



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 61 • Číslo | Number 3 • Červenec/Srpen | July/August 2019

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

Cor et Vasa

**Role of serum microRNA-499
as a diagnostic marker in AMI**

**Secondary prevention in Czech coronary
patients in the EUROASPIRE V Study**

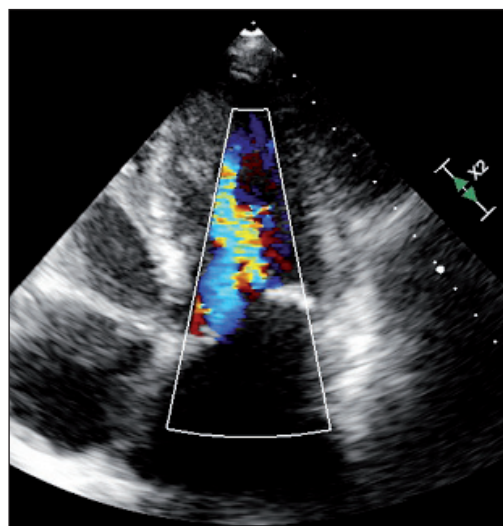
**Tryton – alternativa k zavedeným
bifurkačním technikám?**

**Energetický metabolismus
endotelové buňky**

**Depression, cardiovascular disease,
and related pathophysiologic
mechanisms in women**

**Sekundární prevence ICHS a onemocnění
periferních tepen kombinací
antiagregační a antikoagulační léčby**

**Směrem k lepší definici, kvantifikaci
a léčbě fibrózy u srdečního selhání**



A4C projekce, CFM, systola: Obliterace dutiny levé komory vede ke vzniku tlakového gradientu, jenž se v barevném mapování projeví jako turbulentní proudění s počátkem na midventrikulární úrovni.

(Březák T. Veselka J. Midventrikulární obstrukce u hypertrofické kardiomyopatie. Kazuistika, str. 305–308)

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, 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-coretvasa.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 rozesílat kopie obsahu tohoto časopisu nebo jeho částí je oprávněna pouze redakce.

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

Adresa pro korespondenci s vedoucím redaktorem časopisu *Cor et Vasa*

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (vedoucí redaktor)
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Vydavatel

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

Předseda

Prof. MUDr. 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

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-coreetvasa.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.

WITH SUPPLEMENT

Kardio

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

ASSOCIATE EDITORS

Jozef Bartunek , Aalst, Belgium	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 Malik , 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 Motovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesborough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Třinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Gonçalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimír 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 Vachieri , Brussels, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Peter Kearney , Cork, Ireland	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Antoine Lafont , Paris, France	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Basil Lewis , Haifa, Israel	Dan Wichterle , Prague, Czech Republic
Aleš Linhart , Prague, Czech Republic	Jiří Widimský Jr. , Prague, Czech Republic
Hana Linková , Prague, Czech Republic	Adam Witkowski , Warsaw, Poland
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	Michael Želízko , Prague, Czech Republic

Obsah | Contents

Svazek | Volume 61

Číslo | Number 3

Původní sdělení | Original research articles

Potential drug-drug interactions between oral anticoagulants for high-risk patients with atrial fibrillation in Latvia

K. Apsite, K. Pukite, A. Tupahins, N. Nikrus, B. Lurinac, I. Pupkevica, A. Lejnieks, O. Kalejs 266

Role of serum microRNA-499 as a diagnostic marker in acute myocardial infarction

K. Velu Vengatapathy, R. Ramesh, M. Rajappa, S. Kulkarni, M. Hanifa 272

Current status of secondary prevention in Czech coronary patients in the EUROASPIRE V Study

J. Bruthans, O. Mayer jr., P. Šulc, K. Hašplová, M. Cvíčela, J. Gelžinský, M. Hronová, J. Filipovský, R. Cífková 277

Tryton – alternativa k zavedeným bifurkačním technikám?

J. Widimský, D. Horák, V. Hraboš, Z. Šembera, L. Jaworski, J. Horák 285

Přehledové články | Review articles

Cyanoacrylate glue in treatment of varicose veins

K. Novotný, V. Rohn 290

Energetický metabolismus endotelové buňky

A. Prokopcová 294

Depression, cardiovascular disease, and related pathophysiologic mechanisms in women

T. Gegenava, M. Gegenava 300

Kazuistiky | Case reports

Midventrikulární obstrukce u hypertrofické kardiomyopatie

T. Březák, J. Veselka 305

Cardioembolic stroke as consequence of myocardial infarction: case report and concise review

O. Černý, T. Roubíček, J. Kupec, R. Polášek 309

Ebstein's anomaly with significant dysplasia of the tricuspid valve presenting at 73 years of age. A case report

L. Koc, J. Ondrášek, T. Zatočil, A. Nečasová, J. Špinar 314

Iatrogenic epinephrine-induced Takotsubo cardiomyopathy in beta-blocker poisoning: case report

A. Azouzi, M. Omri, H. Kraiem, H. Mbarek, M. Slim, M. Boussarsar 319

The less common arrhythmias in the acute cardiac care unit P. Stojadinović, J. Kettner, J. Kautzner	323
Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of secondary arterial hypertension: a case report P. Štverka, M. Homza, V. Novák	327

Odborná stanoviska | Expert consensus statements

Sekundární prevence ischemické choroby srdeční a onemocnění periferních tepen kombinací antiagregační a antikoagulační léčby. Odborné stanovisko České kardiologické společnosti, České internistické společnosti a České angiologické společnosti k výsledkům studie COMPASS P. Widimský, D. Karetová, R. Češka, M. Tábořský, H. Rosolová, J.-C. Lubanda, A. Linhart	334
Směrem k lepší definici, kvantifikaci a léčbě fibrózy u srdečního selhání. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností J. Petřková, M. Tábořský	341
Seznam inzerentů	340

Kardio Příloha | Supplement

Zpráva o knize

Jan Petrášek: Vzpomínky aneb honem než to zapomenu P. Bartůněk	348
--	-----

Na obálce tohoto čísla:

A4C projekce, CFM, systola: Obliterace dutiny levé komory vede ke vzniku tlakového gradientu, jenž se v barevném mapování projeví jako turbulentní proudění s počátkem na midventrikulární úrovni.

(Březák T, Veselka J. Midventrikulární obstrukce u hypertrofické kardiomyopatie. Kazuistika, str. 305–308)

Potential drug-drug interactions between oral anticoagulants for high-risk patients with atrial fibrillation in Latvia

Ketija Apsite^a, Katrina Pukite^b, Andris Tupahins^a, Natalija Nikrus^c,
Baiba Lurina^c, Irina Pupkevica^c, Aivars Lejnicks^c, Oskars Kalejs^c

^a Riga Stradins University, Faculty of Medicine, Latvia

^b Riga Stradins University, Division of Doctoral Studies, Latvia

^c Riga Stradins University, Department of Internal Diseases, Latvia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 28. 9. 2017

Accepted: 6. 3. 2019

Available online: 10. 6. 2019

Klíčová slova:

Dabigatran

Edukace pacientů

Inhibitory CYP450

Monitorace užívání léků

Rivaroxaban

Riziko krvácení

Warfarin

SOUHRN

Úvod: Fibrilace síní (FS) je onemocnění postihující mnoho lidí, zvláště starší osoby. U všech z nich je přítomno zvýšené riziko tromboembolické příhody. Ke snížení rizika se u těchto nemocných provádí antikoagulační léčba. K dispozici jsou dva typy antikoagulancií – antagonisty vitamínu K warfarin a nová (neboli přímá perorální) antikoagulanční dagibatran a rivaroxaban. Protože osoby s FS obvykle mají několik dalších onemocnění a jiné komplikace, např. riziko krvácení a tromboembolie, užívají současně několik léčiv, což při jejich metabolické přeměně zvyšuje riziko lékových interakcí společných pro P-glykoprotein a CYP450. Větší pozornost věnovaná zdravotníky monitorování účinku farmakoterapie a edukace pacientů o nejčastějších lékových interakcích při užívání perorálních antikoagulancií by mohla pomoci zajistit bezpečnější a účinnější antikoagulační léčbu.

Cíl: Definovat a analyzovat nejčastější možné lékové interakce u perorálních antikoagulancií – warfarinu, dabigatranu a rivaroxabanu – nejčastěji podávaných vysoce rizikovým pacientům s FS v Lotyšsku.

Materiály a metody: Na kardiologické klinice fakultní nemocnice Pausle Stradinse (Lotyšsko) se v období od října 2016 do června 2017 prováděla průřezová studie s následnou kvantitativní analýzou údajů získaných od vysoce rizikových nemocných s FS, kteří denně užívali perorální antikoagulanční. Po podepsání informovaného souhlasu pacientů se shromažďovaly jejich demografické údaje, zjišťovaly informace o pravidelně a často užívané medikaci a potravinových doplňcích. Výsledky laboratorních testů a echokardiografického vyšetření byly zkombinovány s osobní anamnézou pacientů. Statistická analýza získaných údajů se prováděla s použitím softwaru SPSS Statistics.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 143 pacientů; z tohoto počtu bylo 46,2 % mužů a 53,8 % žen průměrného věku 69,7 (SD 9,9) roku. Z medikace jich 53,8 % užívalo warfarin, 16,1 % dabigatran a 33,6 % rivaroxaban. U 49,7 % pacientů bylo zjištěno zvýšené riziko možných lékových interakcí. U osob užívajících warfarin se nejčastěji jednalo o možné lékové interakce s potravinovými doplňky obsahujícími omega-3 kyseliny (20,8 %), s amiodaronem (16,7 %) a s inhibitory protonové pumpy (13,8 %). V případě pacientů léčených dabigatranem byly zaznamenány nejčastější potenciální interakce s inhibitory protonové pumpy (26,1 %), s amiodaronem (17,4 %) a s potravinovými doplňky obsahujícími omega-3 kyseliny (13,0 %). U pacientů užívajících rivaroxaban se jednalo o nejčastější možné lékové interakce s amiodaronem (29,2 %), s potravinovými doplňky obsahujícími omega-3 kyseliny (16,7 %) a s nesteroidními protizánětlivými léky (4,2 %).

Závěr: Ze všech vysoce rizikových pacientů s FS bylo u 47,7 % zjištěno středně vysoké nebo vysoké riziko možných lékových interakcí, nejčastěji ve spojení s užíváním potravinových doplňků. Celkem 50,3 % pacientů užívalo antagonistu vitamínu K warfarin. Nejčastější možné lékové interakce ve skupině s warfarinem byly zaznamenány ve spojení s potravinovými doplňky obsahujícími omega-3 kyseliny (20,8 %) a amiodaronem (16,7 %), ve skupině užívající dabigatran to byly inhibitory protonové pumpy (26,1 %) a amiodaron (17,4 %); ve skupině užívající rivaroxaban byly zjištěny možné lékové interakce s amiodaronem (29,2 %) a s potravinovými doplňky obsahujícími omega-3 kyseliny (16,7 %). Povědomí zdravotníků o těchto interakcích by mohlo přispět k vyšší bezpečnosti a účinnosti antikoagulační léčby vysoce rizikových osob s fibrilací síní.

© 2019, ČKS.

Address: Ketija Apsite, Department of Cardiology, Pilsonu ielu 13, Riga, Latvia, LV -1002, e-mail: ke.apsite@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.023

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation (AFib) is a disease that affects many people, especially elderly ones. All of these persons have an increased risk of thromboembolic event. For lowering the risk these patients use anticoagulation therapy. There are two types of oral anticoagulants – vitamin K antagonist warfarin and new, known also as direct oral anticoagulants, dabigatran and rivaroxaban. Due to several comorbidities and other complications, e.g. the risk of bleeding and thromboembolism, AFib patients are using different medication simultaneously, therefore increasing the risk of drug-drug interactions because of one metabolism path through P-glycoprotein and CYP450. Monitoring of medical therapy and patient education about most frequent drug-drug interactions using oral anticoagulants could raise attention of health care professionals to the possible drug-drug interactions and promote safe and effective anticoagulation therapy.

Aim: To define and analyze the most common potential drug-drug interactions for most frequent used oral anticoagulants – warfarin, dabigatran, rivaroxaban – in patients with high-risk AFib in Latvia.

Materials and methods: Quantitative analytic cross-section research was made in time period from October 2016 till June 2017 in Pauls Stradins clinical university hospital, Center of Cardiology in Latvia. The data about patients with high-risk AFib who used oral anticoagulants daily were selected. After signed patients consent form the demographic data, regularly and frequently used medication and food supplements were obtained. Laboratory analysis and echocardiography data were specified with the help of case anamnesis. For statistical data analysis were used SPSS Statistics database.

Results: Altogether 143 patients were enrolled in this study, from which 46.2% were male, 53.8% female, with the mean age 69.7 (SD 9.9) years. 53.8% used warfarin, 16.1% dabigatran and 33.6% used rivaroxaban. 49.7% of patients had increased risk of possible drug-drug interactions. For warfarin users the most frequent potential interactions were with omega-3 supplements (20.8%), amiodarone (16.7%) and proton pump inhibitors (13.8%). For dabigatran users the most frequent potential interaction was with proton pump inhibitors (26.1%), amiodarone (17.4%) and omega-3 supplements (13.0%). For rivaroxaban users the most frequent potential drug interaction was with amiodarone (29.2%), omega-3 supplements (16.7%) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (4.2%).

Conclusion: From all high-risk AFib patients 47.7% had potentially moderate or major risk of drug interactions, most frequently with food supplements. 50.3% patients used warfarin, K vitamin antagonist. The most frequent potential drug interaction in warfarin group was with omega-3 supplements (20.8%) and amiodarone (16.7%), in dabigatran group with proton pump inhibitors (26.1%) and amiodarone (17.4%), in rivaroxaban group with amiodarone (29.2%) and omega-3 supplements (16.7%). Awareness of these interactions between health care professionals could promote the safety and effectiveness of anticoagulation therapy for high-risk atrial fibrillation patients.

Keywords:

CYP450 inhibitors
Dabigatran
Monitoring drug use
Patient education
Risk of bleeding
Rivaroxaban
Warfarin

Introduction

Atrial fibrillation (AFib) is a problem that affects 1.5% of Latvia's population (1,5%)¹. The prevalence of AFib increases with age, in a group of 60–70-year-olds presenting in 3,7–4,2% of cases but in a group of 80 and older reaching 10–17% prevalence.²

Persons with this condition, depending on individual risk factors, are in an increased ischemic stroke risk group.³ To lower this risk patients are required to use antithrombotic prophylaxis with oral anticoagulants. For many years the only oral anticoagulant was K vitamin antagonist warfarin. Warfarin is rather complex to use because of the regular needed laboratory tests, diet restrictions, difficulties maintaining the INR (international normalized ratio) in its therapeutic range and the large number of medication that has the potential of interacting with it, raising its levels in the blood and leading to overdosing.

Almost ten years ago in the market appeared novel oral anticoagulants (NOACs), dabigatran and rivaroxaban, that did not need regular laboratory testing, were easier to use, had lower risk of drug-drug interactions and altogether provide a better safety profile.⁴

For all of these potential drug-drug interactions a big role plays P-glycoprotein and CYP450.⁵ P-glycoprotein, also called multidrug resistance protein 1, that is an efflux transporter, mainly is found in tissues with excretory function, such as in intestine, liver and kidneys, pumping fo-

reign substances out of the cell back into the lumen and decreasing their concentration in blood. P-glycoprotein is also a part of dabigatran and rivaroxaban metabolism path.⁶ A spectrum of commonly prescribed cardiovascular drugs are also P-glycoprotein substrates and can have clinically relevant interactions with anticoagulants.⁷

Another very important metabolic pathway is through CYP-450, which is a protein of a superfamily that contains heme and cofactors. CYP-450 is responsible for about 75% of drug metabolism paths,⁸ also for warfarin and rivaroxaban metabolism.^{9,10} In a situation, where oral anticoagulant is used with other drugs or food supplements that can influence CYP450 activity, there is a potential risk, that it can disrupt the concentration level of anticoagulant and leading to toxic levels.

AFib patients use daily around four drugs,¹¹ leading to high possibility that these medications have the potential to interact with one-another. To lower this risk it is important to start focusing not only on separate drugs to treat the disease, but also on the metabolism path for these medications and how these drugs can potentially dangerously interact with one another.

Aim

To define the most common potential drug interactions for oral anticoagulant, warfarin, dabigatran and rivaroxaban, users in Latvian society with high-risk atrial fibrillation.

Materials and methods

Quantitative analytic cross-section research was performed in time period from October 2016 to June 2017 in Pauls Stradins clinical university hospital, Center of Cardiology.

Research was made by selecting patients that met all the inclusion criteria and did not have any exclusion criteria.

Inclusion criteria:

- patient is at least eighteen years old;
- patient is hospitalized in Cardiology Center of Latvia during the interview;
- patient agrees to participate in this research and signs an informed consent document, indicating that they understand the purpose of this study and are willing to participate in the study;
- person during the interview has full consciousness;
- person is a non-valvular (as defined by European Society of Cardiology)¹² high-risk atrial fibrillation patient at least in one of the risk evaluation scores (CHA₂D₂-VASc score for men more or equal to 2, for woman more or equal to 3; HAS-BLED score

more or equal to 3, ORBIT score more or equal to 4, ATRIA score more or equal to 6);

- patient uses oral anticoagulants daily.

Exclusion criteria:

- patient does not agree to participate in this research;
- patient does not use oral anticoagulants daily;
- patient is a valvular AFib patient;
- patient uses oral anticoagulant for any other reason that is not AFib.

The interview included demographic questions, questions about previous echocardiography results, disease anamnesis, daily and frequently used medication and food supplements, laboratory tests. Data precision was made with case anamnesis reviewing. The interview was held orally and in case of any unclear questions they were explained and clarified.

After the interview all collected data were entered in SPSS Statistics and quantitative analysis was made.

The most common drugs and food supplements that AFib patients use and that have the potential to interact were de-

Table 1 – Potential drug interaction severity for different oral anticoagulants

	Antiplatelets	SSRIs, SNRIs	NSAIDs	Amiodarone	Omega-3 supplements	Proton pump inhibitors	Spironolactone
Warfarin	Major	Moderate	Major	Major	Moderate	Moderate	No interr.
Dabigatran	Moderate	Moderate	Major	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Rivaroxaban	Major	Moderate	Major	Moderate	Moderate	No interr.	No interr.

Table 2 – Main characteristics of study groups

	Warfarin users	Dabigatran users	Rivaroxaban users
Variables	72	23	48
Female, %	56.9	52.2	50.0
Men, %	43.1	47.8	50.0
Age, years	71.0 (SD 9.4)	65.3.9 (SD 10.1)	69.9 (SD 10.1)
Hypertension, %	84.1	80.0	78.1
Chronic heart failure, %	66.7	45.0	56.2
Percutaneous coronary interventions, %	12.7	10.0	15.6
Cerebral infarction, %	14.2	10.0	9.3
Artificial cardiac pacemaker, %	23.8	0	21.8
Cardiomyopathy, %	6.3	0	9.4
Coronary heart disease, %	46.0	30	37.5
Paroxysmal atrial fibrillation, %	11.5	33.3	29.0
Persistent atrial fibrillation, %	54.1	50.0	48.4
Permanent atrial fibrillation, %	34.4	16.7	22.6
LVEF, %	51.13 (SD 14.10)	61.08 (SD 6.30)	58.36 (SD 9.10)
LA, mm	46.23 (SD 9.69)	43.93 (SD 4.81)	45.04 (SD 7.98)
LAVI, ml/m ²	46.10 (SD 17.41)	40.50 (SD 7.28)	40.19 (SD 13.93)
CHA ₂ D ₂ -VASc	4.4 (SD 1.4)	3.8 (SD 1.6)	4.1 (SD 1.7)
HAS-BLED	2.7 (SD 1.3)	2.6 (SD 1.5)	2.5 (SD 1.1)
ORBIT	1.6 (SD 1.4)	1.7 (SD 1.9)	1.7 (SD 1.9)
ATRIA	6.5 (SD 2.5)	5.1 (SD 2.9)	5.8 (SD 2.7)

fined antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiarrhythmics, such as amiodarone, omega-3 food supplements, proton pump inhibitors, such as omeprazole and pantoprazole, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and spironolactone for interactions with dabigatran.

In Table 1 you can see the defined most common drug interactions for warfarin, dabigatran and rivaroxaban users and the potential of interaction.

These medications used together have the potential of interacting with one another and that puts a higher bleeding risk for those patients (https://www.drugs.com/drug_interactions.php).

If the patient daily or frequently used all the other medication except anticoagulants, at least 3 times a week or, in NSAIDs case, at least once in two weeks, it was noted as a medication that patient uses.

Results

Altogether 143 patients were included in this research and were hospitalized in Center of Cardiology in Latvia.

From all the patients 46.2% were male and 53.8% were female. The mean age was 69.7 (SD 9.9) years. From all the included patients 50.3% used warfarin, 16.1% dabigatran and 33.6% used rivaroxaban. The main group characteristics you can see in Tables 2 and 3.

There was discovered that 49.7% of patients using daily oral anticoagulants have potential drug interactions because of one metabolism path through P-glycoprotein and CYP450.

Warfarin

Warfarin was the most frequent chosen anticoagulant for ischemic stroke prophylaxis – in 50.3% of cases.

From all the patients 54.2% (39) had potential drug interaction of which 30.56% (22) were major drug interactions and 33.33% (24) moderate drug interactions. 15.3% (11) of all the warfarin users had multiple potential drug interactions, but 38.9% (28) had single potential interaction. In Table 4 you can see all the medication that was detected and had potential drug interactions with warfarin in descending order, starting from the most common potential drug interactions and leading to least popular. Medication combinations that have potentially major drug interactions were written in bold.

Table 3 – Mean laboratory test results

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban
Leukocyte, $\times 10^9/L$	9.1 (SD 7.7)	8.1 (SD 3.6)	7.3 (SD 1.8)
Erythrocyte, $\times 10^{12}/L$	4.7 (SD 0.7)	4.7 (SD 0.5)	4.6 (SD 0.6)
Hemoglobin, g/L	128.6 (SD 27.6)	128.9 (SD 32.5)	131.9 (SD 18.0)
Hematocrit, %	40.5 (SD 5.8)	40.9 (SD 3.7)	40.5 (SD 5.4)
APTT, s	50.0 (SD 18.3)	50.2 (SD 14.2)	39.2 (SD 6.8)
INR	2.2 (SD 1.2)	1.2 (SD 0.2)	1.2 (SD 0.2)
ALAT, U/L	28.8 (SD 15.8)	33.9 (SD 24.8)	32.0 (SD 24.1)
ASAT, U/L	33.8 (SD 22.0)	26.0 (SD 13.4)	30.3 (SD 18.6)
Glucose, mmol/L	6.9 (SD 1.9)	6.2 (SD 1.5)	6.8 (SD 3.1)
Creatinine, mmol/L	93.1 (SD 26.5)	75.0 (SD 35.5)	93.4 (SD 17.1)
Potassium, mmol/L	4.4 (SD 0.5)	4.5 (SD 1.0)	4.6 (SD 0.4)
Triglycerides, mmol/L	1.6 (SD 0.7)	1.4 (SD 0.6)	1.5 (SD 1.0)
Cholesterol, mmol/L	4.5 (SD 1.4)	4.2 (SD 2.0)	4.3 (SD 1.7)
HDL, mmol/L	1.3 (SD 0.4)	1.3 (SD 0.4)	1.3 (SD 0.3)
LDL, mmol/L	2.6 (SD 1.1)	2.9 (SD 1.5)	2.5 (SD 1.2)
CRO, mg/L	16.1 (SD 57.5)	7.8 (SD 18.6)	2.5 (SD 2.1)

Table 4 – Most frequent drug interactions for warfarin users

Nr.	Drug/food supplement	Percentage of patients that use this medication	Number of patients that use this medication
1.	Omega-3 supplements	20.8%	15
2.	Amiodarone	16.7%	12
3.	Proton pump inhibitors	13.8%	10
4.	NSAIDs	12.5%	9
5.	Rosuvastatin	5.6%	4
6.	Aspirine	4.2%	3
7.	Clopidogrel	1.4%	1

Dabigatran

Dabigatran as anticoagulant for ischemic stroke prophylaxis was chosen in 16.1% of cases. From all the patients 47.8% (11) had potential drug interaction. From all the dabigatran users 4.3% (1) had major drug interactions and 47.8% (11) moderate drug interactions. 13.0% (3) of the persons who use dabigatran had multiple potential drug interactions, but 34.8% (8) – single drug interaction.

In Table 5 you can see the most frequent drug interactions between dabigatran and other drugs and food supplements for patients with high-risk atrial fibrillation.

Rivaroxaban

Rivaroxaban as anticoagulant for ischemic stroke prophylaxis was chosen in 33.6% of cases and from this group a potential drug-drug interaction was found in 43.8% (21) of cases. From all the patients 4.2% (2) had major drug interactions and 39.6% (19) moderate drug interactions. 8.3% (4) of the persons had multiple potential drug interactions, but 35.4% (17) single drug interaction. In Table 6 you can see the most frequent drug interactions between rivaroxaban and other drugs and food supplements for patients with high-risk atrial fibrillation.

Discussion

Potential drug-drug interaction is a threat for almost half of all the high-risk atrial fibrillation patients that use oral anticoagulants daily. These interactions can dangerously rise or lower the anticoagulant levels in blood serum depending whether it inhibits or stimulates P-glycoprotein or CYP-450, leading to bleeding episodes. Identifying these drug combinations that are used most frequently and have the potential to increasing bleeding risk, could help draw health care professional and patient attention to these interactions. Emphasizing how important is to evaluate all the metabolism paths for all the drugs and food supplements that the patient uses daily could encourage health care professionals to make adjustments to the therapy for

lowering the potential drug interaction risk and reducing the bleeding risk to minimum, gaining the most benefits.

Drug-drug interactions (DDI) are not just a problem in cardiology and anticoagulant usage. There have been studies in different medicine field, for example in surgical departments, where as high as in 89% of all cases there had been potential drug-drug interactions,¹² whereas in a 2012 study in Brazil, it was calculated that 63% of patients that used drugs had potential drug interactions, risk increasing if patient used 3–5 drugs to 6 or more drugs.¹⁴ In 2016 a study was made, where was calculated that for each physician there were 1.3% of woman and 1.2% of men that had used at least one contraindicated potentially interacting drug-drug combination during the past 12 months. Also it was analyzed that the highest probability to be exposed to DDI was in general practitioner and cardiologist patient care. From anticoagulants the most frequent potential drug-drug interaction was mentioned in warfarin with high dose salicylate.¹⁵

If we analyze what are the most common potential DDI in other studies, we can see parallels with our study, where the number of potential drug interactions have been around 35% of cases, but the most common ones have been NSAIDs,¹⁶ but in others with amiodarone¹⁷ or antiplatelets, such as acetylsalicylic, clopidogrel, statins and proton pump inhibitors.¹⁸ Also an important fact, why attention to this problem should be raised is because there has been researches where it is concluded that concomitant use of drugs that has the potential to interact is involved in majority of warfarin-associated bleeding events.¹⁹

The research data were collected from patients during their hospitalization time. There is a possibility that these data could differ from society. This probability can be taken into account, because in hospital concentrate patients that have other cardiac conditions for which they may have been hospitalized and for example use more drugs daily than people, who have not been hospitalized.

The potential drug-drug interactions are not enough emphasized when talked about oral anticoagulants. Con-

Table 5 – Most frequent drug interactions for dabigatran users

Nr.	Drug/food supplement	Percentage of patients that use this medication	Number of patients that use this medication
1.	Proton pump inhibitors	26.1%	6
2.	Amiodarone	17.4%	4
3.	Omega-3 supplements	13.0%	3
4.	NSAIDs	4.3%	1
5.	Spironolactone	4.3%	1

Table 6 – Most frequent drug interactions for rivaroxaban users

Nr.	Drug/food supplement	Percentage of patients that use this medication	Number of patients that use this medication
1.	Amiodarone	29.2%	14
2.	Omega-3 supplements	16.7%	8
3.	NSAIDs	4.2%	2
4.	SSRIs	2.1%	1

sidering the fact that AFib patients have a higher prevalence of comorbidities²⁰ that requires adequate therapy as written is those corresponding guidelines, there is a risk that these guidelines have not foreseen guideline overlapping. There is possibility that health care professionals choose the most appropriate drug for each disease separately, predominantly not checking whether there are some drug with the potential to interact with each other and therefore leading to the increased bleeding risk.

Drawing more attention to this topic could improve medical therapy, gaining the most benefits for the least risk.

Conclusions

From all high-risk atrial fibrillation patients 47.7% of them has a potentially moderate or major drug interactions with other drugs or food-supplements.

The main part, 50.3% of the patients uses warfarin as oral anticoagulant.

The most frequent potential drug interaction in warfarin group was with omega-3 supplements (20.8%) and amiodarone (16.7%), in dabigatran group with proton pump inhibitors (26.1%) and amiodarone (17.4%) and in rivaroxaban group with amiodarone (29.17%) and omega-3 supplements (16.67%).

Awareness of these potential interactions between health care workers could lead to safer conservative treatment for high-risk atrial fibrillation patients.

Acknowledgements

Ketija Apsite – the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article, final approval of the version to be submitted.

Katrina Pukite – the conception and design of the study, analysis and interpretation of data, drafting the article, final approval of the version to be submitted.

Andris Tupahins – acquisition of data, drafting the article, final approval of the version to be submitted.

Natalija Nikrus – analysis and interpretation of data, revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Baiba Lurina – analysis and interpretation of data, revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Irina Pupkevica – analysis and interpretation of data, revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Aivars Lejnicks – the conception and design of the study, interpretation of data, revising article critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Oskars Kalejs – the conception and design of the study, interpretation of data, revising article critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Conflict of interest

None.

References

- Erglis A, Kalvelis A, Kalejs O, Jegere S. Latvijas Kardiologu biedribas 2010. Gada pavasara consensus dokumentu Atriju Mirgosanas arstšana. – Rīga, 2010. – 5. 6.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza R, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–220.
- Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
- Yang E. A clinician's perspective: novel oral anticoagulants to reduce the risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation – full speed ahead or proceed with caution? *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:507–522.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–651.
- Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Aust Prescr* 2014;37:137–139.
- Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2495–2502.
- Guengerich FP. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *Chem Res Toxicol* 2008;21:70–83.
- Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997;73:67–74.
- Horn JR, Hansen PD. Rivaroxaban: A New Oral Anticoagulant. *Pharmacy Times* 19 February, 2012. Retrieved July 4, 2017, from <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/february2012/rivaroxaban-a-new-oral-anticoagulant>
- Urbancika E, Kalnina L, Kalejs O. Statistic review of patients with cardiologic events who are using anticoagulants – total amount of daily used drugs and with those the number of drugs that can interact with anticoagulants. Abstracts from 26th Nordic-Baltic Congress of Cardiology 2017;53(1):12.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
- Kannan B, Nagella AB, Sathia Prabhu A. et al. Incidence of Potential Drug-Drug Interactions in a Limited and Stereotyped Prescription Setting – Comparison of Two Free Online Pharmacopoeias. *Cureus* 2016;8:e886.
- Teixeira JJ, Crozatti MT, dos Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One* 2012;7:e47062.
- Bucher HC, Achermann R, Stohler N, Meier CR. Surveillance of Physicians Causing Potential Drug-Drug Interactions in Ambulatory Care: A Pilot Study in Switzerland. *PLoS One* 2016;11:e0147606.
- Penning-van Beest FJA, Koerselman J, Herings RMC. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharmacy World & Science* 2007;29:671–675.
- Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:153–158.
- El Samia Mohamed SMA, Gad Z, El-Nimr NA, Razek AAHA. Prevalence and Pattern of Potential Drug-Drug Interactions in the Critical Care Units of a Tertiary Hospital in Alexandria, Egypt. *ADv. Pharmacoevidemiol Drug Safety* 2013;1:144.
- Narum S, Solhaug V, Myhr K, et al Warfarin-associated bleeding events and concomitant use of potentially interacting medicines reported to the Norwegian spontaneous reporting system. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:254–262.
- Chamberlain AM, Alonso A, Gersh BJ, et al Multimorbidity and the risk of hospitalization and death in atrial fibrillation: A population-based study. *Am Heart J* 2017;185:74–84.

Role of serum microRNA-499 as a diagnostic marker in acute myocardial infarction

Kuzhandai Velu Vengatapathy^a, Ramasamy Ramesh^b, Medha Rajappa^c, Shweta Kulkarni^a, Mohammad Hanifa^d

^a Department of Biochemistry, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, Sri Balaji Vidyapeeth University, Pondicherry, India

^b Department of Biochemistry, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Karaikal, India

^c Department of Biochemistry, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Pondicherry, India

^d Department of General Medicine, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, Sri Balaji Vidyapeeth University, Pondicherry, India

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 28. 2. 2018

Accepted: 29. 5. 2018

Available online: 10. 6. 2019

Klíčová slova:

Akutní infarkt myokardu

miR-499

Srdeční troponin

SOUHRN

Akutní infarkt myokardu je jednou z hlavních příčin morbidit a mortality v rozvojových zemích, jako např. v Indii, a dokonce po celém světě. Jeho etiologie je složitá vzhledem k několika zkreslujícím faktorům v jeho patogenetice. V poslední době se prokázalo, že významnou úlohu v predikci diagnózy a prognózy infarktu myokardu hrají malé molekuly RNA, označované jako mikroRNA (miR), z nichž miR-499 hraje zcela zásadní roli v zotavování kardiomyocytů po poranění. Od té doby několik studií identifikovalo několik typů miR spojených s kardiovaskulárními onemocněními; z nich se miR-499 exprimuje hlavně v myokardu. Hlavním cílem naší studie bylo zkoumat úlohu miR-499 v diagnostice AIM. Do studie bylo zařazeno 60 pacientů s AIM ve věku 30 až 60 let a stejný počet kontrolních osob odpovídajícího věku a pohlaví. Zařazení všech účastníků proběhlo na pracovišti terciární péče (Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute). Analýza hodnot miR-499 se prováděla metodou RT-PCR, zatímco lipidový profil a hodnoty CK (NAC), CK-MB a srdečních troponinů (pomocí vysoce senzitivní metody) se stanovovaly metodami schválenými IFCC. Pro srovnání průměrných hodnot případů a kontrol byl použit nepárový Studentův test. Vztah mezi hodnotami miR a klasickými markery se zkoumal pomocí Pearsonova korelačního koeficientu. Senzitivita a specifita miR-499 u AIM se hodnotila pomocí vynesené křivky ROC (Receiver Operating Characteristic). Naše studie prokázala statisticky významně vysoké hodnoty miR-499 u pacientů s AIM ve srovnání se zdravými kontrolními osobami ($p = 0,012$). Hodnoty miR-499 pozitivně korelovaly s hodnotami hs-cTnT ($r = 0,582$; $p < 0,01$) a CK-MB ($r = 0,443$; $p < 0,01$). Plocha pod křivkou ROC pro miR-499 měla hodnotu 0,974 se senzitivitou 93,33 % a specifitou 86,67 %; tedy poměrně vyššími než v případě v současnosti používaných markerů CK-MB (86,67 %, resp. 71,67 %) a hs-cTnT (90,00 %, resp. 81,56 %). Analýza kombinované senzitivity uvedených biomarkerů prokázala, že jejich senzitivita se zvyšuje, zatímco specifita se snižuje. Z výsledků vyplývá, že miR-499 významně koreluje s ostatními klasickými markery při vyšší senzitivě a specifitě, a mohl by tedy sloužit jako přesnější marker v časně diagnostice AIM.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Acute myocardial infarction is one of the leading causes of morbidity and mortality in developing countries such as India and even worldwide. Its etiology is complicated because of several confounding factors involved in its pathogenesis. Recently, MicroRNA has been recognized to play an important role in predicting the diagnosis and prognosis of myocardial infarction. MiR-499 plays a pivotal role in the recovery of cardiac cell, following injury. Since several studies have profiled several miRs in cardiovascular diseases and of which miR-499 is mainly expressed in the myocardium. Our study is primarily designed to explore the diagnostic role of miR-499 in AIM. The study included 60 AIM patients aged 30–60 years and an equal number of age and gender matched controls. All cases were taken from Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute a tertiary healthcare set up and analyzed for miR-499 by RT-PCR, Lipid Profile, CK (NAC), CK-MB and high sensitivity cardiac Troponin T were analyzed by IFCC approved methods. Unpaired Student's test was performed to compare the mean of the cases with the controls. Pearson correlation was used to study the association of miR with conventional markers. Receiver Operating Characteristic curve was plotted to find

Address: Prof. Ramasamy Ramesh, MD, Department of Biochemistry, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research Karaikal, India, e-mail: rameshrdr30@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.03.008

Keywords:

Acute myocardial infarction
Cardiac troponin
miR-499

out the sensitivity and specificity of miR-499 in AMI. Our study showed significantly high levels of miR-499 in AMI patients in comparison to the healthy controls ($p = 0.012$). MiR-499 levels positively correlated with hs-cTnT ($r = 0.582$, $p < 0.01$) and CK-MB ($r = 0.443$, $p < 0.01$). ROC for miR-499 showed an AUC 0.974 with 93.33% sensitivity and 86.67% specificity which was comparatively higher than the current markers CK-MB (86.67% and 71.67%) and hs-cTnT (90.00% and 81.56%). When these biomarkers analyzed for combined sensitivity increases but the specificity decreases. The results showed that miR-499 has a significant correlation and also had higher sensitivity and specificity when compared to other conventional markers and thus it could serve as a better early diagnostic marker of AMI.

Introduction

An early diagnostic marker is critical and imperative for appropriate and timely management of acute myocardial infarction (AMI), which is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide.¹ Creatine kinase (CK NAC), CK-MB and high sensitivity cardiac troponins (hs-cTnT) currently serve as a biomarker in diagnosing AMI² and their sensitivity and specificity in early hours of MI is still not convincing. Recently, several novel markers have been evaluated for their use in early diagnosis of MI and the role of microRNA is promising.

MicroRNAs (miR) are non-coding RNAs, approximately with 18–27 nucleotides which play an important role in the regulation of cellular processes such as proliferation, differentiation, development, and apoptosis.^{3,4} MiR's are promising markers and play a cardinal role in the development and functions of the myocardium.^{5–7} MiRs target most human protein coding genes; especially miR-499 encoded by myosin gene family shows a high expression in circulation in patients with AMI.⁸ It is involved in the structural and functional differentiation of cardiac stem cell into cardiomyocytes⁹ and also plays a pivotal role in the recovery of cardiac cell, following injury.^{10,11} Few studies in the recent past have shown that miR in body fluids are highly stable and become specific molecular signatures for diseases thus enabling them as markers of diagnosis as well as prognosis.^{5,12} Only a few studies have been reported thus far in the literature signifying the use of miR in the diagnosis of the AMI.^{13–15} In this study, our primary aim was to assess the diagnostic utility of miR-499 in the acute myocardial infarction in comparison with other conventional markers.

Methodology

The study was undertaken at Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute a tertiary healthcare center, Puducherry in collaboration with General Medicine unit. 60 patients in the age group between 30 to 60 were included in the study after obtaining Institutional Human Ethics Committee approval and informed consent from the subjects.

Inclusion and exclusion criteria

Patients were admitted to the hospital with a diagnosis of acute myocardial infarction. The final diagnosis of ACS was based on two out of three criteria as given below

1. Ischemic chest pain for at least 30 minutes.
2. Electrocardiogram evidence of ACS.

3. Rise and fall of the cardiac biomarker (CK-MB/troponin).

Patients were excluded if they are known or diagnosed to be having ischemic heart disease, chronic renal failure, and liver disorders. In the control group, healthy ambulatory volunteer was included in the study who visited the hospital as well as from Master health check-up after obtaining informed consent.

Laboratory data

Venous blood samples were obtained in BD vacutainer with clot activator at the time of admission and immediately centrifuged. Serum lipid profile, CK (NAC) and CK-MB were done by autoanalyzer. Hs-troponin T was estimated using fully auto chemiluminescence analyzer (Roche Diagnostics – COBAS e411). The remaining serum sample was aliquoted in 1.8 ml cryo tube and stored at -20°C until the time of microRNA analysis. All the estimations were subjected to stringent quality control.

MicroRNA analysis

Total RNA was isolated from serum using a mini spin column kit (Helini biomolecules, India) according to the manufacturer's instruction. From that cDNA was synthesized using cDNA synthesis kit (Helini biomolecules, India), as per documented specification. Quantification by RT-PCR was carried out in 25 μl using Helini *Pin the Tail Probe System* method, according to the protocol of the manufacturer (Helini, Biomolecules P. Ltd, India).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Epi info. Data were entered in the excel sheet and in order to find whether it follows abnormal distribution or not Shapiro-Wilk test was performed. The data were expressed in mean and standard deviation. Student's *t*-test was performed to document the difference between case and control. To evaluate the diagnostic performance of miR and other biomarkers receiver operator characteristic curve (ROC), likelihood ratio (LR), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and Lin's concordance were calculated.

Results

Based on inclusion and exclusion criteria, 60 AMI patients and an equal number of healthy volunteers were included in the study. The biochemical profiles are expressed in mean and standard deviation (Table 1). It showed a significant difference between case and control except high density lipoprotein and low density lipoprotein.

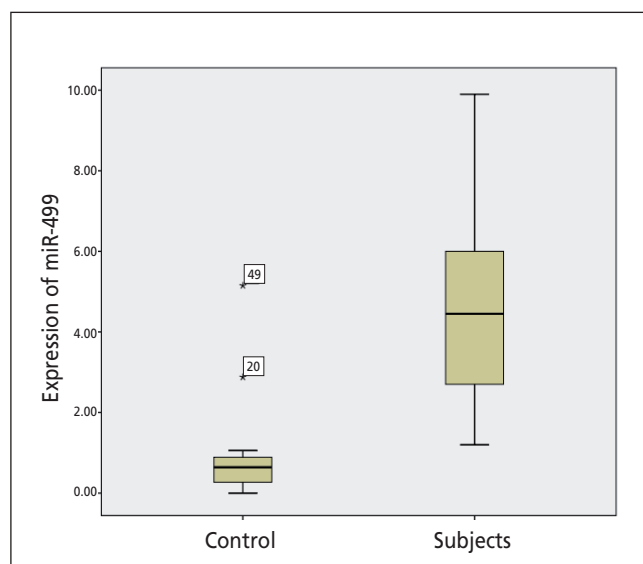


Fig. 1 – Expression of miR-499 in control and AMI patients

MiR-499 showed 6–8 folds increase in AMI patients when compared with healthy individuals (Fig. 1). To comprehend the diagnostic utility of miRs and other conventional markers, receiver operating characteristic curves (ROC) were plotted. MiR-499 with an area under curve (AUC) of 0.974 (95% CI 0.94–0.99); whereas hs-cnTnT AUC of 0.924 (95% CI 0.88–0.97) and CK-MB AUC of 0.893 (95% CI 0.84–0.94) as depicted in Table 2 and Fig. 2.

The sensitivity and specificity of miR-499 and other biomarkers were calculated. MiR-499 showed 93.33%

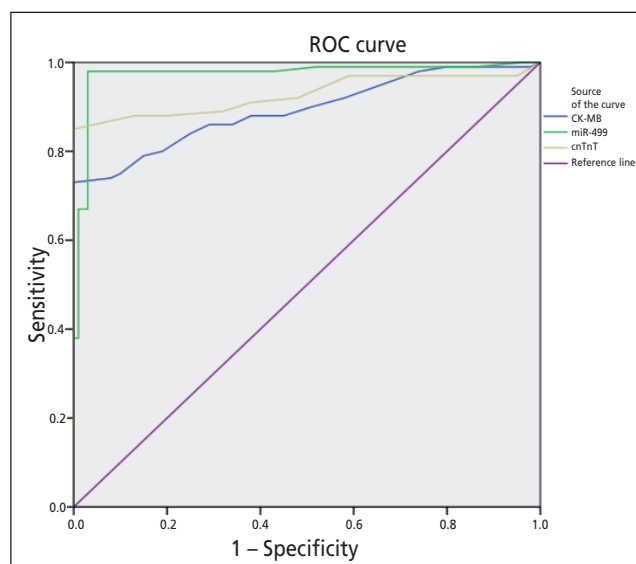


Fig. 2 – ROC of serum MiR-499, cnTnT, and CK-MB in diagnosis of acute myocardial infarction.

sensitivity and 86.67% specificity; hs-cnTnT has 90% and 81.56% and CK-MB has 86.67% and 71.67% sensitivity and specificity respectively. MiR-499 possesses high sensitivity and specificity when compared with other biomarkers. These biomarkers are analyzed for combined sensitivity, they showed an increase in sensitivity, but their specificity was decreased. We computed likelihood ratio (LR), positive predictive value and negative predictive value for both individual and combined biomarkers results are tabulated in Table 3. As the result suggest as miR-499

Table 1 – Mean and SD of biochemical parameters in AMI cases and controls

S.No.	Parameter	Controls (N = 60)		AMI subjects (N = 60)		p-value
		Mean	SD	Mean	SD	
1.	Glucose (mg/dL)	100.61	14.16	219.79	118.22	0.001
2.	Total cholesterol (mg/dL)	155.48	24.68	182.47	55.33	0.002
3.	Triacylglycerol (mg/dL)	100.48	27.04	144.32	58.86	0.001
4.	HDL-C (mg/dL)	41.91	6.92	41.00	13.56	0.651
5.	LDL-C (mg/dL)	104.72	24.72	112.94	52.60	0.089
6.	VLDL (mg/dL)	20.10	5.41	28.85	11.80	0.001
7.	CK-NAC	266.34	61.73	912.64	950.79	0.001
8.	CK-MB	19.95	4.59	77.09	35.90	0.001
9.	Cardiac troponin T (ng/l)	3.25	1.5	47.58	20.83	0.001

* p-value < 0.05 is significant

Table 2 – AUC of serum miR-499, CnTn T, and CK-MB

Test Result Variable(s)	Area	Sig	95% confidence interval	
			Lower bound	Upper bound
MiRNA-499	0.974	0.000	0.949	0.999
hs-cnTnT	0.924	0.000	0.877	0.970
CK-MB	0.893	0.000	0.847	0.939

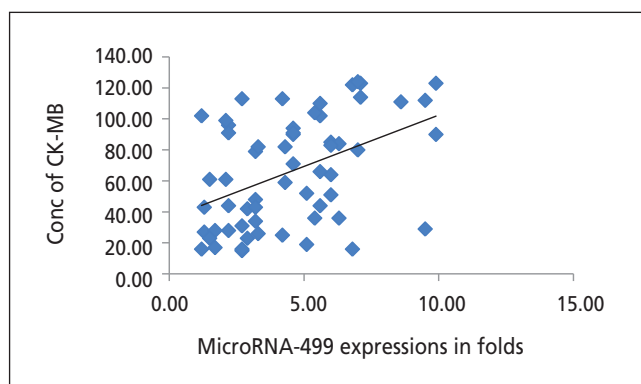


Fig. 3 – (A) Correlation of miR-499 expression with CK-MB.

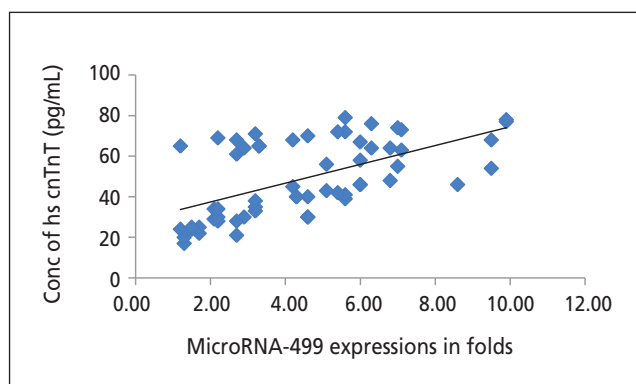


Fig. 3 – (B) Correlation of miR-499 expression with cnTnT.

individually has an LR of 7.00 but when it combined with other biomarkers, there was a decrease in LR.

In addition to above finding, we tried to correlate and find the concordance miR-499 with current cardiac markers. It showed a positive correlation with a marker (Fig. 3A and 3B). The results suggest that miR-499 can be used as a one of the diagnostic marker possessing a high diagnostic value.

