlopeň a ascendentní aorta jsou bez patologie.

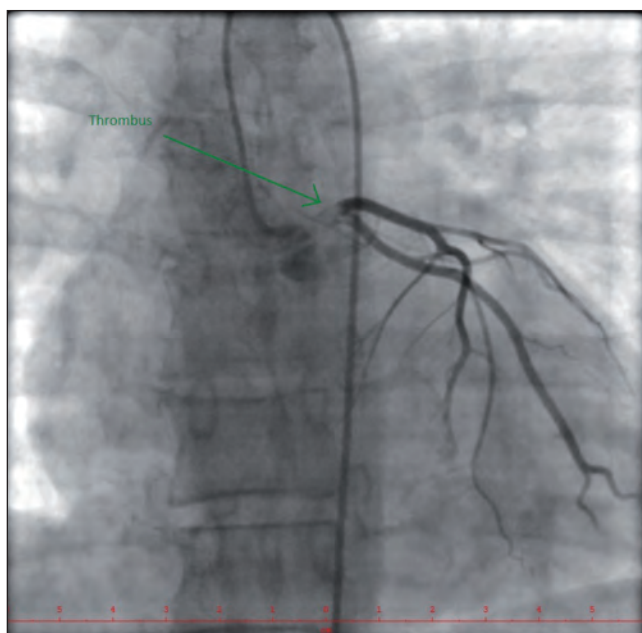
Zdroj opakované tromboembolie nebyl prokázán, sonografické vyšetření žil dolních končetin bylo bez průkazu trombózy. Pacientka byla přeložena k dalšímu vyšetření na kliniku kardiologie, kde byly vyloučeny známé trombofilní mutace. Pacientka byla v dalším průběhu léčena nízkomolekulárním heparinem.

Pátý den hospitalizace byla provedena kontrolní angiografie (obr. 2, 3). Byl potvrzen trvalý defekt v náplni arteria subclavia vlevo, průchodná brachiální tepna, na předloktí byla průchodná pouze arteria radialis. Klinicky nebyly patrné známky ischemie končetiny, pro riziko periferní embolizace byl proto nálezní ponechán bez intervence, s doporučením plné antikoagulační léčby.

V jedenáctý den pobytu došlo u pacientky na jednotce intenzivní péče k náhlé srdeční zástavě při fibrilaci komor. Byla provedena okamžitá úspěšná kardiopulmonální resuscitace s defibrilací, za 2 min došlo k obnovení spontánní cirkulace (return of spontaneous circulation, ROSC), se spontánním probuzením nemocné bez nutnosti endotracheální intubace. Pacientka byla hypotenzní, s opresí na hrudi, na EKG byl patrný perakutní infarkt myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI) přední stěny, proto byla



Obr. 2 a obr. 3 – Angiografie, pátý den – embolus v levé arteria subclavia

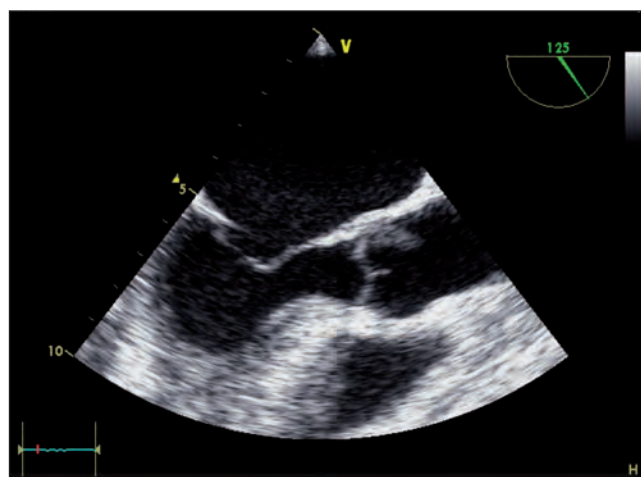
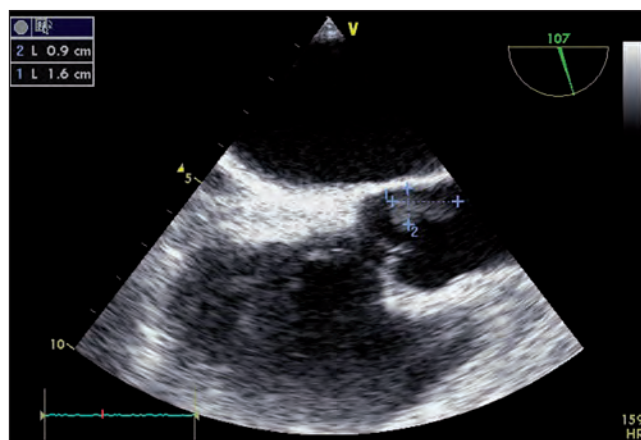


Obr. 4 – Koronarografie, jedenáctý den – kompletní uzavěr levé věnčité tepny embolem



Obr. 5 – Koronarografie, jedenáctý den – úspěšná reperfuze levé věnčité tepny

ihned transportována na katetrizační sál, kde dochází k zhroucení krevního oběhu. Nemocná byla napojena neprodleně na venoarteriální extrakorporální membránovou oxygenaci (VA ECMO) s obnovou krevního oběhu i vědomí. Urgentní koronarografie (obr. 4) objasnila úplnou obturaci kmene levé věnčité tepny embolem. Bylo provedeno odsátí trombu (histologie: tromboembolus podobného složení jako vzorek z levé paže) s úspěšnou reperfuzí celého povodí levé věnčité tepny (obr. 5). Na koronárních cévách nebyla patrná koronární ateroskleróza. Na sále došlo k rozvoji plicního edému, který se podařilo zvládnout neinvazivní ventilací.



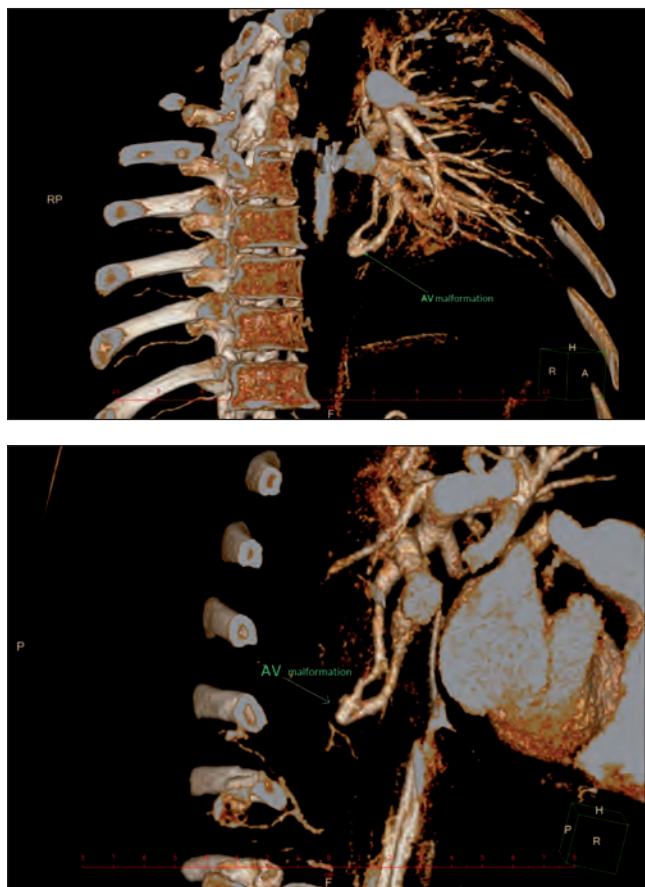
Obr. 6 a obr. 7 – Jícnová echokardiografie, jedenáctý den – vlající struktura (trombus) v ascendentní aortě

Ad hoc byla doplněna transezofageální echokardiografie (obr. 6, 7) na katetrizačním sále, která prokázala nově viditelný, dlouhý vlající útvar v ascendentní aortě související s aortální chlopní, s vysokým emboligenním potenciálem.

