



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 4 • Srpen/Září | August/September 2019

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

Cor et Vasa

Analýza nákladové efektivity NOAC v první linii prevence CMP a SE u pacientů s NVAF

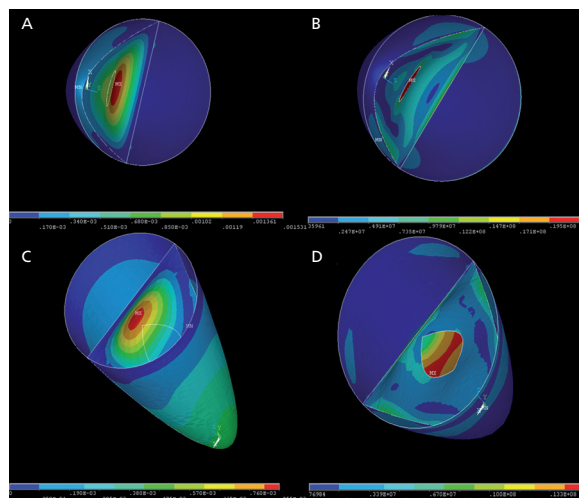
Methods for detection of DOACs and their role in clinical practice

Predikce dlouhodobé účinnosti renální denervace

Infekční endokarditida v kardiocentru bez kardiochirurgie

NT-proBNP as predictive factor for the conversion of paroxysmal AF to sinus rhythm

A numerical analysis on the right and left ventricles with circular and elliptical patches



(A) Stress and (B) strain contours in a healthy ventricle with a circular patch. (C) Stress and (D) strain contours in a healthy ventricle with an elliptical patch. (Tehrani P, Karimi A. A numerical analysis on the right and left ventricles with circular and elliptical patches. *Původní sdělení*, str. 427–430)



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

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Príspevky 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.

Príspevky do časopisů zpracované podle pokynů autorům zasílejte prosím prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-coretvasa.cz/>. Príspevky 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. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

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. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

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 – Cardioangiology, School of Medicine, Masaryk University and St. Anne’s University Hospital, Brno, Czech Republic, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

ASSOCIATE EDITORS

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

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Třinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Moťovská , 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 , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Třinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Gonçalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimir Grigorov , Johannesburg, South Africa	Milan Šamánek , Prague, Czech Republic
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Kurt Huber , Vienna, Austria	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Jean-Luc Vachiery , Brussels, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Peter Kearney , Cork, Ireland	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Antoine Lafont , Paris, France	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Basil Lewis , Haifa, Israel	Dan Wichterle , Prague, Czech Republic
Aleš Linhart , Prague, Czech Republic	Jiří Widimský Jr. , Prague, Czech Republic
Hana Linková , Prague, Czech Republic	Adam Witkowski , Warsaw, Poland
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	Michael Zelízko , Prague, Czech Republic

Obsah | Contents

Svazek | Volume 61

Číslo | Number 4

Původní sdělení | Original research articles

Analýza nákladové efektivity NOAC v první linii prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní M. Tábořský, A. Tomek, R. Čihák, O. Škoda, J. Daněk, M. Kolek	354
Methods for detection of direct oral anticoagulants and their role in clinical practice K. Pukite, K. Apsite, I. Pupkevica, I. Cernevska, O. Boichuk, J. Meisters, D. Straupmane, I. Urtane, A. Lejnieks, O. Kalejs	370
Predikce dlouhodobé účinnosti renální denervace J. Kvasnička, L. Lambert, P. Waldauf, T. Zelinka, O. Petrák, B. Štrauch, R. Holaj, T. Indra, Z. Krátká, J. Klímová, J. Václavík, E. Kociánová, I. Nykl, O. Jiravský, G. Rappová, M. Tábořský, M. Branny, J. Widimský Jr., J. Rosa	378
Infekční endokarditida v kardiocentru bez kardiochirurgie: epidemiologické změny a prediktory mortality P. Coufal, J. Večeřa, J. Matějka, J. Vondrák, M. Kubrycht, P. Vojtíšek	386
NT-proBNP as predictive factor for the conversion of paroxysmal atrial fibrillation of heart to sinus rhythm in non-diabetic and diabetic populations J. Harvanová, R. Beňačka, A. Hudák	397
Individualized home-based exercise program for idiopathic pulmonary arterial hypertension patients: a preliminary study L. Butāne, D. Šmite, M. Šablinskis, A. Skride	403
Vplyv techniky zavedenia ventu počas náhrady aortálnej chlopne na incidenciu pooperačnej fibrilácie predsiení T. Toporcer, A. Kraus, T. Grendel, M. Bajmoczy, A. Kolesár, F. Sabol	411
Impact of contralateral carotid stenosis on brain tissue oxygenation during carotid endarterectomy M. Lukeš, M. Helán, V. Šrámek, J. Pavlíková, R. Staffa, P. Suk	420
A numerical analysis on the right and left ventricles with circular and elliptical patches P. Tehrani, A. Karimi	427

Kazuistiky | Case reports

Hyperacute T waves in inferior leads as a dynamic sign of evolving STEMI

A. Lippolis, D. Esposti, F. Gentile 431

Direct-acting oral anticoagulants: Less is not always more

K. Majeed, A. J. Nelson, P. J. Psaltis, M. I. Worthley 436

Obrazy v kardiologii | Images in cardiology

Single coronary artery with double coronary courses: Tips and tricks

M. Gul, O. Ozeke, A. Ozen, F. M. Ucar, S. Cay, D. Aras 439

Kardio Příloha | Supplement

Zpráva o knize

Oldřich Eliška: Lymfologie

J. Petrášek 443

Jarmila Drábková, Soňa Hájková: Následná intenzivní péče

J. Petrášek 444

Na obálce tohoto čísla:

(A) Stress and (B) strain contours in a healthy ventricle with a circular patch. (C) Stress and (D) strain contours in a healthy ventricle with an elliptical patch.

(Tehrani P, Karimi A. A numerical analysis on the right and left ventricles with circular and elliptical patches. *Původní sdělení, str. 427–430*)

Analýza nákladové efektivity NOAC v první linii prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní

(Cost-effectiveness analysis of first-line NOAC prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation)

Miloš Táborský^a, Aleš Tomek^b, Robert Čihák^c, Ondřej Škoda^d, Josef Daněš^e, Martin Kolek^f

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

^b Neurologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

^c Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^d Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava, Jihlava

^e Kardiologické oddělení, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice, Praha

^f OAKS consulting s.r.o., Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 7. 2019

Přijat: 16. 7. 2019

Dostupný online: 26. 7. 2019

Klíčová slova:

Apixaban

CUA

Dabigatran

Edoxaban

Nevalvulární fibrilace síní

Prevence CMP

Rivaroxaban

Systémová embolizace

Warfarin

SOUHRN

Úvod: Fibrilace síní (FS) je poruchou srdečního rytmu s prevalencí 3,37 % populace, která roste s věkem.¹ Pacienti s FS mají vysoké riziko cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace (SE), které dále roste, pokud pacient prodělá tranzitorní ischemickou ataku (TIA) nebo CMP.

Cíl: Cílem farmakoekonomického hodnocení je porovnání nákladů a přínosů léčby novými perorálními antikoagulanty (novel oral anticoagulants, NOAC) proti warfarinu jako standardu léčby v první linii prevence CMP a SE u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

Metody: Markovův model hodnotí nákladovou efektivitu se zohledněním kvality života (CUA) z pohledu plátce zdravotní péče s výsledkem v podobě přírůstkového poměru nákladové efektivity (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) na QALY (Quality Adjusted Life Years) a ICER na LYG (Life-Years Gained) pro celoživotní horizont. Populace pacientů vychází z dostupné klinické evidence, zejména ze studií ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI.²⁻⁶

Výsledky: NOAC dle dosažených výsledků představují účinnější variantu léčby než warfarin, dosahují vyšší účinnosti a bezpečnosti za podmínky zachované nákladové efektivity. ICER pro apixaban vs. warfarin vychází na 479 014 Kč/QALY se ziskem 0,184 QALY a 0,177 LYG; dabigatran 150 mg vs. warfarin 582 768 Kč se ziskem 0,121 QALY a 0,099 LYG; edoxaban 60 mg vs. warfarin 563 057 Kč se ziskem 0,149 QALY a 0,129 LYG a konečně rivaroxaban vs. warfarin 664 238 Kč se ziskem 0,126 QALY a 0,102 LYG. Provedená metodická a probabilistická analýza senzitivity potvrdily přidanou hodnotu léčby NOAC ve srovnání se stávající terapií. **Závěr:** NOAC, v porovnání se současným standardem léčby, kterým je warfarin, mají větší přínos v podobě dosažení celkového přežití, zvýšení kvality života a zabránění vzniku kardiovaskulárních příhod za splnění předpokladu efektivně vynaložených nákladů s výsledkem ICER hluboko pod hranici ochoty platit 1,2 mil. Kč.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is a cardiac rhythm disorder with a prevalence of 3.37% of the population, which increases with age.¹ AF patients have a high risk of stroke and systemic embolism, which continues to increase when the patient has undergone transient ischemic attack (TIA) or stroke.

Objective: The aim of the pharmacoeconomic evaluation is to compare the cost and benefit of NOAC (novel oral anticoagulants) treatment against warfarin treatment as a first-line prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.058

Keywords:

Apixaban
CUA
Dabigatran
Edoxaban
Non-valvular atrial fibrillation
Rivaroxaban
Stroke prevention
Systemic embolism
Warfarin

Methods: The Markov model evaluates the cost-effectiveness of prevention from the perspective of a health care payer with the result of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per Quality Adjusted Life Year (QALY) and Life-Year Gained (LYG). The patient population is based on available clinical evidence, especially ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI.²⁻⁶

Results: According to the results, NOAC achieve higher efficacy and safety while maintaining cost effectiveness compared to warfarin. ICER for apixaban vs. warfarin is 479,014 CZK / QALY with 0.184 QALY and 0.177 LYG; dabigatran 150 mg vs. warfarin CZK 582,768 with a profit of 0.121 QALY and 0.099 LYG; edoxaban 60 mg vs. warfarin CZK 563,057 with 0.149 QALY and 0.129 LYG and finally rivaroxaban vs. warfarin 664,238 CZK with 0.126 QALY and 0.102 LYG. Methodological and probabilistic sensitivity analysis were performed and confirmed the added value of NOAC treatment compared to existing therapy.

Conclusion: NOAC, compared to the current standard of treatment – warfarin, provides more benefits in terms of overall survival, improved quality of life and prevention of cardiovascular events, while meeting the cost-effective assumption of ICERs far below the willingness to pay 1.2 mils CZK.

Úvod

Cévní mozková příhoda (CMP) je akutní stav charakterizovaný poškozením mozku v důsledku poruchy mozkového krevního oběhu. CMP se nejčastěji dělí podle mechanismu svého vzniku na ischemické (přibližně 80 % všech CMP), hemoragické (přibližně 15 %) a se subarachnoidálním krvácením (přibližně 5 %).⁷ CMP jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích s incidencí v ČR asi 250 příhod na 100 000 obyvatel a rok.^{8,9}

Hlavní příčiny CMP jsou ateroskleróza a kardioembolizační ikty. Hlavní rizikové faktory pro vznik CMP jsou: hypertenze, diabetes mellitus, srdeční onemocnění (stavy po srdečním infarktu, fibrilace síní, onemocnění srdečních chlopní či přítomnost umělých chlopní, výduť srdce (aneurysma), zvýšená hodnota cholesterolu, kouření, vyšší věk, pohlaví).¹⁰

V současné době se v první linii podávají léčivé přípravky ze skupiny antagonistů vitamínu K (VKA), které snižují riziko CMP přibližně o dvě třetiny. Literatura udává, že nová perorální antikoagulantia (novel oral anticoagulants, NOAC) jsou vhodná alternativa, ze které mohou pacienti mít užitek.²⁻⁶

Cílem předkládaného farmakoekonomického hodnocení je určení nákladů a přínosů (QALY) léčiv v 1. linii prevence CMP a systémové embolizace (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní, u nichž je indikována antikoagulační léčba. Náklady a přínosy léčby NOAC, tj. apixabanem, dabigatranem, rivaroxabanem a edoxabanem, jsou porovnány s náklady a přínosy léčby warfarinem.

Výstupem analýzy je hodnota přírůstkového poměru nákladové efektivity (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) v podobě přírůstkových nákladů na získaný rok života v plné kvalitě (QALY) a na získaný rok života (LYG) z perspektivy plátce zdravotní péče. Srovnávána je také účinnost a bezpečnost měřená četností výskytu kardiovaskulárních příhod a úmrtí.

Doporučená léčba

Guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) doporučují v primární prevenci CMP u pacientů s FS léčbu p.o. (perorálními) antikoagulantii, která jsou (na rozdíl od kyseliny acetylsalicylové [ASA]) účinná v prevenci CMP. Antiagregační terapie není u pacientů s FS doporučována.

Užívání VKA je limitováno úzkým terapeutickým intervalem a nutným monitoringem. NOAC představují vhodnou alternativu léčby.¹¹

American Heart Association/American Stroke Association: „Stroke. AHA/ASA Guidelines for the Prevention of Stroke“¹² uvádějí následující doporučení pro sekundární prevenci. **Apixaban – úroveň doporučení A, třída I** – účinnější než kyselina acetylsalicylová (ASA) i warfarin; bezpečnost srovnatelná s ASA a významně vyšší oproti warfarinu, který má úroveň doporučení A, třídy I. **Dabigatran má úroveň doporučení B, třídu I** (účinnost a bezpečnost obdobná jako u warfarinu v obou dávkách; zvýšení rizika infarktu myokardu je nízké) a konečně **rivaroxaban s úrovní doporučení B, třídou IIa** (srovnatelný účinek s warfarinem; léčba spojena s vyšším výskytem gastrointestinálního krvácení).

Nejnovější doporučení American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) pro časnou léčbu pacientů s akutní ischemickou CMP doporučují všechny inhibitory faktoru Xa s úrovní doporučení B, v třídě IIb a konstatují, že přínos podání je vyšší než rizika, nicméně je zapotřebí další evidence.

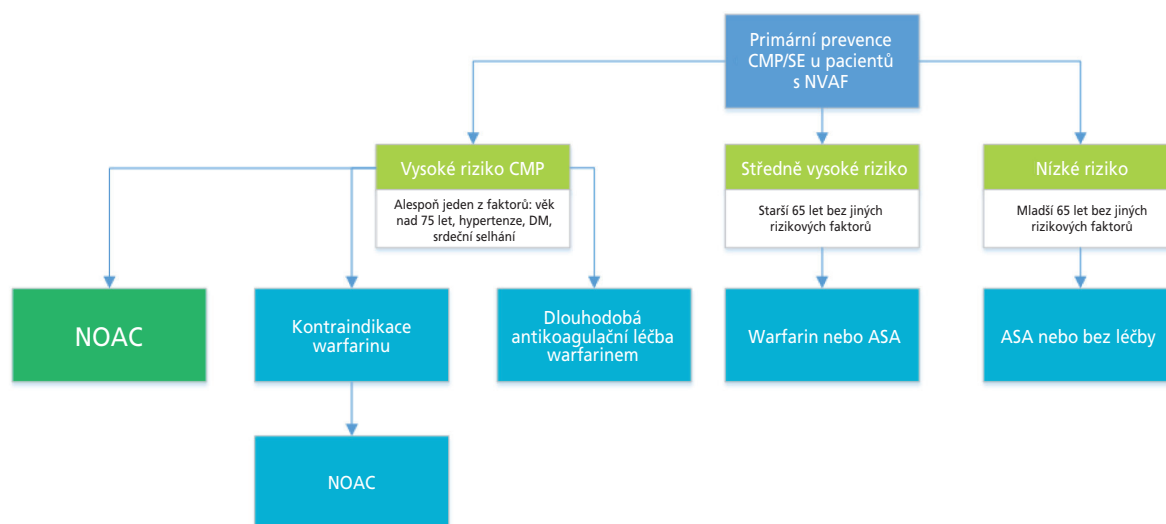
Doporučení České kardiologické společnosti popisuje všechna NOAC jako vhodná pro prevenci CMP a SE u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) bez rozlišení stupně nebo úrovně doporučení. Doporučené postupy dále konstatují, že NOAC ve srovnání s VKA vykazují příznivější poměr účinnosti a bezpečnosti.^{11,13} V sekundární prevenci jsou NOAC preferována před VKA nebo ASA.¹¹

Metodika

Cílová populace pacientů

Na základě analýzy výše popsanych doporučených postupů a klinických podkladů^{2-6,14} byli za cílovou populaci vybráni pacienti s NVAF, u kterých hrozí riziko výskytu CMP, a vyžadují tak antikoagulační prevenci trombotických příhod. Model hodnotí první linii prevence CMP a SE u pacientů, kteří jsou vhodní pro léčbu VKA za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů:

- symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší podle klasifikace New York Heart Association (NYHA),
- věk ≥ 75 let,
- diabetes mellitus,
- hypertenze.