Discussion

The main objective of the study was to find the diagnostic utility of circulating miR-499 in comparison with existing biomarkers such as CK-MB and hs-troponin T. We have quantified of miR-499 using RT-PCR and thereby looking into the results we found nearly 6–8 fold increase in the concentration of miR in AMI patients in comparison with healthy controls. In one of the earlier studies undertaken by Olivieri et al., it was demonstrated that there is an 80 fold increase of miR-499-5p a family member of miR-499 in elderly patients with NSTEMI.¹⁶ Our finding correlates with a study by Li et al. which reports that miR-499 can be detected in the plasma with one hour of onset of chest pain in AMI patients.¹⁷ MiR-499 also showed the positive predictive value of 93% in AMI patients within three hours of onset of chest pain.¹⁸ Several other studies which were published recently have documented statistically significant difference of miR-499 in AMI patients relative compared with controls.^{19–21}

To assess the diagnostic performance of miR-499, the area under curve (AUC) was plotted that correlated the

diagnostic value with other conventional marker namely CK-MB and cnTnT in AMI. Our results showed AUC of 0.928 for miR 499, which was higher when compared with currently used biomarkers of CK-MB and cnTnT showed AUC of 0.893 and 0.794, respectively. Zhang et al. in their study showed AUC of 0.89 with sensitivity and specificity of 80.28%.²¹ Shalaby et al. demonstrated the differential diagnostic value of miR-499 by recoding AUC of 0.98 and 0.97 in unstable angina and NSTEMI respectively.²² Cheng et al. in a meta-analysis report also corroborate our result by reporting the sensitivity of 88% and specificity of 87%.²³ According to our study, miR-499 had a higher sensitivity of 94% and specificity of 89% when compared with previous studies.

Our result showed a positive correlation with traditional biomarkers (CK-MB and cnTnT). Similarly in the past miR-499 was shown to possess positive correlation with traditional marker and has been substantiated by cardiac expression and release from cardiac injury.²⁴ We also tried to correlate with most common risk factors of AMI, namely lipid profile, but we couldn't find any significant correlation between them. In previous studies implicate the role of miR expression in the regulation of lipid transport and metabolism.²⁵ Additionally, Vicker et al. demonstrated high density lipoprotein isolated from patients with family hypercholesterolemia to be enriched in other miR thereby suggesting lipid and protein as carrier molecular for miRNAs.²⁶

Several studies have also cited the release of miR-499 into the circulation during pathophysiological conditions and nearly specific expression in myocytes. However, miR-499 is more stable, sensitive and specific for cardiac

Table 3 – Sensitivity and specificity of microRNA-499, cnTnT and CK-MB

Test Result Variable(s)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR	PPV (%)	NPV (%)
MicroRNA-499	93.33	86.67	7.00	87.50	92.86
hs-cnTnT	90.00	81.56	4.91	83.08	89.09
CK-MB	86.67	71.67	3.06	75.36	84.31
MicroRNA-499 + Hs-cnT T	95.00	81.67	5.18	83.58	92.45
hs-cnTnT + CK-MB	90.00	71.67	3.17	76.05	87.75
CK-MB + microRNA-499	93.33	71.67	3.29	76.71	91.48
CK-MB + microRNA-499 + hs-cnTnT	95.00	71.67	3.35	76.71	91.48

injury, thus enhancing the diagnostic utility of miR-499 in AMI in comparison to the use of existing conventional novel biomarkers. This is a major finding that has emerged from our study and that has been attributed to both enhanced sensitivity and specificity.

Conclusion

Biological variation data of AMI patients showed expression of miR-499 was significantly higher than for a healthy individual. Moreover, it also exhibits positive correlation with existing cardiac markers. The study concluded early detection of miR-499 in circulation will improve sensitivity and specificity for the appropriate clinical diagnosis of AMI patients along with conventional markers. The study concluded early detection of miR-499 in circulation will improve sensitivity and specificity for the appropriate clinical diagnosis of AMI patients along with conventional markers.

Limitation of the study

- Single miR was selected.
- Serial analysis of miR and biomarker were not included in the study.
- Unstable angina group of patients was not included in the study.

Reference

- White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008;372:570–584.
- Ahmad MI, Sharma N. Biomarkers in Acute Myocardial Infarction. *J Clin Exp Cardiol* [Internet]. 2012 Nov 12 [cited 2017 Feb 9];3(11). Available from: <https://www.omicsonline.org/biomarkers-in-acute-myocardial-infarction-2155-9880.1000222.php?aid=9793>
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281–297.
- Huang Y, Shen XJ, Zou Q, et al. Biological functions of microRNAs: a review. *J Physiol Biochem* 2010;67:129–139.
- Gilad S, Meiri E, Yogev Y, et al. Serum MicroRNAs Are Promising Novel Biomarkers. *PLoS ONE* 2008;3:e3148.
- Porrello ER. microRNAs in cardiac development and regeneration. *Clin Sci* 2013;125:151–166.
- Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008;18:997–1006.
- Van Rooij E, Quat D, Johnson BA, et al. A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. *Dev Cell* 2009;17:662–673.
- Serradifalco C, Zummo G, Felice VD. MicroRNA and Cardiac Stem Cell Therapy. *J Clin Exp Cardiol* [Internet]. 2012 Jun 16 [cited 2017 Feb 9]; Available from: <https://www.omicsonline.org/microrna-and-cardiac-stem-cell-therapy-2155-9880.511-001.php?aid=7591>
- Kukreja RC, Yin C, Salloum FN. MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection. *Mol Pharmacol* 2011;80:558–564.
- Fan Z-X, Yang J. The role of microRNAs in regulating myocardial ischemia reperfusion injury. *Saudi Med J* 2015;36:787–793.
- Velu VK, Ramesh R, Srinivasan AR. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Health and Disease. *J Clin Diagn Res* 2012;6:1791–1795.
- Shahzad A, Yin X, Sami M, Hou D. MicroRNAs (miRNAs) based Biomarkers for Acute Myocardial Infarction (AMI) Diagnosis. *J Clin Exp Cardiol* [Internet]. 2012 May 23 [cited 2017 Feb 9];3(5). Available from: <https://www.omicsonline.org/micrnas-mirnas-based-biomarkers-for-acute-myocardial-infarction-ami-diagnosis-2155-9880.1000e106.php?aid=6457>
- Li Y-Q, Zhang M-F, Wen H-Y, et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *Clinics* 2013;68:75–80.
- Sayed ASM, Xia K, Yang T-L, Peng J. Circulating microRNAs: A Potential Role in Diagnosis and Prognosis of Acute Myocardial Infarction. *Dis Markers* 2013;35:561–566.
- Olivieri F, Antonicelli R, Lorenzi M, et al. Diagnostic potential of circulating miR-499-5p in elderly patients with acute non ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;167:531–536.
- Li C, Pei F, Zhu X, et al. Circulating microRNAs as novel and sensitive biomarkers of acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2012;45:727–732.
- Zhao CH, Cheng G-C, He RL, et al. Analysis and clinical significance of microRNA-499 expression levels in serum of patients with acute myocardial infarction. *Genet Mol Res* 2015;14:4027–4034.
- Corsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:499–506.
- Wang G-K, Zhu J-Q, Zhang J-T, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J* 2010;31:659–666.
- Zhang L, Chen X, Su T, et al. Circulating miR-499 are novel and sensitive biomarker of acute myocardial infarction. *J Thorac Dis* 2015;7:303–308.
- Shalaby SM, El-Shal AS, Shoukry A, et al. Serum miRNA-499 and miRNA-210: A potential role in early diagnosis of acute coronary syndrome. *IUBMB Life* 2016;68:673–682.
- Cheng C, Wang Q, You W, et al. MiRNAs as Biomarkers of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2014;9:e88566.
- Khanaghaei M, Tourkianvalashani F, Hekmatimoghaddam S, et al. Circulating miR-126 and miR-499 reflect progression of cardiovascular disease; correlations with uric acid and ejection fraction. *Heart Int* 2016;11:e1–e9.
- Kondkar AA, Abu-Amro KK. Utility of Circulating MicroRNAs as Clinical Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *Bio Med Res Int* [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 14];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330947/>
- Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol* 2011;13:423–433.

Current status of secondary prevention in Czech coronary patients in the EUROASPIRE V Study

Jan Bruthans^{a,b}, Otto Mayer jr.^b, Pavel Šulc^a, Kristina Hašplová^a,
Martina Cvíčela^b, Július Gelžinský^b, Markéta Hronová^b, Jan Filipovský^b,
Renata Cífková^a

^a Center for Cardiovascular Prevention, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Thomayer Hospital, Prague

^b Center of Preventive Cardiology, 2nd Department of Medicine, Faculty of Medicine, Pilsen, Charles University Prague and University Hospital in Pilsen, Pilsen

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 5. 2. 2019

Accepted: 5. 3. 2019

Available online: 4. 6. 2019

Klíčová slova:

Doporučení

EUROASPIRE V

Ischemická choroba srdeční

Kardiovaskulární rizikové faktory

Sekundární prevence

SOUHRN

Úvod: Sekundární kardiovaskulární (KV) prevence po prodělaném infarktu myokardu (IM) je neméně důležitá než léčba akutního IM. Lepší KV prevence může rozhodující měrou přispět k pokračování pozitivních trendů KV morbiditu a mortality v České republice v posledních třech desetiletích.

Cíl: Stanovit, jak jsou do praxe implementována nedávná evropská doporučení pro sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) (2012).

Metodika: Konsekutivně a retrospektivně bylo vybráno 624 pacientů, mužů a žen ve věku ≤ 80 let, hospitalizovaných pro akutní koronární syndrom a/nebo chirurgickou či katetrizační koronární revaskularizaci. Byl proveden rozbor chorobopisů a následně byli ambulantně vyšetřeni respondenti, minimálně šest měsíců, maximálně dva roky po přijetí k hospitalizaci.

Výsledky: Celkem bylo vyšetřeno 406 respondentů. Z nich 20 % byli aktivní kuřáci, 44,8 % bylo obézních (BMI ≥ 30), v pásmu nadváhy a obezity (BMI ≥ 25) bylo 85,5 % respondentů, centrálně obézních (obvod pasu ≥ 102 cm u mužů, ≥ 88 cm u žen) 70,2 %, doporučené fyzické aktivity (30 minut 5x týdně) nedosáhlo 85 %. Krevní tlak zvýšený nad hodnoty požadované v doporučeních kardiovaskulární prevence z roku 2012 ($\geq 140/90$ mm Hg, u diabetiků $\geq 140/80$ mm Hg) mělo 55,1 % pacientů, zvýšený LDL-cholesterol ($\geq 1,8$ mmol/l) 63,5 % pacientů. Diabetes (známý a nově diagnostikovaný) vykazovalo 41,2 % respondentů, prediabetes 23,4 %. Při použití glukózového tolerančního testu to bylo 44,7 %, respektive 32,3 %. V době našeho vyšetření bylo 88,4 % pacientů léčeno antiagregancii, 81,3 % beta-blokátorem, 78,8 % inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo antagonistou receptoru ATII, 92,1 % statinem, 92,9 % prodělalo koronární revaskularizaci.

Závěr: Většina pacientů v sekundární prevenci ICHS má nezdravý životní styl – nezdravou dietu a nedostatečnou pohybovou aktivitu. Prevalence nadváhy, obezity a diabetu je velmi vysoká, prevalence obezity a centrální obezity se dále zvýšila. Farmakoterapie je v sekundární prevenci používána u většiny pacientů, ale doporučených hodnot krevního tlaku, lipidového a glycidového metabolismu je dosahováno jen u menšiny.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Secondary prevention after myocardial infarction is at least as important as treatment of the acute phase. Improved cardiovascular (CV) prevention can decisively contribute to the continuation of positive trends of CV morbidity and mortality seen in the Czech Republic in last three decades.

Objectives: To determine, in patients with coronary heart disease (CHD), how the treatment goals as defined by the current European guidelines on CV secondary prevention (2012) are implemented in clinical practice.

Methods: Patients ≤ 80 years when hospitalized for acute coronary syndrome, and/or CABG or PCI were identified from hospital records and invited to outpatient clinical investigation (interview) not less than 6 months and not more than 2 years after hospital discharge. Data collection was performed based on a review of medical records and the interview.

Address: Doc. MUDr. Jan Bruthans, CSc., FESC, Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Prague 4, e-mail: jan.bruthans@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.007

Keywords:

Cardiovascular risk factors
Coronary heart disease
EUROASPIRE-V
Guidelines
Secondary prevention

Results: Of 624 invited patients, 406 responders were interviewed. Among these, 20% were smokers, 44.8% were obese (BMI ≥ 30), 85.5% were overweight or obese (BMI ≥ 25), 70.2% had central obesity (waist circumference ≥ 102 cm in men, ≥ 88 cm in women), the recommended level of physical activity (30 minutes 5 times a week) was not attained by 85%. Raised blood pressure ($\geq 140/90$ mmHg, in diabetics $\geq 140/80$ mmHg) was measured in 55.1%, elevated LDL-cholesterol (≥ 1.8 mmol/L) in 63.5% of responders. Manifest diabetes mellitus (known plus newly discovered at interview) was present in 41.2%, and prediabetes in 23.4% of patients. The respective figures when using the oral glucose tolerance test (OGTT) were 44.7% and 32.3%. At interview, 88.4% of patients were being treated with aspirin or other antiplatelet drugs, 81.3% with beta-blockers, 78.8% with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs), 92.1% with statins, and 92.9% had undergone revascularization.

Conclusion: The majority of coronary patients have unhealthy lifestyles such as unhealthy diet and sedentary behavior. The prevalence of overweight, obesity, and diabetes is very high, and prevalence of obesity further increased. Although pharmacotherapy is used in the majority of patients, the recommended levels of blood pressure, lipid, and glucose metabolism are achieved in only a minority.

Introduction

Coronary heart disease (CHD) continues to be the leading cause of death in the Czech Republic and Europe alike. CHD mortality has been decreasing rapidly in the Czech Republic since 1990, but this decrease stopped in both sexes in 2010 and continued in women in 2014–2016 only.¹ Preventive lifestyle modifications (control of smoking, healthy diet, physical activity) together with effective control of hypertension, hyperlipidemia, and diabetes as well as other cardioprotective pharmacotherapy (antiplatelet agents, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme [ACE] inhibitors and angiotensin receptor blockers [ARBs], lipid-lowering drugs), delay the first presentation of CHD as well as recurrent coronary events, thus significantly reducing CHD morbidity and mortality rates.²

Preventive management of patients with overt CHD was defined in detail by the European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The guidelines were first published in 1994, the fifth ones, including the treatment goals of the EUROASPIRE V study, in 2012.³ Several Czech-language guidelines on the same issue have also been developed.

In order to assess “real-life” secondary prevention of CHD, implementation of and adherence to the guidelines, five cross-sectional EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) surveys were performed: in 1995–1996, 1999–2000, 2006–2007, 2012–2013 and, finally, EUROASPIRE V covering the 2016–2017 period (EUROASPIRE I–V). Of the originally nine countries involved in the survey, the number of participating countries has grown to 27 with 131 centers in the present study. The Czech Republic, with its two study centers (Prague and Pilsen), has participated in all five surveys; results of the first four surveys were published showing both European and, separately, Czech data.^{4–7}

Study population and methods

Survey design and patients

In the Czech Republic, this cross-sectional survey was conducted within the EUROASPIRE V study in two centers, namely in the Center for Cardiovascular Prevention,

Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and Thomayer Hospital, Prague, and at the 2nd Department of Medicine, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital in Pilsen. Both centers were participating in the previous surveys and are attached to hospitals providing all types of care to cardiac patients while catering to catchment areas with a population of at least half a million.

Using hospital discharge we identified, both retrospectively and consecutively, patients, men and women, aged ≥ 18 years and ≤ 80 years at the time of hospitalization for at least one of the following diagnoses: (1) elective or emergency coronary artery bypass surgery (CABG); (2) elective or emergency percutaneous coronary angioplasty; (3) acute myocardial infarction (STEMI or non-STEMI); and (4) acute myocardial ischemia. Eligible for inclusion were patients (first or re-)hospitalized not less than 6 months and not more than 2 years prior to the expected date of the study interview. Overall, 624 patients were selected and invited to attend a study visit. The interviews were held from September 2016 through June 2017.

Data collection

The survey was performed in compliance with the EUROASPIRE V study protocol, copying previous EUROASPIRE study protocols, described in detail elsewhere.^{4–7} At interview, each respondent's history was taken including their personal and demographic characteristics, personal and family history of cardiovascular disease, data on adherence to principles of a healthy lifestyle, and pharmacotherapy. Standardized measurements were made as per protocol using calibrated devices, with blood sampling and patients completing the self-reported questionnaires in the respective validated national form. The following measurements were performed:

Height and weight in light-indoor clothes without shoes (SECA scales 701 and measuring stick model 220, SECA GmbH, Hamburg, Germany). Overweight was defined as a body mass index (BMI ≥ 25 to < 30 kg/m², obesity as BMI ≥ 30 kg/m²).

Waist circumference was measured using a metal tape between the lowest rim of the rib cage and the superior iliac crest with the patient standing. Central obesity was defined as a waist circumference of ≥ 88 cm for women and ≥ 102 cm for men.

Blood pressure (BP) was measured by a physician twice after at least 10-minute rest in the sitting position on the right arm using an automatic digital sphygmomanometer Omron M6 (Omron, Healthcare Co Ltd, Hoofddorp, The Netherlands) with the mean value used for all analyses. Raised BP was defined as blood pressure $\geq 140/90$ mmHg ($\geq 140/80$ mmHg in patients with diabetes mellitus).

Smoking at the time of interview was defined as self-reported smoking, and/or a breath carbon monoxide levels exceeding 10 ppm, measured by a Smokerlyzer (Model Micro + Bedfont Scientific, Upchurch, United Kingdom). Persistent smoking was defined as smoking at interview among patients reporting to be smokers in the month prior to the index event.

The physical activity target was defined by the answer to the question "Do you take regular physical activity of at least 30 minutes' duration on average five times a week?"

Venous blood samples were obtained by venipuncture after at least 12-hour fasting. The serum separated from venous blood samples was analyzed in local laboratories (Thomayer Hospital, Prague 4 and Pilsen University Hospital) and also stored at -70°C to be subsequently shipped (frozen) to the central laboratory at the Disease Risk Unit, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland. Serum total cholesterol (TC) was determined enzymatically, HDL-cholesterol (HDL) and triglycerides (TG) using kits manufactured by Abbott Laboratories (Architect c8000, Abbott Park, Illinois, USA), LDL-cholesterol (LDL-C) levels were calculated using Friedewald's formula if the triglyceride level was < 4.5 mmol/L.⁸ Elevated LDL-C concentration was defined as ≥ 1.8 mmol/L. Glycated haemoglobin (HbA_{1c}) was measured in whole blood. Plasma glucose was analysed locally with a photometric point-of-care technique (HemoCue Glucose 201 RT, Ängelholm, Sweden).⁹

Our definition of known diabetes was self-reported diabetes. In patients without a history of diabetes and with fasting glucose ≤ 11 mmol/L, we performed the 2-hour oral glucose tolerance test (OGTT). Fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L or 2-h OGTT glucose ≥ 11 mmol/L were defined as new-onset diabetes. Fasting glucose ≥ 6.1 and < 7 mmol/L and 2-h OGTT ≥ 7.8 and < 11 mmol/L were classified as prediabetes.

Standardized questionnaires, specifically HADS (Hospital Anxiety Depression Scale), were completed by each patient to objectify depression or anxiety. The questionnaires have been validated internationally,¹⁰ and their validated Czech-language versions were used for the purpose of our study.

Data management and statistical analysis

Data excerpted from the medical records of patients and those obtained during interview were entered into Case Report Forms (CRFs); the forms are available to Czech centers both in printed and electronic format. Electronic CRFs were submitted online to the data management center (EURObservational Research Program, European Heart House, Sophia Antipolis, France) and checked for completeness, consistency, and accuracy to be subsequently processed. Descriptive statistics were used to estimate the prevalence of risk factors and medication use at interview.

Continuous variables are reported as mean $\pm$ SD and categorical variables as relative frequencies (percentage). Our limits for categorization of continuously monitored risk factors were identical to the target values of secondary prevention as per the respective guidelines from 2012.³

Results

After reviewing hospitalization medical records, a total of 624 patients were invited to the interview. The interview was attended by, and the required data were obtained from 406 responders. After subtracting those invited who either had died, been unable to attend the interview due to seriously impaired health or had moved away (ineligible, 76 patients), the response rate was 74.1%. Mean time between the index event (i.e., acute coronary event and/or revascularization) and the interview was 1.14 years. Basic demographic data and the mean numbers of major risk factors in our group are shown in Table 1. Mean age at the time of interview was 66.2 years (SD 8.9); the group was made up predominantly by men (75%). We found markedly increased mean values of BMI, waist circumference, and fasting glycaemia. However, mean systolic and diastolic BP, total and LDL-cholesterol and triglycerides were not markedly raised.

Table 2 gives the percentages of responders failing to meet the goal values of clinical and laboratory parameters defined by the 2012 guidelines for secondary prevention.

An increased body mass index ($\text{BMI} \geq 25$ kg/m²) was found in 85.5% of the patients, 44.8% were found to be obese ($\text{BMI} \geq 30$ kg/m²). Abdominal obesity (waist circumference ≥ 102 cm in males and ≥ 88 cm in females) was documented in 70.2% of the responders. Prevalence of smoking at the time of interview was 20%; of the original smokers, 47.8% continued to smoke after the event. A BP level in excess of the value recommended by the 2012 guidelines ($\text{BP} < 140/90$ or $< 140/80$ mmHg in patients with diabetes) was found in 55.1% of the group. Among patients on antihypertensive therapy, only 38.6 achieved the BP levels recommended in the 2012 guidelines. Regarding lipid metabolism parameters, target LDL cholesterol

Table 1 – Basic characteristics of the group of respondents, risk profile at the time of interview

N	406
Age (years)	66.2 (8.9)
Sex (% of females)	25.0
Body mass index (kg/m ²)	29.8 (5.0)
Waist circumference (cm)	106.1 (13.5)
Systolic blood pressure (mmHg)	135.0 (18.1)
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.5 (10.8)
Heart rate (b.p.m.)	69.0 (10.4)
Total cholesterol (mmol/L)	4.17 (1.16)
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.19 (0.28)
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.22 (0.95)
Triglycerides (mmol/L)	1.7 (1.23)
Fasting glycaemia (mmol/L)	6.54 (3.71)
HbA _{1c} (mmol/mol)	47.3 (20.8)
Coronary revascularization ^a	93.8

^a Anamnestic or as inclusion criterion.

Table 2 – Basic risk factors categorized by 2012 guidelines³ (%)

Body measures	
Overweight or obesity (BMI ≥ 25 kg/m ²)	85.5
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	44.8
Increased waist circumference ^a	70.2
Smoking	
Current smokers	20.0
Continued smoking after index event ^b	47.8 ^m
Hypertension	
Blood pressure $\geq 140/90$ or $\geq 140/80$ mmHg in diabetics	55.1
Blood pressure $\geq 160/100$ mmHg	13.1
Blood pressure $\geq 180/110$ mmHg	1.0
Inadequate blood pressure control, 2012 guidelines ^c	61.1 ^m
Lipids	
Total cholesterol ≥ 5 mmol/L	16.9
Total cholesterol ≥ 4.5 mmol/L	30.3
LDL cholesterol ≥ 2.5 mmol/L	28.1
LDL cholesterol ≥ 1.8 mmol/L	63.5
Inadequate control of hypercholesterolemia, 2012 guidelines ^d	61.4 ^m
Triglycerides ≥ 1.7 mmol/L	36.9
Low HDL ^e	32.8
Glucose metabolism	
Overt diabetes ^f	41.2
Overt diabetes by OGTT ^g	44.7
Inadequate control of diabetes ^h	89.0
Inadequate control of diabetes ⁱ	51.0
Impaired glucose tolerance (OGTT) ^j	22.9
Impaired fasting glycemia (OGTT) ^k	9.4
Normoglycemia by OGTT	23.0

^a Waist circumference ≥ 102 cm in males or ≥ 88 cm in females.

^b Proportion of current smokers related to the number of smokers at the time of index event.

^c BP $\geq 140/90$ or $\geq 140/80$ mmHg in diabetics, related to the number of patients treated with antihypertensives.

^d LDL cholesterol ≥ 1.8 mmol/L, related to the number of patients treated with lipid lowering drugs.

^e < 1.0 mmol/L in males or < 1.2 mmol/L in females.

^f Self reported diabetes or fasting glycemia ≥ 7 mmol/L.

^g Self reported diabetes or fasting glycemia ≥ 7 mmol/L or 2h OGTT glycemia 7.8–11 mmol/L.

^h Fasting glycemia ≥ 6.1 mmol/L, related to the number of patients with self reported diabetes.

ⁱ HbA_{1c} ≥ 53 mmol/mol, related to the number of patients with self reported diabetes.

^j 2h OGTT glycemia 7.8–11 mmol/L, but absence of overt diabetes (see above).

^k Fasting glycemia ≥ 5.6 mmol/L, but absence of overt diabetes or impaired glucose tolerance.

^m Not related to total number of respondents.

levels in this high-risk population, as per the 2012 guidelines (< 1.8 mmol/L) were achieved by 36.5% of patients. Among patients treated with lipid-lowering drugs, 38.6% met the recommended targets. Hypertriglyceridemia was diagnosed in 36.9%, and low HDL levels in 32.8% of patients. The prevalence of previously diagnosed and new-onset diabetes was 41.2%, with another 23.4% of patients diagnosed with prediabetes. After inclusion of the 2-h OGTT values, overt diabetes was diagnosed in 44.7%, impaired glucose tolerance in 22.9%, and increased fast-

Table 3 – Cardiovascular pharmacotherapy used at the time of interview (%)

Antiplatelets or anticoagulants	97.8
Acetylsalicylic acid	88.4
Dual antiplatelet therapy	41.9
Anticoagulants	13.8
All antihypertensives	95.3
Antihypertensives for high blood pressure	70.3
Betablockers	81.3
ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers	78.8
All diuretics	35.7
Furosemide and/or spironolactone	18.7
All lipid lowering agents	92.9
Statins	92.1
Fibrates	2.2
Ezetimibe or PCSK9 inhibitor	2.0
All antidiabetic agents	28.8
Oral antidiabetics	24.3
Insulin	7.9
In diabetics: peroral antidiabetics	80.0
insulin	25.4
Anti-anginal agents	11.8
Nitrates	6.2

ing glycemia in 9.4%, whereas only 23% patients were normoglycemic.

Table 3 shows the percentage of patients on pharmacotherapy recommended in secondary prevention to control individual risk factors or for symptomatic therapy. Antiplatelet or anticoagulation therapy was used by 97.8% of patients while 88.6% of responders used acetylsalicylic acid, 41.9% were on dual antiplatelet therapy, and 13.8% used anticoagulants. Medications used as antihypertensives and, also, as cardioprotective agents were prescribed to 95.3% of patients. In terms of the drug classes used, beta-blockers were taken by 81.3%, ACE inhibitors and ARBs by 78.8%, with diuretics used by 35.7% of patients; lipid-lowering agents by 92.9%, statins by 92.1%, fibrates by 2.2% and ezetimibe or a PCSK-9 inhibitor in 2% of patients. Altogether, oral antidiabetics and/or insulin were used by 28.8% of patients (oral antidiabetics, 24.3%; insulin, 7.9%). Antianginal agents were used in only 11.8% of patients. A total of 95.3% of the patients reported being on regular follow-up by a cardiologist, 89% by an internist or a general practitioner, with 25.4% of patients also being treated by a diabetes specialist.

Table 4 shows adherence to a healthy lifestyle. Regular physical activity was reported by 15% only. An increase of previous physical activity after the index event, mainly by an increase in routine daily physical activity, was declared by less than half of the patients. A total of 50–68% of patients declared their adherence to various dietary recommendations of cardiovascular prevention, the most frequent one being increased fruit and vegetable intake. Among obese patients, little more than one third of patients adhered to dietary recommendations and regular physical activity (obviously exaggerated). Half of patients continued smoking after the index event, only a negligible fraction of them got advice from a smoking cessation center or pharmacological support in the form of nicotine replacement therapy, bupropion or varenicline.

Table 4 – Self reported non-pharmacological secondary preventive measures and lifestyle changes initiated after the index event (%)

Physical activity	
Regular physical activity ^a	15.0
Measures adopted to increase physical activity:	
- as recommended by the rehabilit. professional	8.4
- visits a fitness center	3.0
- has increased routine daily physical activity	36.5
Diet	
Lower fat diet	57.6
Change in fat composition	54.2
Reduced salt	60.6
Lower sugar diet	62.6
Reduced caloric intake	54.9
Increased consumption of fish	50.0
Increased fruit and vegetables intake	67.7
Measures adopted to brake smoking habit^b	
Quit smoking after index event	54.7
Reduce smoking frequency after index event	33.1
Nicotin replacement therapy	6.2
Visited a smoking cessation center	0.6
Used varenicline or bupropion	2.5
Measures adopted to reduce body weight^c	
Adheres to specific dietary recommendations	37
Has regular physical activity	34.7
Used antiobesity drugs	1.5

^a Regular physical activity of at least 30 minutes duration on average 5 times a week.

^b Related to the number of current smokers in the month prior to the index event.

^c Related to the number of obese patients at the time of interview.

Table 5 – Psychosocial factors and their management at the time of interview (%)

Possible or probable depression ^a	21.4
Possible or probable anxiety ^a	19.5
Antidepressants	6.7
Anxiolytics	3.2

^a According to HADS (see Methods section) categorized as a HADS score within the respective dimension ≥ 8 .

The presence of depression and anxiety was assessed using the standard HADS tool (Table 5). A possible or probable depressive disorder (HADS score ≥ 8) was diagnosed in 21.4% of patients, and increased anxiety (HADS score ≥ 8) in 19.5%. Antidepressants and anxiolytics were used in a minority of these patients.

Discussion

Slightly more than half of smokers in our study quit smoking, and the prevalence of smoking (20%) among our responders is lower compared with the general Czech population,^{11,12} and nearly the same as the European average (18.7%). Those of our patients who quit smok-

ing did so more or less spontaneously, aware as they were about the harmfulness of smoking. Patients who continue smoking do so mostly due to heavy addiction. A total of 44% of these patients claim they would like to break the habit. Professional help, which is crucial to these patients, is lacking. In none of the hospitalization discharge reports of patients later investigated in our study did we find any referral to a smoking cessation center or any prescription of supportive medication. In the further course, of all those who continued smoking only one patient attended a smoking cessation center, 6.2% used smoking replacement therapy and only 2.5% bupropion or varenicline. Obviously, such a nihilistic approach to this high-risk population deserves a change: patients should be referred to smoking cessation centers, preferably at hospital discharge, and better reimbursement of supportive therapy is needed. Some hope can also be pinned on the recent stricter smoking control legislation.

The prevalence of overweight, obesity, and, abdominal obesity in particular, is very high. Compared to the previous EA studies, there has been a shift from overweight to more deleterious obesity and an increase in the prevalence of abdominal obesity. Our population sample is the 4th most obese and centrally obese in this European study. Obesity was associated with poorer blood pressure control, higher prevalence of diabetes and poorer glycemic control. A little more than one in three obese individuals declare adherence to diet and physical activity. The reality might be even less convincing and in agreement with the generally low physical activity as a major causative factor of obesity in our patients as well as in the general population. Obesity should be addressed as a priority on the whole population scale.

A most alarming finding in our study is the continuing high prevalence of diabetes. By including the OGTT into the evaluation scheme, overt diabetes was found in 44.7%, a figure considerably higher than in the European sample (28.6%). Similarly higher than in the European sample was the prevalence of impaired glucose tolerance (22.9%) and lower prevalence of normal glucose metabolism (23%). According to our as well as other analyses, impaired glucose metabolism (prediabetes) in CHD patients carries the same cardiovascular mortality risk such as manifest diabetes.^{13,14} A positive finding is the increase in the spectrum of antidiabetics, their increasing prescription, and further improved long-term control of diabetes ($\text{HbA}_{1c} < 53 \text{ mmol/mol}$) in the present study.

Control of arterial hypertension is also far from being satisfactory. Despite extensive, and due to insufficiently intensive use of antihypertensive medication, control of hypertension was achieved in only 38.9% of those treated for hypertension. Several agents with antihypertensive properties, e.g. beta-blockers or ACE inhibitors, are administered to non-hypertensive patients as well and prescription seems to be generally focused on cardioprotection rather than on targeted BP control. The increase in obesity and in the mean age of our patients may be aggravating factors. Blood pressure levels were measured during the interview after at least a 10-minute rest in the sitting position. The mean of the first two measurements used in the vast majority of our patients may overestimate BP levels compared to the mean of the second and third

measurements, the true prevalence of poor BP control so might be lower than reported here. Also positive is the very low prevalence of very high, uncontrolled hypertension (BP $\geq 180/110$ mmHg): 1%.

There has been considerable fluctuation in the recommended BP levels in recent guidelines, those from 2007 with target BP $< 130/80$ mmHg to the 2012 guidelines with target BP $< 140/90$, ($< 140/80$ mmHg for those with diabetes).³ Based on data from the SPRINT study,¹⁵ despite methodological objections concerning the technique of BP measurement used in the study, the lower target values may be at play again. Such fluctuation may lead to uncertainty about the recommended BP levels.

The most remarkable progress throughout the EUROASPIRE studies has been achieved in the control of hypercholesterolemia.^{6,7} Mean levels of total and LDL cholesterol further decreased in the present study. The decrease in cholesterol levels was a major factor behind the decrease in the CHD mortality in the Czech Republic.¹⁶ Most patients were treated with lipid-lowering drugs, predominantly with statins, while ezetimibe and fibrates were used only occasionally. However, intensive statin treatment (atorvastatin 80 mg or rosuvastatin 40 mg/day) with proven higher protection against fatal and non-fatal CV events¹⁷ was used in 23% (in 2012 in 2.4% only). Every new edition of guidelines recommended lower LDL cholesterol levels in the CHD population, the recent ones (< 1.8 mmol/L) were achieved only in 36.5%, in those treated by lipid-lowering agents in 38.6%. Despite progress, higher dose statin therapy and combination therapy are needed. Impressive progress in hypercholesterolemia control in CHD secondary prevention is expected from PCSK9 inhibitors, though now hindered by costs of such therapy.

The risk factors adversely affecting the quality of life as well as prognosis of CHD patients include depression and anxiety. Possible or probable depressive or anxiety disorders were found in about one in five of our patients. Although adequate therapy has been shown to improve quality of life and improve compliance with other therapy,^{19,20} only a minority was treated with antidepressants or anxiolytics. However, compared with previous studies, the proportion of treated individuals has increased.

In cardiovascular rehabilitation after a coronary event or revascularization, spa treatment is nearly exclusively confined to patients after cardiac surgery revascularization procedures. Outpatient cardiovascular rehabilitation, the duration of which is mostly time limited (± 12 weeks) was attended by 24.3% of our sample.

The study has several limitations. First, it includes only stabilized patients. The most severely sick possibly died during the period between hospitalization and interview or could not attend the interview. Our study documents the situation in two Czech regions – catchment areas of Pilsen University Hospital and IKEM (Prague 4). The responders were treated primarily in two centers offering highly specialized care and providing above-the-standard management to cardiac outpatients. This makes patient selection possible. However, the inter-regional differences may gradually become smaller.²¹ Caution is to be exercised when reviewing self-reported data on physical activity, diet, and other lifestyle factors, as some degree of overestimation should be suspected.

A major advantage is the possibility, afforded by the standardized EUROASPIRE protocol, to compare data obtained over time in the Czech EUROASPIRE I–V studies as well as with data from other European countries.

Conclusions

The standard of comprehensive secondary prevention in patients with overt CHD, receiving, in the acute stage, high-quality and costly care, continues to be unsatisfactory. Continued pharmacological secondary prevention fails to achieve target values, particularly because of inadequately low medication doses prescribed. Likewise, patients are not sufficiently encouraged to change and adopt a healthy lifestyle as well as join training programs of cardiovascular rehabilitation, healthy diet, and smoking cessation. Specific care is required by patients with diabetes and impaired glucose metabolism who constitute the majority of our sample. Control of hypertension is to be improved and lipid-lowering therapy further intensified.

Conflict of interest

None.

Funding body

In the Czech Republic, EUROASPIRE V was supported by a grant awarded by the Medical Research Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic (grant No. 17-29520A).

Ethical statement

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

The study protocol was approved by the respective local ethics committees, all data were stored under the provisions of the National Data Protection Regulations.

Informed consent

All participants obtained and signed the informed consent form.

Acknowledgements

The authors would like to thank their coworkers, including non-medical staff and laboratory assistants as well as all those who have contributed to carrying out this project.

References

1. Zemřelí 2016. ÚZIS. www.uzis.cz
2. Capewell S, O'Flaherty M. What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings. *Heart* 2008;94:1105–1108.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
4. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al., EUROASPIRE Investigators. 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.
5. Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, et al., EUROASPIRE Investigators. Time Trends in Lifestyle, Risk Factor Control, and Use of Evidence-Based Medications in Patients With Coronary

- Heart Disease in Europe: Results from 3 EUROASPIRE Surveys, 1999–2013. *Glob Heart* 2017;12:315–322.
6. Bruthans J, Mayer jr. O, Galovcová M, et al. State of secondary prevention in Czech coronary patients in the EUROASPIRE IV study. *Cor Vasa* 2014;56:e105–e112.
 7. Mayer jr. O, Bruthans J, Timoracká K. The changes in cardiovascular prevention practice between 1995 and 2012 in the Czech Republic. A comparison of EUROASPIRE I, II, III and IV study. *Cor Vasa* 2014;56:e91–e97.
 8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
 9. Segerhag E, Gyberg V, Ioannides K, et al. Accuracy of simplified glucose measurement device – The HemoCue® Glucose 201RT. *Diab Technol and Therap* 2015;17:755–758.
 10. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–370.
 11. Movsisyan NK, Sochor O, Králíková E, et al. Current and past smoking patterns in a Central European urban population: a cross-sectional study in a high-burden country. *BMC Public Health* 2016;16:571.
 12. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA. *Cor Vasa* 2011;53:220–229.
 13. Slezak D, Mayer O, Bruthans J, et al. The prognostic importance of impaired fasting glycemia in chronic coronary heart disease patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;126:1–7.
 14. De Bacquer D, Dallongeville J, Kotseva K, et al. Residual risk of cardiovascular mortality in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE risk categories. *Int J Cardiol* 2013;168:910–914.
 15. Wright jr. JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
 16. Bruthans J, Cífková R, Lánská V, et al., Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol* 2012;21:829–839.
 17. Baigent C, Keech A, Kernay PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
 18. 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.
 19. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICH), Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2002;288:701–709.
 20. Pogoseva N, Kotseva K, De Bacquer D, et al. Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1371–1380.
 21. Widimský P, Zvárová J, Monhart Z, et al. The use of revascularization strategies in patients with acute coronary syndromes admitted to hospitals without catheterization facilities: results from the ALERT-CZ registry. *Cor Vasa* 2013;55:e207–e211.



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 SELHÁNÍ**

▼ 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 sacubitrilu a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanu (jako komplex sodné soli sakubitril-valsartan). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí frakcí v 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 inhibitory. 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 diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Žádná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Dvojitá 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 inhibitory 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, průjmů nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby přípravkem Entresto, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyváжена oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin:** Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání 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, sildenafílem, lithiem, 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 novorozenci/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 obsahující 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, Merrion 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



Tryton – alternativa k zavedeným bifurkačním technikám?

(Tryton – an alternative to established bifurcation techniques?)

**Jiří Widimský, David Horák, Vladimír Hraboš, Zdeněk Šembera,
Lukáš Jaworski, Jan Horák**

Kardiovaskulární centrum, Krajská nemocnice Liberec, Liberec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 29. 3. 2019

Přijat: 1. 4. 2019

Dostupný online: 5. 6. 2019

Klíčová slova:

Bifurkační léze

Stent Tryton

SOUHRN

Bifurkační léze tvoří 15–20 % všech intervenovaných koronárních lézí a jejich ošetřování je i přes výrazný pokrok v intervenční kardiologii i nadále spojeno s technickými obtížemi a horší klinickou efektivitou. Základním doporučovaným postupem pro ošetřování bifurkačních lézí je „provisional stenting“. Jako alternativní postup lze zvážit některou z dvoustentových technik. V našem registru jsme se rozhodli posoudit bezpečnost, technickou a klinickou úspěšnost při použití dedikovaného bifurkačního stentu Tryton Side Branch. Do registru bylo zařazeno 201 pacientů neselektované populace ošetřených v období mezi červnem 2012 a dubnem 2016 v Kardiovaskulárním centru Krajské nemocnice Liberec, u kterých bylo zvažováno užití bifurkačního stentu Tryton. Úspěšnost ošetření bifurkačních lézí při užití stentu Tryton byla 85,07 %. Pacienty jsme poté sledovali v období šesti měsíců od ošetření. K infarktu myokardu došlo u tří pacientů, k revaskularizaci bylo nutno přistoupit pouze u tří pacientů, z toho však ani jednou nebylo potřeba ošetřit cílovou tepnu nebo lézi. Otázka ošetřování bifurkačních lézí zůstává do budoucna stále otevřená, jako možná alternativa se jeví užití dedikovaných bifurkačních stentů. Bifurkační stent Tryton má výhodu v ochraně boční větve, jejíž ošetření může být u většiny standardních technik problematické. Stent Tryton lze dle našich dat s výhodou používat zejména u bifurkačních lézí s velkou boční větví ($\geq 2,5$ mm). Data z našeho registru tak svědčí pro vysokou bezpečnost a úspěšnost ošetřování tohoto typu bifurkačních lézí pomocí stentu Tryton.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Bifurcation lesions make up 15–20% of all treated coronary lesions. Despite impressive advances in interventional cardiology, their treatment has been associated with technical challenges and rather poor clinical efficacy. The main recommended strategy in the treatment of these lesions is “provisional stenting”, with a double-stent technique to be possibly considered as an alternative. In our registry, we decided to assess the safety, technical and clinical success rates in the treatment of these lesions using the dedicated Tryton Side Branch bifurcation stent. The registry included 201 patients of an unselected population considered for treatment using the Tryton bifurcation stent at the Cardiovascular Center of the Liberec Regional Hospital from June 2012 through April 2016. The success rate of bifurcation lesions treatment with the Tryton stent was 85.07%. The patients were subsequently followed up for six months since the procedure. Three patients experienced a myocardial infarction, with only three patients requiring revascularization, and no need to treat the culprit artery or lesion in a single case. The question of bifurcation lesion treatment remains open; an alternative strategy in these patients seems to be the use of dedicated bifurcation stents. The advantage of the Tryton bifurcation stent is that it protects the side branches, whose treatment may pose a problem with most standard techniques. Judging by our data, the Tryton stent can be employed with advantage especially in bifurcation lesions in large side arteries (≥ 2.5 mm). Overall, data from our registry support the device's very good safety profile and success rate in the treatment of this type of bifurcation lesions using the Tryton stent.

Keywords:

Bifurcation lesion

Stent Tryton

Cíl práce

Cílem našeho prospektivního registru bylo posouzení bezpečnosti, technické a klinické úspěšnosti při použití dedikovaného bifurkačního stentu Tryton Side Branch.

Úvod

Bifurkační léze tvoří 15–20 % všech intervenovaných koronárních lézí¹ a jejich ošetřování je i přes výrazný pokrok v intervenční kardiologii i nadále spojeno s technickými obtížemi a horší klinickou účinností.^{2,3} Základním doporučeným postupem pro ošetřování bifurkačních lézí je metoda „provisional stenting“,^{2–7} kdy implantujeme stent primárně do hlavní větve (main branch) a ke stentování vedlejší větve (side branch) se přistupuje pouze při progresi postižení v jejím odstupu. Nicméně bifurkační léze lze řešit celou řadou dalších intervenčních technik. Kromě standardního postupu byly vyvinuty i specializované techniky, jejichž cílem je udržet průchodnost vedlejší větve, což může být obtížné zejména při jejím výrazném postižení. V takovýchto případech je někdy nutné vynuceně plánovat ošetření i vedlejší větve stentem. Jako vhodná se může jevit například culotte technika, ta má však své potenciální nedostatky v podobě dvou vrstev stentů proximálně od bifurkace, a navíc je zde potenciální riziko jejich deformace. Tyto nedostatky se snaží řešit dedikovaný bifurkační stent Tryton Side Branch, který je vlastně specifickou modifikací culotte techniky. Je určený zejména k ošetření bifurkačních lézí charakterizovaných dle Mediny⁸ jako 1.1.1, 0.1.1 nebo 1.0.1 a při velikosti vedlejší větve $\geq 2,5$ mm.

Popis stentu (obr. 1)

Jedná se o balon-expandibilní kobalt-chromový stent bez polymeru (bare metal stent). Celý stent je rozdělen do tří segmentů, distální část má strukturu standardního stentu a je určena k ošetření vedlejší větve. Na ni proximálně navazuje přechodná střední část, složená ze tří snadno deformovatelných elementů, která je určena k ošetření „cariny“. Poslední proximální část je určena k ukotvení v hlavní větvi a je charakterizována velmi řídkou strukturou k minimalizaci plochy pokryté dvěma

vrstvami stentu. Každý tento segment je označen rtg kontrastními značkami.

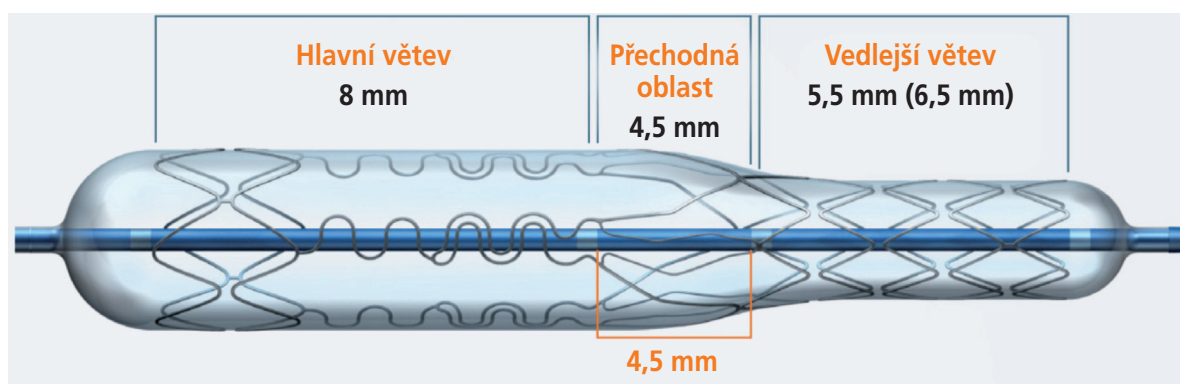
Popis ošetření bifurkační léze stentem Tryton Side Branch

Nejprve jsou zavedeny koronární vodiče do hlavní i vedlejší větve a je provedena predilatace vedlejší a eventuálně i hlavní větve. Poté je provedena implantace stentu Tryton tak, aby distální segment směřoval do vedlejší větve a přechodná střední část pokrývala oblast cariny. Po proximální optimalizaci (postdilataci proximálního segmentu) se provede výměna koronárního vodiče v hlavní větvi a následně je do hlavní větve implantován lékový stent pokrývající jak proximální část stentu Tryton, tak i distální oblast za bifurkací. Po výměně koronárního vodiče ve vedlejší větvi je finálním krokem postdilatace bifurkace tzv. kissing balloon technikou (balonky dilatovány současně v hlavní i vedlejší větvi).

Soubor pacientů a metodika

Do registru bylo zařazeno 201 pacientů neselektované populace ošetřených v období mezi červnem 2012 a dubnem 2016 v Kardiovaskulárním centru Krajské nemocnice Liberec, u kterých bylo zvažováno užití bifurkačního stentu Tryton. Klinická charakteristika je uvedena v tabulce 1. Průměrný věk pacientů byl 66,8 roku (40–93 let) z toho 75,12 % tvořila mužská populace. Diabetes mellitus mělo 26,36 % pacientů, s dyslipidemií se léčilo 44,77 % nemocných, s arteriální hypertenzí 68,15 % pacientů, závažnou renální insuficiencí mělo 8,45 % pacientů, aktivními kuřáky bylo 29,35 % pacientů, 32,83 % pacientů prodělalo v minulosti infarkt myokardu, 33,33 % pacientů podstoupilo v minulosti PCI, 6,46 % pacientů podstoupilo v minulosti chirurgickou revaskularizaci a 62,18 % pacientů mělo vícečetné postižení věnčitých tepen.