U nemocné byla indikována neodkladná chirurgická revize. Po aortotomii byl odstraněn vlající útvar délky 13 mm a šíře 3 × 5 mm (histologicky trombus podobný předchozím), nasadající na nekoronární cíp aortální chlopně. Aortální chlopeň byla trojcípá, se zcela intaktními cípy a na základě lokálního nálezu nebylo možné vysvětlit důvod vzniku trombu. Proto byla provedena revize obou srdečních síní, bez nálezu defektu septa síní, nebyla nalezena patologie v oušku levé síně ani jiný zdroj embolizace.

Závěrem operace, po ukončení mimotělního oběhu, byla pacientka hemodynamicky nestabilní, proto byla zavedena intraaortální balonková kontrapulsace (IABK), která však nebyla dostatečná, proto bylo rozhodnuto o opětovném zavedení VA ECMO.

V následujících hodinách byla laboratorně prokázována významná elevace troponinu I, která ukazovala na rozsáhlý srdeční infarkt, vrcholová hodnota troponinu I dosahovala 83 µg/l (horní hranice normy 0,04 µg/l), echokardiograficky byla patrna akineze celé přední stěny, hypokineze spodní, zadní a boční stěny, ejekční frakce levé komory (EFLK) byla snížena na 25 %, funkce pravé



Obr. 8 a obr. 9 – CT hrudníku – 3D rekonstrukce, 16. den – AV malformace v levém dolním plicním laloku

komory zůstávala dobrá. U nemocné byla i nadále nutná vazopresorická podpora, ECMO a IABK, léčba probíhala na anesteziologicko-resuscitačním oddělení.

Následující den se u pacientky objevila elektrická nestabilita s fibrilací komor, jedenkrát byla defibrilována. Byla provedena rekoronarografie s trvajícím normálním nálezem na obou koronárních tepnách. Podaný levosimendan byl bez efektu na zlepšení kontraktility myokardu levé komory.

Šestnáctý den hospitalizace (šestý den na ECMO) byla provedena celotělová CT angiografie hrudníku, břicha a pánve. V břišní dutině a pánvi nebyla nalezena neoplazie ani zdroje embolizace. Zobrazena je AV malformace velikosti 15 mm v dolním laloku levé plic, která spojuje větev plicnice s větví levé dolní plicní žíly (obr. 8, 9). Vedlejším nálezem byla zánětlivá infiltrace levého dolního plicního laloku. Podél žilní kanyly ECMO v pravé síni byl adhezní útvar šíře 3 mm (suspektní trombus).

Na CT mozku byla oboustranně v thalamu popisována ischemická ložiska velikosti 9 mm, dále ischemické ložisko v pravé hemisféře mozečku velikosti 10 mm a vpravo temporálně ischemické ložisko velikosti 18 mm s centrální hemoragií velikosti 9 mm.

Devátnáctý den (devátý den na ECMO) došlo k rozvoji septického šoku s potřebou volumexpanze a eskalace antibiotické terapie, opakovaně byla provedena fibroskopická toaleta dýchacích cest vlevo pro probíhající pneumonii. Byl nasazen dobutamin, dle jícnové echokar-

diografie nadále trvala akineze přední stěny, zlepšila se kinetika boční, zadní a spodní stěny, EFLK se zlepšila na 35 %. V následujících dnech se dařil postupný weaning ECMO na 0,5 l/min spolu s IABK 1 : 1 s dosažením srdečního indexu (CI) 2–2,5 l/min/m².

Dvacátý devátý den hospitalizace bylo konsenzuálně rozhodnuto o explantaci ECMO (celkem 19 dní na ECMO). Již na operačním sále po explantaci vyvstává pro udržení krevního oběhu nutnost vysoké vazopresorické podpory, echokardiograficky patrná významná mitrální regurgitace. Po operaci při mírné volumexpanzi se stav přechodně stabilizoval, CI udržen 2,4 l/min/m², s uspokojivými hodnotami NIRS (near-infrared spectroscopy). Dochází ovšem k progresi vazoparalýzy. Přidán vazopresin ve vzestupné dávce, stoupla koncentrace laktátu na 14 mmol/l, rozvinula se anurie.

TEE byla bez významné změny oproti předoperačnímu nález. Od dalšího zavedení ECMO bylo upuštěno – nebyl předpoklad dosažení vyššího výdeje srdeční podpory.

Přechodně byla pacientka stabilní na supramaximální dávce noradrenalinu 36 µg/kg/min, dobutaminu 10 µg/kg/min a vazopresinu 3,5 µg/kg/min. Přes terapii progredovala vazoparalýza, která již byla bez další reakce na volumexpanzi, ústící v terminální pokles srdečního výdeje, bylo rozhodnuto o opětovném nenapojení na mechanickou srdeční podporu.

Následující den, tedy třicátý den hospitalizace, pacientka zemřela pod obrazem distribučního a kardiogenního šoku.

Diskuse a závěr

Ascendentní aorta není častým místem pro formaci trombů, neboť se jedná o vysokoprůtokové krevní řečiště. Tím více se tato příčina jeví vzácná, pokud trombóza vzniká na nativní stěně aorty bez průkazu aterosklerotických lézí. Jednotlivé případy výskytu vlivících trombů v nativní ascendentní aortě jsou popisovány pouze kasuisticky. Z těchto dokumentovaných případů lze odhadovat, že dominantními rizikovými faktory jsou zejména hyperkoagulační stavy, hormonální terapie u žen a těhotenství.¹ Strategie léčby není dosud jednoznačně definována, neexistují data z větších kohort či randomizovaných studií, jsou popisovány případy chirurgické trombektomie, endovaskulární implantace stentgraftu anebo pouze dlouhodobé antikoagulační léčby.

Metaanalýza z roku 2013 autorů Fayad a spol. zpracovala 200 dostupných případů trombů vzniklých na normální ascendentní aortě.² Autoři naznačili, že pouhá antikoagulační léčba je spojena s vysokým rizikem rekurence a systémových embolizací a doporučili chirurgickou léčbu u nemocných, kteří jsou schopni ji podstoupit.

Za zmínku stojí několik případů, kde příčina vzniku trombu v nativní ascendentní aortě nebyla spolehlivě vysvětlena.^{3–8} První dokumentovaný případ je z roku 1993 popsán autory Farah a Hawawini, kdy trombus ascendentní aorty byl zdrojem mozkové embolizace.³ Později Pousios a spol. a Hissagi a spol. shodně popsali transitorní ischemické mozkové příhody, zdrojem embolizace byl trombus ascendentní aorty.^{4,5}

Mandegar a spol. uváděli případ pacienta s vlivícím trombem umístěným 1,5 cm nad sinotubulární junkcí, který později embolizoval do arteria mesenterica superior.⁶

Sodian a spol. odhalili trombus v blízkosti pravého koronárního ostia, který byl příčinou anginy pectoris.⁷

Nakajima a spol. úspěšně odstranili trombus ascendentní aorty nalezený zcela náhodně při emergentní operaci pro masivní plicní embolii.⁸

Jindy jsou popisovány případy spojené se zjištěným hyperkoagulačním stavem. Skupina autorů Eguchi a spol. dokumentovala případ pacienta s deficiencí proteinu S, který prodělal akutní infarkt myokardu na základě embolizace trombu formovaného v pravém Valsalvově sinu.⁹

Bruno a spol. a Ito a spol. zaznamenali dva podobné případy pacientek středního věku užívajících hormonální substituční léčbu, u kterých byl příčinou srdečního infarktu rovněž embolizovaný trombus formující se v levém koronárním sinu.^{10,11} Konečně Knoess a spol. popsali případ těhotné ženy, která zemřela na akutní infarkt myokardu rovněž v důsledku trombu embolizovaného do koronárních tepen z Valsalvova sinu.¹²

U naší pacientky jsme dokumentovali klinicky němou bilaterální plicní embolii a pravděpodobně následnou paradoxní embolizaci přes plicní AV malformaci. Pro přítomnost vlajícího trombu na zdravé aortální chlopni nemáme jednoznačné vysvětlení.