Obr. 1 – Terapeutický model – primární prevence CMP/systémové embolizace u pacientů s NVAF. ASA – kyselina acetylsalicylová; CMP – cévní mozková příhoda; DM – diabetes mellitus; NOAC – nová perorální antikoagulantia; NVAF – nevalvulární fibrilace síní; SE – systémová embolizace.

Na základě dostupné klinické evidence a doporučení je porovnávána léčba warfarinem jako současným standardem s komparátory apixabanem, rivaroxabanem, dabigatranem a edoxabanem.

Z analýzy dostupných podkladů byl vytvořen terapeutický model, který zachycuje stávající léčbu a znázorňuje včlenění NOAC do primární a sekundární prevence vzniku CMP u pacientů s AF.

Primární prevenci CMP/systémové embolizace u pacientů s NVAF znázorňuje obrázek 1, zatímco sekundární prevence CMP/systémové embolizace u pacientů s NVAF obrázek 2.

Farmakoekonomický model

Model porovnává přínosy a náklady NOAC v první linii prevence CMP u pacientů, kteří jsou vhodní pro léčbu VKA (obr. 3). Provedené porovnání je založeno zejména na výstupech z metaanalýzy Lipa a spol.¹⁴

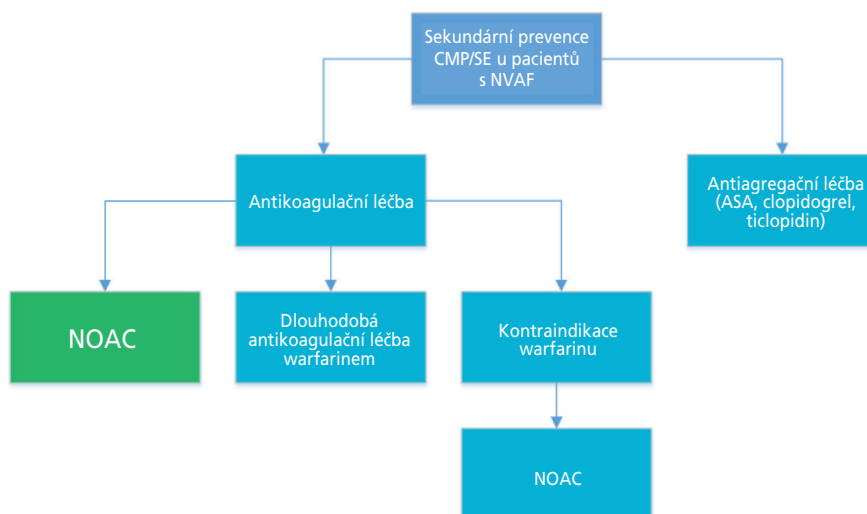
Model pracuje s 11 zdravotními stavy: nevalvulární fibrilací síní, mírnou ischemickou CMP, středně závažnou is-

chemickou CMP, závažnou ischemickou CMP, mírnou hemoragickou CMP, středně závažnou hemoragickou CMP, závažnou hemoragickou CMP, infarktem myokardu, systémovou embolizací, NVAF bez původní antikoagulace, úmrtím.

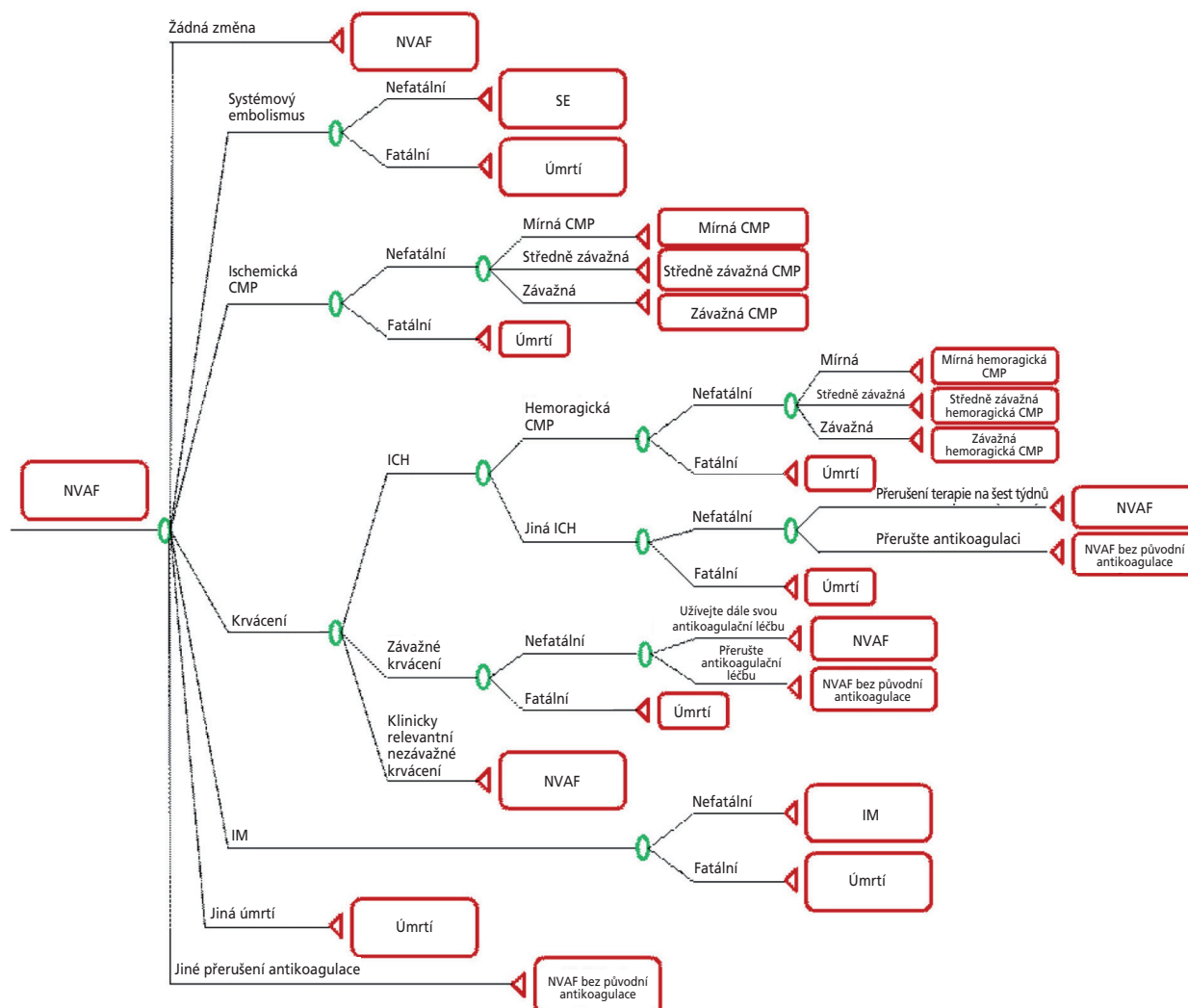
Vstupní hodnoty populace pacientů v modelu jsou stanoveny shodně s populací sledovanou v klinické studii ARISTOTLE. Muži tvoří 64,7 % modelované populace a ženy 35,3 %. Průměrný věk při zahájení léčby je pro obě pohlaví 70 let.⁵

Dalšími vstupy do modelu jsou pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými stavy (výskyt příhod, mortalita), hodnoty utilit pro jednotlivé stavy, náklady na farmakoterapii, příhody a vedení léčby, četnost lékařských vyšetření a četnost výkonů.

NVAF je v modelu výchozím stavem pro všechny pacienty. Jedná se o pacienty trpící NVAF, u kterých dosud nebyla zaznamenána žádná z příhod. Pacienti mohou v tomto stavu zůstat nebo přejít do dalšího stavu. Pravdě-



Obr. 2 – Terapeutický model – sekundární prevence CMP/systémové embolizace u pacientů s NVAF. ASA – kyselina acetylsalicylová; CMP – cévní mozková příhoda; NOAC – nová perorální antikoagulantia; NVAF – nevalvulární fibrilace síní; SE – systémová embolizace.



Obr. 3 – Schéma přechodů – základní stavy (NVAF). CMP – cévní mozková příhoda; ICH – intrakraniální krvácení; IM – infarkt myokardu; NVAF – nevalvulární fibrilace síní; SE – systémová embolizace.

podobnost setrvání ve stavu NVAF je určena jako doplněk pravděpodobnosti přechodu do ostatních stavů.

Vstupy do modelu

Časový horizont

Časový horizont modelu je v základním scénáři celoživotní (40 let po šestitýdenních cyklech, na jehož konci přežívá méně než 0,0001 % pacientů), pacienti jsou v modelu sledováni do jejich úmrtí v důsledku CMP, závažného krvácení nebo na základě obecné mortality. Při tomto nastavení se tak projeví všechny následky léčby v podobě nákladů a událostí.

Určení nákladů

Do nákladů byly zahrnuty přímé náklady na farmakoterapii, na příhody a na vedení léčby. Náklady byly stanoveny dle seznamu cen a úhrad (SCAU) platného k 1. 6. 2018,¹⁵ Seznamu zdravotních výkonů,^{16,17} DRG¹⁸ a publikace Analýza nákladové efektivity přípravku apixaban v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní.¹⁹

■ Náklady na farmakoterapii

V tabulce 1 jsou zobrazeny náklady na farmakoterapii jednotlivých lékových intervencí dle SCAU ze dne 1. 6. 2018.¹⁵

Náklady na jednotlivé léčivé přípravky byly přepočítány pro časový horizont jednoho cyklu modelu, který činí 42 dní.

■ Náklady na příhody

Náklady na jednotlivé příhody byly stanoveny dle Seznamu zdravotnických výkonů,^{16,17} tabulek DRG¹⁸ a Seznamu cen a úhrad platného k 1. 6. 2018.¹⁵ Pro určení výkonů a četností těchto výkonů bylo využito publikace Analýza nákladové efektivity přípravku apixaban v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní.¹⁹ Náklady na většinu příhod jsou rozděleny na náklady akutní (aplikované jednorázově při výskytu příhody) a udržovací (následné) náklady, které jsou aplikovány každý měsíc až do konce života pacienta. Náklady jsou detailně vyčísleny v tabulce 2.

■ Náklady na vedení léčby

V rámci analýzy nákladů na vedení léčby byly uvažovány náklady na pacienty, kteří během léčby antikoagulancii

Tabulka 1 – Přehled nákladů na léčivý přípravek

LL	Síla tablety (mg)	Náklady na 1 tabletu	Průměrná denní dávka (mg)	Průměrné náklady na farmakoterapii (jeden den)	Průměrné náklady na farmakoterapii za jeden cyklus
Apixaban	5	31,49 Kč	10	62,93 Kč	2 645,51 Kč
Dabigatran (150 mg)	150	31,47 Kč	300	62,93 Kč	2 643,06 Kč
Edoxaban (60 mg)	60	61,42 Kč	60	61,42 Kč	2 579,56 Kč
Rivaroxaban	20	62,93 Kč	20	62,93 Kč	2 643,06 Kč
Warfarin	5	1,85 Kč	7,5	2,77 Kč	116,39 Kč

Tabulka 2 – Náklady na příhody

	Náklady	
CMP (kromě hemoragické CMP)		
Mírná		
Akutní náklady	35 618 Kč	příhoda
Udržovací náklady	171 Kč	měsíc
Středně závažná		
Akutní náklady	48 637 Kč	příhoda
Udržovací náklady	908 Kč	měsíc
Závažná		
Akutní náklady	71 665 Kč	příhoda
Udržovací náklady	2 590 Kč	měsíc
Fatální ischemická CMP	48 459 Kč	příhoda
Hemoragická CMP		
Mírná		
Akutní náklady	43 772 Kč	příhoda
Udržovací náklady	171 Kč	měsíc
Středně závažná		
Akutní náklady	69 944 Kč	příhoda
Udržovací náklady	1 384 Kč	měsíc
Závažná		
Akutní náklady	96 012 Kč	příhoda
Udržovací náklady	3 292 Kč	měsíc
Fatální hemoragická CMP	58 657 Kč	příhoda
Systémová embolizace		
Akutní náklady	94 797 Kč	příhoda
Udržovací náklady	263 Kč	měsíc
Jiná ICH (kromě hemoragické CMP)	76 394 Kč	příhoda
Jiná závažná krvácení (kromě ICH)		
GI krvácení	83 139 Kč	příhoda
Non-ICH a non-GI	25 943 Kč	příhoda
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	27 210 Kč	příhoda
IM		
Akutní náklady	66 633 Kč	příhoda
Udržovací náklady	811 Kč	měsíc
Jiná hospitalizace z KV příčin	19 935 Kč	příhoda

CMP – cévní mozková příhoda; GI – gastrointestinální; ICH – intrakraniální krvácení; IM – infarkt myokardu.

trpí dyspepsií, a na kontrolní vyšetření kardiologem jednou za tři měsíce, které je u každé z intervencí vykazováno. Náklady jsou detailně vyčísleny v tabulce 3 a 4. Pro terapii warfarinem byly uvažovány náklady na monitoring léčby dle tabulky 4.

Určení přínosů

Pro potřeby hodnocení nákladové efektivity byly pro modelaci přínosů použity závěry metaanalýzy klinických studií ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI.^{2-6,14}

V modelu byla pro srovnávané terapie sledována účinnost v podobě pravděpodobnosti nastání jednotlivých příhod (CMP, SE, infarkt myokardu [IM]) a bezpečnost vyjádřená jako pravděpodobnost vzniku krvácivých příhod (ICH, klinicky relevantní nezávažná a jiná krvácení).

■ Pravděpodobnost přechodu

Pravděpodobnost přechodu mezi jednotlivými stavy je modelována na základě rizika vzniku dané příhody (ve studii ARISTOTLE uváděno na 100 pacientoroků [PY]), která byla převedena na jeden den (λ) dle vzorce:

$$\lambda = \frac{\text{Hazard (na 100 PY)}}{365,25 \times 100}$$

Při výpočtu pravděpodobnosti vzniku rekurentní CMP byl aplikován stejný postup a v rámci cyklu byla pro komparátory uvažována shodná pravděpodobnost na úrovni 0,003123 (pro ischemickou i hemoragickou CMP), což odpovídá riziku 2,72 na 100 PY (tabulka 5).²⁰

■ Mortalita

Celková úmrtnost byla pro prvních 1,8 roku léčby modelována na základě výsledků klinické studie ARISTOTLE⁵ na úrovni 3,0825 na 100 PY pro pacienty léčené apixabanem a 3,3404 na 100 PY pro warfarin. Pro všechna NOAC byla uvažována stejná úmrtnost.

Po zbytek života se úmrtnost pacientů v modelu řídí Gompertzovou funkcí, která byla odhadnuta na datech pro věk 30–104 let z úmrtnostních tabulek pro ČR.²¹ Odhadnuté hodnoty těchto parametrů shrnuje tabulka 6.