Indikací k revaskularizaci (viz tabulku 2) byl v 12,93 % akutní infarkt myokardu s elevací úseku ST, ve 34,32 % akutní infarkt myokardu bez elevací úseku ST, v 5,97 % se jednalo o nestabilní anginu pectoris, ve 46,76 % byla indikací revaskularizace stabilní forma ischemické choroby srdeční.



Obr. 1 – Schéma stentu Tryton

Tabulka 1 – Klinická charakteristika pacientů zařazených do registru

	Absolutně	Procentuálně
Průměrný věk		66,8
Muži	151	75,12
Ženy	50	24,87
Diabetes mellitus	53	26,36
Arteriální hypertenze	137	68,15
Dyslipidemie	90	44,77
Aktivní nikotinismus	59	29,35
Renální insuficience	17	8,45
Předchozí IM	66	32,83
Předchozí PCI	67	33,33
Předchozí CABG	13	6,46
Nemoc více tepen	125	62,18
CTO	1	0,49
ISR	3	1,49
Klasifikace dle Mediny		
1.0.0	0	0
1.1.0	0	0
0.1.0	1	0,49
0.0.1	0	0
1.0.1	6	2,98
0.1.1	3	1,49
1.1.1	191	95,02

CABG – aortokoronární bypass; CTO – chronický uzávěr; IM – infarkt myokardu; ISR – instent restenóza; PCI – perkutánní koronární intervence.

Tabulka 2 – Indikace k revaskularizaci

	Absolutně	Procentuálně
STEMI	26	12,93
NSTEMI	69	34,32
NAP	12	5,97
AP	63	31,34
Jiná indikace	31	15,42

AP – angina pectoris; NAP – nestabilní angina pectoris; NSTEMI – akutní infarkt myokardu bez elevací úseku ST; STEMI – akutní infarkt myokardu s elevací úseku ST.

Tabulka 3 – Přehled ošetřovaných koronárních lézí

	Absolutně	Procentuálně
ACS	30	14,92
RIA	126	62,68
RCx	30	14,92
ACD	14	6,96
SVG	1	0,49

ACD – arteria coronaria dextra; ACS – arteria coronaria sinistra; RCx – ramus circumflexus; RIA – ramus interventricularis anterior; SVG – žilní bypass.

Tabulka 4 – Technické provedení intervencí

	Absolutně	Procentuálně
Predilatace hlavní větve	165	82,08
Predilatace boční větve	171	85,07
Další stent v hlavní větvi	61	30,34
Další stent ve vedlejší větvi	43	21,39
Kissing	159	79,1
Technický úspěch	171	85,07
Disekce vyžadující další stent	18	8,95
Integrilin	24	11,94

Tabulka 5 – Klinické výsledky po šesti měsících

	Absolutně	Procentuálně
Jakékoliv úmrtí	8	3,98
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	6	2,98
IM	3	1,49
Jakákoliv revaskularizace	3	1,49
TVL	0	0
TLR	0	0
IST definitivní	1	0,49
IST pravděpodobná	3	1,49
IST možná	1	0,49
TVF	6	2,98

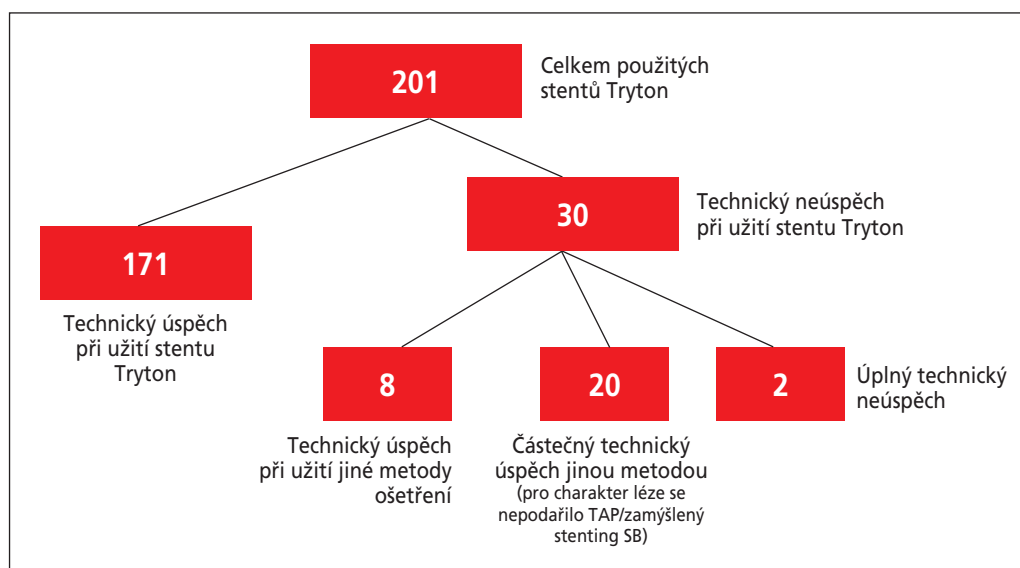
IM – infarkt myokardu; IST – instent trombóza; TLR – revaskularizace cílové léze (target lesion revascularisation); TVF – selhání cílové tepny (target vessel failure); TVR – revaskularizace cílové tepny (target vessel revascularisation).

Ošetřovanou tepnou byla v 14,92 % bifurkace kmene levé věnčité tepny, v 62,68 % bifurkace ramus interventricularis anterior s diagonální větví, v 14,92 % bifurkace ramus circumflexus s marginální větví, v 6,96 % bifurkace v periférii pravé věnčité tepny, v jednom případě byl ošetřen žilní bypass (tabulka 3). Klasifikace dle Mediny⁸ byla v 95,02 % případů 1.1.1., ostatní klasifikace byly zastoupeny jen minimálně.

Pacienty jsme poté sledovali v období šesti měsíců od ošetření. Sledovanými parametry bylo jakékoliv úmrtí, mortalita z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, revaskularizace cílové tepny (target vessel revascularisation, TVR), revaskularizace cílové léze (target lesion revascularisation, TLR), trombóza ve stentu (in stent thrombosis, IST)⁹ definitivní nebo pravděpodobná a selhání cílové tepny (target vessel failure, TVF), kompozitní ukazatel z následujících kritérií – mortalita z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu v povodí revaskularizované tepny (TVR).

Technické výsledky (viz tabulku 4)

Úspěšnost ošetření bifurkačních lézí při užití stentu Tryton byla 85,07 %. Na úspěšnost implantace neměla vliv



Obr. 2 – Přehled technické úspěšnosti vyšetřovaného souboru. SB – vedlejší větve (side branch); TAP – T and protrusion.

diagnóza (akutní koronární syndrom vs. stabilní formy ischemické choroby srdeční). Úspěšnost dle ošetřované tepny byla 78 % u kmene levé věnčité tepny (ACS), 82 % u přední sestupné tepny (RIA), 83 % u zadní sestupné tepny (RCx), 86 % u pravé věnčité tepny (ACD).

U 30 pacientů, jimž se nepodařilo zavést stent Tryton, byla léze ošetřena jednou ze standardních metod, nicméně 73,33 % z těchto případů skončilo pouze částečným úspěchem (pro charakter léze nebylo možno provést finální kissing balloon dilataci či zamýšlenou implantaci stentu do vedlejší větve). U dvou pacientů nebylo dosaženo revaskularizace jakoukoliv technikou. Celkový přehled úspěšnosti implantace stentu Tryton je znázorněn na obrázku 2.

Ze sledovaných technických parametrů byla predilatace hlavní větve provedena v 82,08 % případů, predilatace vedlejší větve v 85,07 % případů, závěrečný kissing byl proveden v 79,10 % případů, jako hlavní stent byl ve 100 % případů užit lékový stent (DES), v 30,34 % případů byl v hlavní větvi implantován další stent, v 21,39 % případů byl implantován další stent do vedlejší větve. Disekce vyžadující implantaci dalších stentů byla zjištěna v 8,95 % případů, Integrilin byl podán u 11,94 % pacientů.

Časné klinické výsledky

Tři (1,49 %) pacienti zemřeli ještě za hospitalizace, ve všech třech případech byla příjmová diagnóza infarkt myokardu s elevací úseku ST. První pacient byl v kardiogenním šoku při srdeční zástavě s nutností zavedení ECMO ke stabilizaci stavu, následně však došlo k rozvoji hemoragického šoku při krvácení do sleziny, jejímž důsledkem byla smrt jako komplikace resuscitační péče. Druhý pacient v předchorobí podepsal negativní revers na ošetření při AKS a následně se již vrátil v šokovém stavu. Třetí pacientka byla přijata pro srdeční zástavu při uzávěru RIA, která byla úspěšně ošetřena pomocí stentu Tryton. Ve druhé době pak bylo doplněno PCI RMS, po

jejímž ošetření a návratu na lůžkové oddělení nastala srdeční zástava při in-stent trombóze RMS.

Klinické výsledky po šesti měsících (viz tabulku 5)

Ve sledovaném období zemřelo osm pacientů, z toho šest pacientů z kardiovaskulární příčiny, dva pacienti zemřeli pro respirační selhání při chronickém plicním onemocnění. K infarktu myokardu došlo u tří pacientů, k revaskularizaci bylo nutno přistoupit pouze u tří pacientů, z toho však ani jednou nebylo potřeba ošetřit cílovou tepnu nebo lézi. K definitivní instent trombóze došlo v jednom případě, nebyla však lokalizována do léze ani tepny, kde byl užit stent Tryton.

Diskuse

V našem souboru pacientů jsme ošetřili 201 bifurkačních lézí, 171 pacientům byl úspěšně implantován bifurkační stent Tryton. Technický úspěch dosažený v našem registru (85,07 %) je nižší než v jiných obdobných publikacích, kde se pohybuje mezi 89 a 95 %.^{11,12} Nicméně klinické výsledky v našem souboru pacientů byly dobré. Ve sledovaném období nebylo nutné ani jednou revaskularizovat cílovou tepnu, tj. TVR = 0 %. Dle dostupných dat ze studií i registrů^{11,12} bylo nutné přistoupit k revaskularizaci cílové tepny v 3,5 % případů. Ve sledovaném období bylo v našem registru dosaženo srovnatelné incidence infarktu myokardu (1,49 % vs. 3,0 %). Pokud budeme hledat příčinu nižšího technického úspěchu, je nutné se blíže podívat na podskupinu 30 pacientů, kterým se nepodařilo implantovat stent Tryton. Jako hlavní zdroj technického neúspěchu lze identifikovat přítomnost excesivních kalcifikací, které byly přítomny v 76,66 %, výrazná tortuozita věnčitých tepen byla přítomna v 23,33 %, posledním z hlavních identifikovaných prediktorů technického neúspěchu je přítomnost trombotických hmot, které byly angiografic-

ky zřejmě v 13,33 %. Všechny tyto zmíněné atributy jsou kontraindikacemi k užití stentu Tryton. Pro dosažení dobrého technického i klinického výsledku se jako zcela zásadní jeví dodržení původních indikačních kritérií.

Závěr

Otázka ošetřování bifurkačních lézí zůstává do budoucna stále otevřená, jako možná alternativa se jeví užití dedikovaných bifurkačních stentů. Bifurkační stent Tryton má výhodu v ochraně boční větve, jejíž ošetření může být u většiny standardních technik problematické. Stent Tryton lze dle našich dat s výhodou používat zejména u bifurkačních lézí s velkou boční větví ($\geq 2,5$ mm). Data z našeho registru tak svědčí pro vysokou bezpečnost a úspěšnost ošetřování tohoto typu bifurkačních lézí pomocí stentu Tryton.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Při tvorbě tohoto článku autoři neměli střet zájmů.

Financování

Při tvorbě tohoto článku nebylo čerpáno z grantů či jiných fondů.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Tento registr byl vytvořen v souladu s etickými standardy, informovaný souhlas nebyl zapotřebí v souladu s platnou legislativou.

Jak byl registr veden?

Prospektivní registr, konsekutivní zařazování.

Literatura

1. Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: what do we know, what should we do? *J Am Coll Cardiol Interv* 2008;1:218–226.
2. Brar SS, Gray WA, Dangas G, et al. Bifurcation stenting with drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 2009;5:475–484.
3. Gao XF, Zhang YJ, Tian NL, et al. Stenting strategy for coronary artery bifurcation with drug-eluting stents: a meta-analysis of nine randomised trials and systematic review. *EuroIntervention* 2014;10:561–569.
4. Maeng M, Holm NR, Erglis A, et al., Nordic Baltic Percutaneous Coronary Intervention Study Group. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:30–34.
5. Song YB, Hahn JY, Song PS, et al. Randomized comparison of conservative versus aggressive strategy for provisional side branch intervention in coronary bifurcation lesions: results from the SMART-STRATEGY (Smart Angioplasty Research Team-Optimal Strategy for Side Branch Intervention in Coronary Bifurcation Lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2012;5:1133–1140.
6. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al., American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44–e122.
7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35: 2541–2619.
8. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:183.
9. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al., Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–2351.
10. G  n  reux P, Kumsars I, Lesiak M, et al., A Randomized Trial of a Dedicated Bifurcation Stent Versus Provisional Stenting in the Treatment of Coronary Bifurcation Lesions. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:533–543.
11. G  n  reux P, Kumsars I, Schneider JE, et al. Dedicated Bifurcation Stent for the Treatment of Bifurcation Lesions Involving Large Side Branches: Outcomes From the Tryton Confirmatory Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1338–1346.
12. Grundeken MJ, Asgedom S, Damman P, et al. Six-month and one-year clinical outcomes after placement of a dedicated coronary bifurcation stent: a patient-level pooled analysis of eight registry studies. *EuroIntervention* 2013;9:195–203.

Cyanoacrylate glue in treatment of varicose veins

Karel Novotný, Vilém Rohn

Department of Cardiovascular Surgery, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol Hospital in Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 13. 1. 2019

Accepted: 13. 4. 2019

Available online: 4. 6. 2019

Klíčová slova:

Cyanoakrylát

Křečové žíly

Lepidlo

Miniinvasivní operace

SOUHRN

Ošetření vena saphena magna a parva akrylátovým lepidlem je jednou z nejnovějších technik. Používá modifikovaný cyanoakrylát. V článku jsou rozebrány současné poznatky o ošetření varixů cyanoakrylátem, mechanismus polymerizace a degradace cyanoakrylátu, jeho vlastnosti, rizika spojená s aplikací, výsledky dostupných studií, toxicita a histokompatibilita, respektive poznatky o reakci cévní stěny na cyanoakrylát.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Cyanoacrylate

Medical glue

Mini-invasive technique

Varicose veins

Treatment of the great and small saphenous veins with modified cyanoacrylate is one of the most recent techniques. The article discusses the current findings related to cyanoacrylate treatment of varices, the mechanism of cyanoacrylate polymerization and degradation, cyanoacrylate properties, application-related risks, results of available studies, cyanoacrylate toxicity, and its histocompatibility, or findings related to vessel wall reactions to cyanoacrylate.

Introduction

Treatment of varicose veins in lower extremities has witnessed major development during the last two decades. Despite still widely used crosssection and conventional stripping for treatment of great saphenous vein (GSV) and small saphenous vein (SSV), mini-invasive techniques have spread enormously. The main reason is possibility of out-patient treatment, shorter and lesser burden, minimum need for anaesthesia, better cosmetic effect, shorter intervention as well as recovery period. Mini-invasive techniques can be divided to thermal (endovascular laser – EVL, radiofrequency ablation – Closer Fast, mechanochemical [ClariVein]), and chemical – sclerotherapy under ultrasound guidance and most recently treatment with cyanoacrylate (VenaSeal, VariClose).

Cyanoacrylate gluing technique is the least strenuous treatment of varicose trunks which does not necessitate tumescent anaesthesia and post procedural stocking compression.

History

Acrylates were discovered in the 1940s. Allyl acrylate was first synthesized in 1949 by American chemical scientist Ardis.¹ The “superglue” quickly found its place in aircraft and building industry, and soon also in healthcare.

It has been used as a haemostatic agent, tissue glue, or embolization material. In general surgery it has been used for sutureless bonding of wounds or venous embolization, e.g. to devitalize metastases in liver. In vascular medicine, cyanoacrylates have been used for several decades to treat AV malformations, bleeding from oesophageal varices, and traumatized arteries by endovascular application.

The very first treatment of insufficient varicose trunks in lower limbs in humans was realized by Almeida in 2010.²

Address: MUDr. Karel Novotný, Department of Cardiovascular Surgery, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol Hospital in Prague, V Úvalu 84, 150 06 Prague 5, e-mail: kanoy@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.029

Properties of the glue

The alkyl side chain (R) has a decisive impact on the glue properties, namely its strength and physical properties. Short chains (R = -CH₃ or -C₂H₅) form straighter and stronger bonds resulting in stronger, but more brittle structure. On the contrary, the longer or more complex the structure of the chain, the higher elasticity of the formed polymer.

In the body the cyanoacrylate polymer gradually degrades to formaldehyde and the respective alkyl acetate. The longer or more complex the side chain, the slower the polymer degradation. This characteristic is determined by the steric hindrance.³ Shorter chains degrade very fast, which results in release of the degradation products. Higher concentration of formaldehyde can be toxic. At the same time the degraded products also cause inflammatory response and impair healing. The elementary cyanoacrylate structure is strictly given; however, numerous additives can significantly influence the required properties such as viscosity, speed of hardening, elasticity, colour, strength, biocompatibility, speed of degradation, or toxicity.⁴

The current medical practice uses mostly n-butyl-2-cyanoacrylate, or more recent octyl cyanoacrylate.

One of the practical options is extending the polymerization time by adding retarders. These include acetic acid^{5,6} or poppy seed oil – Lipiodol Ultra-Fluid (Guerbet, France). Cyanoacrylate is used in mixture with Lipiodol at ratios of 1 : 1 through 1 : 5. The ratio between the components has been established empirically. The study by Y.J. Li⁷ succeeded in demonstrating that both the components mix together well and homogeneously. The retarded polymerization is most probably due to the separation effect. Lipiodol prevents the immediate contact of the cyanoacrylate monomer with the ionized environment and tissue.

The reason for intentionally increasing the glue viscosity was a presumption first made by Gounis.⁵ There is a positive correlation between an acrylate's viscosity and the adhesion of its polymer to the vessel wall. Moreover, the higher the glue viscosity, the less need to reduce the speed of blood flow.

Suga⁸ investigated cyanoacrylate's ability to occlude a vessel in animals on a vein model made of vinyl tubes. With 0.7 ml of glue he was able to successfully occlude a vessel of up to 6 mm in diameter. Double quantity then sufficed for 9mm and 12mm diameters at flow speed up to 10 cm/s and 5 cm/s, respectively.

Studies in animals

So far two larger studies have been published on treatment of venous trunks with cyanoacrylate in animals. They report results after 30 days⁹ and 60 days¹⁰ post application in pigs.

The vein wall reaction was studied 30 days later and examined both macroscopically and microscopically. The veins were completely occluded. The tunica intima was replaced with eosinophilic matrix, histiocytes and multinuclear giant cells. Part of the sample vein was narrowed

by fibrotization, while in another the space showed signs of residues of disintegrated erythrocytes. Samples taken after 60 days continued to show signs of inflammation and the findings were similar to those described above. The tunica intima was replaced with spindle cells. Multinuclear giant cells were present.

Studies in humans

The first study in humans was published by Almeida² in 2013. He treated two groups of patients who were observed at 30 and 180 days. The application was performed using a new dispensing equipment. The immediate success rate (within 3 days) was 100%. After 30 days, it was 97%. The Venous Clinical Severity Score (VCSS) improved by 1.9–2.1 after 30 days (range 0–11). No complications were reported.

In Europe, Proebstle¹¹ published the first multicentric study, involving 69 patients, conducted in 7 centres. The technical procedure and equipment used were the same as in Almeida's US study. The immediate success rate was 100%. At one year, complete occlusion was only present in 92.9%. Side effects were nils. Phlebitic reaction occurred in 11.4%, pain in 8.6%. No serious adverse event was observed. In all 3 patients only partial recanalization occurred. Thrombus protrusion into the common femoral vein was observed in one patient.

Sixty-two GSV were treated in Tekins study with Vari-Close system (VVSS) (Biolas, Ankara, Turkey). Short-term results: one week and one month interval showed 100% and 93.5%, respectively. At 6 months total occlusion was 90.3% and subtotal occlusion 3.2 % of observed patients.¹²

In the largest prospective study Yasim et al. treated 169 GSV and 11 SSV with VVSS. After 5.5 month 100% of the treated veins were successfully occluded. The mid-term results published last year showed 96.6% success in 1 year and 94.1% at 30 month.^{13,14}

A new prospective study was designed in USA called WAVES using VenaSeal (VSCS) (VenaSeal closer system, Medtronic, Minneapolis, USA). It concerns on quality of life, safety and effectiveness outcome for treatment of GSV, SSV, and accessory saphenous veins.¹⁵

The study executed by Toonder et al. deals with cyanoacrylate embolization of insufficient venous leg perforators using VSCS. The occlusion rate was 76% without serious adverse events.¹⁶

In a contemporary study published 2018 Prasad et al. presented 100% successful treatment of 191 insufficient symptomatic vein perforators (69 patients) in 6-month follow up. All ulcers showed complete healing within three months. Significant prolonged thrombophlebitis occurred in 38.5% of limbs. Deep venous extension of cyanoacrylate occurred in four (4.8%) patients, with no adverse clinical outcome.¹⁷

A comparative study between cyanoacrylate embolization using VSCS and radiofrequency ablation (RFA) ClosuresFast system (Covidien, Mansfield, Mass) was published by Morrison in 2016. Two hundred twenty-two subjects with symptomatic GSV incompetence were randomly assigned to receive either VSCS (n = 108) or RFA (n = 114). Short time results after 3-month interval was 99% CEA success occlu-

sion and 96% for RFA. The long-term results were quite similar. At one-year follow-up the complete occlusion was 97.2% in VSCS and 97.2% in RFA. After two years the result was 95.3% and 94.0% for VSCS and RFA, respectively. No serious adverse events appeared. Phlebitis occurred in 20% of patients in VSCS and 14 % in RFA group.¹⁸

A comparative study between VVSS and endovenous laser ablation (AVLA) was published in 2017 by Koramaz et al.¹⁹ They treated 339 patients with either the endovenous application of VVSS or EVLA. The 12-month total occlusion rates in the VVSS and EVLA groups were 98.6% and 97.3%, respectively. There were fewer adverse events after VVSS treatment compared with EVLA treatment.

Currently available techniques

Two different systems are currently available, American VenaSeal (VSCS) and Turkish VariClose (VVSS). The American set consists of a vial containing modified cyanoacrylate applied from a dispenser gun which releases 0.09 ml of modified cyanoacrylate at a single press of the trigger. VSCS is modified Histoacryl with increased viscosity and retarded polymerization. An unspecified organic substance is declared as an additive. The application starts by placing the catheter about 2 cm below the junction. Amount of 0.09 ml of glue is released in one shot, follows 3-minute compression with ultrasound probe and the same process after 3 cm withdrawal of the catheter.

Turkish VVSS contains cyanoacrylate, a simple dispenser gun and a PTFE catheter. The glue has a water-like consistency and its colour is dark blue. However, the application is carried out by continuous dispensing of cyanoacrylate, while retracting the catheter at about 2 cm/s. A single press of the dispenser gun trigger releases 0.3 ml of cyanoacrylate. The catheter has several lateral openings for a more even distribution of the glue. Unlike VSCS, the VVSS glue polymerizes almost immediately. It is therefore necessary to withdraw the catheter and apply the glue without stopping, otherwise there is a risk of the catheter getting stuck.

Comparable results can also be achieved using a technique with no special instruments.²⁰ It uses the original procedure for the treatment of AV malformations or bleeding from oesophageal varices.

A new generation of cyanoacrylate glue that received CE mark approval was announced by Baltic international in October 2018 (<https://evtoday.com/2018/10/24/ce-mark-approved-for-balts-magic-glue-cyanoacrylate-liquid-embolic-agent>).

Histocompatibility and vessel wall response to cyanoacrylate

Even though cyanoacrylates are relatively widely used in human medicine, histopathological studies focus particularly on animal experiments. Examination of human tissues, whether those of living individuals or from an autopsy, is very sporadic. Evidence of vessel wall response to cyanoacrylate is provided by Canter²¹, where parts of a haemangioma treated with n-butyl-2cyanoacrylate

were gradually removed over 6 months. After 48 hours from cyanoacrylate application, acute inflammation of the tissue occurred. Polymorphonuclear leukocytes were predominant. Vascular structures were thrombotic due to both cyanoacrylate filling and presence of acute inflammation around the glue. The endothelium and the smooth muscle of the vessel wall were lacerated and showed signs of necrosis. After a month, the tissues showed very clear signs of chronic inflammatory reaction and reaction to a foreign body with the presence of giant and polymorphonuclear cells. Cyanoacrylate was still present in the tissues. After 6 months, signs of granulomatosis appeared in the tissues and vessels as a reaction to a foreign body. Vascular lacunas previously filled with the glue now contained chronic inflammatory cells and the vessel wall showed signs of smooth muscle cell proliferation. Neovascularization appeared in the surrounding tissue.

Signs of glue degradation in the vessel are observed as early as 2 months after application.²² Described picture of tissue reaction is disputable if the effect on haemangioma tissue is comparable to the tissue of saphenous vein but there is few in vivo data on these reactions with human tissue.

Advantages of method

Cyanoacrylate embolization of GSV, SSV, and insufficient perforators is not inferior to other endovenous ablation methods. This technique is faster, less painful with minimum of adverse events. There is no risk of damage surrounding tissues especially peripheral nerves. It could be done without tumescent anaesthesia and also the postoperative analgesia is needed rarely. There is no need of postoperative stocking compression.

Disadvantages and risks of method

Toxicity of acrylates is determined by the length of the alkyl side chain. The longer the chain, the lower the toxicity. This is due to the slower degradation of the formaldehyde releasing molecule.²³ Potential toxicity of cyanoacrylate consists in the formation of formaldehyde during its degradation. Degradation of the used cyanoacrylate takes place in the order of months and the amount of glue applied is minimal and negligible in terms of toxicity.

Leakage of the glue during application can cause pulmonary embolism.²⁴ Losing a glue portion into the deep venous system is a technical failure that has to be avoided by external vein occlusion using the probe. If this is not effectively possible (obesity, compliance e.g.), another treatment should be chosen.

Literature has also described a thrombus protrusion towards the sapheno-femoral junction with a potential risk of central embolization¹⁰ and in patients with "foramen ovale apertum" also ischemia of CNS.²⁵

Another potential adverse event is the late reaction to cyanoacrylate as a foreign body, or the formation of granuloma. This reaction has not yet been described in literature in connection with the treatment of varices.

The greatest risk factor of recanalization was described by Chan.²⁶ Cites a diameter of the treated vein larger than 6.6 mm as a single risk factor. The results achieved with the different types of glues for different techniques are currently comparable.

When comparing cost-effectiveness of cyanoacrylate glue occlusion with high-ligation, ultrasound foam sclerotherapy, radiofrequency ablation, endovascular laser and mechanochemical ablation (MOCA), cyanoacrylate has the highest cost but is no more effective than the other therapies.²⁷

Conclusion

Treatment of vein trunk insufficiency with cyanoacrylate is currently the least invasive technique. Available data show that this is a successful and promising method with minimum of adverse events. According to the available results, the success rate is currently limited by the diameter of the treated vein. Only long-term results and larger group of treated patients will give a valid answer to the question of whether this method will stand the test of time compared to other mini-invasive techniques.

Conflict of interest

None.

Funding body

None.

References

1. Ardis AE. Preparation of monomeric alkyl a-cyanoacrylates. US Pat 2,467,926. 1940.
2. Almeida JI, Javier JJ, Mackay E, et al. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1:174–180.
3. Han MG, Kim S, Liu SX. Synthesis and degradation behavior of poly(ethyl cyanoacrylate). *Polym Degrad Stab* 2008;93:1243–1251.
4. Scognamiglio F, Travan A, Rustighi I, et al. Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2016;104:626–639.
5. Gounis MJ, Lieber BB, Wakhloo AK, et al. Effect of glacial acetic acid and ethiodized oil concentration on embolization with N-butyl 2-cyanoacrylate: an in vivo investigation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:938–944.
6. Spiegel SM, Viñuela F, Goldwasser JM, et al. Adjusting the polymerization time of isobutyl-2 cyanoacrylate. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986;7:109–112.
7. Li YJ, Barthès-Biesel D, Salsac AV. Polymerization kinetics of n-butyl cyanoacrylate glues used for vascular embolization. *J Mech Behav Biomed Mater* 2017;69:307–317.
8. Suga T, Akamatsu T, Kawamura Y, et al. Actual Behaviour of N-Butyl-2-Cyanoacrylate (Histoacryl) in a Blood Vessel: A Model of the Varix. *Endoscopy* 2002;34:73–77.
9. Min RJ, Almeida JI, Mclean DJ, et al. Novel vein closure procedure using a proprietary cyanoacrylate adhesive: 30-day swine model results. *Phleb J Venous Dis* 2012;27:398–403.
10. Almeida JI, Min RJ, Raabe R, et al. Cyanoacrylate Adhesive for the Closure of Truncal Veins. *Vasc Endovascular Surg* 2011;45:631–635.
11. Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015;3:2–7.
12. Tekin AI, Tuncer ON, Memetoğlu ME, et al. Nonthermal, Nontumescent Endovenous Treatment of Varicose Veins. *Ann Vasc Surg* 2016;36:194–199.
13. Yasim A, Eroglu E, Bozoglan O, et al. A new non-tumescent endovenous ablation method for varicose vein treatment: Early results of N-butyl cyanoacrylate (VariClose®). *Phleb J Venous Dis* 2017;32:194–199.
14. Eroglu E, Yasim A, Ari M, et al. Mid-term results in the treatment of varicose veins with N-butyl cyanoacrylate. *Phleb J Venous Dis* 2017;32:665–669.
15. Gibson K, Ferris B. Cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of post-procedure compression: Initial outcomes of a post-market evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). *Vascular* 2017;25:149–156.
16. Toonder IM, Lam YL, Lawson J, Wittens CH. Cyanoacrylate adhesive perforator embolization (CAPE) of incompetent perforating veins of the leg, a feasibility study. *Phleb J Venous Dis* 2014;29(1 suppl):49–54.
17. Prasad Bp K, Joy B, Toms A, Sreeba T. Treatment of incompetent perforators in recurrent venous insufficiency with adhesive embolization and sclerotherapy. *Phleb J Venous Dis* 2018;33:242–250.
18. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg* 2015;61:985–994.
19. Koramaz I, El Kılıç H, Gökalp F, et al. Ablation of the great saphenous vein with nontumescent n-butyl cyanoacrylate versus endovenous laser therapy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:210–215.
20. Pollak JS, White RI. The use of cyanoacrylate adhesives in peripheral embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:907–913.
21. Canter HI, Vargel I, Mavilli ME, et al. Tissue response to N-butyl-2-cyanoacrylate after percutaneous injection into cutaneous vascular lesions. *Ann Plast Surg* 2002;49:520–526.
22. Wang YM, Cheng LF, Li N. Histopathological study of vascular changes after intra-arterial and intravenous injection of N-butyl-2-cyanoacrylate. *Chin J Dig Dis* 2006;7:175–179.
23. Pascual G, Sotomayor S, Rodríguez M, et al. Cytotoxicity of Cyanoacrylate-Based Tissue Adhesives and Short-Term Preclinical In Vivo Biocompatibility in Abdominal Hernia Repair. *Passi AG (ed.) PLoS One* 2016;11(6):e0157920.
24. Novotný K, Roček M, Pádr R, et al. Treating great and small saphenous vein insufficiency with histoacryl in patients with symptomatic varicose veins and increased risk of surgery. *Vasa* 2018;47:416–424.
25. Upadhyay AP, Ananthasivan R, Radhakrishnan S, Zubaidi G. Cortical blindness and acute myocardial infarction following injection of bleeding gastric varices with cyanoacrylate glue. *Endoscopy* 2005;37:1034.
26. Chan YC, Law Y, Cheung GC, Cheng SW. Predictors of Recanalization for Incompetent Great Saphenous Veins Treated with Cyanoacrylate Glue. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:665–671.
27. Epstein D, Onida S, Bootun R, Ortega-Ortega M, Davies AH. Cost-Effectiveness of Current and Emerging Treatments of Varicose Veins. *Value Heal* 2018;21:911–920.

Energetický metabolismus endotelové buňky

(Energetic metabolism of endothelial cell)

Adéla Prokopcová

Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 4. 2019

Přijat: 28. 5. 2019

Dostupný online: 11. 6. 2019

Klíčová slova:

Aerobní glykolýza

Endotelová buňka

Metabolismus

Keywords:

Aerobic glycolysis

Endothelial cell

Metabolism

SOUHRN

Endotelové buňky tvoří aktivní výstelku cévního systému, jsou metabolicky velmi aktivní a mají vysoké energetické požadavky. Hlavním zdrojem energie je glukóza spotřebovávaná anaerobní glykolýzou. Ostatní zdroje jsou využívány k tvorbě metabolických intermediátů potřebných v klidovém stavu k udržení buněčné struktury a k signalizaci, v aktivovaném stavu k cévní proliferaci. V klidovém stavu nejsou endotelové buňky příliš citlivé k hypoxii. Pokud jsou však endotelie současně vystaveny nedostatku glukózy a dodávka energetických substrátů a kyslíku není včas obnovena, dochází po čase k energetickému kolapsu a nekróze buňky.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Endothelial cells form an active lining of vascular system. They have a very active metabolism and so they have high demand for energy. The main source of energy is glucose that is utilized by anaerobic glycolysis. Other sources are used to produce metabolic intermediates needed for the maintenance of cell structure and for signalization in resting state, and for vascular proliferation in active state. Resting endothelial cells are not very sensitive to hypoxia. A lack of glucose and coincident hypoxia lead after some time (if their supply is not restored in time) to energetic collapse and cellular necrosis.

Úvod

Civilizační choroby mají velkou morbiditu a mortalitu, počty nemocných se v celosvětovém měřítku stále zvyšují. Klíčovou roli ve většině těchto onemocnění hrají endotelové buňky. Buněčný metabolismus je zkoumán již přes sto let, teprve v posledních letech se však dozvídáme více o metabolismu endotelových buněk. S postupujícím poznáním zjišťujeme, že metabolismus endotelových buněk je velmi plastický, různé metabolické cesty jsou klíčovými regulátory mnoha endoteliálních funkcí, a ovlivňují tak například angiogenezi ve fyziologických i patologických situacích, zánět či bariérové funkce, mají esenciální úlohu při rozvoji aterosklerózy, komplikací diabetes mellitus či v chování nádorů.¹ Snadné fungování metabolických cest je umožněno intracelulární kompartmentalizací, která zajišťuje jednoduchý přesun metabolických intermediátů mezi enzymy jednotlivých cest.² Je pravděpodobné, že právě metabolické cesty budou v budoucnu terapeutickými cíli ovlivnění endoteliální dysfunkce. V tomto souhrn-

ném článku předkládáme základní poznatky o endotelových buňkách a jejich energetickém metabolismu, zvláště za klidových podmínek.

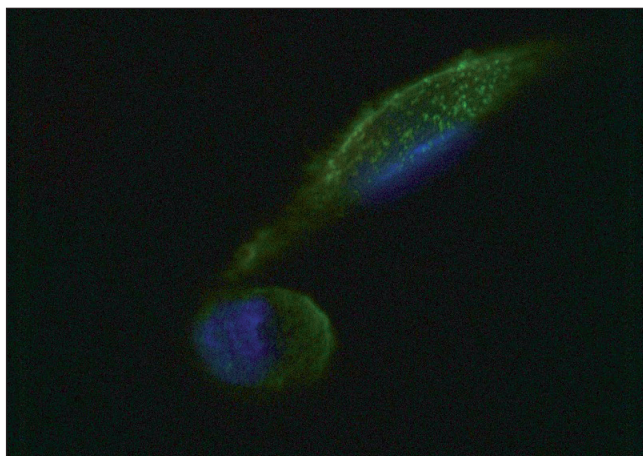
Charakteristika endotelové buňky

Endotelové buňky tvoří jednovrstevnou výstelku cév, která odděluje intravaskulární prostor a intersticiu. Poprvé se o nich zmínil Friedrich Daniel von Recklinghausen již v 19. století.³ S přibývajícím poznatky o endoteliích již neuvažujeme jen jako o pasivní výstelce cév, ale jako o souboru buněk, které zajišťují komunikaci a výměnu všech potřebných látek mezi intra- a extraluminálním prostorem a mají i mnoho dalších funkcí, jimiž ovlivňují mnohem více než jen oběhový systém. Tyto funkce mohou endotelové buňky zajistit díky tomu, že jsou dynamické a metabolicky velmi aktivní.⁴

Cévní systém se začíná formovat již od třetího týdne embryonálního vývoje. Společným základem pro endote-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Adéla Prokopcová, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: adela.prokopcova@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.027



Obr. 1 – Lidské endotelové buňky z pupečnickových cév (HUVEC) stimulované tumor nekrotizujícím faktorem alfa (TNF α), s vysoce exprimovanými adhezivními molekulami vaskulárních buněk (VCAM-1); jádra modře, VCAM-1 zeleně; barveno 4',6-diamidin-2-fenyloindolem (DAPI), Alexa Fluor, konfokální mikroskop, foto autorky.

lové a hematopoetické buňky je hemangioblast z mezenchymálních buněk, ty vznikají ze splachnického mezodermy.^{4,5} Endotelové buňky tak mají mnoho společného s mezenchymálními buňkami i s buňkami hladkého svalu, ve které mohou i během života dediferencovat.⁶

Endotelová buňka v klidovém stavu je polygonální, velmi plochá, buněčné jádro prominuje do lumina cévy, její podélná osa je orientována ve směru toku krve. Flouščka jedné buňky je pouhých 5 μ m, délka 25–50 μ m, šířka 10–15 μ m, objem jedné endotelie činí odhadem 2×10^{-12} l, celkem jich v lidském těle najdeme asi $1\text{--}6 \times 10^{13}$.^{7,8} Celková plocha endotelu dospělého člověka je odhadována na 1–6 m², v některých pramenech je však uváděna i plocha podstatně rozsáhlejší, až 500–1 000 m². Celková hmotnost všech endotelií v lidském organismu činí přibližně 1 kg.^{5,7}

Endotelové buňky najdeme v těle v mnoha „fenotypech“. Odlišnosti nacházíme nejen ve tvaru buněk a jejich vnitřních strukturách, včetně převažujících metabolických cest, ale hlavně v expresi receptorů na buněčném povrchu. Tyto rozdíly jsou podmíněny prostředím, ve kterém se daná buňka nachází.^{2,5} Na různých místech vaskulárního stromu se tak můžeme setkat s různými reakcemi endotelu na stejný podnět právě podle toho, jaké molekuly buňky na svém povrchu exprimují, jaké zrovna převažují metabolické cesty. Tohoto jevu si musíme být vědomi při extrapolování závěrů experimentů z buněčných kultur jednotlivých endotelových podtypů na všechny endotelie, ve výsledku se totiž můžeme setkat se zcela protichůdnými závěry.

Endotelové buňky mají za bazálních podmínek velmi málo mitochondrií, ty tvoří méně než 2–12 % celkového objemu buňky.⁹ Zdá se, že endotelie je nevyužívají primárně k energetickému metabolismu, podstatně větší roli hrají v buněčné signalizaci a zajišťování metabolických intermediátů (obr. 1).^{10–12}

Funkce endotelových buněk

Základní funkce endotelové buňky jsou známy. Endotel tvoří v klidovém stavu netrombogenní výstelku cév, zajišťuje transport mezi lumen a intersticiem, podílí se

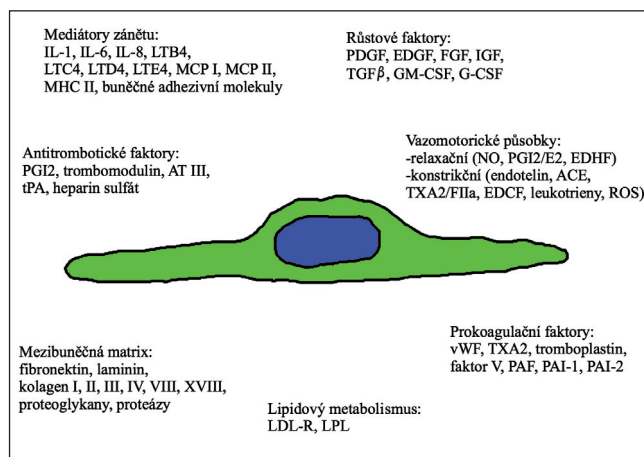
na vaskulárním tonu a toku krve, na regulaci trombózy a trombolýzy, na aktivaci destiček, produkuje extracelulární matrix, hraje však také klíčovou roli v angiogenezi a hojení ran. Fyzikálním stimulem či biologicky aktivním mediátorem (mezi nejznámější patří trombin, histamin, lipopolysacharid, růstové faktory a další) může dojít k aktivaci endotelie, která následně syntetizuje mnoho dalších aktivních mediátorů, které působí parakrinně i endokrinně. Vedou například k vazokonstrikci, k aktivaci destiček, k trombóze nebo expresi adhezivních molekul. Endotelová výstelka se tak rázem dostane do stavu trombotického, prokoagulačního a proliferativního.⁴

Endotelová buňka se vzhledem ke svým funkcím v určitých situacích podílí na mnoha patologických stavech. Svým rozsahem nejzávažnější je ateroskleróza, dále se jedná o arteriální hypertenzi, trombotické stavy, komplikace diabetu, primární plicní hypertenzi, septické stavy a šířeji i zánětlivé syndromy, vaskulopatie nebo metastatický rozsev. Endotelová dysfunkce v užším smyslu slova vzniká při nerovnováze vazodilatačně a vazokonstrikčně působících látek. Vazodilatačně působí pouze jedna z několika reaktivních forem kyslíku, které endotelová buňka produkuje, oxid dusnatý, ostatní formy (peroxid vodíku, superoxid, hydroxylové radikály, peroxynitrit a další) většinou vedou k oxidačnímu stresu, k oxidačnímu poškození buněčných struktur a k inaktivaci oxidu dusnatého, mohou se však podílet i na fyziologických dějích (superoxid při redoxní signalizaci).^{13,14}

V posledních letech se ukazuje, že endotelové buňky mají nezastupitelnou úlohu v angiogenezi, ať už za fyziologických či patologických podmínek. Po stimulaci růstovými faktory (vaskulární endoteliální růstový faktor, VEGF) se buňka téměř okamžitě dostane do stavu, kdy je schopná proliferovat a migrovat, dochází k pučení cév (sprouting) a následně tvorbě plně funkční cévy. Tento angiogenní zvrát je provázen i zvrátem metabolickým (obr. 2).²

Energetický metabolismus endotelové buňky v klidovém stavu

Endotelové buňky vydávají v klidovém stavu nejvíce energie na zajištění správné funkce kontraktilních proteinů



Obr. 2 – Základní produkty endotelové buňky, které se týkají fyziologie a patofyziologie cév. Podle Sumpio et al. 2002.⁴

(téměř 28 % spotřebované ATP), dále k syntéze proteinů (23 %), velkou část ATP spotřebují i ATPázy transportující různé ionty (11 % je spotřebováno v endoplazmatickém retikulu k transportu vápenatých iontů, 6 % v lysosomech k transportu protonů, Na^+/K^+ ATPáza spotřebuje pouhých 5 %).⁸ Předpokládá se, že zbylá spotřebovaná energie je využita k syntéze RNA, DNA a fosforylaci spojené se signalizační funkcí. Endotelová buňka je i v klidovém stavu velmi aktivní, navíc však musí být schopna při své aktivaci rychle zareagovat na vnější signály a mnohonásobně zvýšit proteosyntézu a s ní spojenou narůstající spotřebu energie.

Za fyziologických podmínek má endotelová buňka k dispozici dostatek glukózy i kyslíku z krve, proto by se zdálo energeticky nejvýhodnější, aby k pokrytí svých potřeb utilizovala glukózu aerobní fosforylací. Kupodivu tomu tak není. Krebsův cyklus využívá endotelová buňka ke spotřebování pouze asi 0,04 % glukózy. Téměř 99 % je jí utilizováno anaerobně za vzniku laktátu a nejméně tři čtvrtiny získané energie pocházejí z anaerobní glykolýzy, 1 % glukózy se spotřebuje přímo hexózamonomofosfátovým cyklem.^{8,15} Vzhledem k tomu, že je převážná většina energie získána i za přítomnosti kyslíku anaerobní glykolýzou, hovoří někteří autoři o „aerobní glykolýze“.^{16,17} Při zhoršení dostupnosti kyslíku již nedochází k dalšímu navýšení produkce laktátu, protože jeho produkce je maximalizována již bazálně, je popisován nízký Pasteurův efekt, a podobně jako u nádorových buněk pozorujeme Crabtree efekt, kdy glukóza inhibuje respiraci v mitochondriích, a tím snižuje i spotřebu kyslíku.^{15,18} Spotřeba glukózy k výrobě stejného množství ATP je při anaerobní glykolýze podstatně vyšší než při glykolýze oxidativní. Jedním z důvodů využívání anaerobní glykolýzy je nejspíše fakt, že ATP je tak získána podstatně rychleji než při aerobní glykolýze.¹⁹ Jedna endotelová buňka v klidovém stavu spotřebuje za den asi 0,9 ng glukózy k výrobě 1×10^{11} mmol ATP, s poločasem ATP 8 s.^{8,20} „Aerobní glykolýzu“ můžeme jindy pozorovat u proliferaujících buněk nebo u erytrocytů. Erytrocyty však na rozdíl od endotelových buněk nemají mitochondrie, a tak oxidativní metabolismus ani nemohou využít. Kyslík je tedy v těle transportován krevním řečištěm, aniž by byl výrazně spotřebováván.

Energetické substráty endotelových buněk

Glukóza je, jak již bylo zmíněno výše, hlavním zdrojem energie endotelové buňky. Její transport do buňky není závislý na inzulinu, je umožněn hlavně transportéry GLUT-1, které jsou stereospecifické, jejich funkce nespoteřovává energii ani na lumenální, ani na abluminální membráně.^{21,22} Na abluminální straně buňky je však těchto transportérů čtyřikrát více, prostup glukózy ke tkáním je tak zjednodušen.²³ Neplatí to ovšem v celém krevním řečišti, na pulmonálních endotelových buňkách zřejmě transportéry GLUT zcela chybějí a tyto buňky, které mají i nižší potřebu glukózy, vystačí s difúzí.²⁴

Aminokyseliny mohou být dalším energetickým substrátem endotelií. Jejich transport je umožněn několika specifickými transportními systémy (transportéry pro aminokyseliny se záporným, kladným nebo neutrálním elektrickým nábojem, se sírou v postranním řetězci apod.).