Všechna provedená histologická vyšetření prokázala velmi podobné složení tromboembolů, předpokládá se jednotný nebo podobný zdroj, který ale nebyl odhalen.

Můžeme diskutovat, zda podstatou vlajícího trombu v ascendentní aortě u naší pacientky byla paradoxní embolizace cestou plicní AV malformace, anebo se mohlo jednat o nově vzniklý trombus aorty *in situ*. Vstupní angiografie ani kontrastní CT vyšetření vlající trombus v ascendentní aortě neodhalily anebo nebyl na aortální chlopni v té době přítomen. Nicméně je obecně známo, že všechna invazivní angiografická vyšetření jsou spojena s jistým rizikem poranění cévní stěny. Nelze tedy zcela vyloučit, že trombus v ascendentní aortě mohl vzniknout po poslední provedené neselektivní angiografii tepen aortálního oblouku, kdy vodič a pigtail katétr zasahovaly až do Valsalvových síní, přičemž i minimální poranění cévní stěny mohlo v této lokalizaci spustit formaci trombu, nepochybně precipitovanou společnou příčinou s řadou dalších trombů vzniklých při hyperkoagulačním stavu u pacientky středního věku, kuřáčky, užívající substituční hormonální léčbu.

Stav naší pacientky byl bohužel komplikován rozsáhlým anteroextenzivním infarktem při embolizaci do kmeňové levé věnčité tepny jako i vícečetnými systémovými embolizacemi včetně mozku. Následný delší pobyt na mechanické srdeční podpoře s sebou přinesl řadu komplikací

a i přes veškerou maximální péči vyústil v ireverzibilní distribuční a kardiogenní šok s následkem úmrtí.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů ve vztahu k publikované kasuistice.

Financování

Publikace nebyla financována z externích zdrojů

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Publikace nepodléhá etickým aspektům.

Informovaný souhlas

Požadavky publikace se nevztahují na použití informovaného souhlasu.

Literatura

1. Sawada T, Shimokawa T. Giant thrombus in the ascending aorta that caused systemic embolism, *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:1048–1050.
2. Fayad ZY, Semaan E, Fahoum B, et al. Aortic mural thrombus in the normal or minimally atherosclerotic aorta. *Ann Vasc Surg* 2013;27:282–290.
3. Farah MG, Hawawini H. Thrombus of the ascending aorta as a source of cerebral embolism. *Chest* 1993;104:1604–1605.
4. Pousios D, Velissaris T, Duggan S, Tsang G. Floating intraaortic thrombus presenting as distal arterial embolism. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:532–534.
5. Hisagi M, Morota T, Endo M, et al. Floating thrombus in the ascending aorta. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:38–40.
6. Mandegar MH, Roshanali F, Kocharian A. Complicated course consequences of a floating thrombus in ascending aorta. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:846–848.
7. Sodion R, Bauer M, Weng YG, et al. Floating nonocclusive thrombus in the ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 2002;74:588–590.
8. Nakajima M, Tsuchiya K, Honda Y, et al. Acute pulmonary embolism after cerebral infarction associated with a mobile thrombus in the ascending aorta. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:654–656.
9. Eguchi K, Ohtaki E, Misu K, et al., Acute myocardial infarction caused by embolism of thrombus in the right coronary sinus of Valsalva: a case report and review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:173–177.
10. Bruno P, Massetti M, Babatasi G, Khayat A. Catastrophic consequences of a free floating thrombus in ascending aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:99–101.
11. Ito H, Takahashi K, Sasaki H, et al., Large thrombus in the ascending aorta successfully treated by thrombolysis – an unusual cause of acute massive myocardial infarction, *Jap Circ J* 2001;65:572–574.
12. Knoess M, Otto M, Kracht T, Neis P, Two consecutive fatal cases of acute myocardial infarction caused by free floating thrombus in the ascending aorta and review of literature. *Forensic Sci Int* 2007;171:78–83.

A mobile mass on the tricuspid valve in a young female: The critical distinction between the vegetation and cardiac tumor

Yavuzer Koza^a, Uğur Kaya^b, Enise Armağan Koza^c

^a Ataturk University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Erzurum 25100, Turkey

^b Cardiovascular Surgery, Erzurum 25100, Turkey

^c Erzurum Regional Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Erzurum, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 15. 5. 2018

Accepted: 27. 5. 2018

Available online: 15. 6. 2018

Klíčová slova:

Nádor srdce

Papilární fibroelastom

Trojčipá chlopeč

Keywords:

Cardiac tumor

Papillary fibroelastoma

Tricuspid valve

SOUHRN

Papilární fibroelastomy (PFE) jsou benigní nádory srdce s vysokým embolizačním potenciálem, které obvykle vycházejí ze srdečních chlopní. Popisujeme případ 34leté ženy s progresující dyspnoe a únavou. Transthorakální echokardiografie prokázala stopkatý, homogenní echo-denzní a vysoce mobilní útvar přirostlý k trojčipé chlopní. Vzhledem k velikosti útvaru a jeho mobilitě byla u pacientky stanovena diagnóza srdečního PFE a u pacientky byla následně indikována jeho resekce.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Papillary fibroelastomas (PFEs) are benign cardiac tumors with high embolic tendency, and usually originate from the cardiac valve. We report the case of a 34-year-old woman who experienced progressive dyspnea and fatigue. Transthoracic echocardiography revealed a pediculated, homogenous echo-dense, and highly mobile mass attached to the tricuspid valve. The patient was diagnosed with cardiac PFE because of its size and mobility, and surgical resection was scheduled.

Papillary fibroelastoma (PFE) is a rare primary benign tumor that usually involves left-sided heart valves. They are the third most common cardiac tumors after myxomas and lipomas and account for less than 10% of all primary cardiac tumors. An accurate diagnosis and distinction from other intracardiac masses is essential because they are a potential cause of systemic emboli, stroke, myocardial infarction and sudden death.^{1,2} We report a case of a woman presenting with a history considering infective endocarditis, who was found to have PFE arising from the tricuspid valve.

A 34-year-old woman presented with complaints of progressive dyspnea and fatigue. Her past medical history was unremarkable except for an intrauterine device extraction two months ago. On admission, a physical examination did not reveal any significant abnormalities. Electrocardiography revealed normal sinus rhythm and all laboratory blood panels were unremarkable. An echocardiogram revealed a pediculated, 1.6 cm × 1.7 cm, homogenous echo-dense, and mobile mass attached to the atrial side of the anterior leaflet of the tricuspid valve. The valve was competent. She was

afebrile and had no signs of infective endocarditis. Based on its characteristic appearance and echogenicity, pedunculated nature, and mobility, the mass was identified as a papillary fibroelastoma (PFE) (Fig. 1A, video 1). Magnetic resonance imaging (MRI) was performed for further tissue characterization. The mass appeared homogeneously hypo-intense on T2 weighted imaging. Delayed enhancement images after administration of gadolinium demonstrated signal hyperintensity caused by the fibroelastic nature of the mass (Fig. 1B). Based upon clinical symptoms and echocardiographic findings, the patient underwent surgical excision of the tumor. On cardiopulmonary bypass, right atriotomy revealed a friable pink granular mass at the anterior leaflet of the tricuspid valve (Fig. 2A). No thrombus or vegetation was noted in the right atrium. The mass was carefully excised on beating heart (Fig. 2B). However, there was significant tricuspid regurgitation after mass excision and following excision of the tricuspid leaflets and chordae, tricuspid valve replacement was performed with a 33 mm bioprosthetic valve (Sorin). Histology confirmed the definite diagnosis of a PFE (Fig. 3). The post-