Poměr rizik (hazard ratio, HR) pro základní stav NVAF vychází z publikace Friberg a spol.,²² HR pro CMP (ischemickou a hemoragickou) vycházejí z publikací Brønnum-Hansena a spol., Henrikssona a spol. a Huybrechtse a spol.,²³⁻²⁵ a HR pro MI byla určena na základě Brønnum-Hansena a spol.²³ HR pro SE na úrovni HR fibrilací síní je konzervativní předpoklad. Zvýšené riziko úmrtí v jednotlivých stavech popisuje tabulka 7.

Tabulka 3 – Roční náklady na dyspepsii

Dyspepsie								1 695,60 Kč
Vyšetření								1 485,40 Kč
Kód	Název				Náklady na výkon	Četnost	% pacientů	Náklady za rok
15022	Cílené vyšetření gastroenterologem				355,00 Kč	3	100	1 065,00 Kč
Léčivé přípravky								210,20 Kč
Kód/ATC	Název	Doplněk	ODTD v BAL	UHR/BAL	UHR/ODTD	Četnost	% pacientů	Náklady celkem
17104	Loseprazol 20 mg	POR CPS ETD 28x 20 mg	28	32,25 Kč	1,15 Kč	365	50	210,20 Kč

BAL – balení; ODTD – obvyklá denní terapeutická dávka; UHR – úhrada

Tabulka 4 – Náklady na běžnou péči kardiologa a monitoring terapie

Běžná péče					177,00 Kč
Vyšetření					177,00 Kč
Kód	Název	Náklady na výkon	Četnost	% pacientů	Náklady za rok
17023	Kontrolní vyšetření kardiologem	177,00 Kč	1	100	177,00 Kč
Náklady na monitorování (pouze warfarin)					355,00 Kč
Vyšetření					355,00 Kč
Kód	Název	Náklady na výkon	Četnost	% pacientů	Náklady za rok
17022	Cílené vyšetření kardiologem	355,00 Kč	1	100	355,00 Kč

Tabulka 5 – Přepočítání rizika výskytu příhod

		Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban	Warfarin
Ischemická CMP	Riziko (100 pacientoroků)	0,9805	0,7648	1,0197	1,0099	1,0772
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0011	0,0009	0,0012	0,0012	0,0012
ICH	Riziko (100 pacientoroků)	0,3300	0,3333	0,3663	0,5709	0,8000
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0004	0,0004	0,0004	0,0007	0,0009
Ostatní závažná krvácení	Riziko (100 pacientoroků)	1,7900	2,3986	2,0048	2,5239	2,2700
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0021	0,0028	0,0023	0,0029	0,0026
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	Riziko (100 pacientoroků)	2,0830	2,0830	2,6038	3,1662	2,9950
	Riziko (1 den)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0024	0,0024	0,0030	0,0036	0,0034
Infarkt myokardu	Riziko (100 pacientoroků)	0,5300	0,7685	0,5671	0,5618	0,6100
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0006	0,0009	0,0007	0,0006	0,0007
Hospitalizace z KV příčin	Riziko (100 pacientoroků)	10,4600	10,4600	10,4600	10,4600	10,4600
	Riziko (1 den)	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120
Ostatní přerušení léčby	Riziko (100 pacientoroků)	13,1770	19,8973	14,4947	15,5489	14,4050
	Riziko (1 den)	0,0004	0,0005	0,0004	0,0004	0,0004
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0150	0,0226	0,0165	0,0177	0,0164
Systémová embolizace	Riziko (100 pacientoroků)	0,0900	0,0639	0,0657	0,0756	0,1000
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Pokračování na další straně

Tabulka 5 – Přepočítání rizika výskytu příhod (dokončení)

Úmrtí z jiné příčiny	Riziko (100 pacientoroků)	3,0825	3,0825	3,0825	3,0825	3,3404
	Riziko (1 den)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0035	0,0035	0,0035	0,0035	0,0038

CMP – cévní mozková příhoda; ICH – intrakraniální krvácení; KV – kardiovaskulární.

Tabulka 6 – Obecná mortalita – odhadnuté parametry funkce

Parametry	Gama	Lambda
Muži mladší 75 let	0,097784	-10,2883
Ženy mladší 75 let	0,100548	-11,2084
Muži starší 75 let	0,090070	-9,7980
Ženy starší 75 let	0,119629	-12,5798

Tabulka 7 – HR úmrtí

Příhoda		HR
Ischemická CMP	Mírná	3,18
	Středně závažná	5,84
	Závažná	15,75
Hemoragická CMP	Mírná	3,18
	Středně závažná	5,84
	Závažná	15,75
Fibrilace síní		1,34
Systémová embolizace		1,34
Infarkt myokardu	Muži	2,56
	Ženy	4,16

CMP – cévní mozková příhoda; HR – poměr rizik.

Tabulka 8 – Hodnoty utilit pro FS a CMP

Stav	Hodnota utilit
FS (výchozí stav)	0,7270
Ischemická CMP – mírná	0,6151
Ischemická CMP – středně závažná	0,5646
Ischemická CMP – závažná	0,5142
Hemoragická CMP – mírná	0,6151
Hemoragická CMP – středně závažná	0,5646
Hemoragická CMP – závažná	0,5142
Systémová embolizace	0,6265
Infarkt myokardu	0,6098

CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní.

Tabulka 9 – Pokles utilit spojený s klinickými příhodami

Typ klinické příhody	Pokles užítu	Doba trvání
Jiné ICH	0,1511	Šest týdnů
Jiná závažná krvácení	0,1511	Dva týdny
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	0,0582	Dva dny
Jiná hospitalizace z KV příčin	0,1276	Šest dní

Tabulka 10 – Zvýšené riziko příhod u starších pacientů

	Faktor adjustace na riziko (na dekádu)	Faktor adjustace na riziko (na cyklus)
CMP	1,46	1,00436
ICH	1,97	1,00783
Další závažná krvácení	1,97	1,00783
Relevantní nezávažná krvácení	1,97	1,00783
IM	1,30	1,00302

Finální funkci přežití lze tedy zapsat ve tvaru:

$$f = e^{-\frac{e^{\lambda + \ln(HR)}(e^{rt} - 1)}{r}}$$

kde t představuje věk pacienta v letech.

■ Kvalita života

Hodnoty utilit jsou pacientům přiřazovány na základě jejich setrvání v jednotlivých stavech. Zdrojem pro hodnoty utilit jsou publikace Freemana a spol., Gage a spol. a Sullivan a spol.^{26–28} Utility pro různé zdravotní stavy jsou uvažovány v každém cyklu. Změna utility souvisí s přechodem do jiného stavu.

Pro jednotlivé komplikace/příhody model používá utility pro různé zdravotní stavy podle Sullivan a spol.,²⁸ kde pro hodnocení byla použita škála EQ-5D ve Velké Británii (tabulka 8).

Stejný zdroj byl použit pro akutní snížení utilit, které je uvažováno s klinickými příhodami, aplikované po dobu podle Freemana a spol. (tabulka 9).²⁶ Pokles utilit související s užíváním léčivého přípravku warfarin ve výši 0,013 je podle Gage a spol.²⁷

■ Faktor adjustace na riziko

Model postihuje zvýšené riziko vzniku příhod z důvodu stárnutí pacienta. Konkrétní hodnoty vycházejí z práce Ariesena a spol.²⁹ a jsou uvedeny v tabulce 10.

Diskontace

Vzhledem k nastavenému časovému horizontu byla v základním scénáři použita doporučená diskontní sazba v prostředí ČR ve výši 3 % na náklady i přínosy.

Výsledky

Na základě výše popsaných skutečností bylo provedeno farmakoekonomické hodnocení NOAC, tj. apixabanem, dabigatranem, rivaroxabanem a edoxabanem, v porovnání se standardem léčby – warfarinem. V modelu jsou zjištěny QALY a LYG.

Tabulka 11 – Výsledky CUA – účinnost (QALY)

		Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban	Warfarin
NVAf		5,453	5,348	5,407	5,366	5,250
Ischemická CMP	Mírná	0,200	0,190	0,198	0,203	0,194
	Středně závažná	0,081	0,091	0,082	0,084	0,092
	Závažná	0,007	0,007	0,007	0,007	0,008
Hemoragická CMP	Mírná	0,009	0,006	0,018	0,021	0,014
	Středně závažná	0,008	0,002	0,005	0,005	0,007
	Závažná	0,001	0,000	0,001	0,001	0,002
Systémová embolizace		0,133	0,154	0,134	0,140	0,135
Infarkt myokardu		0,137	0,167	0,143	0,142	0,142
Hospitalizace z KV příčin		-0,002	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002
Celkem QALY		6,027	5,964	5,991	5,968	5,842
Celkem LYG		8,465	8,387	8,418	8,390	8,288

CMP – cévní mozková příhoda; LYG – získaný rok života; NVAf – nevalvulární fibrilace síní; QALY – Quality Adjusted Life Years.

Tabulka 12 – Výsledky CUA – náklady

	Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban	Warfarin
Farmakologické	106 290 Kč	84 796 Kč	98 446 Kč	96 540 Kč	4 374 Kč
Běžná péče	5 990 Kč	5 934 Kč	5 956 Kč	5 936 Kč	5 864 Kč
Monitorování léčby	0 Kč	0 Kč	0 Kč	0 Kč	9 614 Kč
Příhody	69 022 Kč	72 547 Kč	72 317 Kč	73 916 Kč	73 155 Kč
Management léčby	131 Kč	625 Kč	124 Kč	119 Kč	133 Kč
Celkem	181 433 Kč	163 902 Kč	176 844 Kč	176 511 Kč	93 139 Kč

Tabulka 13 – Výsledky CUA (alternativa vs. warfarin)

	Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban
Rozdíl nákladů	88 294 Kč	70 763 Kč	83 705 Kč	83 372 Kč
Rozdíl QALY	0,184	0,121	0,149	0,126
Rozdíl LYG	0,177	0,099	0,129	0,102
ICER (náklady/QALY)	479 014 Kč	582 768 Kč	563 057 Kč	664 238 Kč
ICER (náklady/LYG)	498 911 Kč	717 109 Kč	646 753 Kč	815 950 Kč

LYG – získaný rok života; QALY – Quality Adjusted Life Years.

Výsledná účinnost jednotlivých léčebných alternativ byla nejvyšší dosažená pro apixaban (6,027), dále pro edoxaban 60 mg (5,991). Naopak nejnižší zisk QALY dosáhl warfarin (5,842). V případě využití parametru LYG byl opět neúčinnější apixaban (8,465), následovaný edoxabanem 60 mg (8,418). Účinnostní parametry na jednoho pacienta shrnuje tabulka 11.

Celkové náklady na léčbu jednoho pacienta jsou nejvyšší pro apixaban (181 433 Kč), což je o 88 294 Kč více než u warfarinu, který je nejlevnější alternativou (93 139 Kč). Tento rozdíl je způsoben především cenou, delší dobou na léčbě a delším přežitím pacientů. Srovnání nákladových položek zachycuje tabulka 12.

ICER, vyjádřený jako přírůstkový poměr nákladové efektivity na rok v plné kvalitě života, byl vypočítán postupně

pro jednotlivé alternativy jako alternativa vůči warfarinu jako referenci.

ICER dosahuje pro jednotlivé alternativy rozmezí od 479 914 Kč pro apixaban vs. warfarin do 664 238 Kč pro rivaroxaban vs. warfarin. Obdobných hodnot dosahuje i ICER vyjádřený jako náklady na jeden zachráněný rok života, který je v rozmezí od 498 911 Kč (apixaban vs. warfarin) do 815 950 Kč pro rivaroxaban vs. warfarin.

Hlavní výsledky analýzy nákladové efektivity jsou stručně shrnuty v tabulce 13. Léčba NOAC je ve všech alternativách vysoce nákladově efektivní, hluboce pod ochotou platit, která je v ČR nastavena na úroveň 1 200 000 Kč,³⁰ přičemž terapie apixabanem se jeví jako nákladově nejefektivnější.

V parametru snížení počtu příhod nejlépe dopadl apixaban s celkovým počtem 645 sledovaných příhod, který

Tabulka 14 – Počet příhod (na 1 000 pacientů v každém rameni)

		Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban	Warfarin
Ischemická CMP	Mírná	110	107	109	111	108
	Středně závažná	72	79	72	74	78
	Závažná	15	15	14	14	16
	Fatální	52	61	59	58	51
Celkem ischemická CMP		248	261	254	257	253
Hemoragická CMP	Mírná	9	2	8	9	6
	Středně závažná	4	2	3	4	5
	Závažná	1	1	1	1	4
	Fatální	3	2	5	5	16
Celkem hemoragická CMP		17	7	18	20	31
Systémová embolizace		45	51	45	47	46
Infarkt myokardu		71	82	72	72	73
Celkem		645	669	661	674	685

CMP – cévní mozková příhoda.

Tabulka 15 – Výsledky metodické analýzy senzitivity (ICER/QALY)

Alternativa vs. warfarin	Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban
Základní scénář	479 014 Kč	582 768 Kč	563 057 Kč	664 238 Kč
CHA ₂ DS ₂ -VASc	479 720 Kč	585 338 Kč	563 914 Kč	665 798 Kč
Nulové riziko přerušení	499 769 Kč	543 827 Kč	584 212 Kč	686 510 Kč
Časový horizont pěti let	902 485 Kč	925 242 Kč	982 889 Kč	1 060 640 Kč

měl i nejméně fatálních příhod (55). Naopak nejvyšší počet příhod měl warfarin (685, z toho 67 fatálních). Rozdíly v počtu vzniklých příhod jsou shrnuty v tabulce 14.

Analýza senzitivity

Vedle výsledků základního scénáře byla robustnost modelu při variaci vstupů ověřena metodickou a probabilistickou analýzou senzitivity.

Metodická analýza senzitivity

Analýza byla provedena pro změnu metodiky měření rizika vzniku CMP, časový horizont 5 let a určení přerušení léčby.

Významnějších odchylek hodnoty ICER od základního scénáře bylo dosaženo při sníženém časovém horizontu a nulovém riziku přerušení léčby. Dopad jiné metodiky měření vzniku CMP má marginální vliv. Krátký časový horizont není vzhledem k době přežití na NOAC příliš pravděpodobný, nicméně i při tomto parametru je ICER ve všech případech pod hranicí ochoty platit 1,2 mil. Kč (tabulka 15).³⁰

Probabilistická analýza senzitivity

Probabilistická analýza senzitivity (PSA) byla provedena pro 2 000 iterací. Výsledky jsou uvedeny v následujícím bodovém grafu, kde na vodorovné ose jsou vyneseny inkrementální QALY, na svislé jsou inkrementální náklady (obr. 1). Dále je zeleně vyznačena aktuální hranice ochoty platit v ČR 1 200 000 Kč/QALY. Rozdělení generovaných parametrů je v tabulce 16.

Na základě těchto iterací byl zkonstruován graf pravděpodobnosti nákladové efektivity, kde je znázorněna

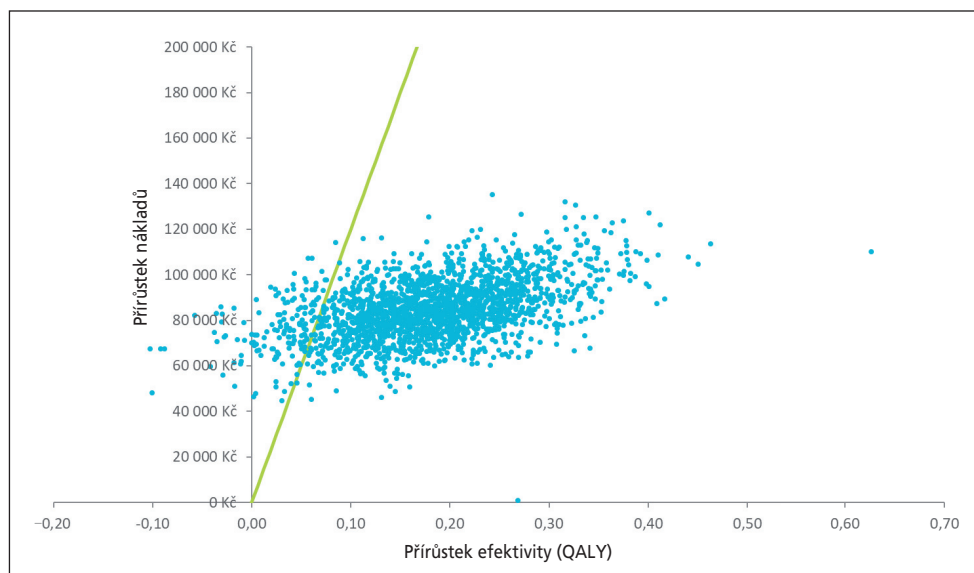
pravděpodobnost efektivnosti jednotlivých NOAC v závislosti na výši hranice ochoty platit.