Některé z těchto transportérů jsou Na^+ dependentní a jiné nikoli.⁵ Rozložení těchto transportérů není symetrické, což je důležité hlavně ve funkci hematoencefalické bariéry a v retinální vaskulatuře.²⁵ Na abluminální membráně se vyskytují hlavně vysoce afinní Na^+ dependentní přenašeče. Transport kyselých aminokyselin (L-aspartátu a L-glutamátu) je přes lumenální membránu endotelií v mozku omezen, což umožní asi dvacetkrát rychlejší odsun L-glutamátu, než je jeho přísun, a to pravděpodobně facilituje odtok excitačních neurotransmiterů.²⁶ Rozložení transportních systémů na buněčné membráně je ovlivněno nejen gradientem sodných iontů, ale i elektrickým nábojem a koncentrací aminokyselin na obou pólech buňky. V prostředí, kde tyto přirozené gradienty chybějí, se změní i rozložení transportérů na membráně. Změna koncentrace některé z aminokyselin tak může ovlivnit funkci několika dalších transportních systémů.²⁷ Například ochrana mozku před zvýšenou koncentrací aminokyselin je umožněna vyšší koncentrací oxoprolinu, což vede ke změnám transportních systémů, které umožní lepší odsun aminokyselin z mozku do krve.^{28,29} Opačným příkladem je stimulace exprese transportérů při nedostatku aminokyselin v okolí buňky.³⁰

Mastrné kyseliny tvoří minoritní zdroj energie endotelové buňky (méně než 5 % celkové produkce ATP). Zajišťují však dostatek aspartátu a deoxyribonukleotidů k syntéze DNA, podílejí se na redoxní homeostáze, ovlivňují buněčnou permeabilitu a složení lipidů v buněčné membráně.^{11,31,32} Při inhibici oxidace mastrných kyselin je znemožněna angiogeneze (je pozastaveno pučení cév, migrace buněk však zůstává normální).¹¹ Endotelové buňky nejsou pouze konzumenty mastrných kyselin, mohou je též syntetizovat *de novo*. V případě, že je syntáza mastrných kyselin blokována, je postižena nejen angiogeneze a buněčná permeabilita, ale i endoteliální syntéza oxidu dusnatého (eNOS), která musí pro svou správnou funkci projít palmitoylací.³³

Energetický metabolismus endotelií při hypoxii

Endotelové buňky nejsou většinou díky svému energetickému metabolismu k hypoxii příliš citlivé. „Aerobní glykolýza“ umožňuje, že i při nízké koncentraci kyslíku je produkce ATP endotelovou buňkou po dlouhou dobu stabilní a produkce laktátu se nezvyšuje.^{16,17} Při prodloužené hypoxii dojde k nárůstu spotřeby glukózy i ke zvýšení produkce laktátu. K facilitaci transportu glukózy buňka zvýší expresi mRNA a následně i proteinu pro erytroidní/mozkový transportér, tak je umožněna její lepší intracelulární dostupnost.³⁴ Hypoxie začíná mít na endotelové buňky vliv v případě nedostatečné nabídky glukózy.²¹ Tehdy dojde ke snížení množství tepla, které buňka vyprodukuje, sníží se tedy celkový energetický obrát, hodnota ATP však zůstává stejná – endotelová buňka je schopná hibernovat.^{8,35}

V extrémním případě, kdy v pokusech v kulturačním médiu glukóza zcela chybí, dojde k aktivaci AMP-aktivované kinázy (AMPK). Stejný účinek má na buňky přidání aktivátoru 5-aminoimidazol-4-karboxamid-ribozidu (AICAR). Dojde ke snížení aktivity acetyl-koenzym A karboxylázy a následně malonyl-koenzymu A. Ten funguje jako

inhibitor karnitin-palmitoyl transferázy 1. Důsledkem této kaskády je, že při absenci glukózy (za přítomnosti karnitinu) dochází ke zvýšení transportu i oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem, které pocházejí z intra- i extracelulárních triacylglycerolů.³⁶ Betaoxidací si tak buňka za těchto podmínek zajistí až 40 % produkovaného ATP.³⁵ Pozoruhodné je, že při inzulínové rezistenci, kdy dochází ke zvýšené esterifikaci mastných kyselin, aktivaci protein kinázy C (PKC) a zvýšení oxidačního stresu, je aktivace AMPK nízká. V případě hypoxie, hypoglykemie, ale i v důsledku cvičení, podáním metforminu či AICAR dochází ke zvýšení aktivace AMPK, a tím ke zvrácení výše popsaných negativních dějů, dojde ke zlepšení inzulínové signalizace.³⁷

Přestože inzulín neovlivňuje v lidských endotelových buňkách metabolismus glukózy, nestimuluje syntézu glykogenu (a tedy ani nemění jeho obsah v buňkách, toto je ovlivněno pouze zvýšenou nabídkou glukózy), ani neovlivňuje uvolňování laktátu, jsou inzulínové receptory na povrchu endotelií přítomny. Zajišťují zřejmě transport inzulínu dalším tkáním a podílejí se na aktivaci či zvýšení exprese eNOS a na vazodilataci.³⁸ Endotelové buňky jsou v dlouhodobém měřítku ovlivněny hypoglykemií, která vede k inzulínové rezistenci a v konečném důsledku i ke snížení indukce eNOS.¹⁸

Dalším zdrojem energie může být kromě glukózy a mastných kyselin s dlouhým řetězcem (palmitát) i laktát a aminokyseliny.¹⁷ Endotelie v koronárních arteriích využívají glutamin dokonce jako svůj hlavní zdroj energie.¹⁵ Při nedostatku jiných energetických substrátů využívá endotelová buňka vlastní zásoby fosfokreatinu jako tzv. energetický pufr.³⁹ Množství a druh zdrojů energie má vliv i na proteosyntézu buněk. Při nedostatku glutaminu (představme si například stresovou reakci při vyčerpání energetických zásob organismu) tak například dochází k vyšší produkci adhezivních molekul na povrchu endotelových buněk.⁴⁰ V opačném případě, při hyperglykémii, byla v buněčných kulturách pozorována zvýšená produkce glutaminu, který inhibuje syntézu NO, čímž dojde ke snížení vazodilatace.⁴¹

Shrme-li výše zmíněná fakta, zjistíme, že endotelová buňka v běžných podmínkách odolná vůči hypoxii se při absenci kyslíku náhle stává citlivou k nedostatku glukózy, protože svou energetickou potřebu nemůže zajistit oxidací alternativních substrátů. Nejprve dojde k navýšení exprese transportérů GLUT-1, a tím k ulehčení influxu glukózy. Dále buňka sníží své energetické požadavky, spotřebovává endogenní zásoby fosfokreatinu, nicméně po jeho utilizaci dojde i přes veškerou snahu ke snížení hodnoty ATP. Následně se sníží funkce ATPáz, které zajišťují buněčnou integritu. Dojde k alteraci buněčných membrán, disociaci cytoskeletu, otevření tight junctions a zvýšení permeability endotelové výstelky nejen pro makromolekuly, k inhibici proteosyntézy, edému mitochondrií a praskání lysosomů.^{42,43} Všechny tyto děje jsou však i po několika hodinách plně reverzibilní, pokud se obnoví zásobené kyslíkem i energetickými substráty. V opačném případě samozřejmě dojde k odumření buněk s veškerými vyplývajícími důsledky.⁸ Tento scénář platí v buněčných kulturách a při úplné ischemii. Pokud je však dodávka kyslíku a živin *in vivo* pouze významně snížena a zároveň dojde ke stimulaci endotelií VEGF, endotelie

se aktivují. Dochází k jejich morfologickému i metabolickému přesmyku, kdy jsou aktivovány metabolické cesty, při kterých vznikají stavební kameny nových buněk. Endotelie jsou pak schopné migrovat a proliferovaly, tvoří cévní pupeny, které se postupně prodlužují a tunelizují, a zajistí tak nakonec obnovení krevního zásobení v hypoperfundované tkáni.^{44,45}

Závěry

Metabolismus endotelových buněk je za klidových fyziologických podmínek málo závislý na hypoxii, většinu energie získávají endotelie anaerobní glykolýzou. Mluvíme o tzv. aerobní glykolýze. Transport glukózy intracelulárně není závislý na inzulínu. Alternativním zdrojem energie jsou mastné kyseliny a aminokyseliny. Tyto další zdroje jsou v klidovém stavu metabolizovány spíše za účelem získání metabolických intermediátů potřebných k udržení struktury buňky a k buněčné signalizaci. Po vyčerpání intracelulárních energetických rezerv za hypoxických podmínek udržují endotelové buňky svůj energetický obrat zvláště navýšením betaoxidace mastných kyselin. Při současné hypoxii se stává buněčný metabolismus neudržitelný, v krátké době dochází ke strukturálním změnám. V případě, že není možno energetické zdroje a dodávku kyslíku obnovit, dochází k nekróze endotelových buněk

Prohlášení autorky o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Literatura

1. Theodorou K, Boon RA. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis. *Front Cell Dev Biol* 2018; <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00082>
2. Eelen G, de Zeeuw P, Treos P, et al. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev* 2018;98:3–58.
3. von Recklinghausen F. Eine Method, mikroskopische Höhle und solide Gebilde voneinander zu unterscheiden. *Virchow Arch* 1860;19:451.
4. Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Molecules in focus; Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:1508–1512.
5. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood* 1998;91:3527–3561.
6. Arciniegas E, Ponce L, Hartt Y, et al. Intimal Thickening Involves Transdifferentiation of Embryonic Endothelial Cells. *Anat Rec* 2000;258:47–57.
7. Štvrtinová V, Ferenčík M, Hulín I, et al. Cievy endotel ako operátor prenosu informácií medzi kardiovaskulárnym a imunitným systémom. *Bratisl lek Listy* 1998;99:5–19.
8. Culic O, Gruwel ML, Schrader J. Energy turnover of vascular endothelial cells. *Am J Physiol, Cell Physiology* 1997;273:C205–C213.
9. Oldendorf WH, Cornford ME, Brown WJ. The Large Apparent Work Capability of the Blood-brain Barrier: a study of the Mitochondrial Content of Capillary Endothelial Cells in Brain and Other Tissues of the Rat. *Ann Neurol* 1977;1:409–417.
10. Quintero M, Colombo SL, Godfrey A, Moncada S. Mitochondria as Signaling Organelles in the Vascular Endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5379–5384.

11. Schoors S, Bruning U, Missiaen R, et al. Fatty Acid Carbon Is Essential for dNTP Synthesis in Endothelial Cells. *Nature* 2015;520:192–197.
12. Huang H, Vandekeere S, Kalucka J, et al. Role of Glutamine and Interlinked Asparagine Metabolism in Vessel Formation. *EMBO J* 2017;36:2334–2352.
13. Li JM, Shah AM. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol* 2004;287:R1014–R1030.
14. Ding H, Aljofan M, Triggler CR. Oxidative Stress and Increased eNOS and NADPH Oxidase Expression in Mouse Microvessel Endothelial Cells. *J Cell Physiol* 2007;212:682–689.
15. Krutzfeldt A, Spahr R, Mertens S, et al. Metabolism of exogenous substrates by coronary endothelial cells in culture. *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:1393–1404.
16. Mertens S, Noll T, Spahr R, et al. Energetic response of coronary endothelial cells to hypoxia. *Am J Physiol* 1990;258:H689–H694.
17. Peters K, Kamp G, Berz A, et al. Changes in Human Endothelial Cell Energy Metabolic Capacities during in vitro Cultivation. The Role of „Aerobic Glycolysis“ and Proliferation. *Cell Physiol Biochem* 2009;24:483–492.
18. Sweet IR, Gilbert M, Maloney E, et al. Endothelial inflammation induced by excess glucose is associated with cytosolic glucose-6-phosphate but not increased mitochondrial respiration. *Diabetologia* 2009;52:921–931.
19. Cantelmo AR, Brajic A, Carmeliet P. Endothelial Metabolism Driving Angiogenesis: Emerging Concepts and Principles. *Cancer J* 2015;21:244–249.
20. Carrera-Rotllan J, Estrada-Garcia L. Age-dependent changes and interrelations of number of cells and biochemical parameters (glucose, triglycerides, TBARS, calcium, phosphorus) in cultured human vein endothelial cells. *Mech Ageing Dev* 1998;103:13–26.
21. Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L. Regulation of Amino Acid and Glucose Transporters in Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Physiol Rev* 2003;83:183–252.
22. Lee WJ, Peterson DR, Sukowski EJ, et al. Glucose transport by isolated plasma membranes of the bovine blood-brain barrier. *Am J Physiol Cell Physiol* 1997;272:C1552–C1557.
23. Simpson IA, Vannucci SJ, DeJoseph MR, et al. Glucose transporter asymmetries in the bovine blood-brain barrier. *J Biol Chem* 2001;276:12725–12729.
24. Simmons RA, Flozak AS, Ogata ES. Glucose regulates GLUT-1 function and expression in fetal rat lung and muscle in vitro. *Endocrinology* 1993;132:2312–2318.
25. Betz AL, Goldstein GW. Transport of hexoses, potassium and neutral amino acids into capillaries isolated from bovine retina. *Exp Eye Res* 1980;30:593–605.
26. Hutchinson ET, Eisenberg HM, Haber B. High-affinity transport of glutamate in rat brain microvessels. *Exp Neurol* 1985;87:260–269.
27. Hughes CCW, Lantos PL. Uptake of leucine and alanine by 299 cultured cerebral capillary endothelial cells. *Brain Res* 1989;480:126–132.
28. Lee WJ, Hawkins RA, Peterson DR, et al. Role of oxoproline in the regulation of neutral amino acid transport across the blood-brain barrier. *J Biol Chem* 1996;271:19129–19133.
29. Sanchez del Pino MM, Hawkins RA, Peterson DR. Neutral amino acid transport by the blood-brain barrier: membrane vesicle studies. *J Biol Chem* 1992;267:25951–25957.
30. Franchi-Gazzola R, Visigalli R, Bussolati O, et al. Adaptive increase of amino acid transport system requires ERK1/2 activation. *J Biol Chem* 1999;274:28922–28928.
31. Patella F, Schug ZT, Persi E, et al. Proteomics-based Metabolic Modeling Reveals that Fatty Acid Oxidation (FAO) Controls Endothelial Cell (EC) Permeability. *Mol Cell Proteomics* 2015;14:621–634.
32. Glatzel DK, Koeberle A, Pein H, et al. Acetyl-CoA Carboxylase 1 Regulates Endothelial Cell Migration by Shifting the Phospholipid Composition. *J Lipid Res* 2018;59:298–311.
33. Wei X, Schneider JG, Shenouda SM, et al. De Novo Lipogenesis Maintains Vascular Homeostasis through Endothelial Nitric-oxide Synthase (eNOS) Palmitoylation. *J Biol Chem* 2011;286:2933–2945.
34. Loike JD, Cao L, Brett J, et al. Hypoxia induces glucose transporter expression in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1992;263:C326–C333.
35. Dagher Z, Ruderman N, Tornheim K, et al. Acute Regulation of Fatty Acid Oxidation and AMP-Activated Protein Kinase in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Circ Res* 2001;88:1276–1282.
36. Culic O, Decking UKM, Schrader J. Metabolic adaptation of endothelial cells to substrate deprivation. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999;276:C1061–C1068.
37. Ruderman N. B., Cacicedo J. M., Itani S., et al. Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase (AMPK): possible links between insulin resistance in muscle and early endothelial cell damage in diabetes. *Biochem Soc Trans* 2003;31:202–206.
38. Artwohl M, Brunmair B, Fürnsinn C, et al. Insulin does not regulate glucose transport and metabolism in human endothelium. *Eur J Clin Invest* 2007;37:643–650.
39. Decking UKM, Alves Ch, Wallimann T, et al. Functional aspects of creatine kinase isoenzymes in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C320–C328.
40. Hsu CS, Chou SY, Liang SJ, et al. Effect of physiological levels of glutamine on ICAM-1 expression in endothelial cells activated by preeclamptic plasma. *J Reprod Med* 2006;51:193–198.
41. Yuan W, Zhang J, Li S, et al. Amine Metabolomics of Hyperglycemic Endothelial Cells Using Capillary LC-MS with Isobaric Tagging. *J Proteome Res* 2011;10:5242–5250.
42. Watanabe H, Kuhne W, Spahr R, et al. Macromolecule permeability of coronary and aortic endothelial monolayers under energy depletion. *Am J Physiol* 1991;260(4 pt 2):H1344–H1352.
43. Fan Y, Wu DZ, Gong YQ, et al. Effects of calyculin on the impairment of barrier function induced by hypoxia in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 2003;481:33–40.
44. Bierhansl L, Conradi L-C, Treps L, et al. Central Role of Metabolism in Endothelial Cell Function and Vascular Disease. *Physiology* 2017;32:126–140.
45. Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al. Transcriptional Regulation of Vascular Endothelial Cell Responses to Hypoxia by HIF-1. *Blood* 2005;105:659–669.



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 přidávek 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 určen pro podávání samotnými pacienty po řádném výškolení, případně vyškolenou 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 aferéze mohou zahájit léčbu dávkou 420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferýzy. **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 (definovaná 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. **Sučý 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 dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě v kombinaci s vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií.*

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

SC-CZ-AMG145-00035

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 6
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)

Depression, cardiovascular disease, and related pathophysiologic mechanisms in women

Tea Gegenava^{a,b}, Maka Gegenava^{b,c}

^a Leiden University Medical Center, Department of Cardiology, Leiden, Netherlands

^b Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine, Tbilisi, Georgia

^c Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, Netherlands

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 26. 4. 2019

Accepted: 28. 5. 2019

Available online: 12. 6. 2019

Klíčová slova:

Deprese

Mortalita u žen

z kardiovaskulárních příčin

SOUHRN

Kontext: Ačkoliv na depresi se v doporučeních AHA a EACPR již pohlíží jako na rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (KVO), k dispozici máme málo genderově zaměřené literatury. Studie prokázaly, že prevalence deprese může být v určitém věku u žen vyšší a predisponuje ženy k úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin významněji než muže.

Cíl: Cílem našeho článku bylo podat přehled současných důkazů svědčících pro prevalenci KVO a deprese u žen, nalézt spojitost mezi depresí a KVO u této populace a určit možné biologické mechanismy, které zodpovídají za tento vztah.

Metody: Procházeli jsme původní sdělení a metaanalýzy publikované před 20. 4. 2019.

Výsledky: Naš přehledový článek rozpoznal konzistentní spojitost mezi depresí a KVO u žen a prediktivní hodnotu deprese u mortality z KV příčin, také jsou zde zdůrazněny některé možné patofyziologické mechanismy zodpovědné za tento vztah zvláště u žen.

Závěry: Ženy častěji zažívají nedostatečnou sociální podporu a sociální integraci stejně jako depresi, která vede k nežádoucím parametrům týkajícím se KVO a zesiluje riziko úmrtí z kardiálních příčin, časné hodnocení psychosociálních rizikových faktorů i u žen s nízkým rizikem KVO bude prvořadé pro to, abychom se vyhnuli budoucím komplikacím a definovali efektivní načasování kognitivně založené intervence.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: Although depression is already elevated to the status of a risk factor for CVD in AHA and EACPR guidelines and recommendations, there is lack of gender specific information. Studies have proven that depression can be more prevalent in women at specific age and more significantly predisposes cardiovascular mortality compared to men.

Purpose: The goal of our manuscript was to review current evidences suggesting prevalence of cardiovascular disease and depression in women, to find out the link between depression and cardiovascular disease in this particular population and determine plausible biological mechanism to account for this relationship.

Methods: We reviewed original manuscripts and meta-analysis published before Apr 20, 2019.

Results: Our review identified consistent association between depression and cardiovascular disease in women and predictive value of depression on cardiovascular mortality, also there are underlined some plausible pathophysiologic mechanisms responsible for this relation especially in women.

Conclusions: Women are more frequently experiencing lack of social support and social integration, as well as presence of depression leading to adverse CVD outcome and enhanced risk of cardiac death, early assessment of psychosocial risk factors even in low CVD risk female patients will be paramount to avoid future complication and define effective timing for cognitive-based intervention.

Keywords:

Cardiovascular mortality in women

Depression

Address: Tea Gegenava MD, PhD, Leiden University Medical Center, Department of Cardiology, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Netherlands,

e-mail: t.gegenava@lumc.nl, gegenavat@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2019.028

Introduction

In recent years prevalence of cardiovascular disease (CVD) has been increased in women to close to men's rate¹ and we are facing reality when the absolute numbers of women living with and dying of CVD and stroke exceed those of men.² Because traditional risk factors do not account for all of the variance of CVD, there has been growing interest in nontraditional risk factors, including psychosocial variables. Studies have shown, that psychological factors are associated with CVD and psychosocial interventions has been suggested as adjuvant to more traditional treatment.^{3,4}

Depression is a novel and independent risk factor for cardiovascular disease, which despite extensive support in the literature has been underestimated and regardless of studies, evaluating and proving link between depressive disorders and traditional cardiovascular disease risk factors, is still neglected.

European guidelines of cardiovascular disease prevention state that low socio-economic status, lack of social support, stress at work and in family life, hostility, depression, anxiety and other mental disorders contribute to the risk of developing CVD and a worse prognosis of CVD.⁵ Psychosocial risk factors act as barriers to treatment adherence and efforts to improve lifestyle, as well as to promoting health in patients and populations. Psychosocial risk factor assessment, using clinical interview or standardized questionnaires, in individuals at high CVD risk or with established CVD belongs to class IIa, level B recommendation according to European guidelines of cardiovascular disease prevention.⁵

The American Heart Association (AHA) recently released a scientific statement elevating depression to the status of a risk factor for patients with acute coronary syndromes,⁶ however released guidelines and recommendations are experiencing lack of gender specific information in high or low CVD risk group. Numerous prospective studies, systemic reviews and meta-analyses have shown link between mood disorder and excess cardiovascular mortality after acute coronary syndrome (ACS).⁷ The prevalence of major depression is two times higher in postmenopausal women than in men, older women much more likely than older men to have recurrent episodes,⁸ fluctuating hormonal levels from menstrual cycle and reproduction, and psychosocial factors may contribute to these gender differences.⁹ Clinical features of depression in women include more atypical symptoms, anxiety and eating disorders, and longer and more recurrent depressive episodes.⁸ Studies also have shown that higher prevalence of depressive symptoms in women modestly contributes to their higher rates of rehospitalization and angina compared with men.¹⁰ Depression rates are doubled in the presence of diabetes and are considerably higher in diabetic women compared with diabetic men,¹¹ and depressed diabetic women have more rapid development of CVD compared with non-depressed diabetic women.¹²

The goal of our manuscript is to review current evidences suggesting prevalence of cardiovascular disease and depression in women, to find out the link between de-

pression and cardiovascular disease in this particular population and determine plausible biological mechanism to account for this relationship.

Literature search strategy

We searched PubMed, MEDLINE databases to identify relevant peer-reviewed studies on or before Apr 20, 2019 for combination of the following terms: "Depression, cardiovascular disease in women", "Depression and cardiovascular mortality in women", "Pathophysiologic mechanisms linking depression to cardiovascular disease".

Gender specific pathophysiology linking depression to cardiovascular disease

Several studies have examined and are giving insights into the pathophysiology linking depression to cardiovascular disease in gender specific group. In one experimental model of stress, the social stress of subordination caused hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction in adult female cynomolgus monkeys.¹³ After the induced stress female cynomolgus monkeys developed more atherosclerosis than non-stressed females and also they developed signs of depression and poor ovarian function, which along with hypercortisolemia, increases cardiovascular reactivity and metabolic syndrome. These pathophysiological pathways can be responsible for the enhanced atherosclerosis in women, where the level of social stress at any age is significantly high.^{14,15} It is proposed that both social and hormonal influences stimulate affiliative needs for girls during puberty, this gender-specific predisposition may account for the increased risk of depression when an adolescent female is stressed by negative life events.⁹

A meta-analysis of 361 studies involving 18,454 individuals reported that depression induces elevations in cortisol which can lead to activation of inflammation pathways. There were not found differences in terms of gender.¹⁶ Inflammation represents one mechanism that can directly accelerate atherosclerosis.¹⁷ Pro-inflammatory states can be triggered by sympathetic activity and are associated with a dysregulated hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.¹⁸ Big case-control studies and meta-analysis have demonstrated excesses in pro-inflammatory markers for both major depression and bipolar disorder showing that patients with bipolar disorder have higher concentrations of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), interleukin-6R receptor (sIL-6R), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), soluble tumor necrosis factor receptor type 1 (sTNFR1), and interleukin-4 (IL-4), studies have not performed gender specific analysis, although majority of them included more women than men.¹⁹ Studies also show that all three, C-reactive protein (CRP), IL-1, and IL-6 were significantly associated with depression^{20,21} but very few of them, with small sample size have provided data partitioned by sex.

Lipid level abnormalities in women with the symptoms of depression

Previous studies have evaluated the association between lipid level abnormalities depression or schizophrenia^{22–25} but sex differences were not taken into account in most of them. High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was reported to be a more significant cardiovascular disease risk factor in women than men, whereas low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is more significant in men.²⁶ Ancelin et al. in ESPRIT study (analyzed 1040 female patients) demonstrated that increased prevalence of depression among women was associated with HDL-C level.²⁷ Wysokinski et al. in 760 female patients showed that in unipolar depression group women were characterized with higher total cholesterol and LDL level, lower HDL level compared to men of the same group.²⁸

Kim et al. showed that in females prevalence of metabolic disturbance increased from the minimal depressive symptom group (12.1% for hypertriglyceridemia, 9.2% for metabolic syndrome [MetS]) to persistently-severe depressive symptom group (19.6% for hyper-triglyceridemic, 14.4% for MetS), this trend was weaker in males.²⁹

In a meta-analysis López-León et al. reported significant evidence for five major depressive disorder susceptibility genes, two of them also being associated with lipids, apolipoprotein E (ApoE), and serotonin transporter (5-HTT).³⁰ Apolipoprotein E (ApoE) is a major determinant in lipoprotein metabolism, cardiovascular disease, and immunoregulation, each of which is implicated in major depression. Regarding the linked promoter region of 5-HTT (5-serotonin transporter gene linked promoter region [5-HTTLPR]), LDL-C levels have been found to be higher in persons with the long polymorphism (//l) than those with short polymorphism (s/s),^{31,32} although not systematically.³³

Prevalence of depression and cardiovascular disease in women

Studies are experiencing lack of gender specific evidences but in general depression appears to increase the risk of development of CVD in men and women alike.³⁴ Stockholm Female Coronary Risk study showed that depressive symptoms were significantly associated with angina pectoris in female patients,³⁵ Vaccarino et al. in WISE study confirmed that depression was a significant predictor of CVD in female patients.³⁶ Studies are showing controversial results assessing association between depression and traditional cardiovascular disease risk factors in women. Anderson et al. showed that depression rates are doubled in the presence of diabetes and are considerably higher in diabetic women compared with diabetic men,¹¹ Clouse et al. showed that depressed diabetic women have more rapid development of CVD compared with non-depressed diabetic women.¹² Wagner et al. observed that lifetime major depressive disorder is associated with endothelial dysfunction regardless of diabetes status.³⁷

Depression and cardiovascular mortality in women

Studies have shown that persistent depressive symptoms after acute coronary syndrome are common and increase the risk of recurrent cardiac events and mortality (Table 1)³⁸.

In total depression increases the risk of mortality in patients with established coronary heart disease.³⁹ Women with acute myocardial infarction (AMI) have more severe depression compared with men, and depressive symptoms persist longer.^{40,41} Women also have a greater prevalence of depression as well as more severe depressive symptoms than men after coronary artery bypass graft surgery (CABG).

EPPI, M-HART study have demonstrated that depression is independent predictor for CVD mortality for both gender,⁴² PREMIER study also showed that depression symptoms were significantly and similarly associated with cardiovascular outcomes in both men and women.¹⁰

In women who present with AMI or unstable angina, lack of social support and social integration, as well as presence of depression, are strong predictors of adverse CVD outcome and both independently enhance the risk of cardiac death, recurrent AMI, or revascularization by 2- to 2.5-fold.³⁵

It has been suggested that the higher prevalence of depression in women may contribute to this gender difference in post-AMI prognosis.⁴³

Summary

Although gender specific approaches is not taken into account in AHA and EACPR guidelines and recommendations, they have elevated depression to the status of a risk factor for CVD, however psychosocial risk factor assessment, using clinical interview or standardized questionnaires is recommended just in individuals at high CVD risk or with established CVD. There is increased recognition that depression delays recovery post-AMI and after CABG in women. Women are more frequently experiencing lack of social support and social integration, as well as presence of depression leading to adverse CVD outcome and enhanced risk of cardiac death,⁴⁴ future studies with precise focus on gender specific pathophysiology leading to cardiovascular disease in depressed women can clarify the usefulness of early assessment of psychosocial risk factors even in low CVD risk female patients to avoid future complication and define effective timing for cognitive-based intervention.

Acknowledgements

With this article we would like to honor Prof. George Kavtaradze who dedicated his career to find out association between cardiovascular and mental disorders.

Conflict of interest

Tea Gegenava received funding from the European Society of Cardiology in form of an ESC Research Grant (R-2017-028).

Table 1 – Summary of studies that examined association of depression and cardiovascular disease (and cardiovascular disease risk factors) in female patients

Study	Age, y	Number of women enrolled in the study	Association of CVD with depression	Instrument for the evaluation of depression	Assessment timing
<i>Waasertail-Smooller et al. WHI-OS</i>	50–79	93 676	57% of cardiac catheterization, angioplasty, or coronary bypass surgery (ORs, 1.41, 1.57, and 1.28, respectively) was associated with depression in women	CES-D	1 week prior
<i>Frasure-Smith et al. EPPI and M-HART study</i>	50–74	283	Depression is independent predictor for CVD mortality for both gender: $p = 0.30$	BDI	Within few hours after PCI
<i>Horsten et al. Stockholm Female Coronary Risk study</i>	30–65	292	Depressive symptoms were associated with angina pectoris in females, $p = 0.003$	Pearlin et al., BDI	Prior to their visit to research clinic
<i>Parshar et al. PREMIER study</i>	30–65	807	Depression symptoms were significantly and similarly associated with cardiovascular outcomes in both men and women ($p = 0.05$)	PHQ-Primary Care Evaluation of Mental Disorders Brief Patient Health questionnaire	During hospitalization
<i>Vaccarino et al. WISE study</i>	> 18	679	Depression was a significant predictor of CVD ($p < 0.001$)	BDI	Baselin, during hospitalization
<i>ENRICHED study</i>	49–72	1084	Antidepressant drug use was associated with lower risk of death or non-fatal myocardial infarction. Group by sex interaction on the risk of death or recurrent non-fatal MI (unadjusted $p = 0.03$, adjusted $p = 0.2$)	HRSD, DSM-IV	During hospitalization
<i>Wagner et al.</i>	52–69	215	L-MDD is associated with endothelial dysfunction regardless of diabetes status ($p = 0.05$)	DSM-IV, CES-D	Self-reported postmenopausal women, recruited from outpatient primary care clinics
<i>Ancelin et al. ESPRIT study</i>	68–76	1040	Increased prevalence of depression among women was associated with HDL-C level, $p = 0.03$	MINI	Longitudinal study of neuropsychiatric disorder in community-dwelling French elderly
<i>Kim et al.</i>	40–59	5632	In females, metabolic disturbance prevalence increased from the minimal depressive symptom group (12.1% for hypertriglyceridemia, 9.2% for MetS) to persistently severe depressive symptom group (19.6% for hypertriglyceridemia, 14.4% for MetS); this trend was weaker in males	BDI	Evaluation during hospital visit
<i>Wysokinski et al.</i>	31–72	760	In unipolar depression group women were characterized with higher total cholesterol and LDL level, low HDL level compared to men of the same group	DSM-IV	Only the first entry for each patient from inpatient care units was used for analysis.
<i>Gil et al. SOPKARD</i>	50–60	477	Metabolic syndrome was observed more frequently in subjects with depressive symptoms compared to those without depressive symptoms in the whole group (35% vs 28%, $p < 0.05$), difference was observed in females (31% vs 28%, ns)	BDI	Patients were selected based on primary prevention of arterial hypertension, diabetes and lipid abnormalities program

BDI – Beck Depression Inventory; CES-D – Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CVD – cardiovascular disease; DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders, fourth edition; HDL-C – high density lipoprotein cholesterol; HRSD – Hamilton Rating Scale for Depression; LDL-C – low density lipoprotein, L-MDD – lifetime major depressive disorder; MetS – metabolic syndrome; MINI – Mini-International Neuropsychiatric Interview; PCI – percutaneous coronary intervention.

References

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56–e528.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18–e209.
- Thompson DR, Ski CF. Psychosocial interventions in cardiovascular disease--what are they? *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:916–917.
- Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745–752.
- 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]. *G Ital Cardiol* 2017;18:547–612.
- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1350–1369.
- Fiedorowicz JG. Depression and cardiovascular disease: an update on how course of illness may influence risk. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:492.
- Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: Cohort effects. *J Affect Disord* 1994;30:15–26.
- Kornstein SG, Sloan DM, Thase ME. Gender-specific differences in depression and treatment response. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:99–112.
- Parashar S, Rumsfeld JS, Reid KJ, et al. Impact of depression on sex differences in outcome after myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:33–40.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069–1078.
- Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, et al. Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med* 2003;65:376–383.
- Shively CA, Laber-Laird K, Anton RF. Behavior and physiology of social stress and depression in female cynomolgus monkeys. *Biol Psychiatry* 1997;41:871–882.
- Brown GW. Life events and affective disorder: replications and limitations. *Psychosom Med* 1993;55:248–259.
- Brown GW, Harris TO, Eales MJ. Aetiology of anxiety and depressive disorders in an inner-city population. 2. Comorbidity and adversity. *Psychol Med* 1993;23:155–165.
- Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011;73:114–126.
- Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature* 2012;487:325–329.
- Straub RH, Buttgerit F, Cutolo M. Alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in systemic immune diseases – a role for misguided energy regulation. *Clin Experiment Rheumatol* 2011;29:S23–S31.
- Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2013;47:1119–1133.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171–186.
- Gegenava T, Gegenava M, Kavtaradze G. C-reactive protein level correlation with depression and anxiety among patients with coronary artery disease. *Georgian Med News* 2011;(194):34–37.
- Rabe-Jabłońska J, Poprawska I. Levels of serum total cholesterol and LDL-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. *Med Sci Monit* 2000;6:539–547.
- Rozzini R, Bertozzi B, Barbisoni P, et al. Low serum cholesterol and serotonin metabolism. Risk of depression is higher in elderly patients with lowest serum cholesterol values. *BMJ* 1996;312:1298–1299; author reply 1299.
- Gegenava M, Kavtaradze G. Risk factors for coronary heart disease in patients with schizophrenia. *Georgian Med News* 2006;(134):55–58.
- Gegenava T, Gegenava M, Kavtaradze G, Gvetadze L. Depression, anxiety and cholesterol level in the pre- and postoperative periods of the coronary angioplasty and aorto-coronary bypass graft surgery. *Georg Med News* 2008;(158):25–28.
- LaRosa JC. Lipids and cardiovascular disease: do the findings and therapy apply equally to men and women? *Women's Health Issues* 1992;2:102–111; discussion 111–103.
- Ancelin ML, Carrière I, Boulenger JP, et al. Gender and genotype modulation of the association between lipid levels and depressive symptomatology in community-dwelling elderly (the ESPRIT study). *Biol Psychiatry* 2010;68:125–132.
- Wysokinski A, Strzelecki D, Kloszewska I. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes Metab Syndr* 2015;9:168–176.
- Kim EY, Kim SH, Ha K, et al. Depression trajectories and the association with metabolic adversities among the middle-aged adults. *J Affect Disord* 2015;188:14–21.
- López-León S, Janssens AC, González-Zuloeta Ladd AM, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:772–785.
- Fischer P, Gruenblatt E, Pietschmann P, et al. Serotonin transporter polymorphism and LDL-cholesterol. *Mol Psychiatry* 2006;11:707–709.
- Ryan J, Ancelin ML. Genetic and Epigenetic Regulation of the Serotonin Transporter Gene in Late-Life Depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2019;32:175–177.
- Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Cholesterol and serotonin transporter polymorphism interactions in late-life depression. *Neurobiol Aging* 2011;32:336–343.
- Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993;29:85–96.
- Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, et al. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 2000;21:1072–1080.
- Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, et al. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2044–2050.
- Wagner JA, Tennen H, Finan PH, et al. Lifetime history of depression, type 2 diabetes, and endothelial reactivity to acute stress in postmenopausal women. *Int J Behav Med* 2012;19:503–511.
- Rapp MA, Rieckmann N, Lessman DA, et al. Persistent depressive symptoms after acute coronary syndrome are associated with compromised white matter integrity in the anterior cingulate: a pilot study. *Psychother Psychosom* 2010;79:149–155.
- Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer B, et al. Cardiac Risk Markers and Response to Depression Treatment in Patients With Coronary Heart Disease. *Psychosom Med* 2016;78:49–59.
- Drory Y, Kravetz S, Hirschberger G. Long-term mental health of women after a first acute myocardial infarction. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1492–1498.
- Stern MJ, Pascale L, Ackerman A. Life adjustment postmyocardial infarction: determining predictive variables. *Arch Intern Med* 1977;137:1680–1685.
- Frasere-Smith N, Lesperance F. Recent evidence linking coronary heart disease and depression. *Can J Psychiatry* 2006;51:730–737.
- Carney RM, Freedland KE, Smith L, et al. Relation of depression and mortality after myocardial infarction in women. *Circulation* 1991;84:1876–1877.
- Brezinka V, Kittel F. Psychosocial factors of coronary heart disease in women: a review. *Soc Sci Med* 1996;42:1351–1365.

Midventrikulární obstrukce u hypertrofické kardiomyopatie

(Midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy)

Tomáš Březák, Josef Veselka

Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 22. 2. 2018

Přijat: 3. 8. 2018

Dostupný online: 28. 5. 2019

Klíčová slova:

Echokardiografie

Hypertrofická kardiomyopatie

Midventrikulární obstrukce

Keywords:

Echocardiography

Hypertrophic cardiomyopathy

Midventricular obstruction

SOUHRN

V předkládaném sdělení prezentujeme tři nemocné s midventrikulární obstrukcí jakožto méně častou komplikací hypertrofické kardiomyopatie. Stručně rozebíráme mechanismy vedoucí ke vzniku midventrikulární obstrukce, její důsledky, terapeutické alternativy a zejména diagnostické možnosti echokardiografie včetně ukázky typických nálezů. Cílem článku je připomenutí této vzácnější varianty onemocnění, s níž se kardiolog ve své praxi setkává.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

In this series of case reports we present three patients with midventricular obstruction as a less usual complication of hypertrophic cardiomyopathy. We briefly analyse mechanisms leading to the development of midventricular obstruction, its consequences, therapeutic alternatives and especially diagnostic possibilities of echocardiography including the demonstration of typical findings. The aim of the article is to remind this less frequent variant of the disease that may be encountered in a cardiologist's practice.

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je vrozené onemocnění, jehož hlavním makroskopickým projevem je jinak nevysvětlitelná hypertrofie zejména levé srdeční komory. Ta může být, co se jejího rozsahu a lokalizace týče, přítomna v různých morfologických variantách s vícero možnostmi ovlivnění hemodynamiky. Typickým důsledkem je dynamická obstrukce výtokového traktu levé komory (LVOT), kterou nazýváme subaortální. Méně častým nálezem je obstrukce midventrikulární, která je přítomna až u 10 % všech nemocných s HKMP^{1,2} a vede ke vzniku tlakového gradientu ve střední části dutiny levé komory. Za významný je považován gradient 30 mm Hg a více.

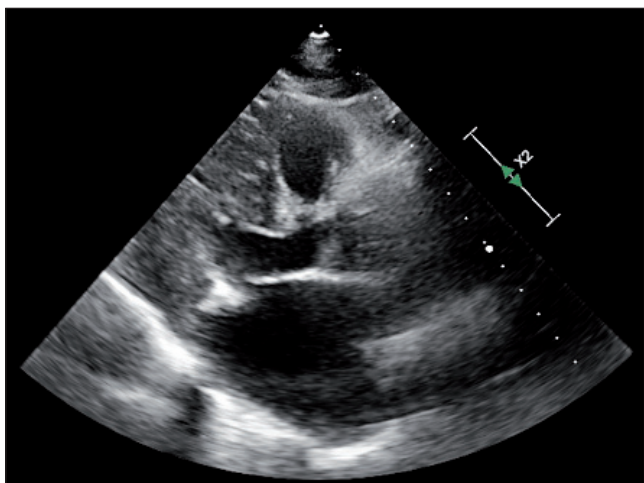
Způsob vzniku midventrikulární obstrukce je v zásadě dvojitý. Častější je mechanismus sfinkterový, kdy dochází k vzájemné systolické apozici hypertrofických papilárních svalů nebo i septa a boční stěny. V důsledku toho je dutina levé komory rozdělena na apikální a bazální část a získává tvar přesýpacích hodin. Mezi těmito dvěma oddíly

se vytváří tlakový gradient, který obvykle nebývá vysoký a není zdrojem limitujících symptomů. Takto podmíněné tlakové přetížení, často ve spojení s myokardiální ischemií, však podporuje rozvoj nekrózy a apikálního aneurysmatu různé velikosti, jehož výskyt byl popsán až u 25 % nemocných s midventrikulární obstrukcí³ a může být spojen se zvýšeným rizikem komorových arytmií,^{4,5} tromboembolických příhod⁶ a srdečního selhání. Ruptura výdutě popsána nebyla. Druhý mechanismus spočívá v anomálním úponu hypertrofického, obvykle apikálně posunutého antero-laterálního papilárního svalu přímo do prodlouženého předního mitrálního cípu s velmi krátkou interpozicí šlašinek. Tak dochází k systolickému kontaktu hrotu papilárního svalu a cípu chlopně se střední a bazální částí mezikomorového septa, v důsledku čehož opět vzniká tlakový gradient. Tito nemocní mohou trpět limitujícími symptomy podobně jako ti se subaortální obstrukcí.

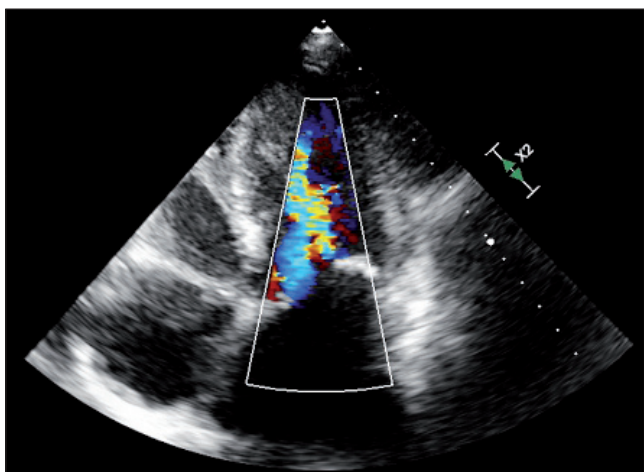
V diagnostice uvedených stavů má zásadní přínos echokardiografické vyšetření. Pro ilustraci problematiky prezentujeme tři vybrané kazuistiky s doprovodnými ultrazvukovými nálezy.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Tomáš Březák, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: Tomas.Brezak@fnmotol.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.08.002



Obr. 1 – Projekce PLAX, 2D, systola: Výrazná hypertrofie septa i inferolaterální stěny levé komory a papilárního svalu působí vzájemnou systolickou apozicí těchto struktur obliteraci dutiny levé komory. Přední mitrální cípy nejeví dopředný systolický pohyb (SAM).



Obr. 2 – A4C projekce, CFM, systola: Obliterace dutiny levé komory vede ke vzniku tlakového gradientu, jenž se v barevném mapování projevuje jako turbulentní proudění s počátkem na midventrikulární úrovni.



Obr. 3 – A4C projekce, CW se zaměřením na dutinu a výtokový trakt levé komory: Kolísající pozdně systolický tlakový gradient dosahující maximálních hodnot přibližně 60 mm Hg, křivka je superponována na záznam průtoku aortálním ústím. V diastole je patrný průtok IVRT daný rychlejší relaxací apikálních segmentů komory.

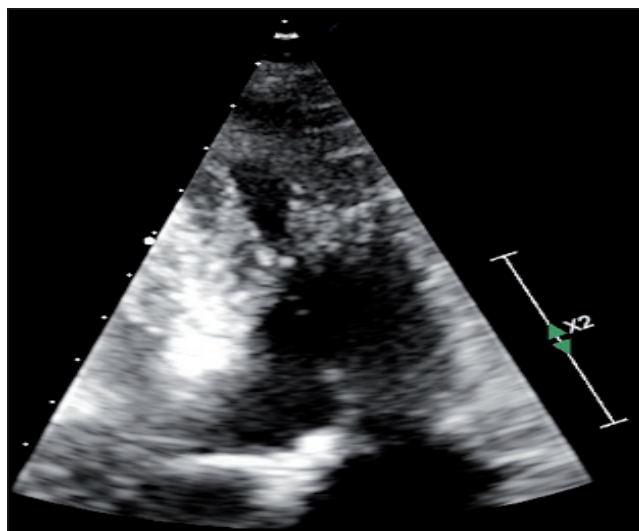
Kazuistiky

Případ 1

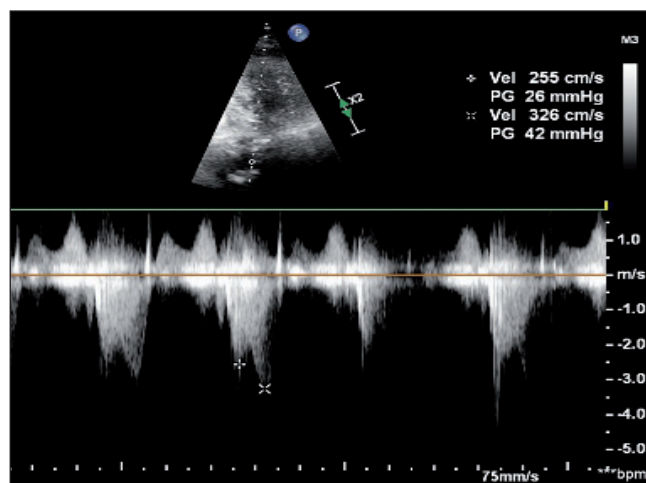
Pacientka s HKMP v minulosti podstoupila alkoholovou septální ablací (ASA) první septální větve s odstraněním subaortální obstrukce a symptomů. Již při vstupním echokardiografickém vyšetření předcházejícím výkonu byly patrně výrazně hypertrofické, apikálně posunuté papilární svaly způsobující systolickou apozicí k septu obliteraci střední části dutiny levé komory (obr. 1). V této úrovni je barevným mapováním (CFM) detekovatelný turbulentní tok (obr. 2). Měření rychlosti průtoku kontinuální dopplerovskou metodou (CW) bylo umožněno až snížením tlakového gradientu ve výtokovém traktu, jehož signál byl do té doby ve spektrální křivce dominantní a překrýval záznam z midventrikulární oblasti. Typický je pozdně systolický vrchol rychlosti (obr. 3). Zajímavý je také u pacientů s HKMP poměrně častý nález tzv. intrakavitárního průtoku IVRT, což je proudění apikálním směrem během fáze izovolumické relaxace v důsledku rychlejší relaxace hrotových segmentů. V průběhu dispenzarizace je pacientka asymptomatická při farmakoterapii beta-blokátorem.

Případ 2

Pacientka je ambulantně sledována po ASA, bez reziduálního gradientu v LVOT. Po dlouhém asymptomatickém období došlo k rozvoji námahové dušnosti ve funkční třídě NYHA II, echokardiograficky byla konstatována nově vzniklá midventrikulární obstrukce bez patrné výraznější progresy hypertrofie myokardu. Ve snaze o redukci tlakového gradientu byla navýšena dávka beta-blokátoru. Poučný je echokardiografický obraz, kde je patrná obliterace střední části dutiny levé komory apozicí papilárních svalů a septa podobně jako v předchozím případě, ale navíc jsou přítomny degenerativní změny aortální chlopně (obr. 4). Na tomto podkladě lze v CW záznamu rozlišit dva vrcholy systolického průtoku, a sice vrchol časně systolický daný lehkou aortální stenózou a vrchol pozdně systolický způsobený dynamickou obstrukcí (obr. 5).



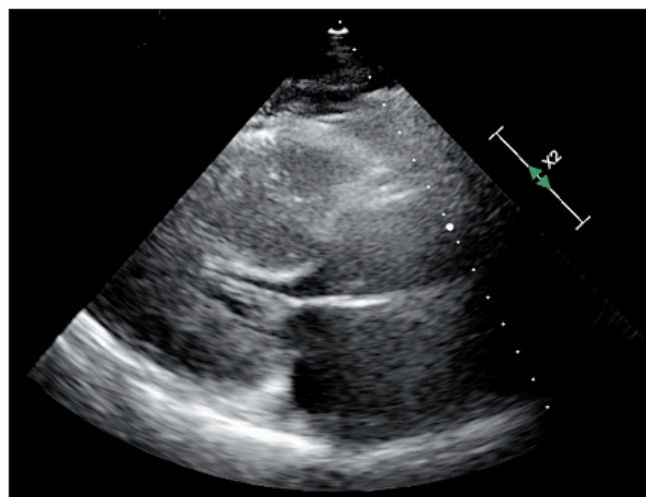
Obr. 4 – A4C projekce, 2D, systola: Obliterace dutiny levé komory apozicí hypertrofického papilárního svalu a septa. Degenerativní změny v oblasti aortální chlopně.