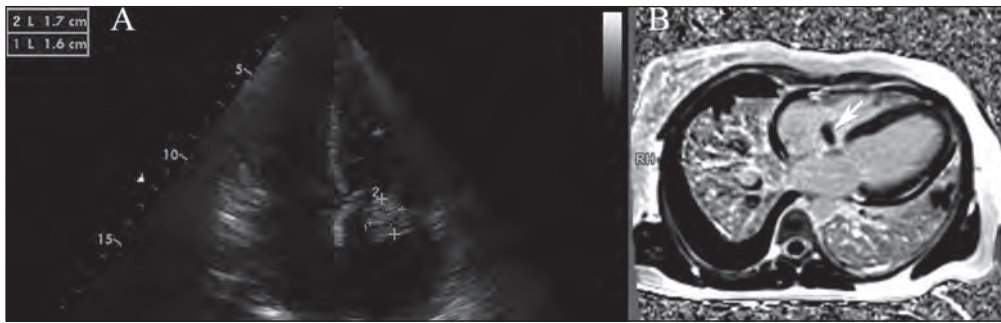


Fig. 1 – Transthoracic echocardiography (A), apical 4-chamber view, showing the mass, PFE visualized by Turboflush MRI imaging sequence with hyperintense signal relative to the myocardium, but hypointensity relative to the blood pool (arrow) (B).

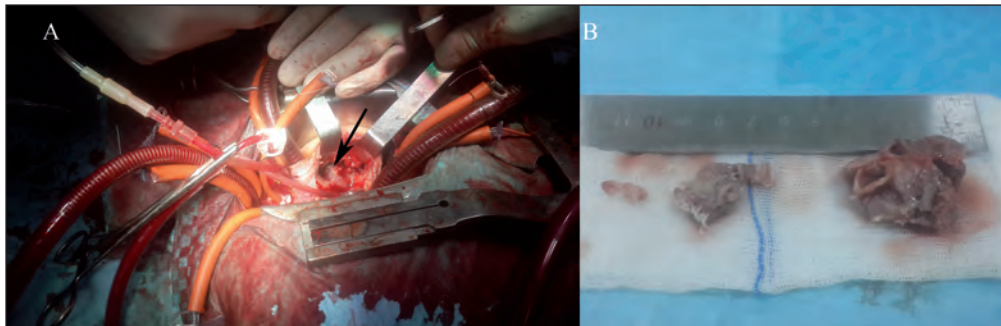


Fig. 2 – Intraoperative image (arrow) (A) and gross specimen of resected mass (B).

operative course was uneventful and after 3 months of follow-up, she remains free of symptoms.

PFEs are rare benign avascular cardiac tumors that typically attached to the left-sided valve leaflets with the aortic valve being the most common site. Tricuspid and pulmonary valve involvement is unusual. They are usually located on the ventricular side of the atrioventricular valves and the arterial side of the semilunar valves. PFEs are not causally associated with valve dysfunction.^{1,2}

Although the etiopathogenesis of PFE is unknown, various possible causes have been suggested in the literature. They have been considered as hamartomas, organized thrombi, true neoplasms or inflammatory foci due to unusual endocardial responses to infection or hemodynamic trauma.³

The clinical presentation of PFE varies widely from asymptomatic to severe embolic complications. Right-

-sided PFE are asymptomatic and rarely cause pulmonary embolism. The differential diagnosis of PFE includes other cardiac tumors, thrombus, vegetation, and Lamb's excrescences. One of the most considered differential diagnosis is cardiac myxoma.¹ In the present case, the differential diagnosis included cardiac tumor and vegetation. Infective endocarditis was excluded based on the absence of fever, signs of valvular dysfunction, and a history of intravenous drug abuse. Blood cultures were also negative for microorganisms.

The echocardiographic characteristics of PFE include small size (usually <1.5 cm), high mobility, attachment to the endocardium through a pedicel or stalk, and refractive appearance. The distinction from the vegetations can be challenging due to their small sizes.⁴ Moreover, PFE may lack some of these findings whereas vegetations may represent many of these characteristics. For that reason, PFE can often be differentiated by clinical informations, blood cultures and laboratory tests. In this case, there was a history of infected intrauterine device extraction, so the clinical information was quite misleading. However, on MRI, in contrast to vegetations, PFEs usually have complete enhancement in late gadolinium enhancement as seen in this case. PFE MRI features include isointense T1-imaging and hyperintense T2-imaging.¹⁻⁴

The management of PFE depends upon its clinical presentation. Patients who are experiencing embolic events that are cardiovascular or neurologic in origin should undergo surgical resection. Although there are no firm guidelines on how to manage right-sided PFEs, surgery is shown to be curative, safe and well tolerated.⁴

This report not only highlights atypical presentation of this tumor but also reminds us to keep this possibility in

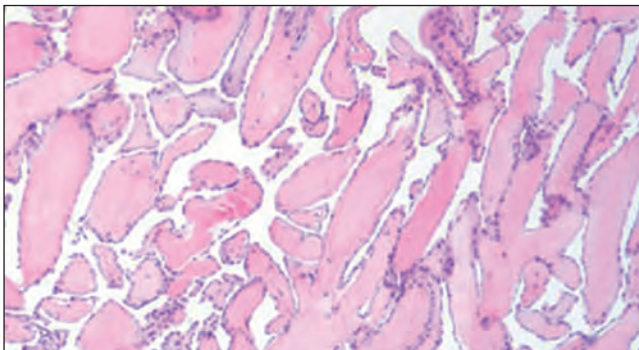


Fig. 3 – Histological specimen illustrating complex branching papillary fronds characteristic of PFE.

patients who present with a history and imaging findings considering infective endocarditis. In patients with a high clinical suspicion for a cardiac tumor, advanced imaging tools such as MRI and computed tomography should be also used.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version.

References

1. Palaskas N, Thompson K, Gladish G, et al. Evaluation and Management of Cardiac Tumors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:29.
2. Ruisanchez C, Alonso A, Carballo B, et al. Incidental tricuspid valve fibroelastoma associated with patent foramen ovale in a young female: Straightforward diagnosis but controversial management. *Echocardiography* 2017;34:1399–1400.
3. Bicer M, Cikirikcioglu M, Pektok E, et al. Papillary fibroelastoma of the left atrial wall: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:28.
4. Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, et al. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:784–790.

Peritoneal dialysis as successful treatment in patient with end-stage congestive heart failure due to endomyocardial fibrosis

Francesco Sbrana^a, Antonio Cioni^b, Vladyslav Chubuchny^a, Claudia Taddei^a, Roberto Bigazzi^b, Emilio Maria Pasanisi^a

^a Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Italy

^b U.O. di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina clinica e ad indirizzo specialistico – Ospedale di Livorno, Livorno, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 23. 10. 2017

Accepted: 8. 4. 2018

Available online: 27. 4. 2018

Since 2011 a 70-year-old Caucasian woman with precedent diagnosis, after a multimodality imaging evaluation,¹ of endomyocardial fibrosis (EMF) was followed for progressive heart failure.

At the diagnosis she presented 4 major diagnostic criteria (endomyocardial plaques, obliteration of the LV apex, LV thrombosis, moderate-to-severe mitral regurgitation) and 2 minor criteria (restrictive filling pattern, enlarged left atrium) of EMF.² She underwent anuloplasty of the aortic and mitral valves and cardiac resynchronization therapy. After one year the patient's conditions were stable.¹ In the following six years she was admitted more times to our Institute for heart failure (NYHA class III–IV) and showed a progressive increase of brain natriuretic peptide (BNP) (Fig. 1A).