Při hranici ochoty platit na úrovni 1,2 mil. Kč/QALY vychází léčebné alternativy v porovnání s warfarinem jako nákladově efektivní v případě apixabanu v 92,15 % iterací, v případě dabigatranu 150 mg v 58,6 %, při porovnání s edoxabanem 60 mg v 59,0 % a rivaroxaban je nákladově efektivní v 56,15 % iterací (obr. 2–11).

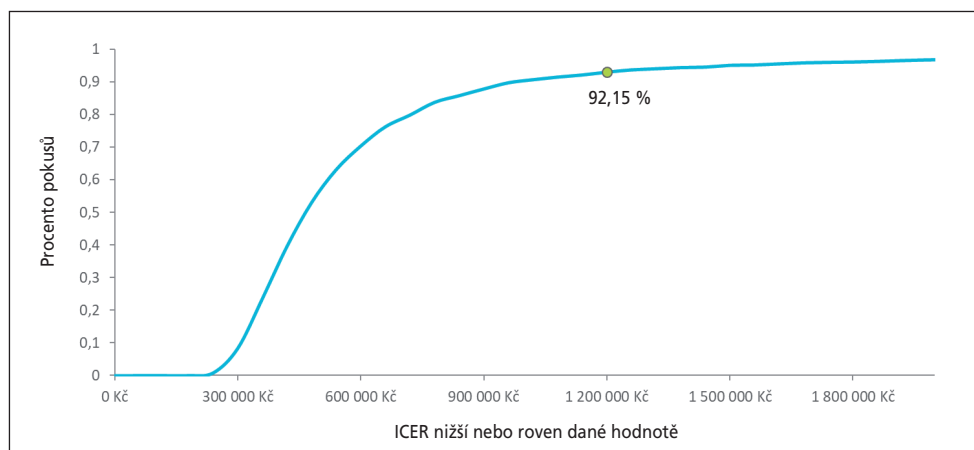
Diskuse

Při provedení farmakoekonomické analýzy bylo identifikováno několik limitujících faktorů. Jedním z nich je, že v publikaci Lipa a spol.¹⁴ byly prezentovány výsledky porovnávající vždy NOAC vs. warfarin. Porovnání je tak relevantní pro NOAC vs. warfarin a srovnání NOAC mezi sebou je pouze informativního charakteru, a to kvůli nesrovnatelnosti studií s jednotlivými molekulami. Navíc hodnocení vychází z publikované network metaanalýzy Lipa a spol., jedná se tak o nepřímé porovnání.

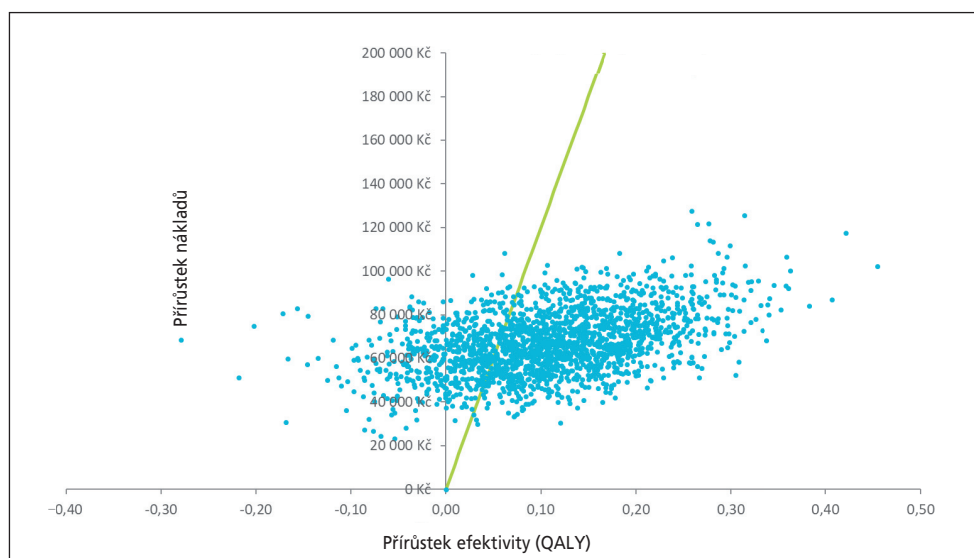
Dále bylo uvažováno, že výše obecné mortality pro první 1,8 roku v modelu je shodná pro všechny léčby NOAC a vychází z klinické studie ARISTOTLE²⁰ zkoumající apixaban. Důvodem bylo, že z ostatních studií nebyla k dispozici dostatečně detailní data. Pro zpřesnění výsledků by bylo vhodnější provést analýzu detailních dat ze studií, zejm. ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI²⁻⁶ a stanovit specifickou mortalitu pro každou z léčebných intervencí.



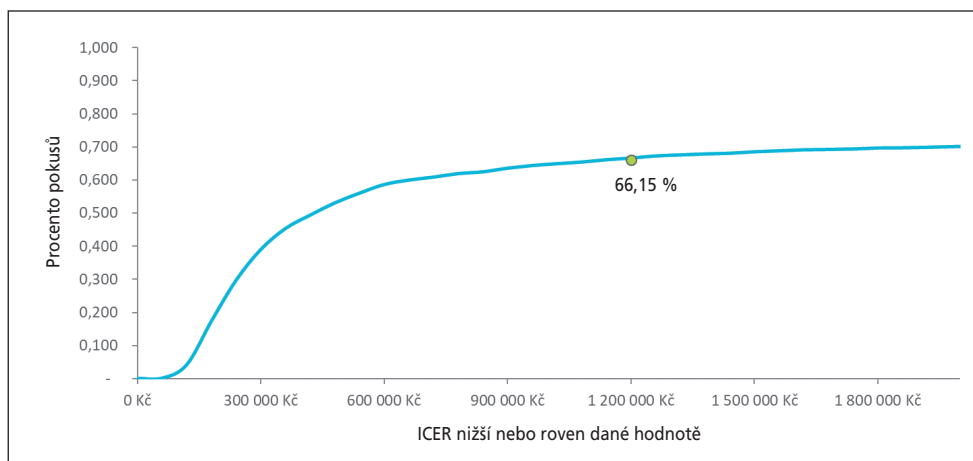
Obr. 4 – Bodový graf PSA apixaban vs. warfarin



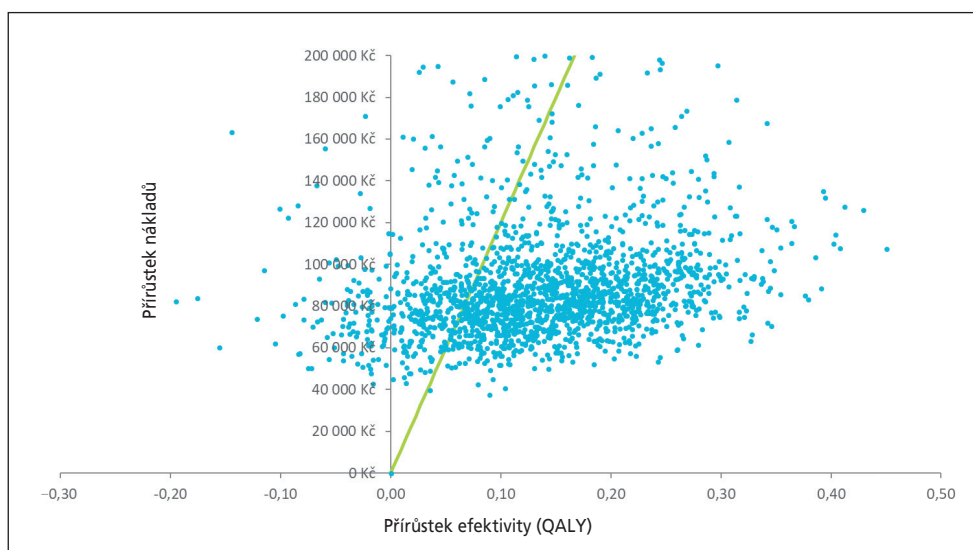
Obr. 5 – Křivka přijatelnosti nákladové efektivity apixaban vs. warfarin



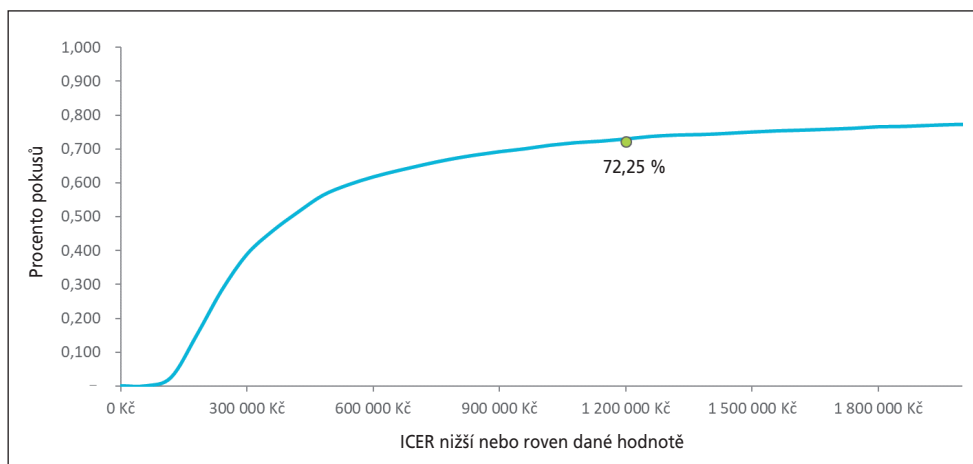
Obr. 6 – Bodový graf PSA dabigatran 150 mg vs. warfarin



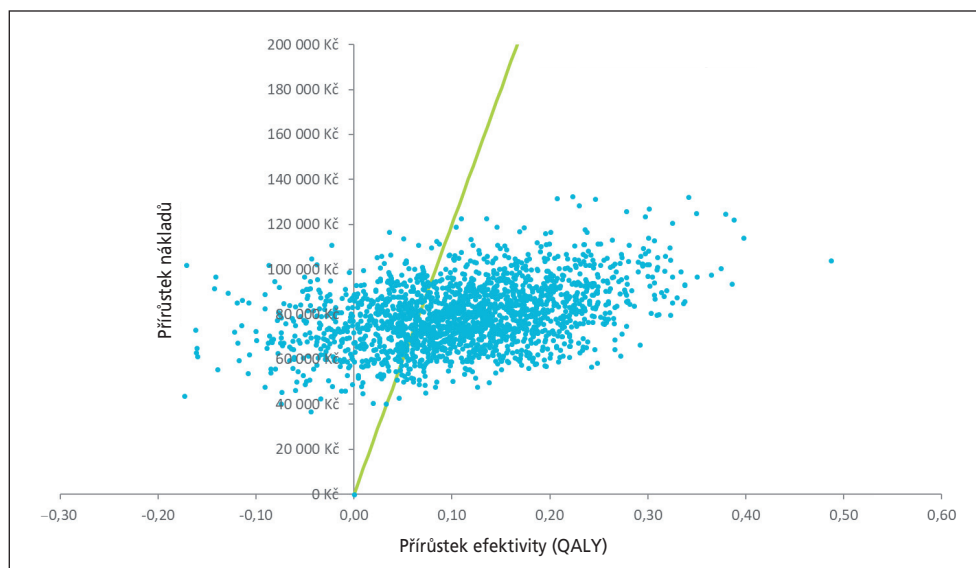
Obr. 7 – Křivka přijatelnosti nákladové efektivity dabigatran 150 mg vs. warfarin



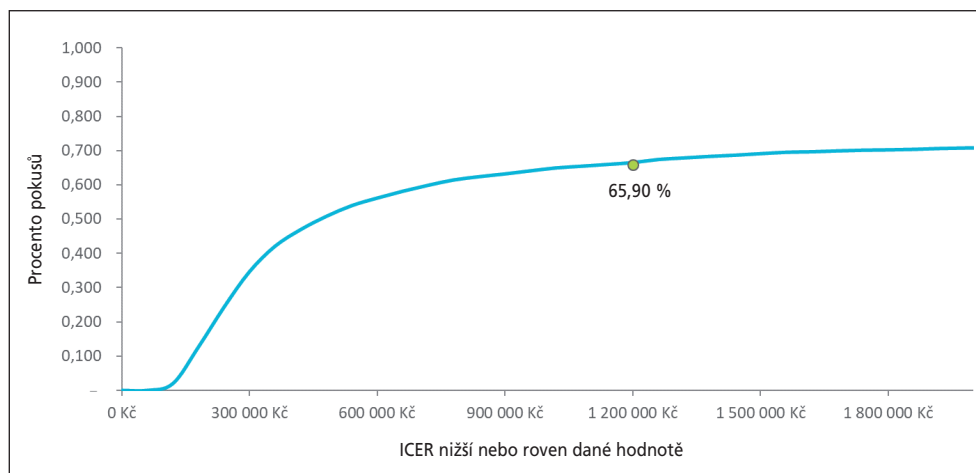
Obr. 8 – Bodový graf PSA edoxaban 60 mg vs. warfarin



Obr. 9 – Křivka přijatelnosti nákladové efektivity edoxaban 60 mg vs. warfarin



Obr. 10 – Bodový graf PSA rivaroxaban vs. warfarin



Obr. 11 – Křivka přijatelnosti nákladové efektivity rivaroxaban vs. warfarin

Výsledky rovněž popisují pouze stav v klinických studiích, nezohledňují široké použití v klinické praxi. Benefit NOAC tedy bude v budoucnu vhodné potvrdit i v neregulovaných podmínkách, až bude k dispozici dostatečná základna dat o léčbě pacientů z klinické praxe. Struktura pracoviště dle dosaženého cílového TTR je uvedena v tabulce 17.

Současné výsledky léčby CMP v ČR jsou sumarizovány na webu Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP³³ a v dalších odborných prezentacích.^{34,35}

Na výsledek má vliv i použitá kvalita života pro jednotlivé uvažované stavy v modelu, která pochází z různých zdrojů, protože neexistuje ucelená publikace, která by zahrnovala všechny potřebné hodnoty utilit. Výše utilit je však použita ve shodné výši pro všechny uvažované intervence a není tak žádná z nich zvýhodněna.

Výsledky klinických studií porovnávající NOAC a warfarin jsou v hodnocených parametrech statisticky signifikantní pouze pro apixaban a dabigatran 150 mg.¹⁴ V uvedené

farmakoekonomické analýze při porovnání jednotlivých léčebných alternativ se všechna NOAC jeví jako nákladově efektivní, nicméně pro výsledky edoxabanu a rivaroxabanu nebylo oproti warfarinu dosaženo statistické signifikance v porovnávaných parametrech.¹⁴ Probabilistická analýza senzitivity však ukázala, že i v případě změny parametrů zůstávají všechna NOAC nákladově efektivní léčbou vůči warfarinu. Pro další vyhodnocení by bylo vhodné použít již zmiňovaná data z reálné klinické praxe a Registru fibrilace síní České kardiologické společnosti ve spolupráci s ÚZIS.