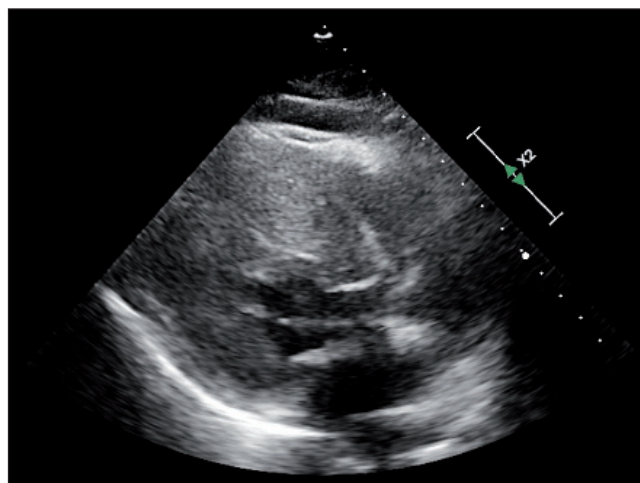
Obr. 5 – A4C projekce, CW se zaměřením na dutinu levé komory a aortální ústí: v záznamu systolického toku jsou patrné dva vrcholy. Časně systolický vrchol odpovídá tlakovému gradientu na lehké aortální stenóze, pozdně systolický vrchol je dán dynamickou mid-ventrikulární obstrukcí.

Případ 3

Poslední případ ukazuje možnost intervenčního ovlivnění midventrikulární obstrukce. U této pacientky byl zjištěn tlakový gradient dosahující klidových hodnot 80 mm Hg na subaortální a 50 mm Hg na midventrikulární úrovni, jež se klinicky projevuje námahovou dušností třídy III dle klasifikace NYHA. Patofyziologickým mechanismem zde byl systolický kontakt anterolaterálního papilárního svalu a prodlouženého předního mitrálního cípu s výrazně hypertrofickou mezikomorovou přepážkou (obr. 6). Vzhledem k anatomii příznivé pro výkon byla provedena ASA dvou septálních větví, tedy s lokalizací ablačního ložiska nejen bazálně, ale i ve střední části septa. Při kontrolním vyšetření je patrné vymizení obliterace dutiny levé komory (obr. 7) s redukcí tlakového gradientu na hodnoty nepřesahující 30 mm Hg na obou etážích a s ústupem symptomů.



Obr. 6 – Projekce PLAX, 2D, systola: Obliterace dutiny levé komory apozicí papilárního svalu, prodlouženého předního mitrálního cípu nejvíceho dopředný pohyb a mezikomorového septa při výrazné myokardiální hypertrofii.



Obr. 7 – Projekce PLAX, 2D, systola: Ve srovnání s obr. 6 patrný efekt alkoholové septální ablace s ablačním ložiskem lokalizovaným na bazální a střední úrovni septa.

Diskuse

Základním echokardiografickým nálezem u izolované midventrikulární obstrukce je systolické zúžení dutiny levé komory v důsledku jednoho z výše uvedených mechanismů, s absencí dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně. Na přítomnost tlakového gradientu upozorní již zobrazení CFM turbulentního proudění s počátkem v odpovídající úrovni komory. Jeho kvantifikace pomocí CW měření však může být obtížná či nemožná v případech, kdy je současně přítomna i subaortální obstrukce. Pokud tento problém nelze vyřešit angulací sondy, je možno použít i pulsní záznam, avšak pouze tehdy, není-li měřená rychlost příliš vysoká. Další alternativou je invazivní měření gradientu. Neexistuje systém pro klasifikaci závažnosti midventrikulární obstrukce, výsledkem vyšetření je tedy konstatování její přítomnosti a popis struktur podílejících se na jejím vzniku. V diagnostice lze využít i levostrannou ventrikulografii současně s již zmíněným invazivním měřením tlaků či srdeční magnetickou rezonancí, jež může být přínosná zejména v detekci apikálního aneurysmatu.

Metodu první volby ve snaze o zmírnění gradientu a symptomů představuje farmakoterapie vysokými dávkami negativně inotropních látek, to jest beta-blokátorů nebo non-dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů. V případech s vhodnou anatomí lze přistoupit i k septální redukční terapii. Zkušenosti z některých center ukazují možnost provedení chirurgické myektomie s dobrými krátkodobými výsledky.^{7,8} Kromě klasického transaortálního přístupu je v této indikaci používán i přístup transapikální či kombinovaný. U vybraných pacientů může být alternativou i alkoholová septální ablace, jak ukazuje výše uvedená kazuistika 3. Specifický přístup mohou vyžadovat vzácné komplikace apikálního aneurysmatu. Jedná se buď o trombózu vyžadující dlouhodobou antikoagulační terapii,⁶ nebo o na tomto substrátu vznikající komorovou tachykardii, která může být přístupná mapování s následnou ablací.^{4,5} Primárně preventivní použití implantabilního kardioverteru-defibrilátoru není v těchto případech při absenci jiných rizikových faktorů náhlé srdeční smrti indikováno.⁹

Závěr

Midventrikulární obstrukce je méně častou komplikací hypertrofické kardiomyopatie. Na jejím vzniku se podílejí různé struktury levé srdeční komory a mitrální chlopně. Výsledný tlakový gradient se může projevit i limitujícími symptomy či vést k rozvoji apikálního aneurysmatu spojeného se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti. Diagnóza je obvykle stanovena echokardiograficky. Redukce gradientu lze dosáhnout farmakologicky, v některých případech je možná i perkutánní či chirurgická léčba, ačkoliv zkušenosti s nimi jsou omezené.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že studie byla provedena podle etických standardů.

Literatura

1. Efthimiadis GK, Pagourelas ED, Parcharidou D, et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013;77:2366–2374.
2. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2346–2355.
3. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1541–1549.
4. Alfonso F, Frenneaux MP, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989;61:178–181.
5. Gao XJ, Kang LM, Zhang J, et al. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachycardia: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1754–1757.
6. Takeda I, Sekine M, Matsushima H, et al., Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive cardiomyopathy. *Intern Med* 2011;50:1059–1060.
7. Said SM, Schaff HV, Abel MD, et al. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2012;27:443–448.
8. Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:564–570.
9. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.

Cardioembolic stroke as consequence of myocardial infarction: case report and concise review

Ondřej Černý, Tomáš Roubíček, Jindřich Kupec, Rostislav Polášek

Department of Cardiology, Regional Hospital Liberec, Liberec

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 7. 11 2017

Accepted: 10. 7. 2018

Available online: 31. 5. 2019

Klíčová slova:

Infarkt myokardu

Kardioembolizační iktus

Mozková ischemie

Poinfarktové komplikace

Keywords:

Cardioembolic stroke

Cerebral ischemia

Myocardial infarction

Postinfarction complications

SOUHRN

Přes značný pokrok v léčbě infarktu myokardu jsou jeho tromboembolické komplikace nadále velmi závažné a jejich prognóza nezávisle fatální. Poinfarktový kardioembolizační iktus je nejčastější z podtypů ischemické cévní mozkové příhody a má z nich také nejhorší prognózu. V předložené kazuistice popisujeme kardioembolizační cévní mozkovou příhodu z apikálního aneurysmatu levé srdeční komory coby první symptom proběhlého infarktu myokardu vedoucí k vyhledání lékařské pomoci. V navazujícím stručném přehledu literatury dále diskutujeme hlavní rizikové faktory, diagnostický algoritmus, antikoagulační strategii a prognózu poinfarktového kardioembolizačního iktu.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Despite tremendous achievements in myocardial infarction therapy, thromboembolic complications remain very serious and its prognosis often fatal. Postinfarction cardioembolic stroke is the most frequent and has the highest mortality of all ischemic stroke subtypes. In this case report we describe cardioembolic stroke from postinfarction apical left ventricular aneurysm as a first symptom of myocardial infarction. In brief literature overview we discuss main risk factors and prognosis, diagnostic algorithm and anticoagulation strategy.

Introduction

Heart diseases in general are major risk factors for stroke following age and hypertension.¹ Despite the fact that mortality caused by acute myocardial infarction (MI) has decreased since percutaneous coronary intervention (PCI) has become standard of care, postinfarction complications still lead to morbidity and mortality in large number of patients. One of the most feared MI complications is the occurrence of thromboembolic event (mostly cerebrovascular accidents) due to left ventricular (LV) thrombus formation in aneurysmatic cavity.² We present a case report of ischemic stroke as the first symptom of MI.

Case report

Fifty-three-year-old man with a medical history of arterial hypertension and type II diabetes mellitus was transferred to emergency department with rapid onset of aphasia.

Three weeks ago the patient had history of respiratory infect empirically treated with antibiotics. Standardized admission examination (including ECG) was performed. The patient was seen by neurologist with finding of acute ischemic stroke. Native brain CT verifying the clinical suspicion was directly performed and atypical multiple hypodensities in all cerebral lobi found. Brain magnetic resonance (MRI) demonstrated sequential ischemic strokes in different cerebral artery territories (Fig. 1). Embolization was suspected as the most probable mechanism.

Based on recent respiratory infect medical history and elevated acute inflammatory reactants, infection was thought to be the most probable emboligenic condition. To exclude infective endocarditis as a source of embolisation, cardiologist was contacted and transesophageal echocardiography required. Shortly after, upon patient's medical history and mainly 12-lead ECG depicting anteroextensive LV aneurysm (Fig. 2), cardioembolic stroke as a late complication of ambulatory anterior transmural MI was started to be considered as the most probable mechanism. This suspi-

Address: MUDr. Mgr. Ondřej Černý, Department of Cardiology, Regional Hospital Liberec, Husova 10, 460 01 Liberec, e-mail: ondras.cerny@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.07.003

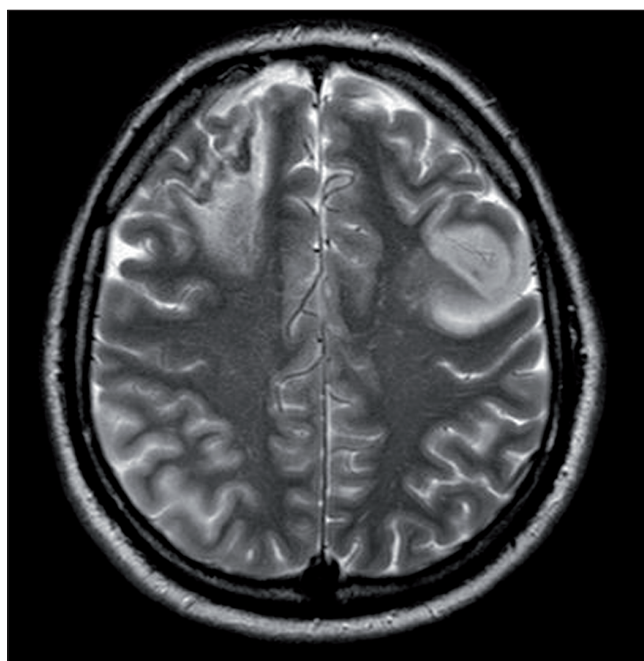


Fig. 1 – Magnetic resonance image with hypodensities of various age in different cerebral artery territories.

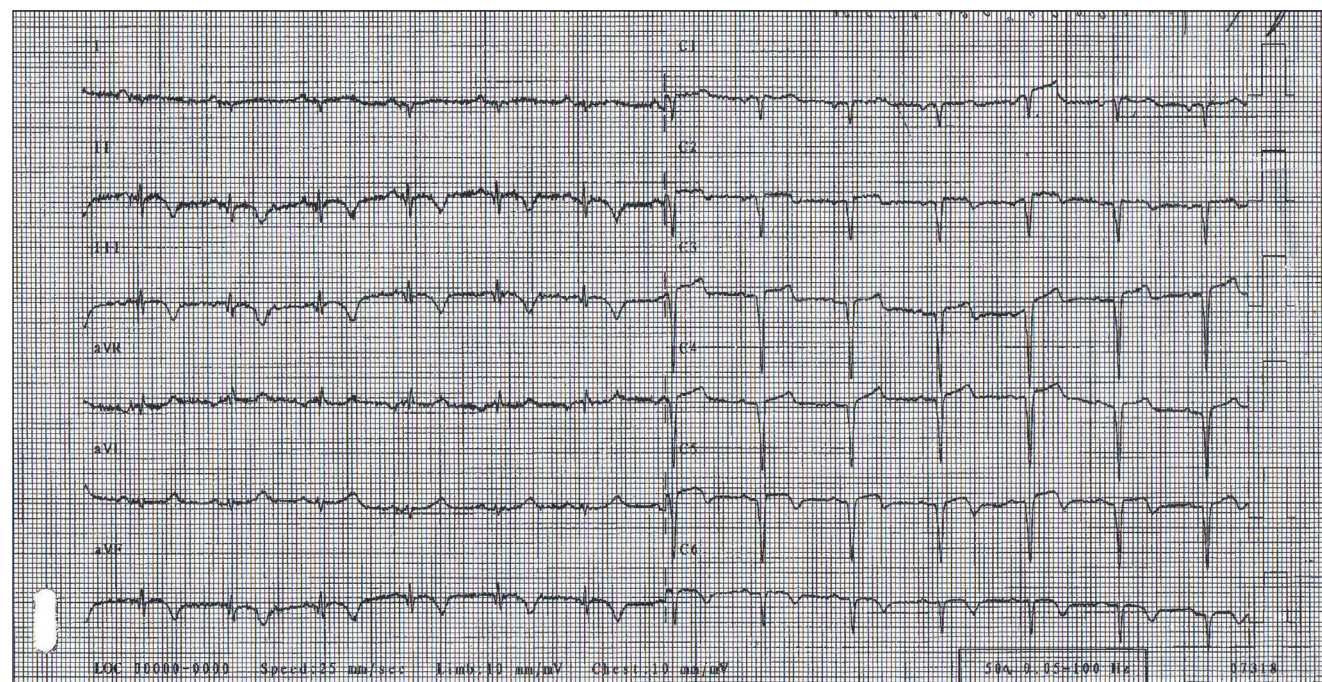


Fig. 2 – 12-lead ECG with anteroextensive left ventricular aneurysm pattern.

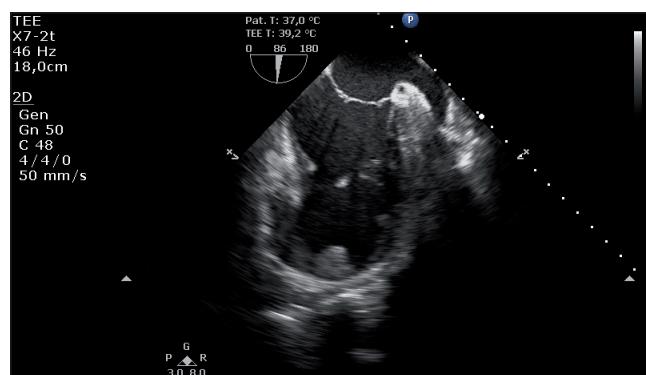


Fig. 3 – Transoesophageal echocardiography depicting left ventricular thrombus in apical aneurysm.

cision was consequently strengthened by transesophageal echocardiography (TEE, Fig. 3) finding of apical LV aneurysm with mobile thrombi. Left ventricle ejection fraction was severely reduced (LV EF 35%). Postinfarction cardioembolic stroke origin was further worked out by detailed medical history gained from patient's family: three weeks before the stroke the patient complained for 48 hours lasting chest pain with vomiting.

Acetylsalicylic acid and therapeutic dose of enoxaparine was initiated immediately. Follow-up native brain CT performed during the hospitalization showed diminishing ischemic brain lesions. Two of these lesions subsequently underwent hemorrhagic conversion. The dose of anticoagulation by subcutaneous enoxaparin was lowered after the hemorrhagic conversion and was continued three months after the stroke. Control TEE showed full resolution of intraventricular thrombi. Selective coronarography was not performed because of organic brain syndrome. Standard pharmacotherapy including ramipril, bisoprolol, and rosuvastatin was titrated according to ESC guidelines. Although transient hemiparesis markedly slowed patient's recovery, he was after twenty-one days of ICU care and subsequent fifteen days in psychiatric ward dismissed home. However, he remained moderately disabled in usual daily

activities by moderate dementia impairment (mRS – Modified Rankin Scale for Neurological Disabilities = 3, MMSE – Mini-Mental State Examination = 12 points out of 30).

Discussion

Generally, cardioembolic ischemic strokes are frequent and their prognosis is often fatal. In total, as reviewed by Arboix et Al^{io},³ cardioembolic ischemic strokes cause

14–30% of all ischemic strokes and have the highest in-hospital mortality up to 26%. Their clinical presentation is characterized by sudden neurological deficits maximal at onset due to abrupt blood flow interruption.⁴ Non-cardioembolic strokes can appear with sudden deficits in two-fifths of cases.⁵ Rapid regression of symptoms reflecting early recanalization has also been related to cardioembolic stroke.⁶ Some neurological syndromes such as receptive aphasia, global aphasia without hemiparesis, Wallenberg's syndrome, and cerebellar infarcts have been commonly associated with cardiac embolism. Visual field abnormalities, neglect syndrome and aphasia are clinical deficits more frequent in cardioembolic stroke. Neuroimaging findings that support cardioembolic stroke include simultaneous or sequential strokes in different arterial territories.⁷ The presence of a potential major cardiac source of embolism in the absence of significant arterial disease remains the mainstay of clinical diagnosis of cardioembolic cerebral infarction. In many patients their history, physical examination, and routine diagnostic tests (electrocardiogram and findings on neuroimaging studies) are sufficient to make the diagnosis of most presumed cardiac emboligenic condition (atrial fibrillation, recent MI, heart failure).⁸

Postinfarction cardioembolic stroke represents a pathogenic mechanism which joins together two of the most frequent and most feared cardiovascular diseases, MI and stroke. Since there are various potential mechanisms of cardioembolic stroke including atrial fibrillation, infective endocarditis or paradoxical embolism, no simple test to detect postinfarction cardioembolic stroke exists.

Correct diagnosis is based on stroke clinical characteristics (sudden onset, type of neurological deficits, potential rapid regression) and neuroimaging results. For cardiologist are most important patient's medical history, 12-lead ECG and transthoracic echocardiography (TTE) or TEE results.

In FRAMI study, postinfarction cardioembolic stroke with CT-verified cerebral ischemia was found in 1% of patients after anterior MI treated with system fibrinolysis.⁹ As in our times primary PCI is the preferred reperfusion strategy and most papers about this topic have been published in fibrinolytic era, only little is known about contemporary postinfarction cardioembolic stroke prevalence. PCI-related cardioembolic stroke is infrequent, but serious post-PCI complication with significantly more complications than control group.¹⁰ Post-procedure cardioembolic stroke is the most frequent stroke type shortly after CABG, where overall postprocedure stroke incidence is about 4%.¹¹ Late ischemic stroke after MI may be often a direct consequence of the sequelae of MI due to LV thrombus formation in aneurysmatic cavity.² Higher Killip class and significantly higher cardiospecific enzymes are related to LV thrombus formation.¹² More than one half of cardioembolic MI occurs before the fifth day after MI.¹³ Age, male gender, hypercholesterolemia and claudication were identified as independent risk factors for cardioembolic stroke after MI.¹⁴ Mobile thrombi demonstrate significantly higher embolization potential than sedentary ones.¹⁵ LV aneurysm or dyskinesia was proven to increase the risk of ischemic stroke.^{16,17} Early LV throm-

bus development has been identified as an independent mortality predictor for patients with acute anterior MI treated with systemic thrombolytic therapy.¹⁸

TEE provides a valuable tool for diagnosis of cardioembolic stroke increasing the likelihood of identifying a source of stroke by two- to fourfold probability compared with transthoracic echocardiography (TTE).¹⁹ TEE also appears to be superior upon cardiac magnetic resonance (CMR) in finding potential sources of cardioembolism.²⁰ According to recent studies, reduced LV EF has been identified as a predictor of mortality in ischemic stroke patients.^{21–23}

Our case report illustrates typical features of postinfarction cardioembolic stroke mechanisms in cardiovascular as good as neurological aspects. When described and discussed as a case report, all diagnostic steps mentioned above might seem to be easy and logical. Nevertheless, correct diagnosis in our patient was found 48 hours after the first medical contact. Apparently, such a long time could and probably should be reduced. Cardioembolic etiology of ischemic cerebral stroke has been identified as the most frequent one by Kolomincky-Rabas et al.²⁴ and Král et al.²⁵ It is most often a neurologist, who is in our hospital emergency system called to the stroke patient first. As favors in present paper,²⁶ patients with current clinical diagnosis of stroke/TIA could be divided with significant level of accuracy into presumed cardioembolic or non-cardioembolic group just by clinical judgement of neurologist without further cardiological assessment. Cardiologist should be contacted immediately after such empiric division. This proactive attitude of neurologists could fasten diagnostic process and direct to appropriate diagnosis earlier.

Anticoagulation with warfarin for three months after ischemic stroke/TIA in the settings of acute MI with detectable LV mural thrombus is recommended according to AHA/ASA guidelines (recommendation class I, level of evidence C). Anticoagulation should be considered also for patients with ischemic stroke/TIA in the settings of acute anterior MI without mural thrombus but with detected anterior apical akinesis or dyskinesia (recommendation class IIb, level of evidence C).²⁷ There is ongoing discussion over optimal anticoagulation treatment of patients with postinfarction intraventricular thrombi. Whereas prophylactic anticoagulation failed to reduce left ventricular thrombus formation during subacute phase of MI²⁸ and according some data chronic anticoagulation failed to reduce long-term LV thrombi formation rate,¹⁸ long-term anticoagulation therapy still remains the cornerstone in therapy and cardioembolic stroke prevention when thrombus in postinfarction LV aneurysm appears.²⁹ When acute MI was treated just with acetylsalicylic acid (ASA) plus fibrinolysis with streptokinase (without anticoagulation), no significant difference in LV thrombus formation rate between fibrinolysis and non-fibrinolysis group was found.³⁰ In FRAMI study,⁹ subcutaneous dalteparin + ASA significantly reduced LV thrombus formation rate. As stated in ¹⁶, statistically significant difference in embolic event rate between long-term anticoagulated and non-anticoagulated group of patients with LV thrombus after MI treated with fibrinolysis was found. Low molecular heparins (LMWH) were recommended for long-term anticoagulation in patients with postinfarction LV throm-

bus despite their usage was connected with hemorrhagic complications.⁹ In a randomized open multicenter study WARIS II comparing three tactics in secondary prevention after MI³¹ – single warfarin anticoagulation (with INR 2.8 to 4.2), antiaggregation with ASA (160 mg daily) and combination therapy (ASA 75 mg daily + warfarin to INR 2.0–2.5), significantly lower primary endpoint rate (death, non-fatal reinfarction, thromboembolic cerebral stroke) between both groups using warfarin in comparison with ASA-only group was found. In the same study, major nonfatal bleeding rate was significantly higher in both groups using warfarin. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs – dabigatran, rivaroxaban and apixaban) or LMWH anticoagulation for 3 months may be considered in patients with ischemic stroke in the settings of acute MI complicated with LV mural thrombus formation or anterior or apical wall motion abnormalities in case of warfarin intolerance or non-hemorrhagic adverse events according to AHA/ASA guidelines²⁷ (recommendation class IIb, level of evidence C). NOACs significantly decreased the severity of cardioembolic stroke on admission and patient group treated with them showed better functional outcome in a single-center observational study focused on non-valvular atrial fibrillation (NVAf) cardioembolic ischemic stroke.³² In observational study,³³ NOACs were identified to reduce the severity of NVAf cardioembolic stroke and patient group treated with NOACs demonstrated better functional outcome than not-anticoagulated and warfarin low-anticoagulated group. According to contemporary AHA/ASA stroke prevention guidelines,²⁷ NOAC therapy may be considered for patient described in this case report above just in case of warfarin intolerance because of non-hemorrhagic adverse events. Level of evidence for this recommendation is low (C-consensus of experts).

From two alternatives of anticoagulation described above (warfarin taken orally versus LMWH taken subcutaneously) we have chosen the subcutaneous one. This was done upon clinical decision because of patient's moderate dementia impairment and better control of subcutaneous treatment. In case report described, intraventricular thrombi disappeared when subcutaneous enoxaparin treatment was initiated. Nevertheless, as mentioned above, two of ischemic brain lesions subsequently underwent hemorrhagic transformation.

Third anticoagulation possibility – peroral therapy with NOACs was not used primarily because of way of administration (inability to swallow) and secondary because only little is contemporarily known about the role of NOACs in secondary postinfarction cardioembolic stroke prevention.

As depicted in case reports described in¹⁶, prophylactic systemic fibrinolysis of postinfarction LV mobile thrombi, although effective, led to serious secondary cardioembolic complications and is connected with at least one fatal cardioembolic stroke.

Conclusion

Postinfarction cardioembolic stroke remains one of the most dangerous postinfarction complication with high

mortality and serious morbidity. Its contemporary prevalence is presumably underestimated. Correct diagnosis is based on detailed medical history, ECG, TTE/TEE and neuroimaging results. Diagnostic process is often complicated and slower than optimal. Long-term anticoagulation should be used in stroke secondary prevention in patients with LV intraventricular thrombus or LV motion abnormalities.

Conflict of interest

None declared.

Funding body

None.

Ethical statement

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

Informed consent

Informed consent was obtained from the patient participating in this study.

References

1. Appellos P, Nydevik I, Seiger A, Terént A. Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders. *Stroke* 2002;33:2357–2362.
2. Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2012;98:1743–1749.
3. Arboix A, Alio J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:54–67.
4. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank Historical features. *Neurology* 1990;40:281.
5. Arboix A, Oliveres M, Massons J, et al. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 1999;6:677–683.
6. Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T. "Spectacular shrinking deficit": rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 1992;42:157–162.
7. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction – clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1991;41:855–859.
8. Ustrell X, Pellisé A. Cardiac Workup of Ischemic Stroke. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:175–183.
9. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, Pedersen TR. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:962–969.
10. Hoffman SJ, Holmes DR, Rabinstein AA, et al. Trends, predictors, and outcomes of cerebrovascular events related to percutaneous coronary intervention: a 16-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:415–422.
11. Likosky DS, Marrin CAS, Caplan LR, et al., Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2003;34:2830–2834.
12. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, et al. Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532–536.
13. Moosé T, Eriksson P, Stegmayr B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. A population-based study. *Stroke* 1997;28:762–767.

14. Martín R, Bogousslavsky J. Mechanism of late stroke after myocardial infarct: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:760–764.
15. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, et al. Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study of 119 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1276–1280.
16. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, et al. Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:790–800.
17. MacDougall NJ, Amarasinghe S, Muir KW. Secondary prevention of stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1103–1115.
18. Moee T, Teien D, Karp K, Eriksson P. Long term follow up of patients with anterior myocardial infarction complicated by left ventricular thrombus in the thrombolytic era. *Heart* 1996;75:252–256.
19. Rodriguez C, Homma S, Di Tullio M. Transesophageal Echocardiography in Stroke. *Cardiol Rev* 2000;8:140.
20. Zahuranec DB, Mueller GC, Bach DS, et al. Pilot study of cardiac magnetic resonance imaging for detection of embolic source after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:794–800.
21. Vemmos K, Ntaios G, Savvari P, et al. Stroke aetiology and predictors of outcome in patients with heart failure and acute stroke: a 10-year follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:211–218.
22. Palumbo V, Baldasseroni S, Nencini P, et al. The coexistence of heart failure predicts short term mortality, but not disability, in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolysis: The Florence area Registry. *Eur J Intern Med* 2012;23:552–557.
23. Byun JI, Jung KH, Kim YD, et al. Cardiac Function and Outcome in Patients with Cardio-Embolic Stroke. *PLOS ONE* 2014;9:e95277.
24. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735–2740.
25. Král M, Šaňák D, Školoudík D. Cardioembolism is the Most Frequent Etiology of an Acute Ischemic Stroke in Patients Admitted within 12 Hours from Symptom Onset – Results of the HISTORY Study. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2016;79/112:61–67.
26. Nucera A, Azarpazhooh MR, Alsubaie R, et al. Time is brain: Balancing risk in the treatment of presumed cardioembolic stroke. *J Neurol Sci* 2017;382:157–160.
27. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160–2236.
28. Arvan S, Boscha K. Prophylactic anticoagulation for left ventricular thrombi after acute myocardial infarction: a prospective randomized trial. *Am Heart J* 1987;113:688–693.
29. Vaitkus PT, Berlin JA, Schwartz JS, Barnathan ES. Stroke complicating acute myocardial infarction. A meta-analysis of risk modification by anticoagulation and thrombolytic therapy. *Arch Intern Med* 1992;152:2020–2024.
30. Moee T, Teien D, Karp K, Eriksson P. Left ventricular thrombosis after anterior myocardial infarction with and without thrombolytic treatment. *J Intern Med* 1995;237:563–569.
31. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, Aspirin, or Both after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–974.
32. Tomita H, Hagii J, Metoki N, et al. Severity and Functional Outcome of Patients with Cardioembolic Stroke Occurring during Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:1430–1437.
33. Sato A, Nozato T, Hikita H, et al. Prognostic value of myocardial contrast delayed enhancement with 64-slice multidetector computed tomography after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:730–738.

Ebstein's anomaly with significant dysplasia of the tricuspid valve presenting at 73 years of age. A case report

Lumír Koc^{a,b}, Jiří Ondrášek^c, Tomáš Zatočil^a, Anna Nečasová^a, Jindřich Špinar^{a,b}

^a Department of Internal Medicine – Cardiology, University Hospital, Brno

^b Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

^c Center of Cardiovascular and Transplant Surgery, Brno

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 7. 2017

Accepted: 11. 8. 2018

Available online: 6. 6. 2019

Klíčová slova:

Dysplazie trojčipé chlopně

Ebsteinova anomálie

Náhrada trojčipé chlopně

Nedomykavost trojčipé chlopně

Keywords:

Ebstein's anomaly

Tricuspid regurgitation

Tricuspid valve dysplasia

Tricuspid valve replacement

SOUHRN

Ebsteinova anomálie (EA) je vzácná vrozená srdeční vada, charakterizovaná změnou polohy trojčipé chlopně posunutou směrem k hrotu pravé komory (PK); jejím doprovodným znakem je obvykle nedomykavost chlopně. Zatímco její závažné formy s extrémně dilatovanou funkční PK a útlakem levých srdečních oddílů vedou k rozvoji těžkého srdečního selhání v nízkém věku a – v některých případech – dokonce již prenatálně, mohou se osoby s mírnou EA dožít vysokého věku, aniž by byla tato vada diagnostikována. Popisujeme případ pacienta s mírnější formou EA a přispěvkem dysplazie, u něhož bylo toto onemocnění zjištěno až v sedmém decenniu, kdy u něj došlo k rozvoji srdečního selhání doprovázeného významnou regurgitací trojčipé chlopně. Po náhradě trojčipé chlopně biologickou protézou a uzávěru defektu mezisíňové přepážky došlo k významnému zlepšení funkce PK a ústupu pacientových obtíží.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Ebstein's anomaly (EA) is a rare congenital heart defect, characterized by an anomalous tricuspid valve displaced towards the apex of the right ventricle (RV); it is usually accompanied by regurgitation. While its severe forms with an extremely dilated functional RV and oppression of the left heart chambers result in the development of severe heart failure at a young age and, in some cases, even prenatally, patients with mild EA may live until old age with the condition unrecognized. We present the case of a patient with a milder form of EA and a contribution of dysplasia, with the disease undiagnosed until his eighties when he developed heart failure accompanied by significant tricuspid regurgitation. Tricuspid valve replacement with a bioprosthesis and atrial septal defect occlusion were followed by significant improvement of RV function and remission of the patient's problems.

Introduction

Although mainly the domain of pediatric cardiology, congenital heart disease (CHD) is increasingly more often diagnosed in adult patients. These may include both individuals surviving to adulthood thanks to improved therapeutic options and patients not presenting with CHD until adulthood because of its mild form. Ebstein's anomaly (EA) is a rare CHD accounting for less than 1% of all CHDs.¹ It develops due to disturbed delamination of tricuspid valve leaflets from the right ventricular myocardium. The basal segments of the posterior and septal leaflets remain attached to the myocardium suggesting their apical displacement.² Further, the anterior leaflet is usually elongated, perforated, with accessory chordae. As a result, leaflet coaptation and functional tricuspid valve annulus are displaced high towards the right ventricular apex.³ Small displacement of the tricuspid valve annulus is physiological; a diagnostic criterion in EA is tricuspid valve annulus displacement (apical displacement index) > 8

mm/m² of body surface area relative to the mitral valve annulus.³ The resultant functional RV dilatation and oppression of the other cardiac chambers are suggestive of the severity of the condition. While echocardiographic assessment of the ratio of the right atrium (RA) area to that of the remaining cardiac chambers is the basis of the Celermajer index⁴ (where grade 1 is the mildest form), the four-grade classification proposed by Carpentier⁵ (with type A denoting the mildest form) includes evaluation of RA and RV sizes; additionally, the classification takes into account the tricuspid valve leaflet morphology and mobility. Treatment of significant forms of EA is surgical, with valve-sparing surgery preferred. Right atrial reduction by transverse plication of its free wall and construction of a monocuspid valve were performed by Danielson in 1972;⁶ however, the technique was not applicable to all morphological variants of EA. A revolution in the treatment of EA came with the technique of cone tricuspid valve reconstruction according to Da Silva; the procedure can be performed with very low morbidity and mortality

Address: Lumír Koc, MD, Department of Internal Medicine – Cardiology, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: koc.lumir@fnbrno.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.07.004

rates.⁷ The procedure, generally based on Carpentier's technique, consists in mobilization and reposition of tricuspid valve leaflets to form a cone, with the size of the atrialized RV reduced by longitudinal plication. In cases where reconstruction is unfeasible, the tricuspid valve can be replaced by a bioprosthesis; this procedure is undertaken particularly in elderly patients.^{8,9} In patients with a small and dysfunctional RV, the ventricle can be unloaded by creating a bidirectional cavopulmonary conduit (BCPA) deriving venous return from the superior vena cava right to the pulmonary artery; alternatives include total cavopulmonary conduit (TCPC) or heart transplantation.¹⁰ The time to disease presentation is dependent on its severity. Severe disease presents as early as the period of fetal development or early after birth and, not exceptionally, the patient does not survive until adulthood.⁴ On the other hand, there have been reports of patients surviving to old age with the defect unrecognized.¹¹ Below is the case report of a patient with mild EA and a contribution of dysplasia, in whom the defect did not manifest itself until he was in his eighties.

Case report

A 73-year-old man with EA was referred to our center for progressively deteriorating dyspnea. The patient was not

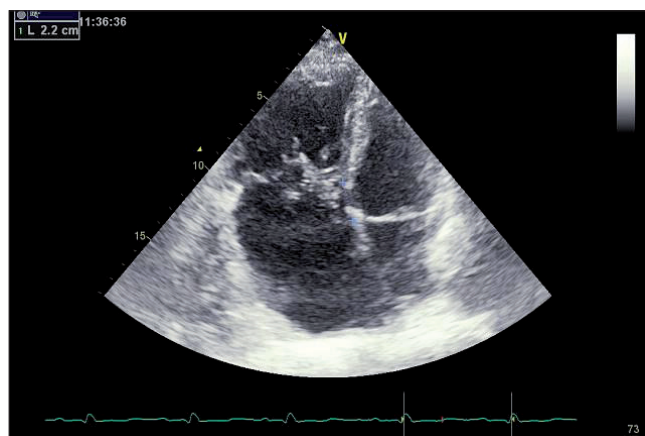


Fig. 1 – Apical displacement of a functional tricuspid annulus by 22 mm (i.e. 11.2 mm/m²) relative the mitral annulus.

limited by the condition throughout his lifetime; he led an active life practicing sports and working, prior to retirement, as a foreman in a foundry. In 2003, he experienced non-ST elevation myocardial infarction managed conservatively. Subsequently, he was on follow-up by a cardiologist and the diagnosis of EA was established. Given the mild form of his condition, the patient continued to be on follow-up only. In April 2014, he had selective coronary angiography because of exertional chest pain; the procedure identified 30–40% stenosis of the left anterior descending artery, 40% stenosis of the circumflex branch of the left coronary artery, 30–40% stenosis of the right coronary artery, and chronic occlusion of the right posterolateral branch, all managed conservatively. In the same year, the patient had an electrophysiological study because of focal atrial tachycardia; however, no accessory atrioventricular pathways or arrhythmogenic substrate eligible for radiofrequency ablation were identified. In early autumn 2015, his dyspnea began to deteriorate to be experienced by the patient after walking several dozen meters on a flat surface. At the same time, the patient complained of markedly deteriorated angina, which was why he was referred to our center to undergo comprehensive assessment. In addition to his cardiac diagnoses, the patient was receiving treatment for chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, hyperlipoproteinemia, and hyperuricemia.

Echocardiography revealed elongation of tricuspid valve leaflets bound to RV walls by accessory chordae, apical displacement of a functional tricuspid valve annulus by 22 mm relative to the mitral valve annulus and apical displacement of leaflet coaptation (Fig. 1) with massive tricuspid regurgitation (Fig. 2A). The right heart chambers were significantly dilated (Fig. 3A) oppressing left heart chambers (Fig. 3C). Using the Celermajer index, the patient had EA grade 2 or type A according to Carpentier's classification (Fig. 4).

To objectivize the dyspnea, the patient undertook 6-minute walking test (6MWT) covering 317 m and showing significantly decreased peripheral oxygen saturation, from 90% to 77%. Additionally, the patient experienced angina attacks resolving once the test was discontinued and sublingual nitroglycerin administered.

To make the assessment complete, the patient had repeat coronary angiography with a stationary finding on the coronary arteries, no progression since the previous

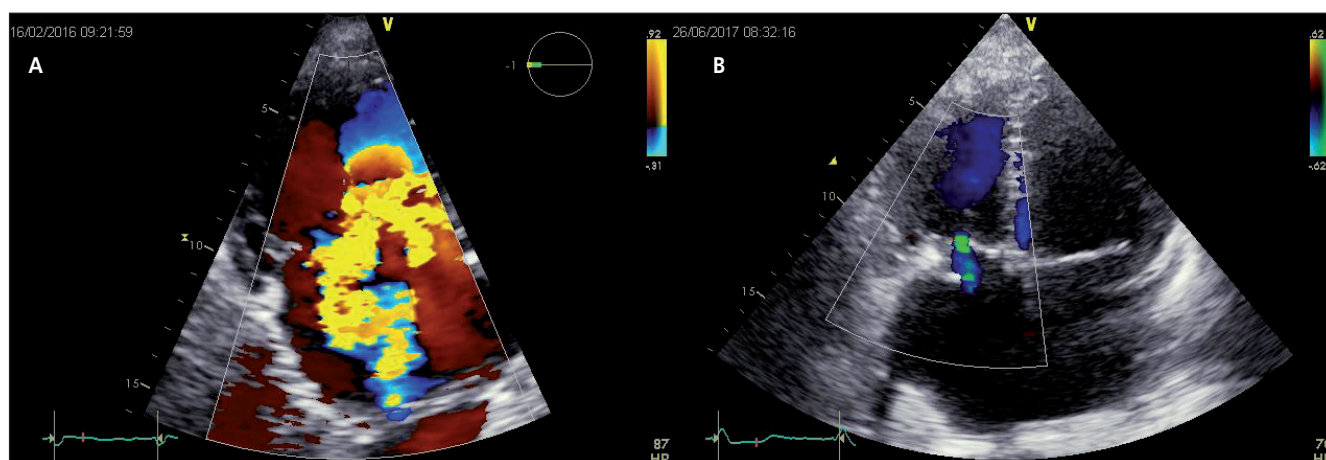


Fig. 2 – Tricuspid regurgitation. (A) Massive jet prior to surgery. (B) Small jet after tricuspid valve replacement.

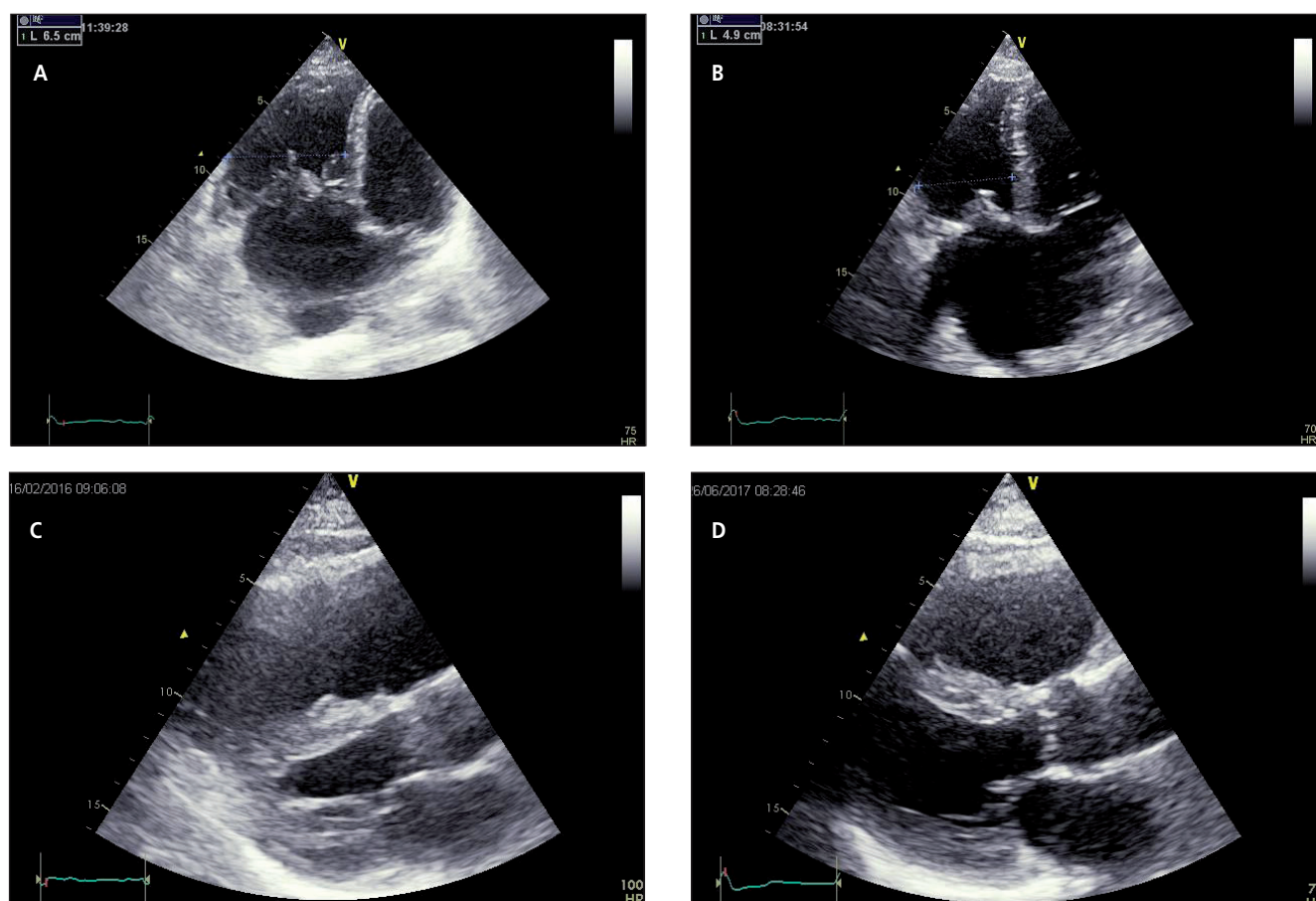


Fig. 3 – Heart chambers before and after surgery. (A) Markedly dilated right ventricle (baseline diameter, 65 mm), oppressed left ventricle, prior to surgery, apical projection. (B) Reduced right ventricle (baseline diameter, 49 mm) and resolution of oppression of left heart chambers after tricuspid valve replacement, apical projection. (C) Right ventricular dilatation and left ventricular oppression prior to surgery, parasternal projection, long axis. (D) Reduction of the right ventricle and enlargement of the left ventricle after surgery, parasternal projection, long axis.

examination and, as documented by right-heart catheterization, absence of pulmonary hypertension.

Given the symptoms and significant regurgitation, the patient was indicated for tricuspid valve replacement. The cardiac surgical procedure revealed tricuspid valve septal leaflet displacement to the RV, anomalous papillary muscles, and anterior tricuspid cusp calcification. This was managed by excision of almost the entire valve followed by bio-

prosthetic valve (EL Perimount 33, St Jude Medical, St. Paul, MN, USA) implantation. The atrial septal defect was closed using continuous suture. In the postoperative course, the patient developed persistent complete AV block managed by pacemaker implantation from mini-thoracotomy by implanting an epicardial lead above the RV outflow tract.

The procedure was followed by significantly improved exercise capacity of the patient, resolution of the dyspnea (to NYHA I-II), longer distance covered in 6MWT (424 m, i.e., increase by 34%) without exertion-related desaturation. The patient no longer experienced any chest pain while his resting oxygen saturation normalized (from 90 to 99%). Follow-up echocardiography documented resolving regurgitation (Fig. 2B), appreciable RV reduction (Figs 3B, 3D) though with persisting mild systolic dysfunction, and a reduced RA. Most importantly though, the size and certainly also the output of left heart chambers were increasing (Figs 3B, 3D).

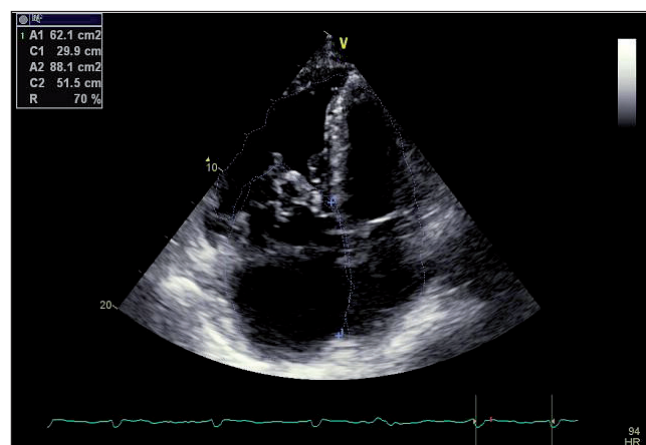


Fig. 4 – Celermajor index of EA, apical projection, end-diastole. The ratio of the right atrial area to that of the other heart chambers is 0.7, which corresponds to grade 2.

Discussion

In patients with EA surviving to retirement age without the defect manifesting itself, the condition is a mild form with a good.⁴ Using both the Celermajor index, and Carpentier classification, our patient had mild EA. The tricuspid valve was also dysplastic. Tricuspid valve dysplasia is characterized by nodular thickening of the leaflets or their focal de-

fects, the chordae may be involved as well. Some patients may show a dilated tricuspid annulus. However, in contrast to EA, pure dysplasia is not associated with leaflet apical displacement towards the RV.³ Despite the mild form of the defect, the originally insignificant regurgitation in a territory exposed to such mechanical stress evolved into a severe defect. Permanent volume overload of the right heart chambers resulted in their dilatation, oppression of left heart chambers, and development of heart failure. Because of massive tricuspid regurgitation, RA pressure was higher than that in the left atrium which, in the presence of atrial septal defect, resulted in a right-to-left shunt and resting desaturation deteriorating on exertion.

Based on the echocardiographic finding and symptoms, surgery was indicated, a standard policy in patients with more severe-than-moderate tricuspid regurgitation and symptoms including class III and IV NYHA dyspnea, arrhythmia or deteriorated functional capacity on exercise testing. Further, surgery should also be considered in patients experiencing progressive dilatation of right heart chambers or deteriorating RV function irrespective of symptoms. Because of the significant dysplasia of the thickened and calcified anterior tricuspid valve leaflet, the generally preferred sparing procedure could not be undertaken;¹² in these cases, the technique currently considered the procedure of the first choice is that developed by Da Silva. The patient had his valve replaced by a bioprosthesis. Valve repair using a bioprosthesis is performed, with excellent outcomes, particularly in elderly EA patients; given their life expectancy, need for re-do surgery for valve degeneration is not a concern while shorter surgical time is another plus of bioprosthesis implantation. Mechanical valve implantation is not recommended because of the high risk of thrombus formation in the low-pressure right-side vascular territory.¹³ Interatrial septal defects are associated with EA in up to 80% of cases; among other things, they may also be associated with paradoxical embolism.¹⁴ The indication in patients scheduled for surgery is occlusion.