Respect to the 2D echocardiography performed after mitral valve surgery (Fig. 1B) the apical 4-chamber view, tricuspidal regurgitation and inferior vena cava (IVC) re-

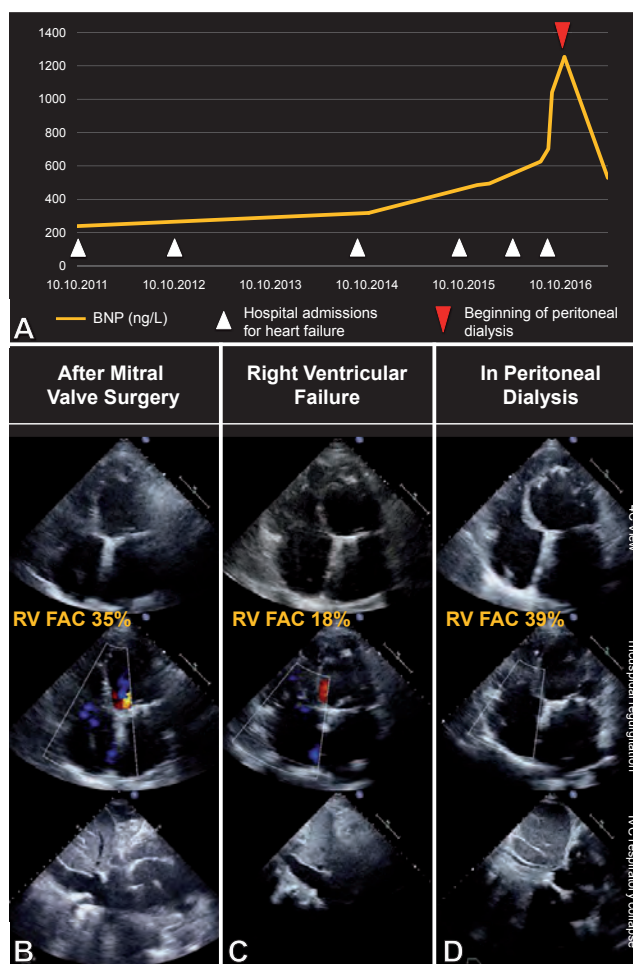


Fig. 1 – (A) Time course of brain natriuretic peptide (BNP). (B) 2D echocardiography after mitral valve surgery: in the apical 4-chamber view near to normal right ventricular systolic function (FAC = 35%, TAPSE = 15 mm), and moderate-to-severe tricuspidal regurgitation; dilated inferior vena cava (IVC) with respiratory collapse 50%. (C) 2D echocardiography in right ventricular failure: in the apical 4-chamber view presence of moderate right ventricular systolic dysfunction (FAC = 18%, TAPSE = 14 mm) and severe tricuspidal regurgitation; dilated inferior vena cava (IVC) with no respiratory collapse. (D) 2D echocardiography after the beginning of peritoneal dialysis: in the apical 4-chamber view normal right ventricular systolic function (FAC = 39%, TAPSE = 16 mm), and moderate tricuspidal regurgitation; normal inferior vena cava (IVC) with respiratory collapse >50%.

Address: Francesco Sbrana, MD, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Via Moruzzi 1, 56124 Pisa, Italy, e-mail: francesco.sbrana@ftgm.it

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.04.001

© 2019, ČKS.

spiratory collapse showed a progressive worsening (Fig. 1C). Due to the end-stage congestive heart failure peritoneal dialysis was started and just after 6 months patient's conditions (NYHA class IIb – stable decrease in weight of 7 kg), BNP (Fig. 1A) and 2D echocardiography were improved (Fig. 1D).

EMF is characterized by ventricular hypertrophy and diffuse endocardial thickening due to the deposition of collagen and elastin, with secondary calcification³ and has a progressive natural history that frequently leads to refractory heart failure.

Nowadays, peritoneal dialysis is a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure⁴ and represents an alternative therapeutic option in patient not-suitable for cardiac transplantation.⁵

In this patient peritoneal dialysis provides, also in the EMF, a safe effective means for dehydrating patients with end-stage congestive heart failure improving patients' cardiac function, symptoms and quality of life.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

None.

Ethical statement

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent

The patient's consent has been obtained.

References

1. Sbrana F, Coceani M, Masci PG, et al. Calcified apical cardiomyopathy: a rare form of endomyocardial fibrosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16(Suppl 2):S79–S80.
2. Mocumbi AO, Ferreira MB, Sidi D, Yacoub MH. A population study of endomyocardial fibrosis in a rural area of Mozambique. *N Engl J Med* 2008;359:43–49.
3. Aras D, Topaloglu S, Demirkan B, et al. Porcelain heart: a case of massive myocardial calcification. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22:123–126.
4. Núñez J, González M, Miñana G, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:540–548.
5. Díez-Villanueva P, Sousa I, Fernández-Avilés F. Advanced heart failure due to endomyocardial fibroelastosis. *Rev Clin Esp* 2016;216:230.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

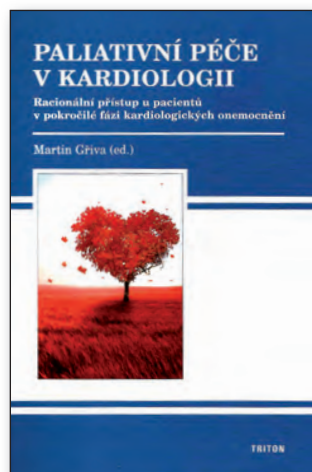


ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Zpráva o knize

Z kongresů, konferencí, symposií



Martin Gřiva (ed.): Paliativní péče v kardiologii Racionální přístup u pacientů v pokročilé fázi kardiologických onemocnění

Praha: TRITON, 2018, 271 s.

Vydání první, formát 205 × 145 mm, vázaný výtisk, barevný.

ISBN 978-80-7553-481-1.

Cena: 279 Kč.

Musím napsat ihned na počátku: je dobře, že byla tato kniha napsána a vydána, protože ona už napsána být musela. Koncepce paliativní medicíny (výraz paliativní má základ v latinském pallium = maska, plášť, přikrytí) a její aplikace do některých oborů proběhla již v polovině minulého století (první hospice založila Cicely Saundersová v Londýně již v roce 1960) – není tedy žádnou novinkou. Jen v některých oborech – včetně kardiologie – to trvalo „déle“, než se k jejím principům přihlásily. A to, i když bylo zřejmé, že přes všechny nepopíratelné úspěchy ani moderní kardiologie všem nemocným pomoci nedokáže.

Editace této pionýrské knihy se ujal MUDr. Martin Gřiva, Ph.D., z Kardiologického oddělení Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně a z Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Přizval dalších 17 autorů; ne všichni jsou kardiologové. K problematice měl co říci právník, etik, kněz, kardiochirurg-transplantolog, algeziolog, onkolog i zdravotní sestra-pracovnice hospice. Třetina autorů jsou pracovníci Kardiologického oddělení Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně.