Závěr

Farmakoekonomické hodnocení bylo provedeno s cílem určit náklady a přínosy terapie NOAC v porovnání se standardem léčby warfarinem v 1. linii prevence CMP a SE

Tabulka 16 – PSA – rozdělení generovaných parametrů

Parametr		Rozdělení	Průměr	SE	α	β	Zdroj variace
Apixaban – riziko CMP podle CHADS ₂ , vhodný pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0	Gama	0,52	0,09	31,38	0,02	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	Gama	0,95	0,13	56,85	0,02	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	Gama	1,53	0,18	74,27	0,02	
Warfarin – riziko CMP podle CHADS ₂ , vhodný pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0	Gama	0,46	0,09	26,48	0,02	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	Gama	0,93	0,12	56,73	0,02	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	Gama	1,94	0,20	91,71	0,02	
Poměr rizik CMP podle cTTR – apixaban	cTTR < 58 %	Lognormal	0,92	0,24			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	0,69	0,18			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	0,56	0,30			
Poměr rizik CMP podle cTTR – warfarin	cTTR < 58 %	Lognormal	1,54	0,21			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	0,84	0,18			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	0,72	0,29			
Faktor adjustace na riziko CMP		Gama	1,46	0,37	16,00	0,09	Předpokládaná 25% SE průměru
Podíl mírných CMP, pro VKA vhodný	Apixaban	Dirichlet	0,53	57,00	60,83		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,45	49,00	49,44		
Podíl středně závažných CMP, pro VKA vhodný	Apixaban	Dirichlet	0,21	23,00	25,41		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,30	32,00	25,71		
Podíl závažných CMP, pro VKA vhodný	Apixaban	Dirichlet	0,08	9,00	10,83		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,10	11,00	14,00		
Letalita CMP vhodné pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,18	19,00	16,95		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,15	16,00	13,00		
Roční incidence CMP vhodné pro VKA		Gama	2,72	0,59	20,94	0,13	
Riziko ICH u apixabanu, vhodné pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0	Gama	0,33	0,08	16,00	0,02	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	Gama	0,33	0,08	16,00	0,02	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	Gama	0,33	0,08	16,00	0,02	
Riziko ICH u warfarinu, vhodné pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0	Gama	0,80	0,20	16,00	0,05	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	Gama	0,80	0,20	16,00	0,05	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	Gama	0,80	0,20	16,00	0,05	
Poměr rizik ICH podle cTTR – apixaban	cTTR < 58 %	Lognormal	0,58	0,49			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	0,69	0,31			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	0,36	0,61			
Poměr rizik ICH podle cTTR – warfarin	cTTR < 58 %	Lognormal	1,05	0,27			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	0,68	0,21			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	0,78	0,31			
Distribuce podle typu ICH vhodného pro VKA	Apixaban	Beta	0,77	52,00	40,04	11,96	Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Beta	0,64	122,00	78,08	43,92	
Podíl mírných hemoragických CMP, vhodný pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,23	7,00	9,16		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,20	13,00	34,98		
Podíl středně závažných hemoragických CMP, vhodný pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,32	10,00	7,57		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,15	10,00	8,83		
Podíl závažných hemoragických CMP, vhodný pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,10	3,00	2,64		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,12	8,00	13,70		
Letalita hemoragické CMP vhodné pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,35	11,00	9,95		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,53	34,00	33,64		
Roční incidence CMP vhodné pro VKA		Gama	2,72	0,59	20,94	0,13	
Apixaban – riziko jiných závažných krvácení vhodných pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0	Gama	1,79	0,45	16,00	0,11	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	Gama	1,79	0,45	16,00	0,11	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	Gama	1,79	0,45	16,00	0,11	
Warfarin – riziko jiných závažných krvácení vhodných pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0	Gama	2,27	0,57	16,00	0,14	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	Gama	2,27	0,57	16,00	0,14	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	Gama	2,27	0,57	16,00	0,14	

Pokračování na další straně

Tabulka 16 – PSA – rozdělení generovaných parametrů (pokračování)

Poměr rizik jiných závažných krvácení podle cTTR – apixaban	cTTR < 58 %	Lognormal	0,72	0,25			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	1,69	0,14			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	1,77	0,18			
Poměr rizik jiných závažných krvácení podle cTTR – warfarin	cTTR < 58 %	Lognormal	0,84	0,17			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	1,13	0,11			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	1,37	0,15			
Distribuce jiných závažných krvácení vhodných pro VKA	Apixaban	Beta	0,38	274,00	104,12	169,88	Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Beta	0,35	340,00	119,00	221,00	
Riziko klinicky relevantních nezávažných krvácení vhodných pro VKA	Apixaban	Gama	2,08	0,52	16,00	0,13	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	3,00	0,75	16,00	0,19	
Poměr rizik klinicky relevantních nezávažných krvácení	Warfarin	Lognormal	1,43	0,07			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
Poměr rizik klinicky relevantních nezávažných krvácení podle cTTR – apixaban	cTTR < 58 %	Lognormal	0,71	0,22			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	1,25	0,13			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	1,70	0,17			
Poměr rizik klinicky relevantních nezávažných krvácení podle cTTR – warfarin	cTTR < 58 %	Lognormal	0,99	0,17			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	1,26	0,11			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	1,27	0,15			
Faktor adjustace na riziko ICH		Gama	1,97	0,49	16,00	0,12	Předpokládaná 25% SE průměru
Faktor adjustace na riziko jiných závažných krvácení		Gama	1,97	0,49	16,00	0,12	Předpokládaná 25% SE průměru
Faktor adjustace na riziko klinicky relevantních nezávažných krvácení		Gama	1,97	0,49	16,00	0,12	Předpokládaná 25% SE průměru
Letalita jiného ICH vhodného pro VKA	Apixaban	Beta	0,13	62,00	8,06	53,94	Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Beta	0,13	62,00	8,06	53,94	
Letalita jiného závažného krvácení vhodného pro VKA	Apixaban	Beta	0,02	750,00	15,00	735,00	Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Beta	0,02	750,00	15,00	735,00	
Podíl přerušení léčby jiného ICH vhodného pro VKA	Apixaban	Beta	0,44	52,27	23,00	29,27	Počty pacientů
	Warfarin	Beta	0,44	52,27	23,00	29,27	
Riziko krvácení v souvislosti s IM vhodného pro VKA	Apixaban	Gama	0,53	0,13	16,00	0,03	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	0,61	0,15	16,00	0,04	
Poměr rizik IM vhodného pro VKA	Warfarin	Lognormal	1,15	0,29			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
Letalita IM vhodného pro VKA	Muži	Beta	0,11	0,03	14,16	116,98	Předpokládaná 25% SE průměru
	Ženy	Beta	0,16	0,04	13,35	72,22	
Faktor adjustace na riziko IM		Gama	1,30	0,33	16,00	0,08	Předpokládaná 25% SE průměru
Riziko jiného krvácení za hospitalizace z KV příčin vhodného pro VKA	Apixaban	Gama	10,46	2,62	16,00	0,65	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	10,46	2,62	16,00	0,65	
Incidence vysazení léčby vhodného pro VKA	Apixaban	Gama	13,18	3,29	16,00	0,82	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	14,41	3,60	16,00	0,90	
Riziko systémové embolizace vhodné pro VKA	Apixaban	Gama	0,09	0,02	16,00	0,01	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	0,10	0,03	16,00	0,01	
Letalita systémové embolizace vhodné pro VKA	Apixaban	Beta	0,09	0,02	3,00	29,00	Na základě počtů pacientů
	Warfarin	Beta	0,09	0,02	3,00	29,00	
Úmrtí	Apixaban	Uniform	1,34		1,20	1,53	Na základě studií GPRD předpokládaná horní a dolní hranice
	Warfarin	Uniform	1,34		1,20	1,53	
Délka studie hodnotící jiné riziko úmrtí vhodné pro VKA	Apixaban	Gama	3,08	0,31	98,87	0,03	Vypočteno na základě počtu příhod
	Warfarin	Gama	3,34	0,34	96,52	0,03	
HR CMP, úmrtí	Mírné	Gama	3,18	0,80	16,00	0,20	Předpokládaná 25% SE průměru
	Středně závažné	Gama	5,84	1,46	16,00	0,37	
	Závažné	Gama	15,75	3,94	16,00	0,98	
HR hemoragické CMP, úmrtí	Mírné	Gama	3,18	0,80	16,00	0,20	Předpokládaná 25% SE průměru
	Středně závažné	Gama	5,84	1,46	16,00	0,37	
	Závažné	Gama	15,75	3,94	16,00	0,98	
HR IM, úmrtí u mužů		Gama	2,56	0,64	16,00	0,16	Předpokládaná 25% SE průměru
HR IM, úmrtí u žen		Gama	4,16	1,04	16,00	0,26	Předpokládaná 25% SE průměru
HR systémové embolizace, úmrtí		Gama	1,34	0,34	16,00	0,08	Předpokládaná 25% SE průměru

Pokračování na další straně

Tabulka 16 – PSA – rozdělení generovaných parametrů (dokončení)

Měsíční náklady na léčbu dyspepsie	Apixaban	Gama	2,89	0,72	16,00	0,18	
	Warfarin	Gama	3,13	0,78	16,00	0,20	
Monitorování		Lognormal	314,45	0,09			Iterovaná SE pro spárování s CI
Rutinní vyšetření		Gama	156,75	39,19	0,00	0,00	
Akutní péče po mírné ischemické CMP (na epizodu)		Gama	35 494,30	8 195,42	18,76	1 892,27	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po mírné ischemické CMP (za měsíc)		Gama	146,52	327,70	0,20	732,91	Iterovaná SE pro spárování s CI
Akutní péče po středně závažné ischemické CMP (na epizodu)		Gama	48 281,21	20 315,73	5,65	8 548,44	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po středně závažné ischemické CMP (za měsíc)		Gama	810,57	683,75	1,41	576,77	Iterovaná SE pro spárování s CI
Akutní péče po závažné ischemické CMP (na epizodu)		Gama	71 142,06	17 411,00	16,70	4 261,09	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po závažné ischemické CMP (za měsíc)		Gama	2 529,22	1 328,45	3,62	697,76	Iterovaná SE pro spárování s CI
Náklady na fatální ischemickou CMP (na epizodu)		Gama	48 215,55	3 004,67	257,50	187,24	Předpokládaná 25% SE průměru
Akutní péče po mírné hemoragické CMP (na epizodu)		Gama	43 543,05	4 825,87	81,41	534,85	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po mírné hemoragické CMP (za měsíc)		Gama	146,52	327,70	0,20	732,91	Iterovaná SE pro spárování s CI
Akutní péče po středně závažné hemoragické CMP (na epizodu)		Gama	69 018,82	10 309,00	44,82	1 539,80	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po středně závažné hemoragické CMP (za měsíc)		Gama	1 287,47	683,75	3,55	363,13	Iterovaná SE pro spárování s CI
Akutní péče po závažné hemoragické CMP (na epizodu)		Gama	94 795,74	11 512,53	67,80	1 398,15	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po závažné hemoragické CMP (za měsíc)		Gama	3 195,07	1 328,45	5,78	552,34	Iterovaná SE pro spárování s CI
Náklady na fatální hemoragickou CMP (na epizodu)		Gama	58 124,04	2018,09	829,53	70,07	Předpokládaná 25% SE průměru
Náklady na akutní péči po systémové embolizaci (na epizodu)		Gama	94 547,67	8 087,34	136,68	691,77	Předpokládaná 25% SE průměru
Náklady na akutní péči po systémové embolizaci (za měsíc)		Gama	247,04	327,70	0,57	434,69	Iterovaná SE pro spárování s CI
Jiné ICH (bez hemoragické CMP)		Gama	74 975,32	704,50	11 326,10	6,62	–
Jiné závažné GI krvácení (bez ICH)		Gama	82 737,88	295,84	78 215,13	1,06	–
Jiné závažné non-GI krvácení (bez ICH)		Gama	25 943,50	1 053,36	606,60	42,77	–
Klinicky relevantní nezávažné krvácení		Gama	27 033,50	258,72	10 917,89	2,48	–
Akutní péče po IM (na epizodu)		Gama	66 440,36	563,78	13 888,38	4,78	–
Udržovací péče po IM (za měsíc)		Gama	741,39	185,35	16,00	46,34	–
Hospitalizace z jiných KV příčin		Gama	19 826,30	369,18	2 884,08	6,87	–
Hodnota utility	Vstupní FS	Beta	0,73	0,01	1 598,04	600,09	Hodnotu SE poskytl zdroj
	Mírná ischemická CMP	Beta	0,62	0,03	162,27	101,55	
	Středně závažná ischemická CMP	Beta	0,56	0,03	154,69	119,28	
	Závažná ischemická CMP	Beta	0,51	0,03	143,15	135,26	
	Mírná hemoragická CMP	Beta	0,62	0,03	162,27	101,55	
	Středně závažná hemoragická CMP	Beta	0,56	0,03	154,69	119,28	
	Závažná hemoragická CMP	Beta	0,51	0,03	143,15	135,26	
	Systémová embolizace	Beta	0,63	0,02	402,37	239,86	
Snížení utility	Jiná ICH	Beta	0,15	0,04	11,88	66,75	Hodnotu SE poskytl zdroj
	Jiné závažné krvácení	Beta	0,15	0,04	11,88	66,75	
	Klinicky relevantní nezávažné krvácení	Beta	0,06	0,02	10,56	170,95	
	IM	Beta	0,61	0,02	390,03	249,57	
	Hospitalizace z jiných KV příčin	Beta	0,13	0,03	21,01	143,68	
Snížení utility v důsledku antikoagulační léčby (warfarin)		Beta	0,01	0,00	15,78	1 197,99	
Snížení utility v důsledku stárnutí		Uniformní	0,00	0,00	0,00	0,0029	Předpokládaná UB ze Sullivan et al.

CI – interval spolehlivosti; CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní; GI – gastrointestinální; GPRD – General Practice Research Database; ICH – intrakraniální krvácení; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; non-GI – non-gastrointestinální; SE – směrodatná chyba; VKA – antagonisté vitamínu K.

Tabulka 17 – Struktura pracovišť dle cTTR

	Podíl
cTTR < 52,38 %	25 %
52,38 % ≤ cTTR < 66,02 %	25 %
66,02 % ≤ cTTR < 76,51 %	25 %
cTTR ≥ 76,51 %	25 %

u pacientů s NVAF. V rámci analýzy nákladové efektivity byly kromě základního scénáře provedeny rovněž analýzy senzitivity (metodická a probabilistická).

ICER pro apixaban vs. warfarin vychází na 479 014 Kč/QALY se ziskem 0,184 QALY a 0,177 LYG; dabigatran 150 mg vs. warfarin 582 768 Kč se ziskem 0,121 QALY a 0,099 LYG; edoxaban 60 mg vs. warfarin 563 057 Kč se ziskem 0,149 QALY a 0,129 LYG a konečně rivaroxaban vs. warfarin 664 238 Kč se ziskem 0,126 QALY a 0,102 LYG.

Ve všech provedených scénářích v rámci metodické jednocestné analýzy senzitivity leží ICER NOAC pod hranici

ochoty platit 1,2 mil Kč/QALY.³⁰ V rámci provedené probablistické analýzy senzitivity bylo zjištěno, že terapie apixabanem vychází jako nákladově efektivní v 92,15 % iterací, terapie dabigatranem 150 mg v 66,15 %, edoxabanem 60 mg v 72,25 % a rivaroxabanem v 65,90 % iterací.

Z podkladových studií a následně provedených analýz je patrné, že všechna NOAC jsou v dané indikaci efektivnější než warfarin.

Výsledky provedeného farmakoekonomického hodnocení jsou v souladu se závěry publikace autorů Shah a spol., které také identifikovaly apixaban jako variantu léčby, jež generuje nejvíce QALY v prevenci CMP u pacientů s NVA.³¹

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, je členem poradních rad Bayer AG, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, MSD.