The coronary artery involvement was not hemodynamically significant and a revascularization procedure was not indicated. The patient was presumably developing exertional angina secondary to heart failure; this was confirmed by the angina resolving once the defect had been corrected although a revascularization procedure had not been performed. A third-grade AV block as a potential and frequent complication following treatment of EA, can be managed by pacemaker implantation.¹⁵

Right atrial dilatation and RV dysfunction create arrhythmogenic substrate for the development of various forms of supraventricular and ventricular arrhythmias, which occur commonly in EA and which may be, especially in elderly patients, the first disease manifestation.⁴ As a rule, it is critical to search for pre-excitation signs as accessory pathways are present in up to 29% of EA patients.¹⁶ These pathways give rise to AV reentry tachycardias and are particularly dangerous because of the potential for rapid impulse conduction from the atrium to the ventricle when atrial fibrillation or flutter develop. Radiofrequency ablation of supraventricular arrhythmias in the presence of EA is associated with poorer outcomes than in patients with a healthy heart; in addition, recurrence is more common.¹⁷

Conclusion

Our case report shows that while CHD may have a dramatic presentation at a very advanced age, it can be successfully managed. Complex CHDs such as EA are to be treated at specialized centers.

Conflict of interest

None declared.

Funding body

None.

Ethical statement

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

References

1. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e143–e263.
2. Booker OJ, Nanda NC. Echocardiographic assessment of Ebstein's anomaly. *Echocardiogr Mt Kisco N* 2015;32(Suppl 2):S177–S188.
3. Edwards WD. Embryology and pathologic features of Ebstein's anomaly. *Prog Pediatr Cardiol* 1993;2:5–15.
4. Celermajer DS, Bull C, Till JA, et al. Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:170–176.
5. Chauvaud S, Berrebi A, d'Attellis N, et al. Ebstein's anomaly: repair based on functional analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:525–531.
6. Danielson GK, Fuster V. Surgical repair of Ebstein's anomaly. *Ann Surg* 1982;196:499–504.
7. da Silva JP, Baumgratz JF, da Fonseca L, et al. The cone reconstruction of the tricuspid valve in Ebstein's anomaly. The operation: early and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:215–223.
8. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Scott CG, et al. Outcome of Cardiac Surgery in Patients 50 Years of Age or Older With Ebstein Anomaly. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2101–2106.
9. Brown ML, Dearani JA, Danielson GK, et al. The outcomes of operations for 539 patients with Ebstein anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1120–1136.e7.
10. Yuan SM. Ebstein's Anomaly: Genetics, Clinical Manifestations, and Management. *Pediatr Neonatol* 2016;58:211–215.
11. Adams JC, Hudson R. A case of Ebstein's anomaly surviving to the age of 79. *Br Heart J* 1956;18:129–132.
12. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2915–2957.
13. Brown ML, Dearani JA, Danielson GK, et al. Comparison of the outcome of porcine bioprosthetic versus mechanical prosthetic replacement of the tricuspid valve in the Ebstein anomaly. *Am J Cardiol* 2009;103:555–561.
14. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Scott CG, et al. Increased risk of possible paradoxical embolic events in adults with Ebstein anomaly and severe tricuspid regurgitation. *Congenit Heart Dis* 2014;9:30–37.
15. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;342:334–342.
16. Khositseth A, Danielson GK, Dearani JA, et al. Supraventricular tachyarrhythmias in Ebstein anomaly: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:826–833.
17. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, et al. Ebstein's Anomaly. *Circulation* 2007;115:277–285.

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 nasycovací 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 antikoagulantem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablečném protlak. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulanty vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancí zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI* je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. **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:** Časté*: krvácení (obcí, 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 1DH, 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. * Všímnete si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Iatrogenic epinephrine-induced Takotsubo cardiomyopathy in beta-blocker poisoning: case report

Abdelbaki Azouzi^{a,b}, Majdi Omri^{c,b}, Hajer Kraiem^{c,b}, Hanen Mbarek^a, Mehdi Slim^{d,b}, Mohamed Boussarsar^{a,b}

^a Medical Intensive Care Unit, Farhat Hached University Hospital, Sousse, Tunisia

^b Faculty of Medicine Ibn El Jazzar of Sousse, Tunisia

^c Emergency Medical Service, SAMU 03, Sahloul University Hospital, Sousse, Tunisia

^d Department of Cardiology, Sahloul University Hospital, Sousse, Tunisia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 24. 10. 2017

Accepted: 12. 6. 2018

Available online: 10. 6. 2019

Klíčová slova:

Apikální balonkový syndrom

Iatrogenní onemocnění

Kardiotoxická katecholaminu

Kazuistika

Otrava

Stresem vyvolaná kardiomyopatie

Stresová (takotsubo)

kardiomyopatie

Keywords:

Apical ballooning syndrome

Case report

Catecholamine cardiotoxicity

Iatrogenic disease

Poisoning

Stress-induced cardiomyopathy

Takotsubo cardiomyopathy

SOUHRN

Kontext: Termínem stresová (takotsubo) kardiomyopatie se označuje přechodná dysfunkce levé komory s poruchou kinetiky její stěny; tento stav připomíná infarkt myokardu bez akutní formy ischemické choroby srdeční. I když patofyziologie tohoto postižení zatím nebyla zcela objasněna, bylo již publikováno několik různých hypotéz. Popisujeme případ stresové kardiomyopatie u 18letého muže vyvolané několika faktory.

Kazuistika: Dosud zdravý 18letý mladík původem ze severní Afriky byl dopraven na oddělení akutních příjmů pro otravu beta-blokátorem (propranololem). Fyzikální vyšetření prokázalo známky oběhového selhání s poruchou převodu srdečních vzruchů. Po tekutinové výzvě a infuzi adrenalinu se pacientův hemodynamický stav stabilizoval. Druhý den hospitalizace došlo u pacienta k rozvoji bolesti na hrudi a dyspnoe. Elektrokardiogram prokázal anterolaterální elevaci úseku ST při zvýšených hodnotách troponinu na 8,4 ng/ml. Transthorakální echokardiografie odhalila sníženou ejekční frakci levé komory (40 %) a akinezi apikálního segmentu. Při urgentně provedené koronární angiografii nebylo zjištěno postižení koronárních tepen; ventrikulografie prokázala apikální balonkový syndrom se zachovanými bazálními kontrakcemi; následně byla stanovena diagnóza stresové kardiomyopatie. Po podpůrné léčbě se pacientův hemodynamický stav zlepšil. Výsledkem bylo úplné vymizení symptomů a normalizace funkce levé komory.

Diskuse a závěry: Lze tedy uzavřít, že v tomto případě došlo k rozvoji stresové kardiomyopatie pravděpodobně působením tří faktorů: emocionálního stresu, infuze adrenalinu a otravy beta-blokátorem. Lékaři si musejí být vědomi možných iatrogenních spouštěčů tohoto postižení, zvláště škodlivých účinků katecholaminu na funkci srdce a/nebo otravu kardiotoxickými látkami.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: Takotsubo cardiomyopathy is a transient left ventricular dysfunction with wall-motion abnormalities which mimics myocardial infarction without acute coronary disease. Physiopathology of this entity remains unclear and different hypotheses are given. We present a case of a multifactor induced takotsubo cardiomyopathy in a young 18-year-old man.

Case presentation: A previously healthy 18-year-old North African male presented to the emergency department for beta-blocker poisoning (propranolol). Physical examination revealed signs of circulatory failure with cardiac conduction disturbances. The patient's hemodynamic status stabilized after fluid challenge and ephedrine infusion. On second day of hospitalization, the patient developed chest pain and dyspnea. Electrocardiogram showed an anterolateral ST segment elevation and troponin was elevated at 8.4 ng/ml. Transthoracic echocardiography revealed a reduced left ventricular ejection fraction (40%) and apical akinesia. An urgent coronarography revealed normal coronary arteries and ventriculography showed apical ballooning with preserved basal contraction. The diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy was made. Supportive therapy allowed hemodynamic improvement. The outcome was favorable with complete resolution of symptoms and normalization of left ventricular function.

Discussion and conclusions: In conclusion, Takotsubo cardiomyopathy was probably triggered in the present case by the association of three etiologies: emotional stress, epinephrine infusion and beta-blocker poisoning. Physicians should be aware of possible iatrogenic triggers of this disease, especially the harmful effects of catecholamine on heart function and/or poisoning with cardiotoxic drugs.

Address: Ass. Prof. Majdi Omri, MD, Emergency Medical Service, Sahloul University Hospital, Faculty of Medicine Ibn El Jazzar of Sousse, SAMU 03, CHU Sahloul, Route de la ceinture, 4054 Sousse, Tunisia, e-mail: majdiomri82@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.06.004

Background

Takotsubo cardiomyopathy (TTC) is a particular reversible left ventricular (LV) dysfunction with wall-motion abnormalities which mimics an acute coronary syndrome (ACS) in the absence of occlusive coronary artery disease. The shape of LV looks like a takotsubo which is a Japanese fishing pot used for trapping octopuses.¹ This cardiomyopathy is also called “Broken-heart syndrome” or LV ballooning syndrome or stress cardiomyopathy.²

Knowledge about TTC had improved in the last decades but pathophysiology of this clinical entity and its different mechanisms remain unclear. One of the most plausible and sustained physiopathological theories is that this cardiomyopathy is the consequence of catecholamine's increase levels. By adrenergic induced way, many clinical situations were associated with TTC such as psychological or physical severe stress, administration of catecholamine used for hemodynamic stabilization or several drugs acting directly or indirectly as adrenergic agents especially in case of poisoning.¹

In this paper, we present a case of a multifactor induced Takotsubo cardiomyopathy in a young 18-year-old man with no previous history of cardiac disease.

Case presentation

A previously healthy 18-year-old North African male presented to the emergency room, 2 h after ingestion of 5 600 mg of acebutolol in autolytic attempt. Physical examination revealed an altered neurologic status with confusion and anxiety (Glasgow Coma Scale of 14/15) and a low blood pressure (BP) at 70/40 mmHg. His heart rate (HR) was 70 beats per minute (bpm) and oxygen saturation was 98%. He had no respiratory distress or signs of peripheral hypoperfusion. Glycaemia and serum potassium level were normal. An electrocardiogram (ECG) showed sinus rhythm and conduction disturbances (first-degree atrioventricular block and left bundle branch block [BBB]).

The patient received fluid loading (700 ml of isotonic saline solution) and continuous intravenous infusion of epinephrine via central venous line with the initial dose



Fig. 1 – Coronarography showing normal coronary arteries.

of 0.08 µg/kg/min, increased subsequently to 0.14 µg/kg/min in order to stabilize hemodynamic status. In addition, 3 mg of glucagon and 100 ml of semi molar sodium bicarbonate were administered intravenously. Neither gastric lavage nor activated charcoal were used.

Stabilization was achieved 2 h later (BP 110/70 mmHg, HR 65 bpm) and the patient was transferred to the intensive care unit (ICU).

On the third day of ICU stay, while still receiving the same dose of epinephrine, the patient complained of a retrosternal chest pain and dyspnea. Crackles were auscultated. ECG showed sinus rhythm with frequent premature ventricular complex, complete left BBB and signs of myocardial injury: significant ST segment elevation in anterolateral wall and reciprocal change in the other leads. Dysrhythmias were spontaneously reduced within 5 min. Troponin I level increased to 8.4 ng/ml at one hour (15.6 ng/ml and 10.22 ng/ml respectively at 3 and 10 h from chest pain onset).

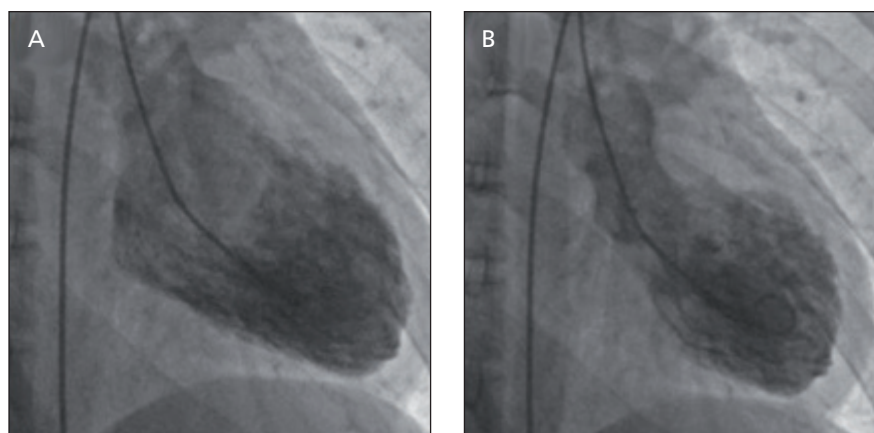


Fig. 2 – (A) End-diastole left ventriculogram in anterior oblique projection illustrating apical akinesis (ballooning). (B) End-systole left ventriculogram in anterior oblique projection illustrating apical akinesis (ballooning).

Transthoracic echocardiography showed a non-dilated LV with decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) estimated at 40% caused by apical akinesia, without hyperdynamic basal contraction. The patient underwent urgent cardiac catheterization which showed normal and permeable coronary arteries (Fig. 1) while ventriculography revealed apical akinesia (Fig. 2A and 2B). The diagnosis of TTC was highly suspected.

Non-invasive ventilation for 48 h, diuretics and epinephrine infusion allowed hemodynamic improvement and successful weaning from catecholamine at day 5 of drug-ingestion. The outcome was favorable and the control echocardiogram at day 9 confirmed the recovery of LV function (LVEF 78%) with normal wall motion and absence of dilatation. The patient was discharged from hospital after 10 days of hospitalization.

Discussion

Takotsubo cardiomyopathy is a particular acute and transient systolic and diastolic LV dysfunction with variety of wall-motion abnormalities which mimics an ACS (chest pain, electrocardiographic changes and elevated cardiac biomarkers levels) in the absence of occlusive coronary artery disease.¹ Typically, the echocardiography shows hypokinesis or akinesia of the mid and apical segments of the left ventricle with sparing of the basal systolic function. It is almost seen in postmenopausal women. Its incidence is unknown due to its novel nature and varied presentation. It is estimated that approximately 1–2% of all patients presenting an acute myocardial infarction has TTC.²

This entity was first reported by Dote et al. in 1983 then individualized in Japanese population in 1991. It was called “Tako-Tsubo cardiomyopathy”, because the peculiar shape on end-systolic left ventriculogram looks like a tako-tsubo (the octopus trapping pot with a round bottom and narrow neck). The typical TTC is also called the LV apical ballooning syndrome.^{1,3,4}

The Mayo Clinic diagnostic criteria, based on expert consensus opinion were proposed in 2004 and revised in 2008. They are practically applied at admission set and should be widely used in both clinical practice and research field (Table 1).⁴

Table 1 – Mayo Clinic Criteria for TTC diagnosis (modified in 2008)⁴

1. Transient LV wall motion abnormalities extending beyond a single epicardial vascular distribution. A stressful trigger is often, but not always present. Optional criteria: abnormalities involving apical and/or mid-ventricular myocardial segments.
2. Evidence of ischemia/myonecrosis: new and dynamic ST-segment deviation, T-wave inversion or left BBB. Optional criteria: mild or modest increase in cardiac biomarkers
3. Exclusions of: a. Potential coronary culprit (e.g., stenosis, evidence of plaque rupture, dissection, thrombosis or spasm) b. Pheochromocytoma c. Myocarditis
All criteria must be met.

The LV dysfunction and the wall motion abnormalities are transient and generally resolved within days to weeks after initial presentation. The prognosis is generally favorable except isolated cases of death due to clinical complication such as left heart failure, cardiogenic shock, arrhythmia and valvular disease.⁵

Various triggers for TTC are described in the literature; the common etiologic feature is occurrence of severe psychological or physical stress which lead to surge in catecholamine's levels. At the normal physiological range, epinephrine results in a positive inotropic response in cardiomyocytes. At higher and supraphysiological concentrations, this condition results in cardiac dysfunction including epicardial spasm, microvascular dysfunction, hyperdynamic contractility and negative inotropic effect on myocyte contraction.⁶ In an animal study, the exposure of rats to emotional stress induced a ventricular hypocontraction via activation of cardiac adrenoceptors. The administration of beta-blocker prevents this effect.⁷

The morphologic features and regional difference in TTC are explained by a higher sensitivity and greater contractile response to circulating catecholamine challenge in the apical myocardium than in the basal myocardium related to different density of beta-adrenoreceptors which decrease from base to apex.⁶

In the present case, psychiatric condition and emotional stress, subsequent to suicide attempt and ICU admission, were certainly a precipitating factor for TTC but the moment of presentation (24 h later) suggest intervention of other factors. Indeed, the close temporal association with epinephrine infusion and beta-blocker poisoning suggest a causal relationship between these factors and TTC in our patient.

Epinephrine is a life-saving medication but its use exposes to possible severe adverse effects. Adrenaline infusion is an iatrogenic inducing factor for TTC which was already reported in the literature. Several cases provided evidence that iatrogenic catecholamine administration, especially epinephrine, at therapeutic and supra-therapeutic doses, can be the trigger factor of TTC by inducing coronary spasm and/or direct myocardial stunning.⁸ 41 cases of cardiomyopathies induced by exogenous catecholamines were reported.⁹ These TTC occurred mostly in young and female patients who received intravenously epinephrine at doses often used in routine clinical practice. Prognosis was generally good and recovery was complete in most of cases.

The present case was admitted in ICU for beta-blocker poisoning which probably have synergistic effect with epinephrine rise levels (from both endogenous and exogenous origin). Among the broad family of beta-blockers, acebutolol is a cardioselective with intrinsic sympathomimetic activity and membrane stabilizing effect. The peak plasma is obtained between 2–3 h and the overdose appears 20–60 min after ingestion. First hepatic passage has a moderate effect and allows its transformation into active metabolites (diacetolol) which prolongs global action's duration. The half-life of acebutolol is 7 h and that of the diacetolol is longer. In case of poisoning, a decrease in hepatic metabolism and biliary and renal elimination have been described. It is secondary to hepatic

microsomal saturation and hemodynamic complications which decrease hepatic and renal blood flow.^{10,11}

Time of TTC's occurrence suggest that gradual attenuation of the beta-blocking effect of toxic poisoning has allowed recuperation of the sensitivity of adrenergic receptors and at consequence a higher impact of catecholamine systemic perfusion on cardiac function. The occurrence of TTC in poisoned patients has already been reported but remains rare. It was associated to several clinical situations in poisoning patients such as drug withdrawal and poisoning with direct or non-direct sympathomimetic drugs. In a retrospective French study, the incidence of TTC was 0.5% in ICU. Only 5 patients of the 973 poisoning patients included have met the echocardiographic criteria for TTC diagnosis. A beta-blocker (propranolol) was identified as a toxic agent in two cases in which TTC was associated with severe shock requiring extracorporeal life support. In different models of multivariate analysis, poisoning with beta-blockers was associated with the occurrence of TTC. Among the possible suggested hypotheses, metabolism dysfunctions were advocated as potential mechanism. Indeed, fatty acid metabolism, which is the major heart's source of energy, can be impaired in beta-blocker poisoning.¹

Many questions concerning etiology and physiopathology of TTC remain unanswered. The present case demonstrates that TTC can occur even in young poisoning patients with cardiotoxic agents, especially those needing catecholamine infusion as complementary therapy. In case of cardiac symptoms mimicking ACS, indeed, toxic induced cardiomyopathy itself, clinician should be aware of possible iatrogenic triggers of TTC especially harmful effects of catecholamine on heart function. Echocardiography may suggest the TTC diagnosis but can't exclude an ACS. Therefore, early coronarography remains necessary to rule out existing coronary artery disease.¹²

Conclusions

TTC is a particular acute cardiomyopathy which occurs in particular circumstances. This entity still underrecognized and often misdiagnosed. Etiologies and mechanisms remain incompletely known. It is important to consider this diagnosis in ICU patients presenting cardiac symptoms because of myriad of possible conditions leading to this disease.

In the present case, TTC was probably triggered by association of three factors: intensive emotional distress, epinephrine infusion for hemodynamic support and beta-blocker poisoning.

Further researches are warranted to understand this disease and to identify its mechanisms and features in order to better guide preventive and therapeutic interventions.

Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplementary info.

Authors' contributions

MO, HK and MS cared of the patient (emergency department, intensive care unit and cardiology). HM acquired and analyzed case data. AA, HK and MO conceived of, drafted different sections and revised the whole manuscript critically for important intellectual content. MB revised the final manuscript. All authors have read, correct and approved the final manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Funding body

No funding was received.

Ethical statement

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

Informed consent

Written informed consent for publication and accompanied images was obtained from the patient. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

References

1. Champion S, Spagnoli V, Malissin I, et al. Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy in Poisoned Patients. *J Cardiol Neuro Cardiovasc Dis* 2015;2:008.
2. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408–417.
3. Vizzardi E, D'Aloia A, Zanini G, et al. Takotsubo-like left ventricular dysfunction: transient left ventricular apical ballooning. *Int J Clin Pract* 2010;64:67–74.
4. Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of Takotsubo Cardiomyopathy: Mayo Clinic Criteria. *Circ J* 2014;78:2129–2139.
5. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858–865.
6. Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:22–29.
7. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, et al. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors. *Circ J* 2002;66:712–713.
8. Litvinov IV, Kotowycz MA, Wassmann S. Iatrogenic epinephrine-induced reverse Takotsubo cardiomyopathy: direct evidence supporting the role of catecholamines in the pathophysiology of the "broken heart syndrome". *Clin Res Cardiol* 2009;98:457–462.
9. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with epinephrine use: A systematic review and metaanalysis. *Int J Cardiol* 2017;229:67–70.
10. Critchley JA, Ungar A. The management of acute poisoning due to β -adrenoceptor antagonists. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4:32–45.
11. De Bono G, Kaye CM, Roland E, Summers AJ. Acebutolol: ten years of experience. *Am Heart J* 1985;109:1211–1223.
12. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2015;373:929–938.

The less common arrhythmias in the acute cardiac care unit

Predrag Stojadinović, Jiří Kettner, Josef Kautzner

Cardiology Department, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 22. 9. 2017

Accepted: 21. 12. 2017

Available online: 10. 6. 2019

Klíčová slova:

Ablace

Akutní kardiologie

Komorové arytmie

Keywords:

Ablation

Acute cardiac care

Ventricular arrhythmia

SOUHRN

Oddělení akutní kardiologie představuje tým vysoce specializovaných zdravotních pracovníků umožňující nepřetržitou péči o pacienty se širokým spektrem kardiovaskulárních onemocnění. Cílem této práce je popsat případy méně častých arytmií na oddělení akutní kardiologie, jejich diagnostiku a terapeutické možnosti. Z didaktických důvodů tyto arytmie budou rozděleny na supraventrikulární a komorové tachykardie. Prezentujeme tři případy z reálné praxe.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Acute cardiac care (ACC) is being continuously delivered by healthcare professionals to the patients with a wide spectrum of acute cardiovascular diseases or conditions. The aim of this communication is to demonstrate the diagnosis and treatment strategies of less common arrhythmias in the ACC unit. Due to didactic reasons, these arrhythmias will be divided into supraventricular and ventricular. We present three real-life cases.

Introduction

Acute cardiac care (ACC) is being continuously delivered by healthcare professionals to the patients with a wide spectrum of acute cardiovascular diseases or conditions. The aim of this communication is to demonstrate the diagnosis and treatment strategies of less common arrhythmias in the ACC unit. Due to didactic reasons, these arrhythmias will be divided into supraventricular and ventricular. We present three real-life cases.

Supraventricular tachycardia

Supraventricular tachycardias (SVT) require atrial tissue for their initiation and maintenance. The specific exception to this definition is atrioventricular re-entry tachycardia (AVRT) since the impulse travels reciprocally between atria and ventricles. SVTs are generally benign, however in specific situations could be associated with

an increased risk of sudden cardiac death (SCD). Typical example is atrial fibrillation in the setting of ventricular preexcitation.¹ In that case, arrhythmia can be conducted to the ventricles via accessory pathway with a risk of degeneration into ventricular fibrillation. Another issue related to the SVT is tachycardia-induced cardiomyopathy which can develop in association with any SVT but most frequently with atrial fibrillation. The distinction between an SVT and VT based on the surface ECG is crucial since these arrhythmias have different management and prognostic impact.

Case 1

65-year-old patient with the previous history of paroxysmal atrial fibrillation was admitted to the ACC unit for dyspnoea and signs of left-sided cardiac decompensation with elevated serum level of natriuretic peptide BNP of 236 µg/l. Echocardiography was unremarkable.

Address: Predrag Stojadinović, MD, Cardiology Department, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Vídeňská 1958/9, 140 21 Prague 4,
e-mail: predrag.stojadinovic@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.06.005

ECG on admission

Atrial fibrillation with fast ventricular response of 100–145 bpm with variable cycle length of pre-excited QRS complexes and morphology of the right bundle branch block (so-called preexcited atrial fibrillation) is depicted. The shortest RR interval is 320 ms, suggesting relative low conduction properties of presumably left-sided accessory pathway (Fig. 1). Before planned electrical cardioversion, a spontaneous restoration of the sinus rhythm occurred. The patient was scheduled for elective catheter ablation procedure.

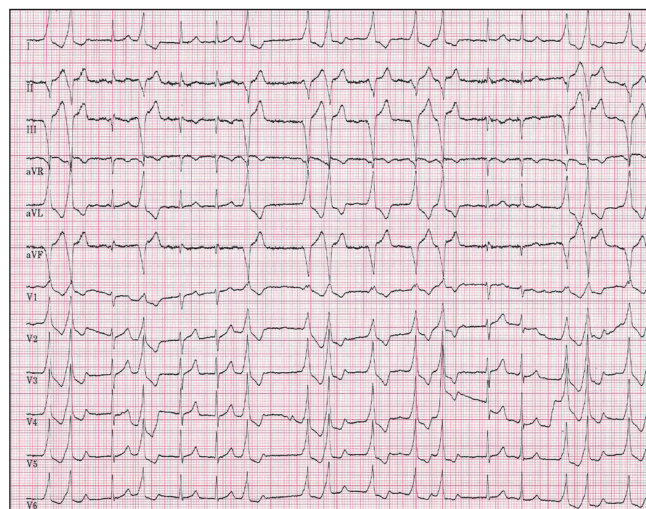


Fig. 1 – Case 1, ECG on admission (description in text).

Discussion

Atrial fibrillation in patients with ventricular preexcitation is potentially life-threatening arrhythmia since rapid antegrade conduction over the accessory pathway can trigger ventricular fibrillation. The risk of SCD is not increased in case of concealed accessory pathways which conduct only retrogradely, from ventricles to atria. It is estimated that about one-third of patients with ventricular preexcitation have atrial fibrillation. It is believed that atrial fibrillation is triggered by AVRT which leads to increase in the left atrial wall stress. Considering the hemodynamic status and thromboembolic risk it is recommended to perform acute electrical cardioversion for patients with preexcited atrial fibrillation. Administration of drugs selectively blocking atrioventricular node (adenosine, verapamil or digoxin) is contraindicated since they can promote non-decremental conduction over the accessory pathway and increase the probability of ventricular fibrillation. Radiofrequency catheter ablation of the accessory pathway is a method of choice in long-term strategy treatment.

Ventricular tachycardia

Ventricular tachycardia (VT) originates in the ventricles distally to the His bundle (HB), including myocardial tis-

sue and Purkinje fibres. VTs can be classified according to different criteria. Prognostic classification differentiates idiopathic VTs and VTs associated with structural heart disease.² Idiopathic VTs affect younger persons with structurally normal heart. They are considered benign and usually of focal origin. On the other hand, VTs in patients with structural heart disease are potentially malignant or malignant arrhythmias and predominantly re-entrant in origin. Re-entry circuit could be multiple and are related to the presence of the myocardial scar or fibrosis. Catheter ablation is recommended in symptomatic patients with idiopathic VTs (often as the first-line treatment with curative effect) and for recurrent or incessant VTs in the patients with structural heart disease.^{2,3} Catheter ablation can be a life-saving option in a case of focally triggered ventricular fibrillation.⁴

Case 2

31-year-old patient with the history of palpitations and panic disorder treated with a combination of antipsychotic drugs. The patient had frequent episodes of narrow QRS complex tachycardia, acutely treated by intravenous administration of verapamil in the local hospital. It was considered to be paroxysmal SVT, so the patient was discharged without further evaluation and without recommendation for curative catheter ablation. He was admitted to our ACC unit due to recurrence of palpitations. Echocardiography was unremarkable.

ECG on admission

Regular, narrow complex tachycardia at the rate of 183 bpm with QRS width below 120 ms and morphology of the right bundle branch block and left anterior hemiblock is displayed. AV dissociation is evident in lead II (Fig. 2). These findings are consistent with posterior (also called typical) idiopathic fascicular VT. Sinus rhythm was restored after intravenous administration of verapamil. Repolarization abnormalities, apparent during sinus rhythm, are associated with the atypical electrical activation of the ventricles during VT, the so-called cardiac memory. The patient was scheduled for elective catheter ablation procedure.

Discussion

Fascicular or verapamil-sensitive VT is one of the specific idiopathic VTs originating in the left ventricle. Its prevalence is highly variable according to the geographical area with the highest rate in the Middle East and Asia. It is re-entrant arrhythmia utilising tissue of both anterior and posterior fascicle of the left bundle. Three different types of fascicular VT are differentiated, depending on the site and orientation of re-entry circuit.⁵ The most common type (90–95%) is posterior or typical with an exit close to the left posterior fascicle and characteristic morphology of RBBB with left axis deviation. Less common types are anterior (with RBBB morphology and right axis

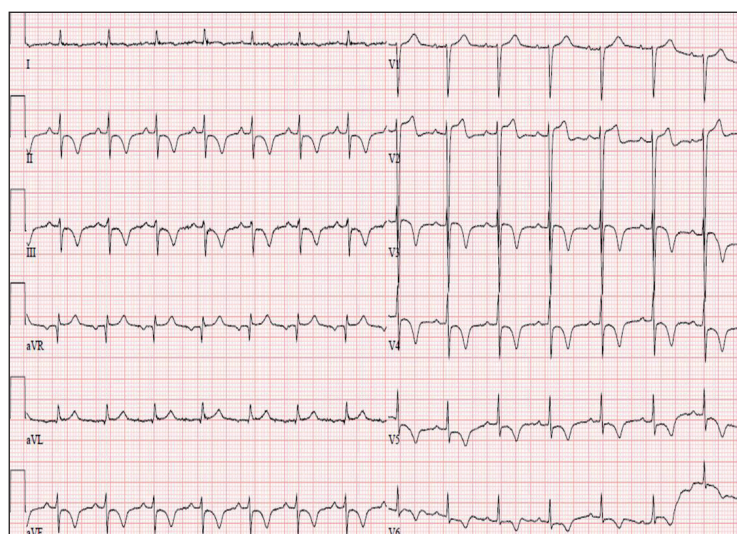
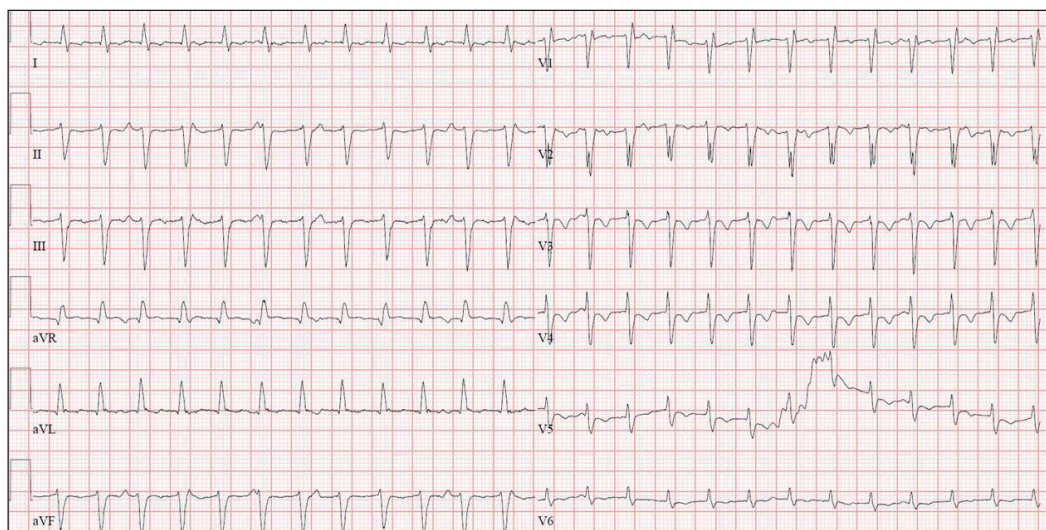


Fig. 2 – Case 2, ECG on admission (description in text).

deviation due to the exit close to the left anterior fascicle) and upper septal type. Fascicular VT has a good long-term prognosis. Chronic oral treatment with verapamil is less effective and radiofrequency catheter ablation should be considered in all symptomatic patients.⁵

Case 3

73-year-old, chronically dialysed patient with advanced heart failure due to ischemic cardiomyopathy, with implanted CRT-D (cardiac resynchronization therapy device). He underwent extensive radiofrequency modification of the arrhythmogenic substrate in the left ventricle in the past. He was admitted to the ACC unit because of electrical storm. An apparent trigger of the storm was not identified.

ECG on admission

Wide QRS complex tachycardia at the rate of 154 bpm with left bundle branch block morphology and narrow

rS complex in precordial leads is displayed (Fig. 3). The disproportion between very wide QRS complexes and narrow rS complex suggests the mechanism of bundle branch re-entry. Antiarrhythmic therapy was ineffective and an acute electrophysiology study was indicated. Clinical tachycardia was easily induced with re-entrant circuit incorporating both left (as a retrograde limb) and right bundle branch (as an antegrade limb). Catheter ablation at the distal portion of the right bundle was performed, leaving this particular arrhythmia non-inducible.

Discussion

Bundle branch re-entry VT is a life-threatening arrhythmia characterized by re-entry circuit within the left and right bundle and adjacent septal myocardium. Typical surface ECG manifestation of these arrhythmias is left bundle branch pattern with narrow rS complex in contrast to the prominent width of the whole QRS complex. Less frequently, the impulse can travel in opposite direction, resulting in right bundle branch block pattern. Bun-

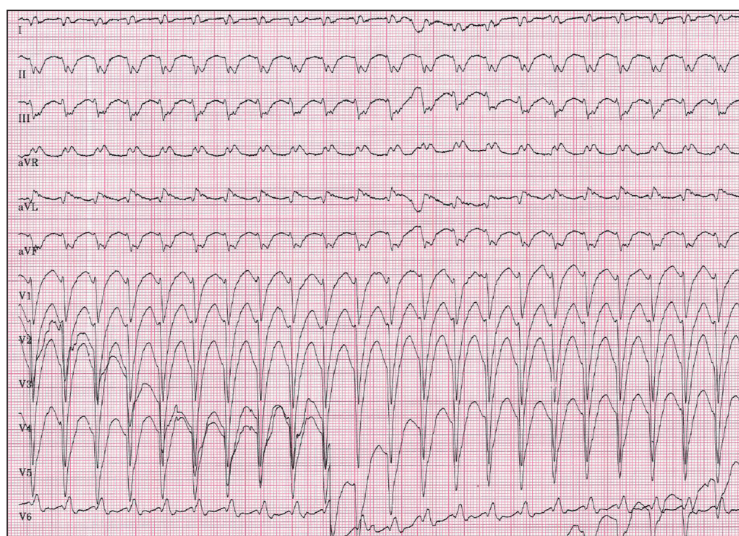


Fig. 3 – Case 3, ECG on admission (description in text).

dle branch arrhythmia is usually associated with severe structural heart disease, especially dilated cardiomyopathy and with intraventricular conduction abnormality or first-degree AV block. Therefore, the outcome of the patients with bundle branch re-entry is often very poor due to underlying disease. On the other hand, radio-frequency catheter ablation of the right bundle is a treatment of choice that prevents arrhythmias occurrence.^{3,6}

Conclusion

The above real-life cases demonstrate examples of less common arrhythmias in the ACC unit and highlight the importance of differential diagnosis and catheter ablation management of these arrhythmias.

References

1. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493–1531.
2. Puri SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
3. Aliot EM, Stevenson WG, Ma Almendral-Garrote J, et al, EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: Developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *EP Europace* 2009;11:771–817.
4. Kautzner J, Peichl P. Catheter ablation to prevent sudden cardiac death. *Int J Cardiol* 2017;237:29–33.
5. Reviriego S. Idiopathic fascicular left ventricular tachycardia. *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice* 2010;9:13.
6. Mazur A, Kusniec J, Strasberg B. Bundle Branch Reentrant Ventricular Tachycardia. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005;5:86–95.

Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of secondary arterial hypertension: a case report

Petr Štverka^a, Miroslav Homza^a, Vilém Novák^b

^a Cardiovascular Department, University Hospital Ostrava, Ostrava

^b Center for Sleep and Wakefulness Disorders, Sleep Laboratory, Department of Pediatric Neurology, University Hospital Ostrava, Ostrava

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 1. 7. 2017

Accepted: 7. 4. 2018

Available online: 10. 6. 2019

Klíčová slova:

Metabolický syndrom

Rezistentní hypertenze

Sympatický nervový systém

Syndrom obstrukční spánkové

apnoe

Terapie kontinuálním přetlakovým

dýcháním

Keywords:

Continuous positive airway

pressure therapy

Metabolic syndrome

Obstructive sleep apnea syndrome

Resistant hypertension

Sympathetic nervous system

SOUHRN

Somnologie je přírodní věda o spánku. Jako jeden z mladých lékařských oborů zažívá v posledních deseti letech nebývalý rozvoj. Je multidisciplinárním oborem s nutnou mezioborovou spoluprací. Syndrom spánkové apnoe je onemocněním, kterým spánková medicína proniká i do kardiologie. Výsledkem patofyziologických procesů je mimo jiné hyperaktivace sympatického nervového systému s celou řadou důsledků pro kardiovaskulární systém. Z pohledu kardiologa je proto klíčové na syndrom obstrukční spánkové apnoe pomyslet.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Sleep medicine is a young discipline that has experienced unprecedented development in the last ten years. It is a multidisciplinary field that necessitates cooperation with other medical disciplines. Sleep apnea is a condition in which sleep medicine impacts cardiology. The pathophysiology of obstructive sleep apnea includes, inter alia hyperactivation of the sympathetic nervous system (SNS) with a number of implications for the cardiovascular system. This case report reveals the importance of considering obstructive sleep apnea syndrome in relation to resistant hypertension.

Introduction

Sleep apnea syndrome is defined as the cessation of or pause in breathing (apneic or hypopnoic) during sleep, lasting for at least 10 seconds and repeated more than 5 times an hour of sleep. It is generally divided into obstructive, central and mixed forms. Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by persistence of the breathing effort, the central form by the complete absence of breathing and the mixed form a combination of OSA and central forms, beginning as a central form without breathing effort.¹ Most relevant to cardiology is obstructive sleep apnea (OSA), which includes about 90% of patients with apnea syndrome, central sleep apnea (CSA) about 10%.

The OSA syndrome is considered to be an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. The most clinically pertinent is the impact of OSA on blood pressure (BP) and the development of secondary hyper-

tension. A linear relationship between OSA severity and degree of arterial hypertension has been demonstrated in large population studies. The basis is the pathophysiology underlying OSA in particular hyperactivation of the sympathetic nervous system (SNS), along with changes in the humoral control of the organism. The cause is severe fragmentation of the sleep microarchitecture which disrupts regeneration of the autonomic system of homeostasis.²

In addition to secondary hypertension, there is a higher prevalence of coronary heart disease (CHD), atrial fibrillation, heart failure, pulmonary hypertension and metabolic syndrome in general, including associated comorbidities.³ A general awareness of these facts is still relatively low in the medical community including cardiology. The latter needs to consider the role of sleep disorders like sleep apnea in the pathogenesis of specific cardiovascular conditions. Around 85% of patients with clinically significant and potentially treatable obstructive sleep apnea have never been diagnosed.¹

Case study

This case report describes a 55-year-old female, long-term hypertensive patient. She was obese (BMI 30.25), with persistent moderate bronchial asthma, chronic renal insufficiency G3a, A1 according to KDIGO classification and for 30 years she had been on antihypertensive medication which had gradually increased to a combination of up to 10 antihypertensives with non-optimal effect on blood pressure (BP) compensation. The BP values were in the range of moderate hypertension, with frequent fluctuations to severe hypertension. A suspicion of non-compliance was not confirmed from determination of antihypertensive levels. The patient did not want to be included in the renal denervation program. Our cardiology-hypertensive outpatient clinic at the University Hospital in Ostrava was contacted at the beginning of February 2016. First we examined the existing records and examinations to exclude secondary hypertension – US renal, doppler investigation of renal arteries and blood sampling for endocrinological analysis and urine tests were carried out at another medical facility without interrupting current medication. We found long-term high plasma renin levels with aldosterone at the upper limit of the norm in the past, potassium 3.3 mmol/L. For this reason, potassium was substituted. Other results were within the normal range. In the past there was repeated ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) with nocturnal non-dipping and fluctuating values of night hypertension. The patient did not have confirmed secondary hypertension, which was in line with pharmacoresistant hypertension in a patient with metabolic syndrome. During the basic physical examination, we were alerted to the patient's habitus, weighing 80 kg at a height of 158 cm, BMI 30.25 corresponding to obesity of the first degree, morphologically short wide neck, externally distinct submandibular fatty deposits. This was logically followed by our query about

snoring. There had been really spectacular intermittent snoring for several years, the people around being "frightened" by occasional apnea breaks while sleeping, daily fatigue, sleepiness, frequent dry mouth, headaches that she had become accustomed to. Microsleep was denied. Overall, she was mildly depressed. To the question of snoring, she was surprised; she had not had a similar question from a doctor before.

Suspicion of obstructive sleep apnea syndrome was agreed on. Before we started the classic OSA testing algorithm, we repeated some of the past examinations. We initially checked the BP using ABPM, where the BP oscillated at the interface of moderate to severe hypertension with classical night reversal dipping. The results were correlated with home blood pressure monitoring (HBPM). The patient was capable of home measurement using a validated tonometer. Endocrinological analysis of blood and urine was performed without interfering with the usual medication. Endocrinological analysis showed a mildly elevated plasma renin of 64 ng/L, plasma aldosterone at the upper limit of the norm – 274 ng/L and 3.5 mmol/L of potassium including a permanent substitution of 0.5 g potassium chlorate daily. Due to suspicion of possible secondary hyperaldosteronism (see laboratory samples above), we performed Doppler renal artery control and dynamic renal scintigraphy with captopril both of which ruled out a renovascular etiology of the hypertension. Echocardiographic normal systolic function of heavily hypertrophic (interventricular septum in diastole [IVSd] 19 mm, left ventricle posterior wall in diastole [LVPWd] 18 mm) left ventricle without asynergies, restrictive type of LV filling with high filling pressures of LV, normal LA function, no significant valvulopathy.

The next step was the diagnostic algorithm for testing for the OSA syndrome. In our outpatient clinic she had filled out the Epworth's Sleepiness Scale (ESS) – with a score of 13 points (which is positive from 8 points and abo-

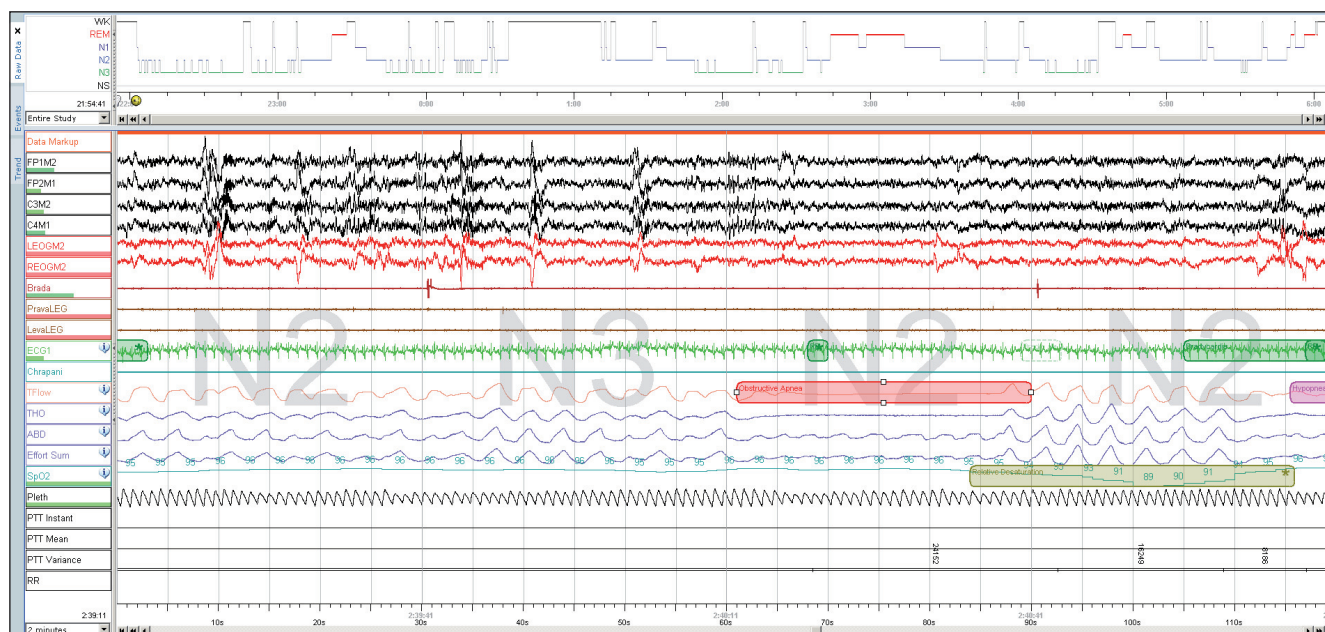


Fig. 1 – Polysomnogram. Obstructive sleep apnoe – episode of apnea (red box) by persistence of breathing effort. Oxygen saturation decrease with the delay (light green box).

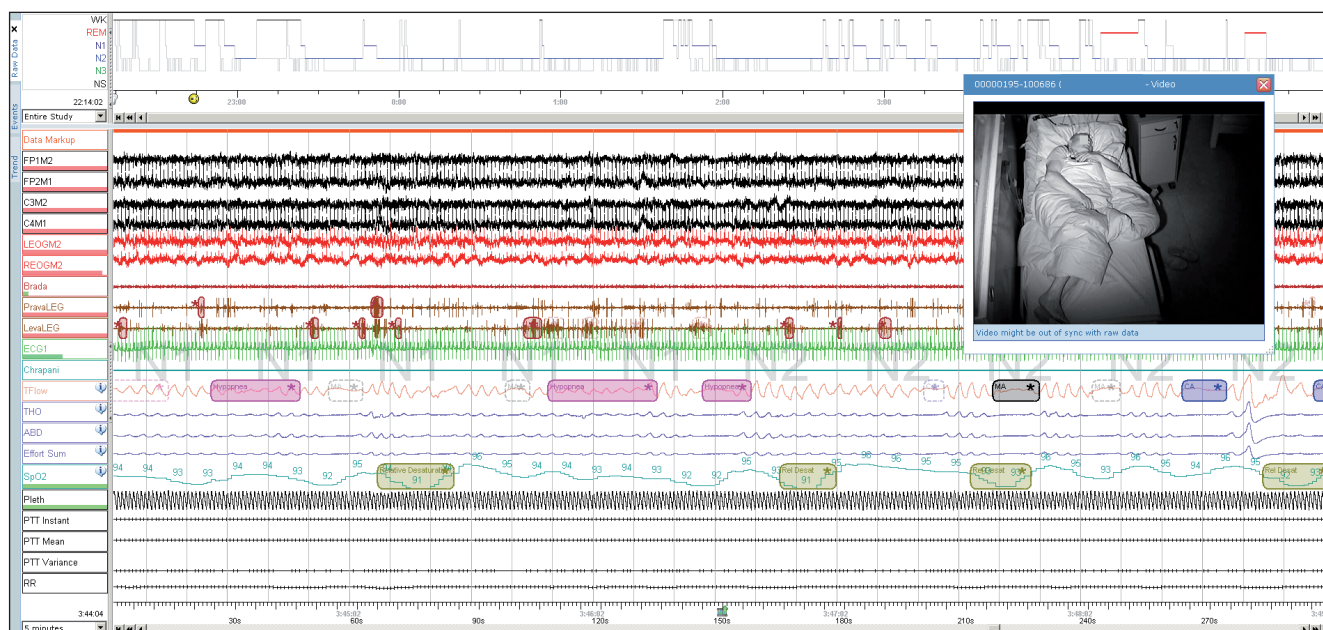


Fig. 2 – Video polysomnography. Polysomnography (multi-parametric test used in sleep medicine) with microphone and video camera recording noises, positions and movements during sleep.

ve). The patient was sent for ear, nose and throat (ENT) examination, where a slightly elongated uvula was described, the clarity of pharynx according to Mallampati was Class II, hypertrophic root of tongue and the retrolingual space was slightly narrowed. This was followed by home respiratory polygraphy and an AHI (apnea-hypopnea index) 26.3 showed moderate sleep apnea syndrome. A polysomnography, which is the gold standard of diagnosis of the syndrome, (see Fig. 1, Fig. 2) was performed in the Sleep Laboratory. The resulting AHI 29, the upper limit of moderate sleep apnea. Average saturation throughout the measurement 94%, saturation below 90% occupying 4.38% of night time sleep.