Tematicky je text rozdělen do 25 samostatných kapitol otištěných v tomto pořadí:

1. Paliativní péče a moderní medicína (5 s.), 2. Formy paliativní péče a jejich význam pro pacienty s pokročilým onemocněním (8 s.), 3. Pokročilá fáze kardiovaskulárních onemocnění (8 s.), 4. Přání a preference spojené s koncem života (8 s.), 5. Dříve vyslovená přání (6 s.), 6. Úskalí realizace paliativní péče v kardiologii (10 s.), 7. Komunikace (16 s.), 8. Medikamentózní léčba pokročilého srdečního selhání (13 s.), 9. Léčba bolesti u pacienta s chronickým srdečním selháním (14 s.), 10. Opioidy v léčbě dušnosti u pacientů s chronickým srdečním selháním (8 s.), 11. Oxygenoterapie v kardiologii – přínos a riziko (4 s.), 12. Nutriční aspekty kardiovaskulárních onemocnění, kardiální kachexie (16 s.), 13. Význam a úskalí, přínos a limity rehabilitace u pokročilých srdečních onemocnění (11 s.), 14. Diagnostika a léčba poruch dýchání ve spánku – součást komplexní péče u pacientů s pokročilým srdečním selháním (10 s.), 15. Léčba terminální fáze koronární

nemoci – moderní možnosti a realita (8 s.), 16. Kardiostimulátory, resynchronizační terapie a kardioverter-defibrilátory v terminální fázi života (15 s.), 17. Právní aspekty deaktivace implantabilního kardiostimulátoru (4 s.), 18. Mechanické srdeční náhrady jako definitivní řešení srdečního selhání – nová šance a nové téma (11 s.), 19. Psychologická podpora pacientů v paliativní péči (9 s.), 20. Sociální pracovník a jeho místo v týmu pečujícím o pacienta s pokročilým onemocněním (11 s.), 21. Spirituální potřeby pacienta v léčebném procesu (10 s.), 22. Pohled zdravotní sestry specializující se na problémy pacientů v terminální fázi onemocnění srdce (12 s.), 23. Léčba symptomů terminálního kardiologického onemocnění v rámci domácí hospicové péče (7 s.), 24. Kasuistiky (6 s.), 25. Závěr (3 s.). Soubor použitých zkratk (5 s.) a rejstřík (10 s.) knihu uzavírají. Literatura je uváděna za každou kapitolou.

Odborný text je psán velmi dobrou češtinou, je soustředěn jen na významné skutečnosti (proto má kniha jen „přátelských“ 250 stran), jednotlivé kapitoly jsou proporcionální. Představené téma bylo téměř beze zbytku vyčerpano. Text je doplněn 7 tabulkami a 18 obrázky.

Knihu vydalo nakladatelství TRITON a redakčně ji zpracovalo s příkladnou pečlivostí. Čtenář ocení i její menší rozměry a omyvatelný povrch tvrdých desek.

Komu knihu doporučit?

Tentokrát je snadné na tuto otázku odpovědět: především všem kardiologům, klinickým i ambulantním, lékařům oddělení dlouhodobé péče, kardiochirurgům, rehabilitačním pracovníkům a praktickým lékařům. Ti všichni se totiž s kardiaký s indikací k paliativní péči setkávají.

A úplně nakonec pro všechny čtenáře *Cor et Vasa* otázka: nechybí tato kniha ve vaší knihovně?

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

Šamánkovy Poděbrady

Jan Janoušek, Zuzana Urbanová

Ve dnech 10. až 12. ledna 2019 se konaly 34. Šamánkovy Poděbrady a 42. Motolský seminář dětské kardiologie. Proč takto komplikovaný název? Do roku 2017 organizoval seminář „Prevence ischemické choroby srdeční od dětského věku“ prof. MUDr. Milan Šamánek, DrSc., s cílem vzdělat dětské kardiology v problematice aterosklerózy a informovat o nedávných poznatcích v této problematice. Zároveň od zahájení činnosti Dětského kardiocentra v Motole v roce 1977 tradičně probíhal každý rok vánoční seminář o nových trendech v dětské kardiologii. Před dvěma roky předal prof. Šamánek organizaci Poděbrad prof. MUDr. Janu Janouškovi, Ph.D., současnému přednostovi motolského Dětského kardiocentra, který se spolu s kolegy rozhodl přejmenovat seminář na Šamánkovy Poděbrady a spojit ho s motolským seminářem dětských kardiologů v jednu akci. Problematika vrozených srdečních vad a získaných srdečních onemocnění u dětí a problematika prevence aterosklerózy od dětského věku se tak spojila v ojedinělé mezioborové setkání. Jako vždy byl dán prostor i aktuálním společenským tématům vztahujícím se k medicíně obecně.

Záštitu nad seminářem převzala Pracovní skupina dětské kardiologie České kardiologické společnosti a Česká společnost pro aterosklerózu, která poděbradské semináře podporuje odborně od jeho založení (prof. MUDr. Josef Šobra, DrSc.; prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc.; prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM, a prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.).

Po slavnostním zahájení shrnul prof. MUDr. Josef Veselka, CSc., z Kardiologické kliniky FN v Motole nové poznatky o hypertrofické kardiomyopatii, srovnal výsledky léčby chirurgickou myektomií s alkoholovou septální ablací. Následovala přednáška prof. Tulzera z Oddělení dětské kardiologie na Kepler Univerzitě v klinice v Linci. Toto pracoviště má velké zkušenosti s fetálními intervencemi u vrozených srdečních vad, především u kritické aortální a pulmonální stenózy, a poskytuje také léčbu českým pacientkám. Poslední přednáškou prvního dne prim. MUDr. Pavel Frühauf, CSc., z Kliniky dětského a dorostového lékařství VFN v Praze nastínil ne příliš optimistickou budoucnost české pediatrie, alarmující a progresivní nedostatek dětských lékařů.

Následující den prof. Janoušek zavzpomínal na prestižní událost konanou k 100. výročí založení ČR na českém velvyslanectví v Londýně – „Czech Heart Day“ – organizovanou velvyslancem Liborem Sečkou a prof. MUDr. Janem Markem, Ph.D., FESC, z Great Ormond Street Hospital v Londýně. Cílem semináře bylo představit dlouholetou spolupráci českých a britských kardiologů v jednotlivých segmentech kardiologie. Křišťálovým srdcem byli oceněni zakladatelé této spolupráce – profesori Jane Somerville, Jaroslav Štark, Robert Anderson a Milan Šamánek.

Program pak pokračoval přednáškou prof. MUDr. Jana Pirka, DrSc., který zavzpomínal na počátky České kardiolo-

gické společnosti. Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC, ukázal nové možnosti léčby chronické tromboembolické nemoci, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, pak obhajoval výhody léčby digoxinem. Prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc., z Fyziologického ústavu AV ČR vysvětlil úlohu mitochondrií v odolnosti srdečního svalu k hypoxii a na závěr prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, nastínil budoucnost kardiologie v třetím tisíciletí. Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC, pak představil studii CANTOS a význam protizánětlivé léčby aterosklerózy, doc. MUDr. Radim Brát, Ph.D., MBA, odborník v technologii výroby tuků, poukázal na fakta i mýty o rostlinných a živočišných tucích. Prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., z Centra kardiovaskulární prevence Thomayerovy nemocnice ukázala dlouhodobé trendy ve vývoji kardiovaskulárních rizikových faktorů v ČR a prof. Vrablík upozornil na význam snižování cholesterolu již od dětského věku. Mgr. Jaroslav Hořejší přednesl úvahu o vědě a pavědě v medicíně.

Odpolední blok byl věnován vrozeným srdečním vadám. MUDr. Petr Bukovský porovnal výsledky náhrady aortální chlopně v dětském věku s Rossovou operací. MUDr. Rudolf Poruban představil dlouhodobé výsledky implantací konduktů do pulmonální pozice a MUDr. Štěpán Černý, CSc., MBA, z Nemocnice Na Homolce vysvětlil techniky mitrální chirurgie aplikované u dětí. Následovaly tři zajímavé kazuistiky pacientů z Dětského kardiocentra v Motole a na závěr prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., z Národního ústavu duševního zdraví ve své filozofické přednášce ukázal, že ADHD je diagnóza, kterou trpělo v minulosti mnoho významných osobností.