Literatura

- VZP, Analýza dat VZP o prevalenci indikace I48. 2017.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
- Ticháček M, Drábková J. Náhle cévní mozkové příhody. Dostupné z: <https://www.urgmed.cz/postupy/cmp.htm>. [Viděno: 15. 3. 2018].
- Bruthans J. Epidemiologie cévních mozkových příhod. *Kap Kardiol* 2010;2:122–132.
- FNUSA, 2011. Dostupné z: <http://www.fnusa.cz/files/mrtvice.pdf>. [Viděno: 12. 3. 2018].
- Neumann J, Škoda O. Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod – přehled současných možností. *Medicína Praxi* 2007;4:233–236.
- Čihák R, Haman L, Táborský M. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016;58:e636–e683.
- 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.
- Čihák R, Heinc P, Haman L, et al. Fibrilace síní – doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2011;53(Suppl.):27–52.
- Lip GY, Mitchell SA, Liu X, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol* 2016;204:88–94.
- SÚKL, Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ k 1. 6. 2018. 2018.
- ČESKO, Vyhláška č. 348/2016 Sb. o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2017. 2016.
- Seznam výkonů, Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. EZ Centrum, 2017.
- DRG 2018
- Lanitis T, Kongnakorn T. Analýza nákladové efektivity přípravku apixaban v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s atriální fibrilací. 2013.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–511.
- ČSÚ, Úmrtnostní tabulky I ČSÚ, 2014. Dostupné z: https://www.czso.cz/cso/umrtnostni_tabulky. [Viděno: 15-bře-2018].
- Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J* 2007;28:2346–2353.
- Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke* 2001;32:2131–2136.
- Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, et al. Survival after stroke – the impact of CHADS₂ score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2010;141:18–23.
- Huybrechts KF, Caro JJ, Xenakis JJ, Vemmos KN. The prognostic value of the modified Rankin Scale score for long-term survival after first-ever stroke. Results from the Athens Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2008;26:381–387.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al., Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1–11.
- Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* 1996;156:1829–1836.
- Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 2011;31:800–804.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population: A Systematic Review. *Stroke* 2003;34:2060–2065.
- SÚKL, SP-CAU-028 – Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity. SÚKL, 17. 5. 2017.
- Prezentace k semináři 9 – Sekce cenové a úhradové regulace, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/prezentace-k-seminari-9-sekce-cenove-a-uhradove-regulace>. [Viděno: 28-bře-2018].
- Shah A, Shewale A, Hayes CJ, Martin BC. Cost-Effectiveness of Oral Anticoagulants for Ischemic Stroke Prophylaxis Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2016;47:1555–1561.
- http://www.cmp.cz/jnp/cz/pece_o_cmp_v_cr/index.html
- IKTA.CZ, IKTA.CZ: Úvod. Dostupné z: <http://www.ikta.cz/>. [Viděno: 15. 3. 2018].
- Škoda O, Herzig R, Mikulík R, et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2016;79/112:351–363.

Methods for detection of direct oral anticoagulants and their role in clinical practice

Katrina Pukite^a, Ketija Apsite^b, Irina Pupkevica^c, Ilze Cernevskā^e, Oksana Boichuk^e, Janis Meisters^f, Dagnija Straupmane^f, Inga Urtane^c, Aivars Lejnietis^d, Oskars Kalejs^{d,e}

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

^b Faculty of Medicine, Riga Stradins University, Riga, Latvia

^c Department of Pharmaceutical Chemistry, Riga Stradins University, Riga, Latvia

^d Department of Internal Medicine, Riga Stradins University, Riga, Latvia

^e Center of Cardiology, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia

^f Department of Laboratory, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 20. 2. 2019

Accepted: 10. 6. 2019

Available online: 31. 7. 2019

Klíčová slova:

Anti-Xa faktor

Fibrilace síní

Lékové interakce

Přímá perorální antikoagulancia

Přímé inhibitory trombinu

Rizikové skóre CHA₂DS₂-VASc

SOUHRN

Úvod: Fibrilace síní (FS) je nejčastější arytmií, jejíž incidence se zvyšuje s věkem; u osob ve věku 50 let se každých deset let zdvojnásobuje a u pacientů ve věku ≥ 80 let dosahuje přibližně 10 %.¹ Přes předvídatelnou farmakokinetiku a farmakodynamiku přímých perorálních antikoagulancií (direct oral anticoagulant, DOAC) je nutno v zájmu účinné a bezpečné léčby, stejně jako pro predikci a detekci trombotických a krvácivých příhod, provádět laboratorní vyšetření, a to i v situacích, kdy by dočasné vysazení léků mohlo být žádoucí.² **Cíl:** Cílem této studie bylo stanovit a analyzovat nutnost provádění koagulačních testů u pacientů s FS a vysokým kardiovaskulárním rizikem v klinické praxi.

Metody: V období od října 2016 do června 2017 byla v kardiocentru fakultní nemocnice Pauls Stradins Clinical University Hospital v lotyšské Rize provedena kvantitativní, analytická, průřezová klinická studie. V této studii se shromažďovaly údaje pacientů s nevalvulární FS léčených antikoagulancií po dobu ≥ 3 měsíců, definovaných na základě skóre CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 nebo 3) jako vysoce riziková skupina mužů i žen. Pro analýzu údajů byl použit software SPSS.

Výsledky: Celkem byly získány údaje 143 pacientů, z nichž 46,2 % ($n = 66$) byli muži; průměrný věk dosahoval 69,7 (SD $\pm 9,9$) roku. Přibližně u dvou třetin (73,1 %) pacientů se FS vyskytovala po dobu více než jednoho roku. Průměrná hodnota skóre CHA₂DS₂-VASc byla 4,2 (SD $\pm 1,5$). Nejčastějšími přidruženými onemocněními byly arteriální hypertenze (65,0 %; 93), chronické srdeční selhání (48,3 %; 69), ischemická choroba srdeční (32,9 %; 47), diabetes mellitus (24,5 %; 35) a dyslipidemie (25,9 %; 37). Přibližně polovina (46,2 %; 66) užívala DOAC, z toho 31,5 % rivaroxaban a 14,7 % dabigatran; navíc 1,4 % pacientů užívalo DOAC s antiagregancií. U 71 (49,7 %) pacientů existovalo zvýšené riziko možných lékových interakcí, nejčastěji s inhibitory protonové pumpy (16,8 %; 24), amiodaronem (24,5 %; 35) a protizánětlivými léky (49,0 %; 70). Užívání DOAC a možné lékové interakce zvyšují skóre rizika s maximální hodnotou 3 (16,1 %; 23) a průměrným častým skóre 4,4 u 86 (60,1 %) pacientů s FS. Koncentrace léků v krvi byly nižší, než se očekávalo, a dosahovaly hodnoty přibližně 75,2 % C_{max} .

Závěr: Užívání DOAC koreluje se skóre CHA₂DS₂-VASc s průměrnou častou hodnotou 4,4 u 86 (60,1 %) pacientů s FS. Koagulační testy pro stanovení koncentrací DOAC v plazmě byly provedeny u více než poloviny pacientů (60,1 %).

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia that increases by age, doubles for every decade after age of 50 years and reaches about 10% patients ≥ 80 years.¹ Despite direct oral anticoagulants' (DOACs') predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics, the laboratory tests are necessary for effective and safe medical treatment, also for prediction and detection of thrombotic and bleeding events, as well as in situations when temporary discontinuation could be desirable.²

Aim: The aim of this study was to identify and analyze the need of coagulation tests for AF patients with high cardiovascular risk in clinical practice.

Address: Katrina Pukite, PhD, Division of Doctoral Studies, Riga Stradins University, Riga, Latvia, e-mail: katrina.pukite89@inbox.lv

DOI: 10.33678/cor.2019.050

Methods: Quantitative, analytic, cross-sectional clinical trial, during the period from October 2016 till June 2017, was performed at Center of Cardiology, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Latvia. There were collected data about patients with non-valvular AF, under anticoagulative therapy ≥ 3 months, defined as a high-risk group by CHA₂DS₂-VASc score – more or equal to 2 or 3, men and women, respectively. Data were analyzed using SPSS.

Results: There were collected data about 143 patients of whom 46.2% (n = 66) were male; the mean age was 69.7 (SD $\pm$ 9.9) years. About 2/3 (73.1%) of all patients the AF were longer than 1 year. The mean CHA₂DS₂-VASc score was 4.2 (SD $\pm$ 1.5). The most common comorbidities were arterial hypertension (65.0%; 93), chronic heart failure (48.3%; 69), coronary artery disease (32.9%; 47), diabetes mellitus (24.5%; 35), and dyslipidemia (25.9%; 37). Almost half of patients (46.2%; 66) used DOACs, 31.5% rivaroxaban and 14.7% dabigatran, respectively; furthermore, 1.4% patients used DOACs with antiaggregants. 49.7% (71) patients had increased risk of possible drug-drug interactions, most frequently with proton pump inhibitors (16.8%; 24), amiodarone (24.5%; 35), anti-inflammatory drugs (49.0%; 70). The use of DOACs and possible drug-drug interactions increases by risk score, reaching the maximum score 3 (16.1%; 23) and the mean frequent score 4.4 of 86 (60.1%) AF patients, respectively. The drug concentration in blood was lower than expected, reaching about 75.20% of C_{max}.

Conclusion: DOACs' usage correlates with CHA₂DS₂-VASc score with mean frequent score 4.4 of 86 (60.1%) AF patients, respectively. Coagulation tests were applicable more than half of patients (60.1%) to detect DOACs concentration in plasma.

Keywords:

Atrial fibrillation
Anti-Xa factor
Direct oral anticoagulants
Direct thrombin inhibitors
Drug-drug interactions
CHA₂DS₂-VASc risk score

Introduction

As the world population ages, the burden of AF (atrial fibrillation) and venous thromboembolism disease is expected to increase, and prescriptions for long-term anticoagulation will climb.³ AF is associated with significant morbidity, mortality, and socioeconomic burden, particularly form stroke and systemic thromboembolism. The later risks depend on patients age and the presence or absence of various stroke risk factors, which have resulted in the development of clinical scores to aid risk stratification for patients with AF. Anticoagulated patients are vulnerable to spontaneous, traumatic, and perioperative bleeding. Warfarin is a vitamin K antagonist that has been used for decades to prevent and treat arterial and venous thromboembolism. But due to the need of regular monitoring, non-vitamin K antagonists/oral anticoagulants are now widely used as alternatives to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation and management of venous thromboembolism. These are dabigatran etexilate,⁴ rivaroxaban,⁵ apixaban⁶ and edoxaban.⁷ DOACs are associated with comparable risk of stroke, systemic embolism, major bleeding and death compared with warfarin.⁸ They have more predictable therapeutic effect, pharmacokinetic and pharmacodynamics properties, as well as do not require routine monitoring, have fewer potential drug-drug interactions and no restrictions on dietary requirements.²

In clinical practice there is still widespread uncertainty on how to manage patients on DOACs who have risk of bleeding. In addition, the lack of specific antidotes and measurement methods/assays are critical points for patients' management with AF.

Risk factors on pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants (DOACs)

The new oral anticoagulants differ in their pharmacology and pharmacokinetics (Table 1). Although their onset of action and half-life are quite similar, other properties such

as their respective mechanism of action, bioavailability, metabolism and creatinine clearance are different.⁴⁻⁷ All agents have rapid onset of action, a wide therapeutic window, little or no interaction with food and other drugs, minimal inter-patient variability, and similar pharmacokinetics in different patient populations. Since DOACs are substrates, co-administration with cytochrome P450 system isoenzymes and permeability glycoprotein (P-gp) inhibitors and inducers can result in substantial changes in plasma concentrations.² Clinicians should be aware and take into account before appointment of anticoagulative therapy.

Usually the pharmacokinetic profile of DOACs in healthy subjects is not substantially affected by age or sex. Patient lifestyle and comorbidities are the main risk factors of anticoagulative therapy. The CHA₂DS₂-VASc score (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, previous stroke or transient ischemic attack, vascular disease, age 65–74 years, female) is recommended by guidelines for stroke assessment in AF.⁹ Patients with higher CHA₂DS₂-VASc score have had a higher risk of stroke, systemic thromboembolism or transient ischemic attack. Taking into account the CHA₂DS₂-VASc scale, individuals with extreme body weights may benefit from dose adjustment to avoid under- or over-anticoagulation (Table 2).⁸

Coagulation tests might be considered upon attainment of stable anticoagulation (1–2 weeks after initiation) to provide the level of anticoagulation achieved chronically. This information could be useful to interpret subsequent results.

Drug anticoagulative levels could be measured occasionally at the time of medical visits to assess adherence to treatment, to detect possible drug interactions, and side effects. It should be realized that given the DOAC with short half-life (e.g. 8–15 hours), a dose missed a few days earlier that testing might not be detected in the laboratory.

The laboratory and direct oral anticoagulants

Although direct oral anticoagulants do not need laboratory testing for dose adjustment, there are instances when

Table 1 – Pharmacology and pharmacokinetic properties

Properties	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism of action	Direct thrombin inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor
Prodrug	Yes: dabigatran etexilate is hydrolyzed to dabigatran by plasma and hepatic esterases (no involvement of CYP450)	No	No	No
Onset	Rapid	Rapid	Rapid	Rapid
Bioavailability	6.5%	80–100%	50%	62%
Administration	With or without food. The capsule should be swallowed intact; it should not be opened, broken or chewed. Oral bioavailability may increase by 75% if drug pellets are administered without the capsule.	With food	With or without food	With or without food
T_{max}	2–3 hours	3 hours	3 hours	1–2 hours
$T_{1/2}$	8–10 hours after a single dose, 14–17 hours after multiple doses; in older healthy subjects 12–14 hours, 28 hours in subjects with CrCl <30 ml/min	5–9 hours in healthy young subjects; 11–13 hours in elderly subjects	8–15 hours	10–14 hours
Metabolites	Conjugated with glucuronides to form metabolites with minor activity; substrate of P-glycoprotein	Transformed into inactive metabolites through CYP3A4 and CYP2J2; substrate of P-glycoprotein	Transformed into inactive metabolites mainly through CYP3A4; substrate of P-glycoprotein	Conjugated or oxydated by CYP3A4/5 to form metabolites with minor activity; substrate of P-glycoprotein
Protein binding	35%	>90%	87%	55%
Elimination	80% renal	66% renal (36% rivaroxaban + 30% inactive metabolites) 33% feces (inactive metabolites by HB route)	25% renal 56% feces (HB route)	50% renal
Creatinine clearance (CrCl)	Contraindicated for subjects with CrCl <30 ml/min	Depends on renal impairment: mild (CrCl 50–80 ml/min) AUC increases 1.4 fold, factor Xa inhibition increases 1.5 fold; moderate (CrCl 30–49 ml/min) AUC increases 1.5 fold, factor Xa inhibition increases 1.9 fold; severe (CrCl 15–29 ml/min) AUC increases 1.6 fold, factor Xa inhibition increases 2.0 fold	In the subjects with mild and moderate renal impairment the dose adjustment is necessary; subjects with severe renal impairment should receive the lower dose of apixaban (2.5 mg bid)	For subjects with CrCl 50–80 ml/min AUC increases by 32%, CrCl 30–50 ml/min, AUC increases by 74%, CrCl <30 ml/min AUC increases by 72%
Hepatic impairment	Contraindicated if hepatic impairment or liver disease is expected to have any impact on survival	Contraindicated for subjects with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk	Contraindicated for subjects with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk	Contraindicated for subjects with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk
Interactions	Potent P-gp inhibitors	Potent CYP3A4 inhibitors and P-gp inhibitors	Potent CYP3A4 inhibitors	Potent P-gp inhibitors, P-gp inducers, P-gp substrates, anticoagulants, antiplatelets and non-steroidal inflammatory drugs
Dosing AF	110 mg or 150 mg bid	20 mg od	5 mg bid	30 mg od

AUC – area under the concentration-time curve; bid – twice daily; CrCl – creatinine clearance; HB – hepatobiliary; od – once daily; T_{max} – time to obtain maximum drug concentration in the blood.