In a multidisciplinary seminar, weight reduction was recommended, contact with the obesity center was provided without indication for surgical solution. The patient's mandibular protrusion was shifted to ventral mandibular and retrolingual area enlarged but tolerated with difficulty, and in addition, the limited examination inspection by polygraph showed no significant improvement. Through the Sleep Laboratory, the patient borrowed a continuous positive airway pressure (CPAP) device for a weekly test with pronounced effect, AHI 12.3, that is, in the range of mild sleep apnea. From 7/2016 the patient used night-time continuous pressure ventilation therapy (CPAP). In the meantime, we started her on 25 mg of spironolactone. The reasoning was the borderline elevated plasma aldosterone levels, as well as from the knowledge that hypervolemia plays an important role in the pathophysiology of hypertension in patients with OSA syndrome. The use of spironolactone has already been "allowed" at this stage but the diagnostic algorithm for endocrine hypertension has been terminated. Subsequent checking in 10/2016 showed a significant improvement in results – at regular HBPM BP values oscillated in the normotensive band, similar results on ABPM, where the average full-day BP was 129/75 with adequate night dipping. Subjectively, the patient feels much better – "finally sleeps", the

headaches are gone, the usual fatigue and sleepiness are limited, AHI is 11.5. We have rationalized the antihypertensive medication, resulting in a combination of 5 antihypertensives without any centrally acting ones. BP values were similar even after a follow-up of 3 months later, sleepiness and fatigue have already gone completely and the patient is satisfied, vital and optimistic. Control endocrinological analysis after next three months (performed 6 weeks after interrupting using spironolactone) showed decreased levels of renin (55 ng/L) and plasma aldosterone (190 ng/L) and mild decrease in ARR (aldosterone-renin ratio).

Discussion

According to presented case report, obstructive sleep apnea (OSA) should be approached as a chronic disease that

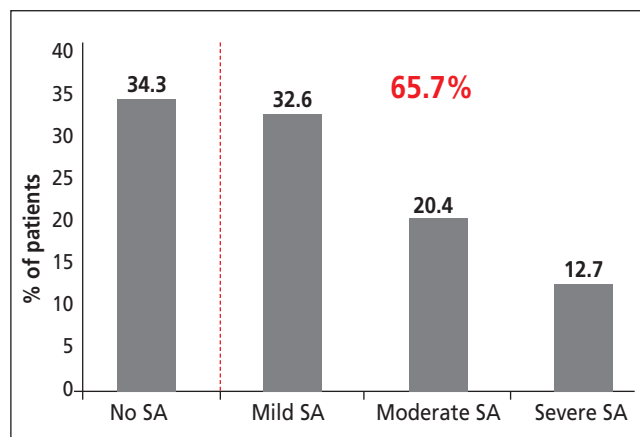


Fig. 3 – Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction patients. Known is the significantly higher OSA prevalence in AMI patients (SAPAMI Study, Ludka O, et al., AJC 2013).

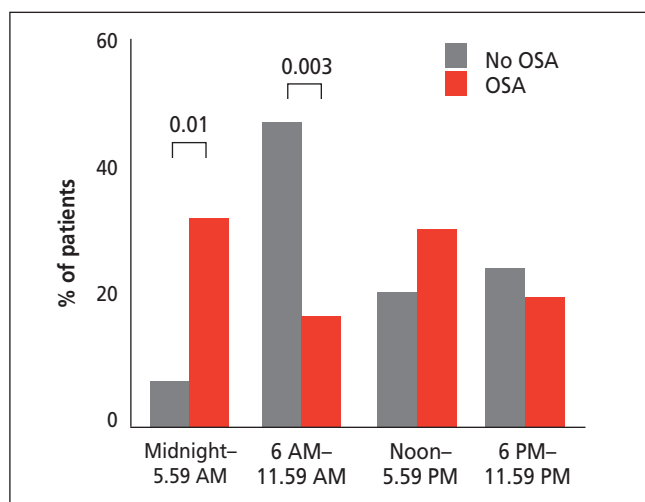


Fig. 4 – Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. The diurnal variation in the onset of MI in OSA patients is completely different from the diurnal variation in non-OSA patients (Sert Kuniyoshi, et al., JACC, 2008).

requires long-term and multidisciplinary management and care. It is clear that the pathophysiological processes in the OSA syndrome and their consequences – sympathetic hyperactivity, decrease in parasympathetic nervous system activity, increase in heart rate with lower variability, decrease in baroreflex sensitivity, increase in blood pressure with night reversal dipping along with humoral and metabolic changes – predispose patients to the development of cardiovascular diseases.⁴ In addition to hypertension, we observe a higher prevalence of atrial fibrillation, heart failure, pulmonary hypertension and CHD. Known is the significantly higher OSA prevalence in AMI patients (Ludka O, et al., AJC 2013 – see Fig. 3).⁵ There is also change in the diurnal course of myocardial infarction (MI) in OSA patients – we observe up to 6 times higher risk of developing MI at night in patients with OSA, 91% of patients with MI at night and early morning (00.00–6.00 h) had obstructive sleep apnea (see Fig. 4).⁶ The current trend is to see OSA as a separate, potentially modifiable risk factor for CHD.⁷

A key pathophysiological element is hyperactivation of the sympathetic nervous system. Sleep with its phases (nonREM, REM) is a key regulator of diurnal rhythms, a period of “calibration” and regeneration of autonomic systems, homeostasis of the organism. OSA syndrome leads to disruption of sleep microarchitecture, fragmentation of sleep. The result of this alteration is short-term and long-term over-activation of the SNS.⁷ Three basic causes of sympathetic hyperstimulation – hypoxic hypercapnia, negative intra-thoracic pressure in the so-called Müller’s maneuver and microarousal paroxysms – can be identified with some simplification.^{8,9}

Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension

OSA syndrome is one of the known causes of secondary hypertension. The pathophysiological background is SNS

hyperactivity along with the extreme increase in plasma catecholamines and other vasoactive substances, activation of the renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA) axis. While in the general population the mean incidence of OSA in males is around 3–7% and 2–5% in women, the prevalence of the syndrome in hypertonics is 30–40% and in patients with resistant hypertension up to 83%.¹⁰ There is higher prevalence in patients with high normal BP (20–30%). The two most well known population studies of hypertension in patients with OSA are the Wisconsin Sleep Cohort Study and the Sleep Heart Health Study, which in line with the previous study confirmed a strong correlation between AHI and hypertension.¹¹ Subsequently, however, in a subanalysis in 2 470 middle-aged patients, at the time of entry into the study with no hypertension diagnosis, no linear relationship was established. The difference in results is explained by different demographic structure – subjects in the first study are younger, while in the second sub-analysis of the second study, they were middle-aged. This is a supportive argument for suspecting that younger OSA patients are more susceptible to the onset and intractability of hypertension. The linear relationship between blood pressure, weight and OSA has been demonstrated to 60 years of patient life. OSA increases the risk of developing hypertension independently of other factors (weight, BMI, sex...).¹²

This case report presents the typical patient with OSA syndrome – it means patient with drug-resistant hypertension (combination of up to 10 antihypertensives), diurnal blood pressure variability, with typical signs (anamnesis of apnea, excessive daytime sleepiness) and obesity (BMI is 30.25). The diurnal course of the blood pressure curve of our patient is specific for most of patients with OSA – we observe a disturbance of circadian rhythm in the absence of physiological nightfall of BP – so-called non-dipping to reverse dipping. The average nighttime BP is higher than the daily average. During the night, there is highly variability (repeated activations of the SNS).

Continuous positive airway pressure therapy (CPAP) is the mainstay of therapy for adults with OSA. It’s the most effective treatment for moderate and severe OSA. This therapy reduces the frequency of respiratory events during sleep and results in a significant reduction in the apnea-hypopnea index (AHI). However, the blood pressure lowering effect is controversial.¹³ Many prospective and randomized trials have each shown discrepancies in the response of blood pressure in patients with OSA treated with CPAP. A meta-analysis of 28 studies showed an average daily systolic pressure drop in CPAP therapy of only 2.58 mmHg and a diastolic pressure of 2.01 mmHg over the control group. The results were slightly better in younger patients, with a more pronounced clinical presentation, more severe OSA and better adherence to therapy.⁹ The effect occurs after at least 3 months of proper use. This analysis has similar results like other studies of Bottini, Marin and Montesi meta-analysis of 32 studies investigating the effect of CPAP treatment for obstructive sleep apnea (OSA) on systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), confirming statistically significant reducing in diurnal and nocturnal SBP and DBP.¹³ On the other hand, a large multicenter study conducted in Spain in 14 cent-

res that compared CPAP therapy with usual care in 725 patients with OSA showed no difference in reducing BP,¹⁴ similarly like other multicenter study.¹⁵ Results of these multicenter studies are very inconsistent. Where can we find the reason? Based on analysis of many studies I have found three main reasons of significant success of CPAP treatment in reducing blood pressure in our patient:

1. Level of adherence with CPAP treatment by patients with OSA.
2. Ability of CPAP therapy to influence pharmacoresistant hypertension (RH).
3. Significance of CPAP therapy as antagonistic mechanism of activated RAAS system in patient with resistant hypertension.¹⁶

ad 1) The question of long-term adherence with CPAP treatment and the mean duration of using ventilator in patients with obstructive sleep apnea has key importance. The lack of adherence with this therapy is the major cause of treatment failure. Because of long-term and serious health problems of our patient and significant improving after beginning CPAP treatment, her adherence was on high level. She affirmed about 6–7 hours using ventilator per night. Blood pressure decrease was significant in this case. It is known, that 25–28 hours using CPAP per week can cause 60% reducing AHI and is associated with a reduction in symptoms of sleepiness and with improved quality of life. But we have no exact facts about beneficially duration of CPAP in reducing blood pressure. It seems, that treatment for a mean of 3–4 hours per night is very insufficient to provide effect on BP reducing.¹⁷ Barbe in his study demonstrated, that effect of CPAP is evident only in patients who use this therapy for more than 5.6 hours per night.¹⁵

The mean duration of CPAP treatment influences not only reduction in blood pressure, but has also significant effect on the prevention of recurrent serious cardiovascular events. Well-known are results of large multicentric SAVE study, that randomized a 2717 adults between 45 až 75 years of age and showed that the risk of serious cardiovascular events was not lower among patients who received treatment with CPAP in addition to usual care than among those who received usual care alone. In the group of patients with CPAP therapy there was no significant effect on the prevention of serious cardiovascular events, despite significantly reduced sleepiness and improved quality-of-life measures. Participants in the SAVE study adhered to the treatment for a mean of only 3.3 hours per night, which is consistent with CPAP use in clinical practice, but elder studies reported better cardiovascular outcomes among patients who were adherent to CPAP therapy more than 4 hours per night.¹⁸

ad 2) Several randomized trials show marked variability of BP response of CPAP therapy in patients with OSA and hypertension. CPAP therapy causes different decrease in ambulatory systolic, diasto-

lic and nocturnal BP, we observe an improvement in the nocturnal blood pressure pattern, when using CPAP can eliminate intermittent hypoxemia and BP elevations during night and to restore circadian rhythm with physiological night-fall of BP. There is a big difference between the impact of OSA treatment with CPAP on patients with resistant hypertension and non-resistant hypertension. Our patient used combination of up to 10 antihypertensives including diuretics with non-optimal effect on blood pressure.

HIPARCO study was designed to evaluate the effect of CPAP on BP in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension. Among patients with mild to severe OSA and resistant hypertension despite optimal anti-hypertensive therapy, CPAP treatment compared with control resulted in a decrease in 24-hour mean and 24-hour diastolic blood pressure and an improvement in the nocturnal blood pressure pattern after 12 weeks of therapy. The average CPAP use was 5 ± 1.9 hours per night.¹⁹ Iftikhar et al. performed a meta-analysis of 5 randomized clinical trials to evaluate the impact of CPAP therapy in OSA patients with RH. They demonstrated a mean decrease of 6.74 mmHg and 5.94 mmHg in ambulatory SBP and DBP and positive correlation between hours of CPAP adherence, AHI score, and duration of RH diagnosis with blood pressure response to CPAP.²⁰ These results suggest that the degree of BP-lowering effect in RH is greater than in hypertensive patients without RH. This is clinically significant because patients with RH are at higher risk of cardiovascular events.²¹

ad 3) In our patient, use of spironolactone had key importance in the management of therapy. A significant aspect of hypertension in the context of OSA is not only hyperactivity SNS, but also obesity with its volume component of hypertension (our patient with obesity of the first degree, BMI 30.25). Via vasoconstriction in the renal bed, the RAAS system is integral to the process.¹⁰ In an interesting study in obese OSA patients, the CPAP-treated group experienced a decrease in systolic BP of 3 mmHg, in the weight reduction group (diet and exercise) without CPAP, a fall in pressure of 6.8 mmHg, and in the combined CPAP and weight loss group, the most significant decrease in systolic pressure by 14.1 mmHg. This confirms the importance of regime measures such as weight reduction in patients with OSA.⁹ Hypervolemia is one of the essential pathophysiological connections between OSA and hypertension.¹⁷ Increased level in serum aldosterone (common in patients with drug-resistant hypertension) is the result of RAAS activation. It leads to greater circulating blood volume, more fluid accumulation in the neck area and thus worse OSA.²¹ During the night, the horizontal position of the patient means the movement of fluid is further increased in the head and neck area. In small, uncontrolled studies, the addition of 25–50 mg spirono-

lactone in OSA-resistant hypertensives, resulted in a significant reduction in AHI (after 8 weeks from 39.8 h to 22/h).⁹ Increased levels of renin, aldosterone and aldosterone-renin ratio are typical for patients with RH, results of our patient were at upper level of standard norms, even a little bit higher – it confirms the integration of system RAAS in the pathophysiology of resistant hypertension of our patient. Sánchez-de-la-Torre et al. in their study demonstrated, that CPAP therapy in patients with OSA can antagonize the RAAS system, the level of decrease of plasma-renin, plasma-aldosterone and possibly ARR (aldosterone-renin ratio) is correlating with the decrease in mean BP and can help to differentiate between responders/nonresponders in terms of BP drop after CPAP treatment.¹⁶ We couldn't confirm this fact according to early use of spironolactone, but significant effect of CPAP therapy and subsequent effective using of spironolactone is clear evidence of the role of activated RAAS system in the pathophysiology of resistant hypertension in our patient. For all of these reasons, diuretics (mostly thiazide) in combination with spironolactone can be recommended in the pharmacotherapy of hypertension in patients with OSA.

Conclusion

OSA is a condition with a high prevalence, increasing incidence and it is preventable and treatable. The long-term consequences of undiagnosed OSA, are significant increase in the risk of progression of cardiovascular and metabolic diseases. In the area of diagnostics and therapy, interdisciplinary cooperation is of key importance. In common clinical practice, it is essential for a cardiologist to think early about OSA. A typical example is an obese patient with a corresponding clinical picture, pharmacoresistent hypertension and reversible night dipping in ABPM.

Early recognized and properly treated OSA syndrome in compliant patients means significant mitigation of cardiovascular risk. Up to 85% of patients with clinically significant and treatable obstructive sleep apnea have never been diagnosed and therefore not treated.

Conflict of interest

The author is not aware of any conflicts of interest associated with this article.

Funding body

None.

Ethical statement

The authors hereby declare that they did not violate any ethical principles when writing this article.

References

- Šonka K, Slonková J. Spánková apnoe dospělého věku, *Cesk Slov Neurol N* 2008;71/146(6):643–656.
- Nieto FJ, Young TP, Link BK, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000;283:1829–1836.
- Hobzová M. Syndrom obstrukční spánkové apnoe. *Interní Med pro Prax* 2010;12:148–151.
- Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, et al. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:388–397.
- Ludka O, Kára T, Drozdová A, et al. Spánková apnoe a kardiovaskulární onemocnění. *Kardiolog Rev* 2013;15:87–93.
- Szymanski FM, Karpinski G, Platek AE, Filipiak KJ. Acute myocardial infarction type 2 secondary to the obstructive sleep apnea. *Cor Vasa* 2013;55:e449–e452.
- Cutler MJ, Hamdan AL, Hamdan MH, et al. Sleep apnea: from the nose to the heart. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:128–141.
- Widimský J, et al. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy. Praha: Triton, 2014, pp. 57–65.
- Václavík J. Obtížně léčitelná hypertenze, Praha: Mladá fronta, 2015, pp. 50–57.
- Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager L. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Integr Blood Press Control* 2016;9:43–47.
- Novák V, Plačková M. Spánek a hypertenze. *Med Praxi* 2012;9:242–246.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men. *Lancet* 2005;365:1046–1053.
- Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012;8:587–596.
- Phillips CL, Grunstein RR, Ali Darendeliler M, et al. Health Outcomes of Continuous Positive Airway Pressure versus Oral Appliance Treatment for Obstructive Sleep Apnea, *All AJRCCM Issues* 2013;187:255–256.
- Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, et al. Long term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Crit Care Med* 2010;181:718–726.
- Sánchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sánchez-de-la-Torre A, et al. Precision Medicine in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: blood pressure response to continuous positive airway pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1023–1032.
- Lévy P, Tamisier R, Minville C, et al. Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future directions. *Eur Respir Rev* 2011;121:134–146.
- McEvoy D, Antic N, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919–931.
- Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Spanish Sleep Network Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2407–2415.
- Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32:2341–2350.
- Ding N, Lin W, Zhang XL. Overnight fluid shifts in subjects with and without obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2014;6:1736–1741.

17.



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

8.–10. 12. 2019
HOTEL THERMAL
KARLOVY VARY

KONFERENCE ČESKÉ ASOCIACE AKUTNÍ KARDIOLOGIE

Registrujte se na www.cksonline.cz



*Těšíme se
na Vás!*

Sekundární prevence ischemické choroby srdeční a onemocnění periferních tepen kombinací antiagregační a antikoagulační léčby.

Odborné stanovisko České kardiologické společnosti, České internistické společnosti a České angiologické společnosti k výsledkům studie COMPASS

(Secondary prevention of coronary heart disease and peripheral artery disease combining antiaggregation and anticoagulation therapy. Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology, the Czech Society of Internal Medicine and the Czech Society of Angiology to the outcomes of COMPASS trial)

Petr Widimský^a, Debora Karetová^b, Richard Česka^c, Miloš Táborský^d,
Hana Rosolová^e, Jean-Claude Lubanda^b, Aleš Linhart^b

^a Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

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

^c Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

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

^e Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 25. 4. 2019

Přijat: 28. 4. 2019

Dostupný online: 30. 5. 2019

1 Doporučené postupy pro sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin před studií COMPASS

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) stojí stále na prvním místě jako nejvýznamnější příčina úmrtí. V období mezi lety 1985–2012 došlo v české populaci k významnému snížení úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) o více než 50 % u mužů a o 43 % u žen. Mortalita z kardiovaskulárních (KV) příčin klesla u mužů i u žen v průměru o 52 %.¹ Na snížení úmrtnosti z KV příčin se podílela jak léčba akutních stavů (především invazivní léčba akutního

infarktu myokardu), tak i preventivní nefarmakologická i farmakologická opatření.

Primární prevence může snížit incidenci ICHS, tj. výskyt nových onemocnění ICHS včetně náhlých koronárních úmrtí, a tím redukovat i prevalenci choroby v populaci.

Úkolem sekundární prevence je zamezit recidivě koronární příhody, zabránit progresi choroby, event. navodit regresi aterosklerózy, a tak snižovat riziko ICHS i ostatních KVO.² Výsledky studií EUROASPIRE I–V, které proběhly v letech 1995–2017 v řadě evropských zemí včetně ČR, však nejsou uspokojivé. Velký potenciál je v modifikaci životosprávy i v nedostatečné léčbě hypertenze a dyslipidemie (DLP), a to včetně nedostatečné adherence pacientů k léčbě.³

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC, FACC, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: petr.widimsky@lf3.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.019

Pacient s ICHS je prioritou sekundární prevence KVO. Odvykání kouření u pacientů kuřáků je jednou z nejdůležitějších úprav životosprávy, neboť po zanechání kouření se nejvíce snižuje celkové KV riziko. Fyzická aktivita nemusí mít tréninkový charakter, ale měla by být aerobní a hlavně pravidelná; šest tisíc kroků denně je jednoduchý a účinný pohyb. Hlavní zásadou diety v rámci sekundární prevence ICHS je záměna nasycených mastných kyselin nenasycenými, dostatek ovoce, zeleniny, luštěnin a ořechů. Nepatří do ní nadměrné solení ani konzumace alkoholu; dle posledního doporučení lze tolerovat jeden alkoholický nápoj za den u žen a maximálně dva alkoholické nápoje za den u muže. (Jeden alkoholický nápoj je přibližně třetina litru piva nebo 1 dcl vína nebo 5 cl destilátu.) Doporučený index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) v rozmezí 20–25 kg/m² je v asociaci s nejnižší úmrtností z KV příčin.

Farmakoterapie v sekundární prevenci zahrnuje několik oblastí: antitrombotickou léčbu (antiagregancia a/ nebo antikoagulancia), hypolipidemickou léčbu, beta-blokátory a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Dlouhodobá antitrombotická léčba spočívá především v podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) v nízkých dávkách (75–100 mg). Další možnosti jsou stručně shrnuty v tabulce 1 a v doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti.⁴

Hypolipidemická léčba zahrnuje maximální dávku statinu (80 mg atorvastatinu nebo 40 mg rosuvastatinu), který se nasazuje od prvního dne akutní koronární příhody. K dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) nižší než 1,8 mmol/l nebo ještě níže je často nutno kombinovat léčbu s ezetimibem. V případě, že ani kombinace statin + ezetimib nevede k dosažení cílové hodnoty LDL-C, je možné indikovat léčbu inhibitory proprotein konvertázy

Tabulka 1 – Antitrombotická léčba v dlouhodobé sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC guidelines)

ESC guidelines	Základní doporučení	Úroveň důkazů
CVD prevention 2016 Non-STE ACS 2016 STEMI 2017 Revascularization 2018	Všechny AKS: inhibitor P2Y ₁₂ + ASA po dobu 12 měsíců, poté monoterapie ASA	I A
CVD prevention 2016	Cévní mozková příhoda jiné než kardioembolické etiologie: monoterapie ASA nebo monoterapie clopidogrelem	I A
Non-STE ACS 2016 STEMI 2017 Revascularization 2018	AKS bez anamnézy iktu, s vysokým ischemickým a nízkým krvácivým rizikem: ASA + clopidogrel + rivaroxaban 2,5 mg 2× denně na dobu jednoho roku	IIb B
STEMI 2017	STEMI s indikací k perorální antikoagulaci: perorální antikoagulans + antiagregační léčba	I C
STEMI 2017	STEMI + stent + indikace k perorální antikoagulaci: trojkombinace (DAPT + OAC) po dobu 1–6 měsíců	IIa C
DAPT 2017 Revascularization 2018	Pacienti s AKS a/nebo PCI + indikací k OAC: trojkombinace (ASA + clopidogrel + OAC) vede až k trojnásobnému nárůstu krvácivých komplikací, a tato kombinace tedy má být používána jen u osob s vysokým ischemickým a nízkým krvácivým rizikem, a to po co nejkratší dobu (optimálně jeden měsíc, max. šest měsíců).	IIa B
DAPT 2017	Ticagrelor ani prasugrel se nemají kombinovat s perorálními antikoagulancii.	III
DAPT 2017 Revascularization 2018	Duální terapie (clopidogrel + OAC) je vhodnou alternativou k trojkombinaci, zejména po uplynutí prvního měsíce od AKS.	IIa A
DAPT 2017	U osob s trvalou indikací k antikoagulaci léčených warfarinem se protidestičková léčba ukončí po jednom roce od AKS či od PCI a dále jsou léčeni jen warfarinem.	IIa B
Peripheral arterial diseases 2017	Symptomatická stenóza karotidy nebo symptomatická ICHDK: monoterapie antiagregačním lékem	I A
Peripheral arterial diseases 2017	Implantace stentu: DAPT (ASA + clopidogrel) po dobu nejméně jednoho měsíce	I B (karotidy) IIa C (ICHDK)
Peripheral arterial diseases 2017	Monoterapie clopidogrelem je lepší než monoterapie ASA.	IIb B
Peripheral arterial diseases 2017	Symptomatická ICHDK či karotická stenóza + indikace k OAC: monoterapie perorálním antikoagulans postačuje (kromě prvního měsíce po případné implantaci stentu).	IIa B
Revascularization 2018	PCI u chronické ICHS: clopidogrel + ASA po dobu 6 měsíců, resp. po dobu 3 (1) měsíců při vysokém krvácivém riziku	I A, popř. IIa A (krvácivé riziko)
Revascularization 2018	Fibrilace síní + revaskularizace myokardu: NOAC + antiagregans je lepší než warfarin + antiagregans	IIa A

AKS – akutní koronární syndrom; ASA – kyselina acetylsalicylová; DAPT – duální protidestičková léčba; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; NOAC – nové perorální antikoagulans; OAC – perorální antikoagulační léčba; PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST.

subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9). Tato léčba je v ČR hrazena, pokud pacient při maximálně tolerované dávce statinu v kombinaci s ezetimibem má LDL-C vyšší než 3 mmol/l.⁵

Důležitými léky v sekundární prevenci ICHS jsou ACEI (v případě intolerance inhibitory receptorů AT₁, pro angiotenzin II) a beta-blokátory. Příznivý účinek beta-blokátorů je dán především snížením rizika náhlé smrti a ischemie/infarktu myokardu. Krevní tlak pacienta s ICHS, tj. s velmi vysokým celkovým KV rizikem, by měl být u většiny nižší než 130/80 mm Hg. U diabetiků, mladších hypertoniků (do 65 let věku) nebo u nemocných s chronickým onemocněním ledvin či pacientů zároveň po cévní mozkové příhodě by se měl zvážit systolický tlak mezi 120–130 mm Hg. V úvahu je třeba vzít toleranci pacienta k nižšímu tlaku a také jeho věk; u starších pacientů (nad 65 let věku) se spokojíme s tlakem < 140/90 mm Hg, u ještě starších (80 let a více) můžeme tolerovat i vyšší krevní tlak. Důležitá je úprava tepové frekvence; ideální tepová frekvence je mezi 60–70/min.

Vzhledem ke známé horší adherenci pacientů k užívání více tablet se doporučuje využívat především fixní kombinace dvou a více léků v jedné tabletě.⁶

Onemocnění periferních tepen: je zřejmé z mnoha dat, že povědomí a péče o nemocné s periferní aterosklerózou jsou horší oproti nemocným s ischemickou chorobou srdce. Tito nemocní navíc jsou často méně disciplinovaní v režimových léčebných opatřeních (ve srovnání s pacienty s ICHS), méně často jsou léčeni hypolipidemiky i antitrombotiky.⁷ Léčebným záměrem je zlepšení osudu nejen ischemií postiženého orgánu (nejčastěji dolní končetiny), ale i prodloužení celkového přežití.

Antitrombotickou léčbu specifikuje podle stadia onemocnění a přidružených onemocnění: *U asymptomatické ischemické choroby dolních končetin (ICHDK)*, kde nejsou indicie o generalizaci procesu, je v současnosti role podávání acetylsalicylové kyseliny (ASA) zpochybněna (v doporučeních Evropské kardiologické společnosti [ESC] 2017, se silou důkazů IIIa). Nicméně u stenóz karotických tepen > 50 % je nadále protidestičkový lék indikován. *Stabilní, symptomatické nemocné* (klaudikující) léčíme buď ASA, nebo clopidogrelem (mírná preference clopidogrelu na základě studie CAPRIE).⁸ Pokud by nemocný nemohl užívat ASA a současně nebyl respondérem na léčbu clopidogrelem, je alternativou ticagrelor (srovnatelný účinek s clopidogrelem doložen studií EUCLID).⁹ Pokud je u nemocného indikována antikoagulační léčba (například pro fibrilaci síní), pak je pro stabilní nemocné s ICHDK postačující a nepodáváme dle současných doporučení protidestičkový lék navíc. *Nemocní po revaskularizaci periferních tepen* dostávají antitrombotickou léčbu doživotně a cíleně: Po endovaskulární intervenci léčíme duální protidestičkovou terapií obvykle jeden měsíc (až šest) měsíců, optimálně s určením délky lékařem, který daný revaskularizační výkon prováděl (tedy se znalostí rozsahu postižení, kvality výtokového traktu, případných procedurálních komplikací apod.), dále pak podáváme monoterapii ASA nebo clopidogrel. Po chirurgické revaskularizaci se rozhoduje lékař buď pro protidestičkovou monoterapii acetylsalicylovou kyselinou nebo clopidogrelem (u většiny bypassů), nebo pro dočasnou duální protidestičkovou léčbu – u protetických bypassů, případně u venózních bypassů ve zvláštních situacích pro léčbu antikoagulační. Optimál-

ní antitrombotická strategie u nemocných ve fázi kritické končetinové ischemie není doporučením stanovena, obvykle léčíme kombinací nízkomolekulárního heparinu a protidestičkového léku (zejména ve fázi hospitalizace, před definitivním revaskularizačním výkonem).

Samozřejmostí u všech nemocných s projevy onemocnění periferních tepen je kromě opatření režimových (pravidelná denní chůze, středomořská dieta, nekouření) také tzv. best medical therapy, jež spočívá vedle zmíněných antitrombotických postupů i v intenzivní hypolipidemické léčbě k dosažení cílové hodnoty LDL-C nižší než 1,8 mmol/l a také v korekci krevního tlaku, preferenčně ACEI (případně sartany). Nemocní s projevy periferní tepenné aterosklerózy jsou považováni stejně jako nemocní s ICHS za vysoce rizikové pro další kardiovaskulární příhody.¹⁰

2 Cílové ukazatele a hlavní výsledky studie COMPASS

Rivaroxaban (perorální přímý selektivní inhibitor koagulačního faktoru Xa) byl prokazatelně účinný u nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS) ve studii ATLAS ACS 2-TIMI 51, v níž v dávce 2,5 mg 2× denně signifikantně snížil celkovou mortalitu během 13 měsíců po AKS ve srovnání s placebem.¹¹ Vzhledem k tomu, že byl podáván jako *třetí* antitrombotikum k duální protidestičkové léčbě, byl tento přínos významně snížen častým výskytem krvácivých komplikací. Studie COMPASS proto byla zaměřena na nemocné s pokročilými formami klinicky manifestní aterosklerózy (91 % nemocných mělo významnou ICHS, 27 % mělo významnou aterosklerózu dolních končetin nebo karotid, 18 % nemocných mělo obě tyto hlavní vstupní diagnózy), u nichž není indikována duální protidestičková léčba, a testovala tedy účinnost a bezpečnost *dvojkombinace* antiagregační (ASA) s antikoagulační (rivaroxaban) léčbou v sekundární prevenci. Podrobnosti o uspořádání studie včetně vstupních a vylučovacích kritérií jsou uvedeny v příslušném původním článku¹² a zde je z prostorových důvodů neuvádíme. Dvojkombinace antiagregační a antikoagulační léčby (ASA + warfarin) byla testována již v minulosti ve studii WARIS II,¹³ která ukázala možný potenciál takové kombinace (snížení výskytu kombinovaného cílového ukazatele ze 20 % na 15 %, tj. o 25 %), ale přínos byl prakticky úplně vymazán významně vyšším rizikem krvácení, takže mortalita byla stejná při monoterapii ASA jako při kombinované léčbě. Navíc ve skupině kombinované léčby více než třetina (!) nemocných přerušila studijní medikaci předčasně.

Studie COMPASS zařadila 27 395 nemocných se stabilními, klinicky manifestními formami aterosklerózy. Dvě třetiny nemocných měly v anamnéze infarkt myokardu, 4 % iktus, 38 % bylo diabetiků, 21 % mělo chronické srdeční selhání, 27 % ischemickou chorobu dolních končetin nebo významnou stenózu karotid. Pacienti byli randomizováni do tří skupin: (A) rivaroxaban 2,5 mg 2× denně + ASA 100 mg 1× denně, (B) rivaroxaban 5 mg 2× denně, (C) ASA 100 mg 1× denně. Primární cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin/iktus/infarkt myokardu) se vyskytl signifikantně méně často ve skupině A oproti skupině C. Stejně tak i celková mortalita byla nižší ve skupině s kombinací rivaroxabanu a ASA. Krvácení bylo častější v obou riva-

roxabanových skupinách, avšak nešlo o fatální krvácení – v těch (stejně jako v intrakraniálních) nebyl rozdíl žádný.¹⁴ To je nejzásadnější rozdíl proti studii WARIS II. Studie COMPASS tedy potvrdila potenciál kombinace antiagregační a antikoagulační léčby v sekundární prevenci za předpokladu, že jako antikoagulans je použit bezpečnější lék než warfarin. Při analýze podskupin byl užitek patrný ve všech podskupinách nemocných. Nesignifikantní byl užitek v podskupinách pacientů starších 75 let, bez ICHS a s hmotností < 60 kg. I v těchto podskupinách byl však trend pozitivní. Klíčové výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

3 Výsledky studie COMPASS v podskupinách nemocných s cévní mozkovou příhodou v anamnéze, s ischemickou chorobou srdeční a s aortokoronárním bypasse

Pacienti s iktem v anamnéze. Takových nemocných studie zařadila 1 032 (4 %) a výsledky se nelišily od celkových výsledků studie – tedy i u této podskupiny byl patrný přínos, zejména pokud jde o riziko ischemického iktu, které bylo kombinací rivaroxabanu s ASA sníženo téměř o polovinu.¹⁴ V průběhu celé studie byl nově diagnostikován iktus u 342 nemocných (roční riziko 0,65 %), z nich 15 % bylo hemoragických a 85 % ischemických. Mezi 1 032 pacienty s anamnézou předchozího iktu bylo roční riziko dalšího iktu sníženo kombinovanou léčbou o dvě třetiny oproti samotné ASA. Samotný rivaroxaban tento účinek neměl.

Pacienti se stabilními chronickými formami ischemické choroby srdeční. Z celkového počtu 27 395 pacientů ve studii COMPASS mělo 24 824 nemocných prokázanou ischemickou chorobu srdeční.¹⁵ Jednalo se o nemocné více než rok po prokázaném infarktu myokardu (těch bylo nejvíce, průměrná doba od infarktu činila sedm let), s koronarograficky prokázaným postižením více koronárních tepen anebo po koronární revaskularizaci (perkutánní koronární intervenci [PCI] či aortokoronárním bypasse [CABG]). Primární cílový ukazatel byl u nich snížen při kombinované léčbě na 4 % proti 6 % ve skupině se samotnou ASA ($p < 0,0001$). Závažné krvácení se vyskytlo při kombinované léčbě ve 3 %, po samotné ASA ve 2 % ($p < 0,0001$). Opět se jednalo o nefatální (nejčastěji gastro-

intestinální) krvácení. Zásadní je signifikantní ($p = 0,0012$) snížení celkové mortality o 23 %, konkrétně ze 4 % (ASA) na 3 % (rivaroxaban + ASA).

Rivaroxaban v prevenci okluze koronárních bypassů. Jediná podskupina, která z kombinované léčby neměla užitek, byli pacienti zařazení velmi časně (4.–14. den) po operaci koronárního bypassu. Tato předem plánovaná substudie zahrnuje 1 448 nemocných a jejím primárním cílovým ukazatelem byla neprůchodnost bypassů („graft failure“) při CT koronarografii za jeden rok po operaci. Uzavřené bypassy byly zjištěny v 9,1 % při kombinované léčbě, v 8 % při léčbě samotnou ASA a v 7,8 % při léčbě samotným rivaroxabanem (rozdíly nebyly signifikantní). Nevyskytlo se fatální krvácení či fatální tamponáda. Kombinovaná léčba měla za následek nižší výskyt sekundárního kombinovaného cílového ukazatele (shodného s primárním cílovým ukazatelem celé studie COMPASS), vzhledem k počtu pacientů však rozdíl nedosáhl statistické významnosti.¹⁶

4 Výsledky COMPASS u podskupiny nemocných s periferní aterosklerózou

Do studie COMPASS bylo zařazeno 7 470 nemocných s diagnózou periferního aterosklerotického tepenného postižení (populace PAD – peripheral arterial disease), šlo o nemocné se stabilními formami ICHDK a stabilizované nemocné s aterosklerotickým postižením karotických tepen. Průměrný věk těchto nemocných byl 67,8 roku, 72 % z nich byli muži, 74 % tvořili kuřáci nebo exkuřáci a 66 % mělo současně ischemickou chorobu srdeční.

Přesnými kritérii těchto pacientů pro zařazení do studie bylo:

- anamnéza předchozí revaskularizace formou aortofemorálního bypassu nebo angioplastikou ilických nebo subinguinálních tepen nebo jiná chirurgická léčba končetinových tepen,
- stav po amputaci končetiny pro pokročilé fáze ICHDK,
- anamnéza intermitentních klaudikací s průkazem buď poklesu hodnoty indexu kotník-paže (ankle-brachial index, ABI) pod 0,9, nebo ultrasonogra-

Tabulka 2 – Hlavní výsledky studie COMPASS (všichni nemocní)

Ukazatel	Rivaroxaban + ASA (A)	Rivaroxaban (B)	ASA (C)	Statistická významnost (A vs. C)
Úmrtí z KV příčin / CMP / IM	4,1 %	4,9 %	5,4 %	< 0,001
Mortalita	3,4 %	4,0 %	4,1 %	0,01
CMP (jakákoli)	0,9 %	1,3 %	1,6 %	< 0,001
IM	1,9 %	2,0 %	2,2 %	NS
Závažné krvácení	3,1 %	2,8 %	1,9 %	< 0,001
Fatální krvácení	0,2 %	0,2 %	0,1 %	NS
Nefatální symptomatické intrakraniální krvácení	0,2 %	0,4 %	0,2 %	NS
Menší krvácení	9,2 %	8,1 %	5,5 %	< 0,001

ASA – kyselina acetylsalicylová; CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; NS – nesignifikantní.

fický či angiografický průkaz stenózy periferní tepny větší než 50 %,

- stav po revaskularizaci karotidy nebo asymptomatická stenóza karotické tepny ≥ 50 % (určená duplexní ultrasonografií nebo angiograficky),
- přítomnost ICHS a snížení ABI ($< 0,9$).

Soubor 7 470 nemocných, klasifikovaných jako „PAD“, tvořilo 55 % se symptomatickou ICHDK (4 129), 26 % bylo po revaskularizaci karotické tepny nebo s přítomností stenózy karotidy > 50 % (1 919) a dalších 20 % splňovalo diagnózu přítomné ICHS a současně byla u nich na základě měření ABI $< 0,9$ diagnostikována asymptomatická ICHDK (1 422). Lze tedy také říci, že počet 7 470 byl součtem nemocných s průkazem samostatného onemocnění periferních tepen (6 048) a nemocných s kombinací ICHS a ICHDK (1 422).

Ve skupině PAD byl zjišťován kromě primárního kardiovaskulárního ukazatele účinnosti MACE (sloučený počet – úmrtí z KV příčin / iktus / infarkt myokardu) také ukazatel cílený pro PAD. Šlo o **ukazatel MALE** (major adverse limb events), definovaný jako vznik akutní tepenné ischemie (acute limb ischemia, ALI) nebo kritické končetinové ischemie (critical limb ischemia, CLI) a velkých amputací (nezahrnutých v ALI nebo CLI), dále specificky ukazatel sloučeného MACE a MALE a dále kompozitní ukazatel MACE, MALE a velkých amputací (nezahrnutých do ALI nebo CLI).

Kombinace rivaroxabanu 2× denně 2,5 mg s ASA v porovnání se samotnou ASA, tedy větev A proti C, snížila kombinovaný ukazatel úmrtí z KV příčin, infarktu myokardu nebo iktu o 28 % a byla superiorní proti samotné ASA (HR 0,72, 95% CI 0,57–0,90, $p = 0,0047$). Rozdíl v celkové mortalitě mezi kombinovanou léčbou (5 %) a samotnou ASA (6 %) nedosáhl statistické významnosti (nejspíše vzhledem k velikosti podskupiny s PAD).

V dané skupině kombinovaná léčba vedla navíc ke 46% snížení relativního rizika MALE, včetně velké amputace. Došlo i k významnému snížení vzniku akutní tepenné ischemie a ke snížení počtu velkých amputací (numericky ze 17 na 5, tedy o 70 %) (viz tabulku 3).

Ve studii COMPASS kombinace malé dávky rivaroxabanu 2× denně 2,5 mg s ASA 100 mg prokázala, že tato léčba významně snižuje i ve skupině nemocných s periferní tepennou aterosklerózou velké kardiovaskulární příhody a příznivě ovlivňuje osud končetiny. Na každých 1 000

léčených kombinací rivaroxabanu a ASA lze zabránit 27 událostem typu MACE nebo MALE (včetně velkých amputací), za cenu jednoho fatálního krvácení a jednoho krvácení do kritického orgánu (během 21měsíčního období léčby).¹⁷

5 Změní výsledky studie COMPASS doporučené postupy pro sekundární prevenci?

Koncept kombinované léčby antiagregační + antikoagulační se jeví velmi atraktivní cestou ke snížení rizika ischemických a tromboembolických příhod (úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tzv. ischemické riziko) včetně rizika úmrtí v důsledku těchto příhod. Oba nejstarší a nejrozšířenější léky tohoto typu (ASA + warfarin) byly opakovaně porovnávány mezi sebou a rovněž byla v řadě studií porovnávána jejich vzájemná kombinace proti monoterapii pouze jedním z těchto dvou léků. Tyto studie neprokázaly celkový prospěch nemocných z kombinované léčby warfarinem + ASA především kvůli přibližně dvojnásobně vyššímu riziku krvácení ve skupině s kombinovanou léčbou, včetně rizika hemoragického iktu.^{18–22} Zajímavé však je, že ve většině těchto studií warfarin snižoval ischemické riziko více než ASA a jejich vzájemná kombinace byla ještě účinnější, do praxe se však nedostala právě kvůli zmíněnému vyššímu riziku krvácení.

Zavedení nových přímých perorálních antikoagulancií (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban), která vykazují nižší rizika krvácení proti warfarinu, oživilo myšlenky na kombinovanou léčbu. První takto koncipované studie však skončily nepřesvědčivými výsledky, znovu pro vyšší riziko krvácivých komplikací.^{11,23,24} Limitací těchto prvních studií však bylo to, že v nich zpravidla byla (kvůli tomu, že šlo o nemocné po akutním koronárním syndromu) užívána trojkombinace antitrombotik (duální protidesticková léčba + antikoagulans). Mnoho autorů (včetně autorů tohoto sdělení) je však přesvědčeno, že užívání trojkombinace antitrombotik po dobu delší než jeden měsíc je velmi rizikové pro krvácení a nevede ke snížení ischemického rizika a že tyto první studie dopadly nepřesvědčivě právě z tohoto důvodu. Nicméně ve studii ATLAS ACS 2-TIMI 51 vedlo přidání malé dávky rivaroxabanu (2× denně 2,5 mg) k duální protidestickové léčbě ke snížení celkové mortality ze 4,5 % na 2,9 %.¹¹ Právě tento fakt

Tabulka 3 – Výsledky studie COMPASS v podskupině nemocných s onemocněním periferních tepen (PAD) – výsledky se specifickými ukazateli účinnosti

Ukazatel	Rivaroxaban + ASA (A)	Rivaroxaban (B)	ASA (C)	A vs. C		B vs. A	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	Hodnota p	HR (95% CI)	Hodnota p
MALE	30 (1)	35 (1)	56 (2)	0,54 (0,35–0,84)	0,0054	0,63 (0,41–0,96)	0,032
Velké amputace	5 (< 1)	8 (< 1)	17 (< 1)	0,30 (0,11–0,80)	0,011	0,46 (0,20–1,08)	0,068
MALE plus velké amputace	32 (1)	40 (2)	60 (2)	0,54 (0,35–0,82)	0,0037	0,67 (0,45–1,00)	0,046
MACE nebo MALE vč. amputace	157 (6)	188 (8)	225 (9)	0,69 (0,56–0,85)	0,0003	0,83 (0,69–1,02)	0,77

ASA – kyselina acetylsalicylová; MACE – závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody; MALE – major adverse limb events.

Tabulka 4 – Srovnání výsledků dvou nedávných studií dlouhodobé antitrombotické léčby v sekundární prevenci ICHS (u studie COMPASS zde proto byla uvedena pouze data pacientů s ICHS – tedy bez nemocných, kteří měli pouze onemocnění periferních tepen)

Ukazatel	PEGASUS (ticagrelor 60 mg 2x denně + ASA versus monoterapie ASA)	COMPASS (rivaroxaban 2,5 mg 2x denně + ASA versus monoterapie ASA)
Celková mortalita	4,7 % vs. 5,2 % (NS)	3,2 % vs. 4,1 % ($p = 0,0012$)
Ischemické příhody (úmrtí z KV příčin / infarkt / iktus)	7,8 % vs. 9,0 % ($p = 0,004$)	4,2 % vs. 5,6 % ($p < 0,0001$)
Infarkt myokardu	4,5 % vs. 5,2 % ($p = 0,03$)	2,0 % vs. 2,4 % ($p = 0,15$)
Iktus	1,5 % vs. 1,9 % ($p = 0,03$)	0,9 % vs. 1,6 % ($p < 0,0001$)
Závažné krvácení	2,3 % vs. 1,1 % ($p < 0,001$)	3,2 % vs. 1,9 % ($p < 0,0001$)

ASA – kyselina acetylsalicylová; KV – kardiovaskulární; NS – nesignifikantní.

přispěl k realizaci studie COMPASS, v níž byla zkoumána dvojkombinace léků (bez inhibitoru P2Y₁₂).

Výsledky studie COMPASS bývají někdy porovnávány s výsledky studie PEGASUS.²⁵ Tabulka 4 shrnuje podstatná fakta z obou studií a naznačuje výhodnost dlouhodobé kombinace antiagregační + nízkodávkované antikoagulační léčby oproti dlouhodobé duální protidestičkové léčbě.

Výše uvedené výsledky studie COMPASS staví před celou medicínu velkou otázku: mají se změnit doporučené postupy pro sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin (event. i cévní mozkové příhody) tak, že k ASA se bude rutinně přidávat nízká dávka rivaroxabanu? Autoři tohoto odborného stanoviska připraveného třemi odbornými společnostmi jsou zajedno v názoru, že současná medicína má k dispozici antitrombotické strategie účinnější pro sekundární prevenci než samotné podávání ASA a že doba, kdy monoterapie ASA byla „zlatým standardem“, již končí. Vzhledem k tomu, že rivaroxaban má nyní k dispozici data ze dvou studií (COMPASS a ATLAS ACS2), které obě prokázaly statisticky významné snížení celkové mortality, zdá se být dvojkombinace ASA s rivaroxabanem tím nejúčinnějším způsobem, jak dále zlepšit osudy těchto nemocných.