V paralelní sekci pro sestry, kterou organizovala Bc. Dana Křivská z Dětského kardiocentra a která měla tradičně velmi vysokou úroveň, zazněly přednášky o intervenční katetrizaci, mimotělním oběhu a mechanických podporách u dětí, o pooperačních arytmiích, dětské paliativní péči a o kvalitě života dětí po transplantaci srdce. V druhém bloku sestry diskutovaly o inhalačním podávání furosemidu, vlivu sestry na compliance pacienta, o zlepšení školení kardiopulmonální resuscitace, o těhotenství pacientek s plicní arteriální hypertenzí a o katetrizační implantaci pulmonální chlopně v dospělosti. Na závěr radila nutriční terapeutka Bc. Tomešová, jak zhubnout. Program sester měl vynikající úroveň.

Poslední den semináře byl věnován dvěma okruhům dotýkajícím se kardiologie dětí i dospělých – perzistujícímu foramen ovale (PFO) a vrozeným patologiím koronárních arterií. MUDr. Martin Šrámek z cerebrovaskulárního centra ÚVN poukázal na význam PFO u centrálních mozkových příhod, MUDr. Viktor Tomek, Ph.D., z Dětského kardiocentra na úskalí při diagnostice PFO a doc. MUDr. Josef Štásek, Ph.D., z I. interní kardiologické kliniky v Hradci Králové na složitost indikace uzávěru PFO. Primář MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO, z Neurologické kliniky FN



v Motole vysvětlil roli nových perorálních antikoagulancií (NOAC) u PFO. Na závěr doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., z II. interní kliniky VFN v přehledné přednášce vysvětlila význam genetické diagnostiky trombofilních stavů a vývoj posuzování jejich významnosti. V závěrečném bloku MUDr. Cyril Štěchovský z Kardiologické kliniky FN v Motole ukázal morfologické a funkční vyšetření koronárních tepen. MUDr. Ondřej Materna z Dětského kardiocentra poukázal v zajímavé kasuistice na anomálii průběhu koronární tepny s rizikem ischemie při intervenčním závěru tepenné dučeje. Profesor Jan Marek z Great Ormond Street Hospital v Londýně se věnoval problematice asymptomatických pacientů s anomálním průběhem koronárních arterií a rizikem náhlého úmrtí. MUDr. Roman Antonín Gebauer z Herzzentrum v Lipsku upozornil na možné poškození koronárních arterií při ablační léčbě arytmií a MUDr. Roman Gebauer z Dětského kardiocentra v Motole ukázal chirurgický pohled a možnosti léčby vrozených vývojových anomálií koronárních arterií. Závěrečná přednáška prof. MUDr. Václava Chaloupeckého, CSc., přednesená MUDr. Karlem Koubským, Ph.D., se věnovala dlouhodobým výsledkům již více než 600

anatomických korekcí transpozice velkých tepen v Dětském kardiocentru.

Celý seminář byl záměrně multidisciplinární a tradičně ve velmi přátelské atmosféře. Účast byla zatím historicky největší, více než 260 účastníků z celé ČR i Slovenska, byli to zejména dětské kardiologové, ale také odborníci z jiných oborů a nelékařští zdravotničtí pracovníci. Všichni velmi kladně hodnotili odbornou i společenskou úroveň semináře. Organizace agenturou Galén Symposion byla tradičně bezchybná. Termín příštího semináře v Poděbradech je 9.–11. ledna 2020 a tato zpráva je zároveň pozvánkou k účasti širší odborné veřejnosti.

Prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D.^a;

doc. MUDr. Zuzana Urbanová, CSc.^b

^a Dětské kardiocentrum, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, e-mail: jan.janousek@fnmotol.cz;

^b Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

SEZNAM INZERENTŮ



AMGEN, Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1
www.amgen-edukace.cz



Boehringer-Ingelheim s. r.o., Klimentská 1216/46,
110 02 Praha 1
<https://www.boehringer-ingelheim.cz/>



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



Pfizer s.r.o., Stroupežnického 3191/17,
150 00 Praha 5
<https://www.pfizerpro.cz/produkt/eliquis>

POKYNY AUTORŮM

Redakce přijímá příspěvky v češtině nebo ve slovenštině, v angličtině, které odpovídají odbornému zaměření časopisu *Cor et Vasa*. Zasláný článek musí být určen výhradně pro publikaci v *Cor et Vasa* a doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Na titulní straně uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť; hlavní autor uveďte navíc číslo telefonu, lépe i mobilního telefonu, e-mailovou adresu.

Příspěvky jsou uveřejňovány v češtině nebo ve slovenštině (s českým nebo slovenským souhrnem a klíčovými slovy a anglickým souhrnem a klíčovými slovy), články v angličtině jsou podle anglického souhrnu a klíčových slov doplněny českým nebo slovenským souhrnem a klíčovými slovy. Příspěvek bude otištěn v tom jazyce, ve kterém bude dodán.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována nejméně dvěma anonymními recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí, či odmítnutí. O výsledku bude autor vyrozuměn. Na základě připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům k doplnění, k drobným či větším úpravám či k přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy a zkrátit rukopis, uzná-li to za nutné (v případě zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

AUTORSKÁ PRÁVA (COPYRIGHT)

Zasláním článku do redakce časopisu *Cor et Vasa* udílí autor článek výhradní souhlas s publikováním a distribucí rukopisu včetně všech tabulek, kreseb a dalšího materiálu zasláního k publikování jako součásti rukopisu v tištěných, elektronických a jakýchkoli jiných médiích (ať již v současnosti existujících, nebo vyvinutých později), v jakékoli formě, v jakémkoli jazyce, kdekoli na světě, po celou dobu platnosti autorských práv, a rovněž udílí právo postupovat licenci jiným osobám na totéž počínaje dnem přijetí článku k publikování. Tento souhlas zahrnuje i právo vymáhat uvedená práva vůči třetím stranám.

FORMA DODÁNÍ PŘÍSPĚVKU

Rukopis je zasílán do redakce prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-coreetvasa.cz/>. Prvním krokem je zaregistrování se do systému, tato registrace je nutná pouze při zasílání prvního článku, dále již bude autor trvale v systému uložen a bude do něj moci vstoupit přihlášením přes své jméno a heslo, které si při registraci zvolí.

Na uvedených stránkách je připraven manuál autora s informacemi o tom, jak systém funguje, s návodem na první registraci, vysvětluje vložení článku, po odeslání do redakce pak autorovi přijde e-mailem zpráva, která úspěšné doručení článku potvrdí.

STRUKTURA ZASÍLANÉ PRÁCE

1. Titulní strana: název práce, zkrácený název práce, jména autorů včetně titulů, pracoviště, autora pro korespondenci.
2. Strukturovaný souhrn (u původních sdělení) v jednotné úpravě, tj. bude obsahovat: cíl, metodiku, výsledky, závěry.
3. Klíčová slova (3–6).
4. Vlastní text práce – původní sdělení má být členěno do následujících kapitol: Úvod, Materiál a metodika, Výsledky, Diskuse, Závěry, kasuistika do kapitol Úvod, Popis případu, Diskuse, Závěr.
5. Seznam literatury – řazený konsekutivně.
6. Prohlášení autorů o možném střetu zájmů, financování, prohlášení autorů o etických aspektech publikace a informovaný souhlas (ten není nutný u přehledových článků).

7. Přílohy (grafy, tabulky, obrázky, schémata) s doprovodným textem v pořadí podle odkazů v textu.

FORMÁT A ZPRACOVÁNÍ TEXTU A JEDNOTLIVÝCH PŘÍLOH

Text práce musí být napsán v některém z běžných textových editorů (v operačním systému Windows, nikoli Macintosh), nejlépe ve formátu .doc, .docx. Text neformátujte a graficky neupravujte. Odkazy na literaturu uvádějte v textu arabskou číslicí podle pořadí výskytu (jako horní index za větou).