Table 2 – The effects of body weight, sex, age, and comorbidities on the anticoagulants pharmacokinetics

Factors	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Body weight	Weight >50 kg is associated with C_{max} 21% higher than for subjects weighing 50 to 100 kg, and 53% higher than subjects weighing ≥ 100 kg	Weight ≤ 50 kg and ≥ 120 kg has small influence on rivaroxaban concentration (approx. 25%)	For low body weight (≤ 50 kg): increases C_{max} by 30%, AUC by 20%. For high body weight (≥ 120 kg): Decreases C_{max} by 30%, AUC by 20%. Body weight does not affect creatinine clearance.	For low body weight ≤ 60 kg recommended dose is 30 mg. For low body weight <55 kg C_{max} increases by 40% and AUC by 13%.
Sex	In women ≥ 75 years C_{max} increases by 30% than in men	Not applicable	After 20 mg od >65 years elderly subjects: in women C_{max} increases by 18% and AUC by 15% than in men.	After accounting for body weight, gender had no additional clinically significant effect on pharmacokinetics
Age	In subjects ≥ 75 years C_{max} increases by 68%, and 30% higher in women	In subjects >75 years AUC increases by 41%; it arises from reduced renal and non-renal clearance	In subjects >65 years AUC increases by 32%	After taking renal function and body weight into account, age had no additional clinically significant effect on pharmacokinetics
Comorbidities	Subjects with renal impairment dose reduction may need to be considered	Subjects with CrCl <50 ml/min for 15 mg and 20 mg adjustment no needed, except those, who are elderly, had low body weight or impaired renal function. Not recommended in subjects with CrCl <15 ml/min or end-stage renal disease. Contraindicated for subjects with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk.	In subjects with CrCl 51–80 ml/min AUC increases by 16%, with CrCl 30–50 ml/min by 29% and with CrCl 30–50 ml/min by 44%. Contraindicated in subjects with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk.	Subjects with CrCl >50–80 ml/min AUC increases by 32%, with CrCl 30–50 ml/min by 74% and with CrCl <30 ml/min by 72%, due to the higher quantity of active metabolites. Contraindicated in subjects with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk.

laboratory measurement of the drug anticoagulant effect may be useful. In addition, none of the standard coagulation tests constitutes a sensitive or accurate measure of their therapeutic activity. An assessment of the drug concentration or residual activity could be helpful before initiation of treatment, before surgical or invasive procedures, on occasion of hemorrhagic or thrombotic events, and whenever immediate reversal of anticoagulation is needed.¹⁰

The comparative description of coagulation tests is shown in Table 3.

Taking into account the different sensitivity and availability of coagulation tests in clinical practice, clinicians should be aware to reduce the risk of bleeding and stroke. According to available data the chromogenic anti-Xa assay and DTI assay are mostly appropriate tests to detect drug concentration and assess the safety of medical therapy and expected effect. Based on available data the coagulative laboratory testing is recommended for patients in high-risk groups, with CHA₂DS₂-VASc score ≥ 3 , respectively.

AIM

The aim of this study was to identify and analyze the need of coagulation tests for AF patients with high cardiovascular risk in clinical practice.

Materials and methods

Quantitative, cross-sectional study was conducted at Pauls Stradins Clinical University Hospital, Latvia, in time from January 2013 to April 2015.

Patients were involved based on the following inclusion criteria:

- at least 18 years old;
- diagnosed non-valvular (as defined by European Society of Cardiology) AF at least in one of the risk evaluation scores (CHA₂DS₂-VASc score more or equal to 2);
- use DOACs more than 3 months;
- have no life-dangerous, serious comorbidities, which can affect patients' mortality (e.g. cancer);
- agreed to participate in this research and confirmed it by signed informed consent form.

Main patients' characteristics were collected, e.g. demographic data, comorbidities and used medicines. Laboratory assessments, diagnosis were defined during the interview and clarified with doctor if applicable.

Patients' demographic data, disease anamnesis, main comorbidities and used medicines were obtained. Laboratory test results, additional examinations were specified.

On time of data collection the chromogenic anti-Xa assay and DTI assay was introduced at Pauls Stradins Clinical University Hospital. Therefore, additional data about DOAC concentration in plasma were collected as clinical cases and compared with study results.

Results

A total of 143 patients were included in this study, of whom 46.2% (n = 66) were male. The mean age was 69.7

AUC – area under the concentration-time curve; CrCl – creatinine clearance.

Table 3 – Coagulation tests that could be used to estimate plasma concentrations of DOACs

Assay	Type of DOAC	Utility	Laboratory experience	Sensitivity*/specificity	Dependence of the reagent	Cut-off for a risk of bleeding
aPTT	Dabigatran	Limited: poorly reflects the intensity of anticoagulation	Not required	±100 ng/ml No specificity	Yes	Yes: depends on the indication and the reagent
TT	Dabigatran	Limited: only to exclude the presence of dabigatran. Useful in the perioperative setting.	Not required	Too sensitive No specificity	Yes	Not established
dTT	Dabigatran	Proven: accurately estimates the plasma concentrations – results expressed in ng/ml	Required: requirement of calibrators and controls	±10 ng/ml No specificity	No	Yes: depends on the indication (ng/ml)
ECT	Dabigatran	Limited: standardization and validation required	Required: interlot variability probably requiring calibrators and controls	±15 ng/ml No specificity	Probably not, but an interlot variability has been reported	Yes: depends on the indication (ratio and seconds)
ECA	Dabigatran	Proven: accurately estimates the plasma concentrations – results expressed in ng/ml	Required: requirement of calibrators and controls	±10 ng/ml No specificity	No	Yes: depends on the indication (ng/ml)
PT	Rivaroxaban	Limited: poorly reflects the intensity of anticoagulation	Not required	From ±100 to >500 ng/ml (depending on the reagent) No specificity	Yes	Not established
Chromogenic anti-Xa assay	Rivaroxaban, apixaban	Proven: accurately estimates the plasma concentrations – results expressed in ng/ml	Required: requirement of calibrators and controls	±10 ng/ml Specificity: depending on the anti-Xa assay	No	Not established
DRVV-T	Dabigatran, rivaroxaban, apixaban	Partially proven: confirmation should be done in plasma samples from patients treated with dabigatran and apixaban	Not required	±100 to 200 ng/ml (depending on the reagent and type of DOAC) No specificity	Yes, but less importantly than for PT and aPTT	Not established

aPTT – activated partial thromboplastin time; DRVV-T – dilute Russell's viper venom time; dTT – dilute thrombin time; ECA – ecarin chromogenic assay; ECT – ecarin clotting time; PT – prothrombin time; TT – thrombin time.

* Sensitivity is defined as the concentration required to double or to halve the clotting time (for chromometric assays) or the OD/min (for chromogenic assays).

(SD ± 9.9) years. About in two thirds (73.1%) of all patients the AF occurred longer than one year. Almost half of patients (46.2%) used DOACs, 16.1% dabigatran and 33.6% rivaroxaban, respectively. The main characteristics are collected in Table 4.

The mean CHA₂DS₂-VASC score was 4.2 (SD ± 1.5), 3.8 in dabigatran group and 4.1 in rivaroxaban group, respectively. From all patients the most common comorbidities were arterial hypertension (65.0%; 93), chronic heart failure (48.3%; 69), coronary artery disease (32.9%; 47), diabetes mellitus (24.5%; 35), and dyslipidemia (25.9%; 37).

Almost half of the patients (46.2%; 66) used DOACs, 31.5% rivaroxaban and 14.7% dabigatran, respectively; furthermore, 1.4% patients used DOACs with antiaggregants. 49.7% (71) patients had increased risk of possible drug-drug interactions, most frequently with proton pump inhibitors (16.8%; 24), amiodarone (24.5%; 35), anti-inflammatory drugs (49.0%; 70). Frequently used medicines are shown in Table 5.

According to CHA₂DS₂-VASC score, 60.2% patients were in high-risk group: score 3 – 23 (16.1%), score 4 – 22 (15.4%), score 5 – 20 (14.0%) and score 6 – 21 (14.7%). The use of DOACs and possible drug-drug interactions increases by risk score, reaching the maximum score 3 (16.1%; 23) and the mean frequent score 4.4 of 86 (60.1%) AF patients, respectively. Based on CHA₂DS₂-VASC score and clinically relevant possible drug-drug interactions, the DOACs' concentration in plasma could be affected, in result of increased risk of bleeding and/or thrombotic events. Furthermore, analyzing data by HAS-BLED score, it is shown that 72.7% (104) patients had increased risk of bleeding. The most common comorbidities and their correlation with CHA₂DS₂-VASC score is shown in Fig. 1.

To detect the possible drug-drug interactions, patients were divided into two risk groups – medium and high. In dabigatran group most frequent potential drug interactions were with amiodarone (16.7%) and proton pump inhibitors (13.8%), in rivaroxaban group – amiodarone (29.2%) and anti-inflammatory drugs (4.2%), respectively (Table 6). In addition, 1.4% patients used DOACs with antiaggregants as triple therapy.

Table 4 – Baseline characteristics

	Dabigatran (n; %)	Rivaroxaban (n; %)
Sex		
Female	12 (52.2)	24 (50.0)
Male	11 (47.8)	24 (50.0)
Age (years; mean)	65.4 (SD ± 10.1)	69.9 (SD ± 10.1)
Comorbidities		
Arterial hypertension	18 (80.0)	37 (78.1)
Chronic heart failure	10 (45.0)	27 (56.2)
Coronary artery disease	7 (30.0)	18 (37.5)
Diabetes mellitus	5 (21.7)	8 (16.7)
Dyslipidemia	5 (21.7)	7 (14.6)
Stroke	2 (8.7)	2 (4.2)
Myocardial infarction	2 (8.7)	3 (6.3)
Cardiomyopathy	–	6 (9.4)
CHA₂DS₂-VASc score	3.8 (SD ± 1.6)	4.1 (SD ± 1.7)
HAS-BLED score	2.6 (SD ± 1.5)	2.5 (SD ± 1.1)

Table 5 – Most frequently used medicines and possible drug-drug interaction

Medicines	Dabigatran (n; %)	Rivaroxaban (n; %)
Proton pump inhibitors	6 (26.1)	14 (29.2)
Rhythm-control drugs	14 (60.9)	27 (56.3)
Amiodarone	4 (17.4)	14 (29.2)
Anti-inflammatory drugs	1 (4.3)	2 (4.2)
Antihypertensive drugs	13 (56.5)	36 (75.0)
Statins	8 (34.8)	21 (43.8)
Omega-3 fatty acids	3 (13.0)	8 (16.7)
Electrical cardioversion	14 (60.9)	17 (35.4)

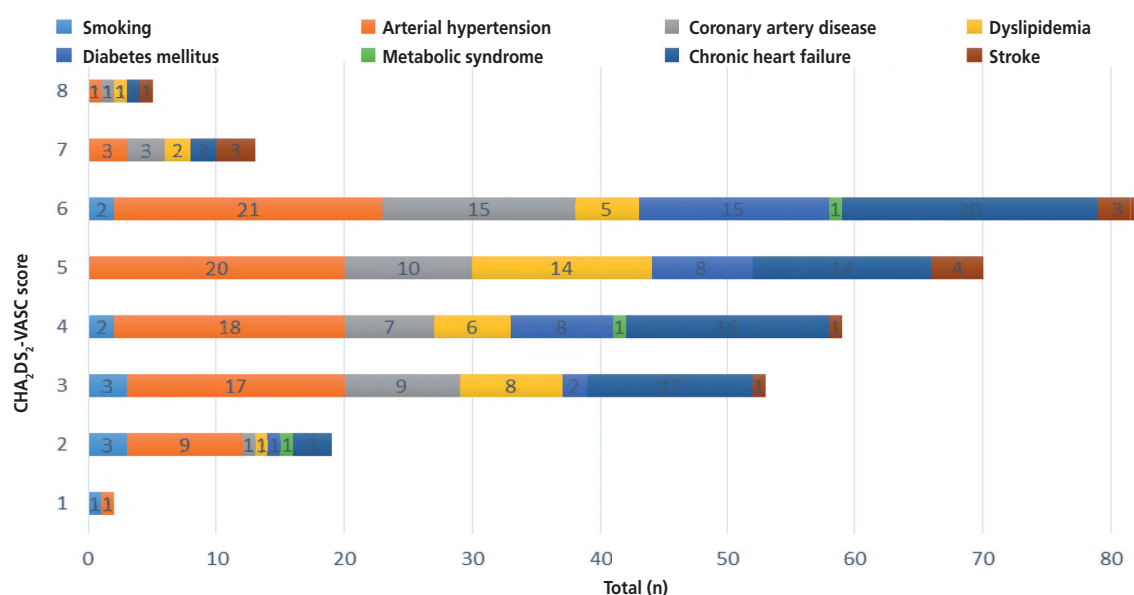
Data about 5 clinical cases were analyzed during the study. The samples to detect drug concentration in blood were taken in different time intervals – 3, 6 and 12 hours after use of drug. The mean age was 65 years. We would like to highlight one patient data. The main characteristics are collected in Table 7.

Table 6 – Possible drug-drug interactions divided in medium and high risk groups

	Dabigatran (n; %)	Rivaroxaban (n; %)
Medium	11 (52.4)	19 (42.2)
Amiodarone	4 (17.4)	14 (29.2)
Proton pump inhibitors	6 (26.1)	14 (29.2)
High		
Anti-inflammatory drugs	1 (4.3)	2 (4.2)

Table 7 – Baseline characteristics for clinical case

Sex	Male
Age	71
Height (m)/Weight (kg)	1.80/99
BMI (kg/m ²)	30.56
AF time	2 months
Smoking status	No
Bleeding	Gastrointestinal bleeding, hospitalization required
Comorbidities	Arterial hypertension (NYHA II) Coronary artery disease Chronic heart failure
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	4
HAS-BLED score	4

**Fig. 1 – The most common comorbidities and their correlation with CHA₂DS₂-VASc score**

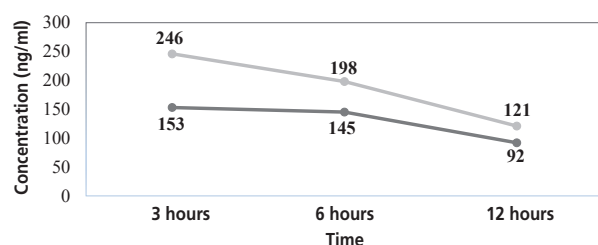


Fig. 2 – Rivaroxaban concentration in blood in different time-intervals

Patient received rivaroxaban 20 mg twice a day, amiodarone, ramipril, bisoprolol, atorvastatin, amlodipine, etoricoxib and omeprazole. Three hours after use of drug the anticoagulant concentration in blood was 153 ng/ml, what was less than expected – 246 ng/ml, respectively. The pharmacokinetic linearity, which is representative to rivaroxaban concentration in blood, was not observed, decreasing only by 5.2%, respectively. The concentration is shown in Fig. 2.

Taking into account the CHA₂DS₂-VAsC score, which is 4, and changes in drug concentration in blood, which can affect anticoagulative effect, the patient had increased risk of stroke, systemic thromboembolism or transient ischemic attack.

As shown in clinical cases the drug concentration in blood was lower than expected, reaching about 75.2% of C_{max} . Although there is sufficient information to generalize the data, however, it was observed that patients with higher CHA₂DS₂-VAsC score were more complicated and received multiple pharmacotherapy, which could affect DOAC concentration and effect. The study data confirmed necessity to detect anticoagulants concentration in clinical practice for high-risk patients (CHA₂DS₂-VAsC score more or equal to 2).

Discussion

The use of DOACs without routine monitoring of anticoagulant effect is likely safe and effective treatment for non-valvular AF in many patients, but there are circumstances, such as treatment failure, bleeding, renal and/or hepatic failure and perioperative monitoring, in which reliable assays of DOAC activity are needed. DOAC dosing recommendations are currently based on patient characteristics rather than measurement of drug effect, and emerging data from the largest trials of DOACs support this strategy. However, specific coagulation assays, depending on the DOACs, should be used in order to provide the more reliable information on plasma concentrations. Standard assays, e.g. aPTT, PT, TT, of anticoagulation are generally insufficient for measuring DOAC activity, except in certain circumstances of extremely high or low drug levels and in the case of some factor Xa inhibitors. The use of calibrated chromogenic anti-Xa and DTI assays should be recommended for the assessment of DOACs, factor anti-Xa assay for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban, and DTI assay for dabigatran, respectively. Unfortunately global coagulation tests, such as PT and aPTT, are not useful at all and can lead to misinterpretation that could have clinical implications if the result is not fully understood.¹¹

The use of dedicated assays may probably improve the benefit-risk profile of DOACs by identifying poor- and high-responders. Monitoring of therapies may be useful to provide guidance in case of bleeding, thrombosis recurrence, to assess the pharmacodynamics of high-risk groups responders, such as high age, low body weight, low renal function, before urgent surgery or procedure and for those with several comorbidities. However, results should be interpreted with caution if responsiveness is unknown.