Jaký bude vývoj v budoucnu? Vzhledem k tomu, že v současnosti je k dispozici nejméně šest různých perorálních léků s protidestičkovým účinkem a nejméně dalších šest perorálních léků s antikoagulačním účinkem, bude čím dál složitější nalézt tu optimální kombinaci pro konkrétního nemocného. Jistě se bude zvyšovat role individuálního rozhodování – hledání té nejvhodnější strategie pro konkrétního nemocného. Může se zde uplatnit např. jednoduché laboratorní vyšetření (např. při vyšší hodnotě C-reaktivního proteinu [CRP] a/nebo troponinu T indikovat agresivnější antitrombotickou léčbu) nebo složitější genetické vyšetření a stanovení individuální vnímavosti na konkrétní lék v konkrétní dávce.

Zajímavou možností pro dlouhodobou medikaci se může jevit i monoterapie inhibitorem P2Y₁₂. Monoterapie clopidogrelem⁸ by mohla být např. alternativou ke kombinaci ASA + rivaroxaban u nemocných s vyšším rizikem krvácení. Je však málo pravděpodobné, že bude realizována studie přímo srovnávající monoterapii clopidogrelem (nebo ticagrelorem) s dvojkombinací ASA + rivaroxaban. V současné době je tak tato dvojkombinace jediným antitrombotickým postupem v sekundární prevenci, který prokázal snížení celkové úmrtnosti při dlouhodobé léčbě ve srovnání s monoterapií ASA.

Literatura

1. Bruthans J, Cífková R, Lánská V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:829–839.
2. 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 Heart J* 2016;37:2315–2381.
3. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factors and therapeutic managements of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636–648.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
6. Williams B, Mancia I, Spiering W, et al. 2018 ESC/EHS Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
7. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–189.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
9. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2017;376:32–40.
10. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. *Eur Heart J* 2018;39:763–816.
11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al., ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
12. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol* 2017;33:1027–1035.
13. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, Aspirin or Both After Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002. 347: 969–974.

14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.
15. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205–218.
16. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:121–130.
17. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219–229.
18. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. [No authors listed] *Lancet* 1997;350:389–396.
19. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. [No authors listed] *Lancet* 1998;351:233–241.
20. Herlitz J, Holm J, Peterson M, et al., LoWASA study group. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction; the LoWASA Study. *Eur Heart J* 2004;25:232–239.
21. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–974.
22. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519–526.
23. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al., for the APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699–708.
24. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al.; RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781–2789.
25. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.

SEZNAM INZERENTŮ

AMGEN, Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1
www.amgen-edukace.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.pfizer.cz/>

Směrem k lepší definici, kvantifikaci a léčbě fibrózy u srdečního selhání.

Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure.
Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Jana Petřková^{a,b}, Miloš Táborský^a

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

^b Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta univerzity Palackého, Olomouc

Autoři originálního textu ESC v plném znění:¹ Rudolf A. de Boer, Gilles De Keulenaer jménem Committee of Translational Research Heart Failure Association ESC.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 17. 4. 2019

Přijat: 25. 5. 2019

Dostupný online: 29. 5. 2019

Klíčová slova: biomarkery, fibroblast, fibróza, matrix, prognóza, srdeční selhání, zobrazení

Keywords: biomarkers, fibroblast, fibrosis, heart failure, imaging, matrix, prognosis

© 2019 The Authors. European Journal of Heart Failure published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Society of Cardiology.

Úvod

Fibróza představuje stěžejní proces, který pozorujeme při srdeční remodelaci, je považována za klíčový faktor vzniku a progresu srdečního selhání. Podstatné je, že u strukturálního poškození srdce má přítomnost a rozsah fibrózy myokardu prognostické důsledky, je spojována s kontraktilní dysfunkcí a arytmiickým potenciálem. Fibróza je přímým a nepřímým cílem při léčbě srdečního selhání, a to buď zavedenou farmakologickou léčbou (např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisty mineralokortikoidních receptorů) nebo specifickými antifibrotickými léky (např. pirfenidon). Fibrózní proces je rezistentní vůči terapii. Kontrola a léčba fibrózní remodelace (v ideálním případě prevence a potlačení procesu) je obtížná.

Fibróza je široce užívaný termín, její přesná definice je obtížná. V širším slova smyslu je fibróza definována jako excesivní akumulace extracelulární matrix (ECM). Zjednodušeně může být fibróza rozdělena na „reparativní fib-

rózu“ a „reaktivní fibrózu“. Příkladem reparativní fibrózy je vývoj organizované jizvy po infarktu myokardu (IM), která mechanicky stabilizuje nekrotickou poruchu tkáně. Je třeba také zvažovat i časové komponenty vývoje jizvy. Naproti tomu jemná intersticiální reaktivní fibróza u non-ischemických kardiomyopatií je výsledkem patologických procesů, které jsou navozeny jedinečnými strukturálními vlastnostmi, kompozicí ECM a metabolickými vlastnostmi. Například v situaci tlakového přetížení je zpočátku reaktivní fibróza charakterizována jako perivaskulární, ale později progreduje do intersticiální fibrózy. Fibróza je také velmi dynamický proces. Zmnožení fibroblastů a jejich přeměna na myofibroblasty je doprovázena excesivní syntézou ECM a modulatorních glykoproteinů, posttranslační modifikací a dysregulací produkce ECM a poruchou matrixových metaloproteináz (MMP) a jejich endogenních inhibitorů (TIMP). Rozdílné manifestace fibrózy naznačují, že může existovat řada léčebných cílů nebo terapeutických možností a také že léčba bude možná muset být cíleně přizpůsobena konkrétnímu pacientovi a jeho diagnóze

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jana Petřková, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: Jana.Petrkova@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.022

a charakteru reparativního procesu a konečně specifickému typu fibrózy. V současnosti nemáme v univerzálních doporučeních a ve všeobecné klasifikaci srdečního selhání k dispozici rady, které by zohledňovaly různorodost patologických stavů, jež provázejí proces fibrózy. A tak asi není překvapivé, že výsledky různých studií jsou často protichůdné a nelze je aplikovat v různých klinických situacích. V důsledku toho se také fibróza ještě neobjevila jako primární cíl léčby srdečního selhání.

Výbor pro translační výzkum Asociace srdečního selhání (Heart Failure Association, HFA) Evropské kardiologické společnosti (ESC) zorganizoval workshop na téma fibrózy myokardu s cílem diskutovat a doporučit strategie, které by zaplnily mezery ve znalostech v této oblasti. Tento odborný článek shrnuje hlavní poznatky z tohoto setkání. Všechny další informace a odkazy lze najít v původním fulltextovém dokumentu ESC.¹ Účastníci setkání se shodli na tom, že je potřeba zaměřit se na identifikované meze-ry, a to včetně potřeby: 1. Lépe definovat více specifictější procesy, které vedou k tvorbě fibrózy za různých patologických podmínek. 2. Zlepšit metody detekce fibrózy (zobrazovací techniky a biomarkery pro specifické entity fibrózy). 3. Hledat nové léčebné metody přímo zaměřené na specifické procesy způsobující kardiální fibrózu.

Potřebujeme přesněji definovat proces fibrózy myokardu u srdečního selhání

Fibróza myokardu u srdečního selhání není uniformně iniciovaný proces

Fibróza myokardu je endogenní, třebaže suboptimální, reparativní reakce na selhávající srdce. Fibrotickou reakci na srdeční postižení charakterizuje několik klíčových událostí. Rozhodujícím procesem, který se uplatňuje také u hojení nekardiálních postižení, je aktivace a konverze fibroblastů do myofibroblastů. Myofibroblasty produkují a ukládají proteiny ECM, např. kolageny, glykoproteiny a proteoglykany (např. fibronektin, galaktin a periostin), aby poskytly lokální mechanickou podporu selhávajícímu srdci. Tvorba organizovaných fibrotických struktur a fibril vyžaduje víceetapový proces, který zahrnuje jednak degradaci a zpracování existující ECM s odstraněním postižených tkání. Uplatňuje se také produkce, sekrece, cross-linking a zrání (maturation) nové ECM. Kromě kardiálních fibroblastů, jež jsou hlavním zdrojem ECM, směřují k místům poranění a sekreci profibrotických růstových faktorů přispívají k remodelaci také monocyty a makrofágy. Prostřednictvím parakrinních mechanismů přispívají k sekreci profibrotických růstových faktorů do ECM také kardiomyocyty. Kromě fibrálních komponentů ECM jsou důležitými doplňkovými mediátory fibrózy non-strukturální glykoproteiny a proteoglykany. Glykosylace je převažující posttranslační modifikací v ECM a glykoproteomika se jeví jako nový nástroj, který by mohl přinést nové poznatky při studiu fibrózy myokardu.

Klasifikace fibrózy myokardu

Tradičně formy a fáze fibrózy popisujeme v souladu se specifickými fenomény, které vyvolaly fibrotickou reakci. Jako reparativní fibrózu označujeme klasický reparativní proces, ke kterému dochází po infarktu myokardu (IM).

Tvorba jizvy je v tomto případě charakterizována excesivní akumulací ECM, fibróza je obecně považována za nevyhnutelnou, její absence by zhoršila dilataci komory, a dokonce by mohla vést i k vytvoření ruptury komory. Proto je infarktová jizva považována za mandatorní, i když ne perfektní náhradu a strukturální podporu myokardu. Reaktivní fibróza, která je typicky pozorována jako perivaskulární nebo intersticiální fibróza, je stimulována dlouho probíhající maladaptivní signalizací (např. zánětlivými buňkami, parakrinními signály a oxidačním stresem), která je součástí progresivní patologické kardiální remodelace. Paralelně v jednom stejném srdci nacházíme různé typy fibrózy, což dále ztěžuje zacílení na odlišnosti/rozdílnosti fibrotických procesů. S ohledem na různorodost postižení tkáně a různorodost lokalizace postižení je riziko chybování v odběru vzorků velmi vysoké. V rámci stejného vzorku tkáně některé fibrotické manifestace budou reaktivní a některé reparativní, některé budou statické a jiné dynamické. Často není možné rozlišit různé formy, jelikož sdílení určitých prvků a přechod do ostatních je možný. Identifikace specifických a pravděpodobně dominantních typů fibrózy bude proto důležitá pro individualizované antifibrotické přístupy.

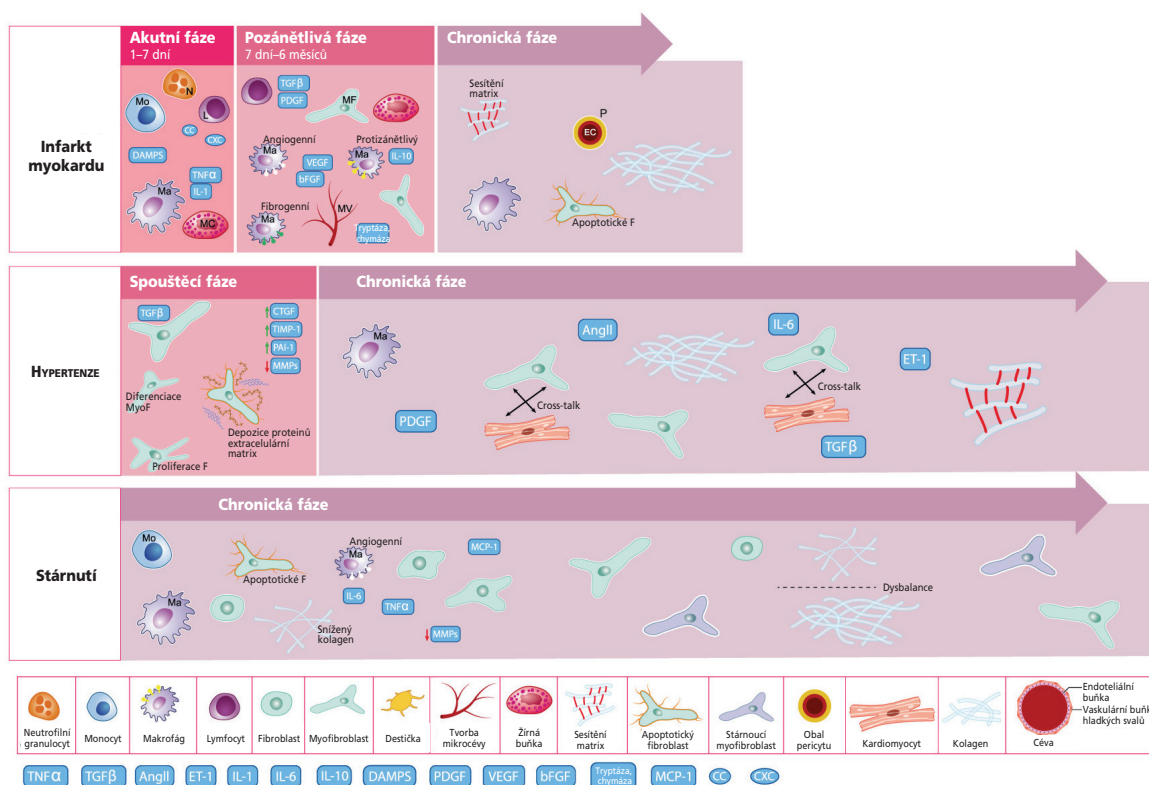
Porozumění fibróze myokardu v různých fenotypech srdečního selhání

Fibróza a fenotyp srdečního selhání

Fibróza je často zkoumána v i experimentálních zvířecích modelech srdečního selhání. Patofyziologie procesu fibrózy je komplexní, je důležité znát informace, které umožní rozlišit, o jaký typ fibrózy se jedná. Mezi různými etiologiemi srdečního selhání jsou velmi odlišné spouštěče, dynamika a charakteristika fibrotických procesů. V textu je diskutována kardiální fibróza v prostředí IM, při tlakovém přetížení a stárnutí (obr. 1), stejně jako u kardiomyopatií a srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí.

Fibróza myokardu po infarktu myokardu

Pro modelování lidského IM bylo vyvinuto několik zvířecích modelů. IM způsobuje výraznou reakci – „hojení poranění tkání“. Počáteční silná zánětlivá reakce začíná hned po IM a vrcholí v závislosti na použitém modelu třetí až sedmý den po IM. Neutrofily, monocyty, makrofágy, ale také samotné fibroblasty uvolňují faktory, které působí na fibroblasty a spouštějí profibrotickou reakci vedoucí k vytvoření infarktové jizvy. Kontrolovaná invaze zánětlivých buněk je předpokladem pro správné hojení a prevenci myokardiální ruptury. Po počáteční zánětlivé fázi následuje fáze proliferace, kde se fibroblasty přeměňují na myofibroblasty, migrují a proliferují, což vede k reparativním procesům. V závislosti na použitém zvířecím modelu narůstá obsah kolagenu ve tkáni čtyři až sedm dnů po IM s nejvýraznějším zvýšením po třech až šesti týdnech. Mechanické vlastnosti tkáně ovlivňuje vedle množství kolagenu např. také typ kolagenních vláken. V konečné fázi se formuje stabilní jizva. Přesná role fibroblastů a buněk, které jsou zdroji fibroblastových buněk v prostředí po infarktu myokardu, není dostatečně vysvětlena, zčásti kvůli obtížím s identifikací tohoto typu buněk *in vitro*. Jako poměrně specifický marker aktivo-



Obr. 1 – Grafické znázornění formace srdeční fibrózy v průběhu času v prostředí IM, při tlakovém přetížení a stárnutí. Rozsah a průběh fibrotického procesu ovlivňují specifické etiologické faktory a reparativní reakce. (Ilustrace: Maartje Kunen, Medical Visuals.)

AngII – angiotenzin II; CTGF – růstový faktor pojivové tkáně; DAMPs – s nebezpečím asociované molekulární vzory; ET-1 – endotelin-1; IL – interleukin; L – lymfocyt; Ma – makrofág; MC – mastocyt (žírná buňka); MCP-1 – monocytní chemoatraktivní protein-1; MF/MyoF – myofibroblast; MMP – matrixová metaloproteináza; MV – kapilára; N – neutrofil; PAI – inhibitor aktivátoru plazminogenu; PDGF – růstový faktor z destiček; TGF – transformující růstový faktor; TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteinázy; TNF – tumor nekrotizující faktor.

vaných, kolagen-syntetizujících fibroblastů byl v poslední době identifikován fibroblastový aktivační protein (FAP). Inaktivní fibroblasty nebo plně diferenciované myofibroblasty a non-fibroblastové buňky jeho expresi nevyjadřují. Jako další marker aktivovaných fibroblastů je zvažován periostin. Izolace kardiálních fibroblastů po infarktu myokardu získaných z *in vivo* stimulovaného prostředí a *ex vivo* nám poskytují náhled k porozumění jejich funkcí.

Fibróza myokardu v modelech s tlakovým přetížením (např. hypertenze)

V experimentálních modelech srdečního selhání indukuje tlakové přetížení nadměrnou tvorbu myokardiální ECM a produkci kolagenu. Chronické tlakové přetížení vede ke vzniku dysproporciálních kolagenových formací v myokardu levé komory. Za centrální protein při formování fibrózy spojené s tlakovým přetížením je považován transformující růstový faktor β (TGF β). Je aktivován několika cirkulujícími hormony, např. angiotenzinem II a endotelinem-1, ale i buněčným přetížením/zatížením („stretch and strain“). Signální dráha TGF β vede k aktivaci Smad2/3 a Rho/ROCK signalizace, dále také k aktivaci kináz a proteinů souvisejících se stresem, jako například p38, ERK1/2, a zvýšenému vyjádření růstového faktoru pojivové tkáně (CTGF). U fibrózy myokardu, která vzniká v reakci na tlakové přetížení, bylo

předčasné stárnutí myofibroblastů identifikováno jako základní antifibrotický mechanismus a také jako potenciální terapeutický cíl.

Stárnutí

Stárnutí je jeden z klíčových hybatelů fibrózy myokardu. Zvířecí modely a studium lidských biopsií demonstrují, že obsah kolagenu se v srdci progresivně zvětšuje s pokročilým věkem, také depozice kolagenu je spojována s dlouhodobou zátěží srdečních stěn a s diastolickou a systolickou komorovou dysfunkcí. S vyšším věkem se nejenom zvyšuje produkce kolagenu, ale také jeho degradace se stává méně efektivní. Spouštěče fibrózy ve stárnoucím srdci jsou rozmanité a v důsledku toho může být fibróza přítomna ve více formách. V reakci na poranění kardiomyocytů a ztrátu buněk můžeme pozorovat reparativní fibrózu (replacement). Zároveň se kvůli trvalému zánětu a na věku závislému nárůstu oxidačního stresu může objevit intersticiální fibróza. Musíme si uvědomit, že na věku závislá fibróza se obvykle rozvíjí spolu s jinými procesy, například v součinnosti s fibrózou, která se vyvíjí v reakci na srdeční poranění.

Fibróza myokardu u geneticky podmíněných kardiomyopatií

Fibróza u geneticky podmíněných kardiomyopatií se může projevit jako jemná intersticiální fibróza nebo jako

reparativní fibróza, obě v důsledku strukturních změn v reakci na genový defekt. Proto je nález fibrózy například pomocí magnetické rezonance (MR) obecně považován za raný projev nemoci, i když je systolická funkce stále v normě. Časná fibróza u kardiomyopatií je velmi závažným nálezem, možnost zlepšení srdeční funkce je obvykle minimální. Je zřejmé, že události, které vyvolávají fibrózu u kardiomyopatií, jsou velmi různorodé a zahrnují celou řadu procesů, jako jsou smrt buněk, metabolické poruchy, neurohormonální aktivace a přímé toxické účinky zmutovaných proteinů.

Fibróza myokardu u srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí

Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí představuje téměř polovinu případů selhání srdce. Přidružená onemocnění jsou klíčovými faktory pro progresi fibrózy, zahrnují stárnutí, obezitu, hypertenzi a diabetes. Rozsah fibrózy myokardu (měřeno T1-MRI) souvisí s mírou diastolické dysfunkce. Profibrotické signály jsou rozmanité a liší se od klasických, systolických signálů srdečního selhání. Fibróza se obvykle projevuje jako perivaskulární a jemná intersticiální fibróza a je spojována se systémovým zánětem. Fibróza může mít mnoho tváří, podobných fibróze způsobené stárnutím, hypertenzí nebo v reakci na zánětlivé a metabolické (např. obezita) spouštěče, také se může překrývat s reparativní fibrózou, v případech proběhlého malého IM nebo myokarditidy. Je zřejmé, že současnou výzvou je zlepšit stanovení fenotypu, a lépe tak pochopit proces fibrózy u této komplexní choroby.

Chronická fibrotická reakce na srdeční selhání

Je jasné, že u srdečního selhání, doprovázejícího chronické choroby, je pozorována trvalá fibrotická reakce, která je zpočátku možná reparativní, ale v určitém okamžiku spíše přispívá k poškození orgánů a k jejich selhání. Zdá se tedy, že v určitých formách a stádiích srdečního selhání nelze „vypnout“ fibrotickou reakci a že určitá míra fibrogenese přetrvává.

V současnosti není známo, jak lze rozlišit endogenní, nezbytnou a přínosnou fibrotickou reakci od excesivní, trvalé a škodlivé fibrotické reakce, která vede k depozici matrix a „zvázovávání“ tkáně. Předpokládáme, že indukující faktory, které způsobují tuto chronickou fibrotickou reakci jsou mnohonásobné, včetně trvalé proliferace fibroblastů a jejich aktivace, inhibice myofibroblastové apoptózy a přítomnosti trvalého systémového a lokálního zánětu nízké intenzity.

I když mechanismy a patofyziologické procesy spojené se vznikem kardiální fibrózy zatím nedovedeme dobře definovat, podařilo se nám rozpoznat v tomto procesu několik hráčů. Jak je popsáno výše, TGF β hraje ústřední roli v proliferaci fibroblastů a v jejich přeměně na myofibroblasty. TGF β je produkován myofibroblasty ve vysokých množstvích, aby vytvořil cyklus aktivace myofibroblastů. To může vést k progresivní fibróze, tato situace nastává například u lidské idiopatické plicní fibrózy. V experimentech léčiva, která cílí na dráhy TGF β a MAPK, naznačují možnost, že myofibroblastový fenotyp lze zvrátit, ale zda lze těchto výsledků dosáhnout i *in vitro*, zůstává nejasné. Chronický systémový zánět nízkého stupně, který můžeme pozorovat u srdečního selhání, také významně po-

tencuje fibrózu. TGF β má pleiotropní účinky na imunitní systém a může mít jak imunosupresivní, tak prozánětlivou funkci a může také polarizovat makrofágy a neutrofile vzhledem k fenotypu M2, tedy k produkci velkého množství prozánětlivých cytokinů.

Experimentální studie naznačují možný přínos ovlivnění zánětlivé a imunomodulační reakce pro omezení remodelace po IM a pro redukci fibrózy.

Preklinické studie přinesly slibná data při použití inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α). Bohužel klinické studie se steroidy a blokátory TNF α překvapivě nepřinesly účinky žádné, nebo dokonce měly negativní účinky. Přenos tohoto experimentálního pozorování do klinické medicíny selhal, což naznačuje, že látky „rozsáhlé“ zasahující imunitní systém pravděpodobně nepředstavují užitečnou strategii pro terapii. Zajímavá v této souvislosti se jeví nedávná studie CANTOS, která prokázala, že cílená inhibice interleukinu-1 α snížila kardiovaskulární a nádorové příhody, byť do malé míry.

Návrh minimálního hodnotícího profilu ke screeningu kardiální fibrózy (HFA)

Termín „fibróza myokardu“ musí být upřesněn a potenciálně individualizován, abychom mohli nabídnout efektivní terapii pro pacienty se srdečním selháním a kardiální fibrózou. Pro experimentální studie navrhneme minimální soubor parametrů, který by měl být dodržen, aby umožnil ohodnotit rozdíly přítomného typu fibrózy. V tabulce 1 jsou shrnuty klíčové funkce, charakteristika onemocnění, analytické metody a biomarkery v různých typech fibrózy. Tyto poznatky jsou podkladem pro identifikaci terapeutických možností u různých podtypů fibrózy včetně fibrózy vyvolané srdečním selháním.

Je potřeba zlepšit metody pro detekci fibrózy pomocí biomarkerů a zobrazovacích technik

Detekce fibrózy myokardu není jednoduchá ve zvířecích modelech a ještě méně v klinickém prostředí, kde odběr vzorků myokardiální tkáně není snadno přístupný. Zlatým standardem pro studie na lidech je zhodnocení kvality (tj. fokální, intersticiální nebo perivaskulární distribuce) a kvantifikace fibrózy v biopsiích myokardiální tkáně s pomocí histologických technik. Endomyokardiální biopsie (EMB) jsou limitovány špatným odběrem vzorků a malými fragmenty tkáně. Jedinečnou možnost nabízí studie u explantovaných srdcí. EMB je invazivní výkon asociovaný s rizikem komplikací a chyby při odběru vzorků. Je proto třeba vyvíjet a široce aplikovat alternativní, neinvazivní a ideálně stejně nebo ještě více spolehlivé metody.

Cirkulující biomarkery fibrózy myokardu

Jsou měřitelné v séru nebo plazmě za použití spolehlivých a schválených metod (např. ELISA). Obecně používané biomarkery fibrózy pomáhají porozumět kolagenové produkci (např. N-terminální propeptid prokolagenu, N-terminální propeptid prokolagenu typu III [PIIINP] nebo non-strukturální (glyko)proteiny, které modulují produkci kolagenu nebo jeho maturaci, např. periostin, mimekan, monocytů chemoatraktivní protein 1, galektin-3. Dále jsou do krevního obě-

Tabulka 1 – Přehled klíčových funkcí, podmínek, analytických metod a biomarkerů v různých typech fibrózy

Typ fibrózy	Funkce	Podmínky onemocnění	Metody detekování v tkáni	Krevní biomarkery
Reparativní fibrózy	Nahrazování nekrotických buněk	Nekróza myocytů (ischemie, infekce, autoimunita, toxicita, genová mutace)	Histochemie, MR srdce, pozdní syčení	CITP, PICP, PINP, PIIINP
Reaktivní fibróza	Produkce nové matrix mezi buňkami	Produkce matrix v reakci na získaný nebo genetický spouštěč	Histochemie, MR srdce, T1 mapování extracelulárního objemu	CITP, PICP, galektin-3, sST2 a periostin
Perivaskulární fibróza	Produkce nové matrix mezi cévami	Perivaskulární fibróza při tlakovém přetížení nebo vaskulárním stresu	Histochemie	Neznámé
Zúčastněné buňky				
(Myo)fibroblasty	Reparativní a reaktivní	Většina onemocnění srdce	Značení periostinu, FAP, SMA	Periostin, mimekan, SPARC
Buňky hladkých svalů	Perivaskulární a reaktivní	Tlakové přetížení, vaskulitida	Značení SMA	
Zánětlivé buňky	Reparativní a reaktivní	Akutní a chronické srdeční onemocnění	Značení makrofágů, monocytů, neutrofilů (CD45)	sST2, CRP, galektin-3
Obsah/mechanismy				
Produkce kolagenu	Stavební proteiny	Zdravé a nemocné srdce	Imunoznačení, rtPCR	CITP, PICP, PINP, PIIINP
Glykoproteiny/proteinoglykany	Intercelulární komunikace	Většina onemocnění srdce	Imunoznačení, rtPCR	Galektin-3, sST2, periostin, mimekan, SPARC
MMP a jejich inhibitory (TIMPs)	Rovnováha mezi produkcí a degradací kolagenu	Zdravé i nemocné srdce	Imunoznačení a testy aktivity, rtPCR	MMP-1 a MMP-9, TIMP-1 a TIMP-2
Růstové faktory: TGF, CTGF, FGF, Wnt dráhy	Stimulant kolagenové produkce, ovlivňuje tvorbu zánětu	Většina onemocnění srdce	Imunoblotty, signalizující cesty	ND

CITP – C-terminální propeptid prokolagenu I; CRP – C-reaktivní protein; MMP – matrixová metaloproteináza; MR – magnetická rezonance; PINP – (amino) propeptid prokolagenu I; PIIINP – N-terminální propeptid prokolagenu III; rtPCR – reverzní transkripce polymerázové řetězové reakce; sST2 – rozpustný ST2; TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteináz.

hu uvolňovány např. metaloproteinázy (MMP) (např. MMP-3, MMP-9, MMP-11 a MMP-12) a jejich inhibitory (např. TIMP-1 a TIMP-3), které se podílejí na rovnováze degradace kolagenů a lze je spolehlivě změřit. Existuje velké množství literárních dat na téma potenciální užitečnosti samotných markerů nebo souborů markerů. Obecně platí, že mnoho těchto markerů je cenných pro předpovídání klinického rizika. Bylo prokázáno několik faktorů, které předpovídají reakci na antifibrotickou léčbu, zatím například u antagonistů mineralokortikoidních receptorů. Použití těchto markerů se však nestalo klinickým standardem kvůli limitované síle a kvůli technickým obtížím při měření, které často vyžaduje pracné a nákladné radioimunoeseje. V nedávné době bylo zkoumáno několik nových fibrotických biomarkerů, včetně galektinu-3, sST2 a periostinu. Tyto markery mohou být obecně změřeny metodou ELISA, která je snadno a rychle proveditelná.

Cirkulující koncentrace biomarkerů fibrózy nemusejí korelovat s nálezy zjištěnými histologicky při prokázané kardiální fibróze, a proto je zapotřebí opatrnosti při interpretaci hodnoty systémových biomarkerů ve vztahu k myokardiálnímu onemocnění.

V ideálním případě bychom potřebovali biomarker, který je specifický pro kardiální fibrózu, nebo přinejmenším adekvátně reaguje na změny ve fibróze myokardu. Avšak vzhledem k tomu, že většina fibrotických procesů je sdílena mezi orgány, takové biomarkery nemusejí existovat, a proto je použití cirkulujících biomarkerů fibrózy k posouzení fibrózy myokardu velmi obtížné až nemožné. Kromě toho biomarkery obecně nerozlišují zcela jasně, o jakou fibrózu se jedná nebo co je jejím spouštěcím faktorem. Proto je použití těchto faktorů pro přesnou diagnostiku zatím problematické. Je pravděpodobné, že potenciál těchto fibrotických biomarkerů je v současné době limitován, především s ohledem na omezenou specifičnost dostupných fibrotických biomarkerů.

Zobrazovací techniky k vizualizaci a kvantifikaci fibrózy

Nejrozšířenější zobrazovací technikou v současné péči o pacienty se srdečním selháním je echokardiografie. Klasická dvourozměrná echokardiografie však poskytuje málo informací o přítomnosti nebo rozsahu fibrózy. Podrobnější informace o tkáních, které souvisejí s fibrózou myokardu při vyšetření biopsií, poskytují modernější techniky (tissue velocity imaging a global longitudinal systolic strain). Kromě echokardiografie máme k dispozici MR srdce, techniku, která nahrazuje EMB jako zlatý standard pro identifikaci a kvantifikaci kardiální fibrózy. Je zřejmé, že srdeční MR nemůže kvůli nákladům plně nahradit echokardiografii jako primární zobrazovací modalitu. MR má nesporné výhody hluboké fenotypizace, s cílem vybrat pacienty se specifickými patofyziologickými charakteristikami nebo jejich monitorování v průběhu terapie. Použitím metody pozdního syčení gadoliniem (delayed gadolinium enhancement) je možné vizualizovat jizvovou tkáň, například po transmuralním infarktu myokardu. Pozdní syčení gadoliniem identifikuje především fokální reparativní fibrózu, nové moderní techniky v srdečním MR by mohly rozšířit možnosti zobrazení. Nejzajímavější se jeví nová MR technika T1 srdečního mapování, která měří longitudinální relaxační čas individuálních protonů, což je znázorněno jako pixelová mapa. T1 mapování umožňuje kvantifikaci extracelulární objemové (ECV) frakce myokardu. ECV není měřítkem výhradně fibrózy, ale spíše odráží difuzní změny včetně fibrózy, ale také intersticiálního edému, degradace a agregace proteinů, akumulace lipidů a depozice železa a amyloidu. Důležité je, že přítomnost nebo rozšíření fibrózy detekované MR souvisí se špatnou klinickou prognózou. K hodnocení přítomnosti a rozsahu fibrózy myokardu mohou být použity také jiné zobrazovací techniky. Výzvou je vývoj postupů k léčbě nebo prevenci dalšího vývoje fibrózy na základě poznatků ze srdeční magnetické rezonance. Slibným přístupem by bylo označení specifických molekul se stanoveným vztahem k fibróze myokardu a jejich zobrazení, například nukleárními technikami, s konečným cílem specifické léčby.

Potřebujeme nové specifické terapie pro cílenou léčbu fibrózy

Cílená léčba fibrózy by mohla být přínosná v léčbě srdečního selhání. Tvorbu fibrózy redukuje inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté mineralokortikoidních receptorů, ale je zřejmé, že zůstává reziduální fibróza a je potřeba se na ni zaměřit. Nejdůležitější je zjistit, v jakém stadiu se nalézá fibrózní proces, co jsou spouštěče a které buňky a proteoglykany zde hrají roli. Dále je diskutováno několik nových možností terapie.

Faktor růstu pojivové tkáně a pirfenidon

Inhibice tvorby fibrózy v tlakově přetíženém srdci je nejlépe dosaženo zmírněním primárních stresorů, tedy zvýšeného krevního tlaku. Jako specifická cílená léčba fibrózy je testován TGF β (např. pirfenidon), blokátory receptorů angiotenzinu nebo blokátory endotelinových receptorů, inhibitory ERK nebo inhibice CTGF. Na rozdíl od fibrózy

po IM se zdá, že inhibice excesivní fibrózy při tlakovém přetížení je obecně bezpečná a dobře tolerována.

Růstový faktor pojivové tkáně je matricelulární bílkovina, která moduluje signalizaci mnoha cytokinů a signálů ECM, včetně těch od TGF β , kostní morfogenetické proteiny, Wnt, vaskulární endoteliální růstový faktor a integriny. Protože moduluje více cest současně a přes několik různých mechanismů, účinky CTGF se kombinují a jsou kontextově závislé (tj. závislé na prostředí a mediátorech), a proto je jeho biologie velmi složitá.

Expresí CTGF je vyvolávána řadou různých patofyziologických inzultů, při zvýšené expresi napomáhá a podporuje diferenciaci buněk směrem k aktivovaným myofibroblastům, které se ukládají a remodelují ECM. CTGF se podílí na několika pozitivních smyčkách zpětné vazby, které mohou propagovat remodelování tkáně a fibrózu, a proto by měl být považován za centrální mediátor fibrózy. Cílem inhibice CTGF je tedy narušit tyto pozitivní zpětné vazby a zastavit progresi fibrózy, a případně ji zvrátit.

Lidská monoklonální protilátka FG-3019, která se váže na CTGF a zasahuje do jeho činnosti, byla přínosná v modelových studiích u hlodavců, neonatálních krys s bronchopulmonální dysplazií a u modelu zúžené aorty. Klinické testování FG-3019 indikuje excelentní bezpečnostní profil, látka byla testována na zhruba 400 pacientech s diabetickým onemocněním ledvin, nádorovým onemocněním pankreatu, idiopatickou plicní fibrózou nebo jaterní fibrózou.

Pirfenidon je syntetická molekula, u které byl při léčbě zaznamenán pokles exprese různých profibrotických faktorů, včetně TGF β 1, TNF α , růstového faktoru z destiček (PDGF) a kolagenu. Výsledky z experimentálních modelů poskytly důkazy pro terapeutický účinek pirfenidonu při tlakovém přetížení a hypertenzi, léčba vedla k redukcí arytmogenního substrátu.

Matrixové metaloproteinázy (MMP)

Primárně v modelech IM byly hodnoceny účinky regulace aktivity MMP na srdeční fibrózu a remodelaci levé komory. Byly použity také inhibitory MMP (MMPi). Výsledky ve zvířecích modelech MMPi byly povzbudivé. Zatím ale nemáme dost znalostí o celém rozsahu funkcí a individuálních rolích MMP.

Inhibitory galektinu-3

Galektin-3 je lektin, který je zvýšeně exprimován myofibroblasty, monocyty a makrofágy, jež jsou přitahovány do míst poškození a fibrózy u pacientů se srdečním selháním. Studie u myši s nedostatkem galektinu-3 naznačily, že galektin-3 se opravdu uplatňuje při vzniku fibrózy myokardu. Inhibice galektinu-3 „velkými karbohydráty“, „antisense“ RNA efektivně snižuje orgánovou fibrózu.

Nekódující RNA

V nedávné době bylo navrženo několik strategií terapie založené na nekódující RNA (microRNA, dlouhé nekódující RNA). Zdá se, že specifické nekódující RNA hrají klíčové role v regulaci fenotypu kardiálních fibroblastů a jejich modulace. Specifické nekódující RNA se zdají být účinné jak ve zvířecích modelech, tak v klinických studiích; v současné době probíhá II. fáze testů u pacientů s fibrózou ledvin s pomocí inhibitoru microRNA-21 (<http://regulusrx>).

Tabulka 2 – Klíčová doporučení

Výzvy	Požadavky
Zdokonalení charakterizace fibrózy	1. Charakterizace typu, genetického pozadí, patologických změn, vliv předchozích terapií.
	2. Charakterizace onemocnění a časového okamžiku, kdy byly provedeny analýzy.
	3. Charakterizace kvantity a kvality fibrózy.
	4. Charakterizace klíčových buněk a souvisejících glykoproteinů.
Zlepšení detekce fibrózy	1. Nutnost lepších zobrazovacích postupů.
	2. Nutnost kardiospecifických biomarkerů se vztahem k fibróze myokardu.
	3. Zlepšení v multiomických technologiích s cílem lépe identifikovat klíčové faktory řídící fibrózu.
Zacílení léčby fibrózy	1. Získat precizní znalost o tom, která část nebo účastník patologického procesu a v jakém čase může být terapeuticky zacílena.
	2. Návrh nových léků, které ovlivňují závažnou fibrózu.

com/programs/pipeline/). Tyto přístupy na bázi nekódující RNA by mohly poskytnout možnost léčby srdeční fibrózy a remodelace, pokud se tyto inhibitory microRNA podaří selektivně dopravit do srdce – miRNA-21 je exprimována ve všech tkáních. Jiné microRNA, jako je například miRNA-29b, zřejmě mají více kardiospecifické účinky.

Budoucí směry a závěry

V odborném stanovisku HFA jsou shrnuty požadavky a doporučení, jak rozšířit znalosti o srdeční fibróze a zlepšit její terapii (tabulka 2). Potřebujeme takové strategie, které umožní rozlišení podtypů fibrózy. Abychom lépe porozuměli dynamice tvorby fibrózy, potřebujeme také preklinické studie na relevantních zvířecích modelech. Pokročilejší modely *in vitro* by mohly umožnit lepší funkční kontrolu, mechanistické porozumění procesu fibrózy a také hodnocení a screening antifibrotických strategií. Dostupná data spojují počáteční fázi fibrózy se silnou zánětlivou reakcí. Později přispívají k progresi fibrózy specifické mediátory a cesty fibrózy (převážně specifické fibroblastické faktory, např. TGFβ, osteopontin a galektiny), které jsou odlišné od mechanismů modulujících zánět. Je zapotřebí vážít roli zánětu v patogenezi fibrózy a výzvou do budoucna je zacílení specifických molekul a cest, které působí na fibrózu (specifické interleukiny) tak, abychom nepotlačili často přínosný účinek zánětlivé reakce. Obrovská rozmanitost zánětlivých, imunologických a molekulárních mechanismů přispívá ke kardiální fibróze: komplexní souhra mezi aktivací adaptivního imunitního systému, přeměnou a proliferací fibroblastů do myofibroblastů, aktivací mastocytů, neutrofilního influxu a produkci, modulaci, maturaci a apozici kolagenů v extracelulárním prostředí. Tyto komplikované vazby by měly být vzaty v potaz při navrhování a testování nových antifibrotických terapií.

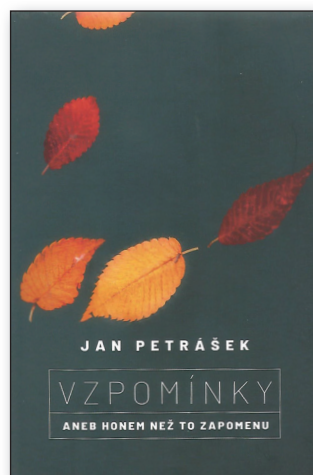
V klinickém rozhodování přinesou informace biomarkery specifické pro onemocnění a zobrazovací modalitty, jež pomohou identifikovat pacienty, kteří by mohli využít specifické terapie. Až donedávna se pokusy inhibovat fibrózu soustředily hlavně na samotné profibrotické faktory. Vzhledem k tomu, že fibróza je řízena a udržována aktivací několika propojených a vzájemně komunikujících profibrotických cest. Mohl by přístup zaměřený pravděpodobně na více cílů zpomalit progresi fibrózy. Použití systémů biologických přístupů a multiomických technologií nám může pomoci v tomto úsilí k porozumění síťové signalizaci. V konečném důsledku by při vývoji terapií adekvátních pro léčbu fibrózy měly být zváženy antifibrotická strategie, která kolektivně cílí na důležité zánětlivé signální molekuly, profibrotické cytokiny a buněčné funkce.

Závěrem, v tomto textu byly shrnuty současné mezeře ve znalostech v oblasti fibrózy myokardu a poskytnuty vzory pro hodnocení fibrózy jak v translačních, tak v klinických studiích.

Literatura*

1. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. Rudolf A. de Boer, Gilles De Keulenaer, Johann Bauersachs, Dirk Brutsaert, John G. Cleland, Javier Díez, Xiao-Jun Du, Paul Ford, Frank R. Heinzel, Kenneth E. Lipson, Theresa McDonagh, Natalia Lopez-Andres, Ida G. Lundén, Alexander R. Lyon, Piero Pollesello, Sanjay K. Prasad, Carlo G. Tocchetti, Manuel Mayr, Joost P.G. Sluijter, Thomas Thum, Carsten Tschöpe, Faiez Zannad, Wolfram-Hubertus Zimmermann, Frank Ruschitzka, Gerasimos Filippatos, Merry L. Lindsey, Christoph Maack, Stephane Heymans. Eur J Heart Fail 2019;21:272–285.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu ESC.¹



Jan Petrášek: Vzpomínky aneb honem než to zapomenu

Praha: Galén, 2019, 340 s.

Vydání první, formát 130 × 200 mm, vázaný výtisk, barevný.

ISBN 9788074923838.

Cena: 350 Kč.

Kniha vzpomínek prof. MUDr. Jana Petráška, DrSc., je obdivuhodnou kronikou v čase i prostoru jeho dětství, dospívání a profesního zrání. Čtenář je od prvních stránek zaujat smyslem autora pro charakteristické detaily, schopností vytvořit pocit autentičnosti a plasticky, přesvědčivě zobrazit všechny podstatné události v jeho životě. To vše v takovém rozsahu, že vzbuzuje dojem přepisu deníkových záznamů, což autor kategoricky popírá. Mezi konstanty textu nepochybně patří láska a vděk rodičům, vlastní rodině a úcta k učitelům, které prostupují většinou z více než 40 kapitol.

Poměrně značná část textu je věnována dětství a dospívání. Krajina autorova dětství je zabydlena postavami, které jsou vykresleny navýsost hodnověrně, ať již jde o prarodiče, rodiče, vlastní rodinu i četné příbuzné, spolužáky, nebo řadu dalších figurek. Čtenáře zaujme především citové zaujetí vůči všem uváděným protagonistům, stejně jako schopnost zohlednit ve zkratce psychosociální determinanty první republiky. Autora této zprávy, který zná prof. Petráška jako mimořádně náročného pedagoga, přísného examinatora a zvláště neúprosného editora a recenzenta, zaskočila stať popisující „čas her a malin nezralých“. Gymnazista Jan, třídní básník píší pod pseudonymem Petr Janíček, se s obdobím prvních milostných vznětů a platonických prvních lásek vyrovnává s neobyčejnou něhou a citem, ale bez sentimentu. Kapitola reflektující gymnaziální studia je dokonalou ilustrací vysoké kvality výuky vycházející z tradic prvorepublikového školství. Studenti měli v naprosté většině ve svých kantorech vzory spontánního vlastenectví, morálky i etiky. Ostatně přesvědčivým důkazem úrovně učitelů těchto ústavů je skutečnost, že řada z nich krátce po roce 1945 mohla zahájit přednášky na vysokých školách.

Pozornost čtenáře zvláště z řad střední a mladé lékařské generace nepochybně překvapí podmínky počátků praxe mladého lékaře Petráška. Vzpomínky této kategorie zaměřené na časné popomocnické období, totiž na léta 1953–1956, jsou výmluvným dokladem stavu veřejného zdravotnictví v Českém Krumlově, ve městě, které v oné době neslo všechny negativní znaky pohraničí. Navzdory tomu anebo snad právě proto odcházel MUDr. Jan Petrášek splnit svůj životní sen, totiž stát se lékařem III. interní kliniky Všeobecné nemocnice s dobrým základem.

Kapitoly věnované působení na III. interní klinice vedené inspirujícím prof. Charvátkem vyplňují podstatnou část knihy. V prvních letech se dr. Petrášek kromě celé-

ho oboru vnitřního lékařství věnoval především sympatoadrenálnímu systému. V tomto úseku endokrinologie dosáhl vynikajících výsledků, což mj. vedlo k tomu, že klinika se stala centrem pro takto nemocné z celé republiky. Je potěšením číst, jak zaujatost problémem, entuziasmus a vytrvalost dokázaly překonat nepřízeň času a podmínek pro vědeckou práci na klinikách v šedesátých, resp. v sedmdesátých letech. Dalším oborem, kterému se prof. Petrášek věnoval, byla kardiologie. Inicioval a posléze od roku 1972 řadu let vedl jednotku intenzivní péče. Spolu s MUDr. J. Šimonovou vydal učebnici „Kritické stavy ve vnitřním lékařství“, která se na dlouhou dobu stala jediným manuálem pro začínající intenzivisty. V roce 1977 zavedl jako jeden z prvních u nás do rutinní praxe echokardiografii a spolu s MUDr. Jaromírem Hradcem sepsali učebnici echokardiografie, první toho druhu. Zásadním způsobem přispěl k tomu, že ve Všeobecné nemocnici byla uplatněna koncepce diferencované intenzivní péče.

Už jsem zmínil, že prof. Petrášek patří mezi obávané recenzenty, všeobecně známá je jeho editorská a lektorská činnost v rámci prestižních nakladatelství zdravotnické literatury. Nelze ovšem opominout, že během 17 let, kdy byl vedoucím redaktorem Časopisu lékařů českých, učinil z tohoto periodika vlajkovou loď České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Je politováníhodné, že toto mimořádné úsilí bylo zmařeno v důsledku finančního deficitu a skončilo v bezbřehém oceánu internetu.

Pozornost zasluhují rovněž popisy nejružnějších klinických událostí, osudy spolupracovníků, podobně jako defilé prominentních pacientů, kteří prošli klinikou.

Kniha prof. Petráška je nabitá fakty, která zaujmou lékaře bez ohledu na specializaci, stejně jako historika medicíny či laika. Je nesporné, že k atraktivitě textu přispívá kultivovaný jazyk, neobvykle krásná čeština. Ze všech těchto důvodů se kniha čte se zaujetím a lehkostí.

Prof. Petrášek zpravidla končí svoje recenze odborných knih otázkou, komu je text určen. Soudím, že jeho vzpomínky především medikům a začínajícím lékařům. Je to totiž mimořádná lekce moudrosti o vytrvalosti, zodpovědnosti, empatii, pokoře a úctě k těm, kteří ukazují cestu.

Doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.,

IV. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
e-mail: pbartunek@post.cz



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



echo dny 2019

20.–21. září 2019 | NH Hotel Olomouc

Hlavním tématem bude opět optimální využití jednotlivých zobrazovacích metod v diagnostice a léčbě nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění; výrazný prostor dostanou tradičně i volná původní sdělení a zajímavé kazuistiky. Těšíme se na Vaši účast.

Termín pro registrace k aktivní účasti je 2. června 2019.

www.kardio-cz.cz