Název souboru s textem a přílohami musí být jednotně označen jménem autora a jednoslovným, max. dvouslovným tematickým výstižným pojmenováním zasílané práce v max. rozsahu 25 znaků (slova oddělovat podtržítka). Seznam příloh připojte na konec rukopisu. V textu označte místo, kam má být příloha zařazena. Zkracování slov, zejména v nadpisech, se nedoporučuje. Pokud se nějaký výraz v textu často opakuje a autor uzná za vhodné jej zkrátit, uveďte zkratku v závorce po prvním použití.

Tabulky vytvářejte prosím v tabulkovém režimu MS Word, grafy v křivkách (.cdr nebo .ai).

Obrazová dokumentace musí být v dokonalém provedení (nejlépe ve formátech .jpg, .eps nebo .tif, rozlišení 300 DPI nebo jako kvalitní fotografie).

Každou přílohu ukládejte do samostatného souboru, jednotlivé soubory pojmenujte shodně jako hlavní textový soubor a s doplněním čísla, pod kterým je příslušná dokumentace uvedena v textu (např. Autor_AIM_obr1.tif). Nemáte-li dostatek zkušeností s předáváním obrazových souborů, vyžádejte si podrobnější informace v redakci.

Formální úprava citací se řídí normou obvyklou v odborných časopisech (viz např. Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals, připravený Mezinárodním výborem vydavatelů lékařských časopisů [International Committee of Medical Journal Editors], uveřejněné v Ann Intern Med 1988;108:258–265 a Br Med J 1988;296:401–405 a přetištěné v českém překladu v Cor Vasa 1993;35(1):K16. Užívá se plné formy citací: příjmení a iniciály křestních jmen autorů (je-li více autorů než čtyři, uveďte první tři se zkratkou et al.), plný název citované práce v jazyce originálu, zkratka názvu časopisu, rok vydání, ročník, stránky; u monografií místo vydání, nakladatel, rok vydání a počet stran. Iniciály křestních jmen a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za znaky oddělovacími rok, ročník a stránky se nedělá mezera.

PŘÍKLADY

Článek v časopise

Schwartz PJ, Priori SG, Vanoli E, et al. Efficacy of diltiazem in two experimental feline models of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol 1986;8:661–668.

(Je-li autorů více než čtyři, uveďte první tři a zkratku et al.)

Monografie

Eisen NH. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974:406.

Kapitola z monografie

Streeter DD Jr. Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, eds. Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Washington, D. C.: American Physiological Society, 1979:61–112.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Editorial Office will consider contributions in Czech/Slovak or English conforming to the professional thrust of *Cor et Vasa*. The manuscript should only be intended for publication in *Cor et Vasa*, and should be accompanied by a statement saying it has not been, and will not be, submitted to another journal for publication. The title page should list your full names and titles of all authors and addresses of their affiliations; in addition, the first author is asked to give their phone (preferably also mobile phone) number, e-mail address.

The contributions appear in Czech or Slovak (with a Czech/Slovak abstract and keywords and an English abstract and keywords; papers in English include abstracts and keywords in English plus their respective Czech/Slovak abstracts and keywords). The manuscript will appear in the language it has been submitted in.

Each article is to be reviewed, in terms of its content and form, by a minimum of two anonymous reviewers, and the Editorial Board will use the reviewers' assessment either to accept or reject the manuscript. The author will be duly informed about the outcome of the review process. Depending on the reviewers' comments, the manuscript may be returned to the author(s) to make some additions, or some minor or major modifications, or to reword the manuscript. It will be the Editorial Office's right to make minor stylistic modifications and to shorten the manuscript should it deem this necessary (in case the manuscript is to be abbreviated, the author's consent will be sought). Unsolicited manuscripts (with figures and additional material) will not be returned to the author(s).

COPYRIGHT

By submitting the article to *Cor et Vasa* authors grant to the journal an exclusive publishing and distribution license in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript in print, electronic and all other media (whether now known or later developed), in any form, in all languages, throughout the world, for the full term of copyright, and the right to license others to do the same, effective when the article is accepted for publication. This license includes the right to enforce the rights against third parties.

HOW TO SUBMIT A MANUSCRIPT

Manuscripts are to be submitted to the Editorial Office using the ACTAVIA system accessed at: <http://actavia.e-corevasa.cz/>. The first step is to register in the system; authors have to register only when making the first submission, their names will remain permanently stored in the system and authors can subsequently enter the system simply by typing their name and password chosen at registration.

The above website contains the Author's Manual with information about how the system works, instructions for the first registration; it also explains how to make a submission. Once the submission has been made, the author receives an e-mail confirming the successful submission of their manuscript.

STRUCTURE OF SUBMITTED MANUSCRIPTS

1. First page: title of paper, running title, names of author(s) including titles, affiliations, corresponding author.
2. Structured abstract (with original papers) in a uniform format, i.e., containing: Aim, Methods, Results, Conclusions.
3. Keywords (3–6).
4. Body of the manuscript – structured further into the following sections (with original papers): Introduction, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions; with case reports: Introduction, Case description, Discussion, Conclusions.
5. List of references – listed consecutively.
6. Conflict of interest, Funding, Ethical statement, Informed consent (not necessary in review articles).

7. Attachments (diagrams, tables, figures, schematic representations) with legends as they appear in the text.

FORMAT AND PROCESSING OF THE MANUSCRIPT AND ADDITIONAL MATTER

Text of the manuscript should be written in a common word processor (Windows OS, not Macintosh), preferably in .doc, .docx. Please do not try to format or fine tune the manuscript graphically. References (using Arabic numerals) should be arranged as they appear within the manuscript (in superior position after the sentence).

Name of the file with the manuscript and attachments must be uniformly labeled with the name of the author(s) and a one-word (two-word at most) name of the manuscript not longer than 25 characters (with words separated by underline signs). A list of attachments should be provided at the end of the manuscript, clearly indicating where additional matter should be placed within the manuscript. It is not recommended to use abbreviations (particularly in titles). Should any term occur frequently throughout the manuscript, and the author(s) deem it appropriate to introduce an abbreviation, this should appear in brackets after the first time it is used.

Tables should be provided in in MS Word, diagrams should be provided in curves (.cdr or .ai).

Figures should be flawless (preferably in .jpg, .eps, or .tif formats, resolution 300 DPI, or high-quality photographs).

Each attachment should be submitted as a separate file; the files should be identified using the same name as the main file and the number used to identify it within the manuscript (e.g., Author_AIM_fig1.tif). Authors not experienced with submitting these files should seek more detailed instructions in the Editorial Office.

References should formally conform to the standard accepted by medical journals (e.g., Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals, developed by the International Committee of Medical Journal Editors which appeared in *Ann Intern Med* 1988;108:258–265 and in *Br Med J* 1988;296:401–405, translated into Czech and *Cor Vasa* 1993;35(1):K16. The full form of citations should be used, last names and initials of the first names of all authors (with more than four authors, please list the first three and et al.), abbreviation of the journal, full title of the cited work in the original language, year of publication, volume, pages; with monographs, the place of publication, publisher, year of publication, and number of pages. The initials of first names and abbreviations of journals are to be written without full stops, with no spaces to be made between the signs separating the year, volume and pages.

EXAMPLES OF REFERENCING TO

An article published in a journal

Schwartz PJ, Priori SG, Vanoli E, et al. Efficacy of diltiazem in two experimental feline models of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:661–668.

(If there are more than four authors, the first three are to be listed followed by et al.)

A monograph

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974:406.

A chapter of a monograph

Streeter DD Jr. Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Washington, D. C.: American Physiology Society, 1979:61–112.



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



ČESKÁ ASOCIACE
INTERVENČNÍ KARDIOLOGIE

XXIX.

WORKSHOP ČESKÉ ASOCIACE **INTERVENČNÍ KARDIOLOGIE**

10. –12. dubna 2019 | Kongresové centrum Parkhotelu Plzeň



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