Conclusions

DOACs' usage correlates with CHA₂DS₂-VAsC score with mean frequent score 4.4 of 86 (60.1%) AF patients, respectively. From all high-risk AF patients (score ≥ 3) 47.7% had potentially moderate or major risk of drug-drug interactions. According to data by HAS-BLED score, it is shown that 72.7% (104) patients had increased risk of bleeding. The drug concentration in blood was lower than expected, reaching about 75.20% of C_{max} . In summary, for 60.1% AF patients appropriate monitoring of anticoagulative therapy should be considered. Anticoagulative laboratory testing for patients on high-risk group could prevent safer anticoagulation therapy for patients with AF.

Conflict of interest

None.

References

- Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013;34:1475–1480.
- Scaglione F. New Oral Anticoagulants: Comparative Pharmacology with Vitamin K Antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:690/82.
- Naccarelli GV, Panaccio MP, Cummins G, Tu N. CHADS2 and CHA2DS2-VAsC Risk Factors to Predict First Cardiovascular Hospitalization Among Atrial Fibrillation/Atrial Flutter Patients. *Am J Cardiol* 2012;109:1526–1533.
- EMA Europa (2017). Pradaxa® (dabigatran etexilate) Summary of Product Characteristics [online]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf (accessed 24. 2. 2017)
- EMA Europa (2017). Xarelto® (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics [online]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf (accessed 22/02/2017)
- EMA Europa (2017). Eliquis® (apixaban) Summary of Product Characteristics [online]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf (accessed 24. 2. 2017)
- EMA Europa (2017). Lixiana (edoxaban tosylate) Summary of Product Characteristics [online]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf (accessed 24. 2. 2017)
- Upreti VV, Wang J, Barrett YC, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2010;76:908–916.
- Chao TF, Gregory LYH, Chia-Jen L, et al. Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll of Cardiology* 2018;71:122–132.
- Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thrombosis Journal* 2014;12:22.
- Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:581–592.

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE? ÚČINNOST NEBO BEZPEČNOST?



Volte obojí!

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. • **Léčivá látka:** Apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě. • **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 žilních tromboembolických příhod (VTE): 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hodin po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF): 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině. 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 antikoagulemi. • **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. Přípravek Eliquis by měl být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkonem se středním nebo vysokým rizikem krvácení a nejméně 24 hodin před výkonem s nízkým rizikem krvácení. Permanentní epidurální nebo intratekální katetry musí být odstraněny nejméně 5 hodin před podáním první dávky přípravku Eliquis. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagreganci zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID včetně ASA, 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 (oční, epistaxe, z dásní, gastrointestinální, rektální, hematurie, hematomy), kontuze, u prevence VTE po ortopedických výkonech také anémie a nauzea. • **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, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. • **Registrační číslo:** EU/1/11/691/002-4,9,11,13,14. • **Datum první registrace:** 18.05.2011. • **Datum poslední revize textu:** 19. 10. 2017. • **Výdej léčivé přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda, SE – systémová embolie

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

ELQ-2018.01.035

Predikce dlouhodobé účinnosti renální denervace

(Prediction of long-term renal denervation efficacy)

Jan Kvasnička^a, Lukáš Lambert^b, Petr Waldauf^c, Tomáš Zelinka^a, Ondřej Petrák^a,
Branislav Štrauch^a, Robert Holaj^a, Tomáš Indra^d, Zuzana Krátká^a, Judita Klímová^a,
Jan Václavík^e, Eva Kociánová^e, Igor Nykl^f, Otakar Jiravský^f, Gabriela Rappová^f,
Miloš Tábořský^e, Marian Branny^f, Jiří Widimský Jr.^a, Ján Rosa^a

^a Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^b Radiodiagnostická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^c Klinika anesteziologie a resuscitace, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^d Klinika nefrologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

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

^f Kardiocentrum, Nemocnice Podlesí, Třinec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 20. 4. 2018

Přijat: 19. 7. 2018

Dostupný online: 17. 7. 2019

Klíčová slova:

Ambulantní monitorování krevního tlaku

Krevní tlak

Renální denervace

Rezistentní hypertenze

SOUHRN

Diverzita odpovědi krevního tlaku na renální denervaci a velká variabilita mezi studii podtrhují význam potřeby identifikace prediktorů účinnosti renální denervace. Předchozí studie identifikovaly řadu prediktorů pro tří- až šestiměsíční období. Cílem této studie bylo zjistit možné prediktory trvalého poklesu krevního tlaku (TK) po renální denervaci v dlouhodobém horizontu dvou let.

Hodnocení pacienti byli buď randomizováni ve studii PRAGUE-15, nebo se zúčastnili pilotní fáze projektu a splňovali stejná vstupní kritéria skutečně rezistentní hypertenze. Za účinnou odpověď byl považován pokles 24h systolického TK o ≥ 10 mm Hg během 6, 12 a 24 měsíců po výkonu. Navíc byly analyzovány i jednotlivé návštěvy. Denervace byla provedena za použití unipolárního systému pro renální denervaci Symplicity. Dále byla provedena detailní analýza CT angiografie renálních tepen včetně hodnocení morfologie renálních tepen.

Celkem bylo analyzováno 48 pacientů, z toho pro účely dlouhodobé predikce bylo vhodných 27 z nich. Pět z 27 pacientů bylo označeno jako dlouhodobí respondéři s průměrným poklesem 24h TK o 20/9 mm Hg. Nejvýznamnější prediktory poklesu TK byly vyšší úvodní 24h systolický TK ($p = 0,01$) a větší průměr levé renální tepny ($p = 0,04$). Přetrvávající pokles TK byl zaznamenán jen u menšiny pacientů po renální denervaci. Jako nejlepší prediktory pro přetrvávající pokles TK jsme identifikovali vyšší úvodní TK a větší průměr renální tepny. Právě průměr renální tepny by mohl usnadnit provedení ablace v periférii a naše výsledky mohou teoreticky podporovat aktuální hypotézu o potřebě ablovat distální části renální arterie.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Diversity of blood pressure response and great variability within studies emphasise the need to identify predictors of renal denervation efficacy. Previous studies identified various predictors within periods of 3–6 months. The goal of the current study is to examine the possible predictors of sustained decline of blood pressure (BP) after renal denervation in a long-term period of 2 years.

Evaluated patients were either randomised in the original PRAGUE-15 study or were pilot patients, meeting the same inclusion criteria of true-resistant hypertension. Patients were considered as responsive when the decline of 24h systolic BP ≥ 10 mmHg was present 6, 12 and 24 months after the procedure. In addition, analysis for separate visits was performed. Denervation was performed using the unipolar Symplicity Renal Denervation System. Extensive assessment of computed tomography angiography by numerous measurements including morphology of the renal arteries was performed.

A total of 48 patients were analysed, with 27 patients suitable for long-term prediction. Five of the 27 patients were identified as long-term responders with average 24h BP decline of 20/9 mmHg. Strongest predictors of BP decline were higher baseline 24h systolic blood pressure ($p = 0,01$) and higher diameter of the left renal artery ($p = 0,04$). Only a minority of denervated patients exhibited sustained BP decline. Higher baseline BP and higher renal artery diameter might be the strongest predictors. Our findings might theoretically support the actual hypothesis of the necessity to ablate the distal parts of the renal artery (these conditions might allow such ablation to be performed).

Keywords:

Ambulatory blood pressure monitoring

Blood pressure

Renal denervation

Resistant hypertension

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Ján Rosa, Ph.D., Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: jan.rosa@lf1.cuni.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.09.007

Úvod

Postavení nového, nefarmakologického přístupu v léčbě hypertenze pomocí katérové renální denervace (RDN) se od představení této metody v roce 2009 změnilo.¹ První studie s jistými metodologickými nedostatky (například účast pacientů s pseudorezistentní hypertenzí) naznačovaly pozoruhodný vliv na snížení krevního tlaku (TK).^{1,2} Nicméně další studie publikované po roce 2014 již neprokázaly uspokojivé účinky RDN.^{3–6} Metaanalýza potvrdila tyto výsledky.⁷ Několik studií s náležitým a pečlivým uspořádáním s pozitivním výsledkem pro RDN představuje výjimku.⁸ Jsou ale již k dispozici slibné výsledky multielektrodových nebo endovaskulárních ultrazvukových systémů během tří- nebo šestiměsíčního období.^{9–12}

Variabilita v míře poklesu TK po RDN v různých studiích může být způsobena technickými nebo metodologickými rozdíly ve studiích. Diverzita výsledků i s výraznou variabilitou odpovědi v rámci jednotlivých studií¹³ podporuje význam identifikace prediktorů odpovědi na RDN. Různé analýzy určily různé prediktory: vyšší vstupní hodnotu TK a nižší hodnotu indexu tělesné hmotnosti (BMI);¹⁴ vyšší vstupní hodnotu 24h systolického TK, BMI a počet antihypertenziv;¹⁵ vstupní hodnotu klinického systolického TK, užívání antagonistů aldosteronu, neužívání vazodilatátorů a počet ablací;¹⁶ vyšší hodnotu klinického TK, nižší odhadovanou glomerulární filtraci, ženské pohlaví;¹⁷ hodnoty denního systolického TK a denní srdeční frekvence;⁶ vstupní hodnotu 24h TK;¹⁸ hodnotu nočního systolického TK a variabilitu.¹⁹ Cílovým ukazatelem těchto studií byl klinický TK,^{14,16} případně 24h TK^{6,13,15,18} nebo denní TK,^{8,19} většinou šest měsíců po RDN. Zejména výsledky studií s klinickým TK by měly být interpretovány s opatrností.²⁰ Nezávisle na hodnotách TK může být RDN asociována se vstupní variabilitou TK.²¹ Výsledky studií na zvířecím modelu naznačují, že centrálně působící antihypertenziva (a možná i beta-blokátory) mohou za jistých okolností modifikovat odpověď na RDN; zatímco nejčastěji užívané třídy (diuretika, sartany a blokátory kalciových kanálů) nemají tento účinek.²² Odpověď na RDN může predikovat invazivní rychlost šíření pulsní vlny (pulse wave velocity, PWV).²³ Ve smyslu predikce odpovědi na RDN byla ověřována i anatomie renálních tepen – srovnání jednoduchých renálních tepen oboustranně, zdvojených renálních tepen na jedné nebo obou stranách nebo jiných anatomických konstelací naznačuje, že jednoduché renální tepny se strukturálními abnormalitami nebo bez strukturálních abnormalit jsou asociovány s výraznějším poklesem TK než zdvojené renální tepny.²⁴ Klinická odpověď s poklesem hodnot TK může být asociována s menším průměrem renálních tepen.²⁵ Jiná studie sledovala odpověď na vysokofrekvenční stimulaci renálních nervů před a po RDN s cílem predikovat odpověď na RDN (tři a šest měsíců po intervenci).²⁶ Jinou možností mohou být fokální a globální změny renálních tepen po RDN hodnocené pomocí intravaskulárního ultrazvuku nebo kvantitativní renální angiografie.²⁷ I přes výsledky těchto studií stále nejsme schopni spolehlivě předem rozpoznat pacienty, kteří budou na RDN odpovídat poklesem TK. Všechny zmíněné studie analyzovaly predikci jen v horizontu tří až šesti měsíců po RDN. Podle našeho nejlepšího vědomí není k dispozici práce, která by hodnotila predikci účinnosti RDN

v dlouhodobém časovém horizontu. Hlavním cílem této studie je analýza možných prediktorů trvalého poklesu TK po RDN v dlouhodobém, dvouletém časovém úseku. Navíc byla provedena analýza pro 6-, 12- a 24měsíční návštěvu a komplexní analýza CT parametrů.

Soubor a metodika

Většina hodnocených pacientů byla randomizována ve studii PRAGUE-15, dva pacienti se zúčastnili pilotní fáze projektu, podstoupili denervaci před zahájením studie, ale splňovali stejná vstupní kritéria skutečně rezistentní hypertenze jako účastníci studie a byli sledováni ve stejném rozsahu jako randomizovaní pacienti.^{6,28–30} Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas. Studie byla schválena multicentrickou etickou komisí a všemi třemi místními institucionálními etickými komisemi. Rezistentní hypertenze byla stanovena na základě hodnoty klinického TK (hodnota klinického systolického TK přes 140 mm Hg při léčbě alespoň trojkombinací antihypertenziv v optimálních dávkách včetně diuretika) a potvrzena 24h monitorováním krevního tlaku (24h AMTK, průměrná hodnota systolického TK přes 130 mm Hg). Sekundární hypertenze, včetně primárního hyperaldosteronismu, musela být vyloučena u všech pacientů. Povinné bylo i ověřování adherence k léčbě pomocí kvantitativního stanovení koncentrací antihypertenziv v séru.^{31–33} 24h AMTK bylo provedeno během 6-, 12- a 24měsíční návštěvy. RDN byla provedena pomocí unipolárního systému Symplicity (Medtronic Inc., Mountain View, CA, USA). Další metodologické detaily ohledně RDN, měření TK a dalších parametrů byly dříve publikovány.^{6,28} Pacienti, kterým byl 12 měsíců po RDN přidán spironolacton v rámci cross-overu (když nebylo dosaženo cílové hodnoty TK), nebyli do analýzy zahrnuti. Pacienti byli považováni za respondéry v případě, když pokles 24h systolického TK ≥ 10 mm Hg byl přítomný 6, 12, nebo 24 měsíců po proceduře. Dlouhodobá odpověď byla definována jako pokles 24h systolického TK ≥ 10 mm Hg přítomný u všech tří měření během 24měsíčního sledování.

Zobrazovací metody

CT vyšetření bylo provedeno v inspiriu, v arteriální fázi, od bránice po lopaty kosti kyčelní, dále byly zhotoveny 3mm multiplanární rekonstrukce. Měření bylo provedeno radiologem se zkušenostmi s cévním zobrazením na multimodální klientské pracovní stanici (Intellispace Portal v4.0.4; Philips Healthcare). Komplexní analýza zahrnovala měření morfologie renálních tepen, prostorového vztahu mezi viscerálními tepnami, průřezu těla, rozměrů obou ledvin a další parametry, které jsou uvedeny v [tabulce S1](#) (online příloha) (<http://e-corectvasa.cz/suppl/2019-4-378-1.pdf>). Měřené veličiny byly indexovány na výšku pacienta nebo na tělesný povrch (body surface area, BSA). Studie zahrnovala jen pacienty s dostupnými multiplanárními rekonstrukcemi ve třech rovinách.

Statistická analýza

K popisu charakteristik studovaných pacientů byla použita deskriptivní statistika. Spojité proměnné byly vyjádřeny jako průměr a směrodatná odchylka nebo medián a mezikvartilové rozpětí. Meziskupinové rozdíly a rozdíly mezi

první a další návštěvou jsme testovali pomocí nepárového, resp. párového t-testu. Průměrné rozdíly jsou zobrazeny s jejich dvoustranným 95% intervalem spolehlivosti. Prediktory odpovědi jsme vybírali metodou regresní analýzy. K analýze dat byla použita Stata, verze 14.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Výsledky

Celkem bylo zahrnuto do analýzy 48 pacientů pro šesti- a dvanáctiměsíční predikci a 27 pacientů pro 24měsíční a dlouhodobou predikci. Podle protokolu studie PRAGUE-15 byl spironolacton přidán při 12měsíční kontrole v případě nedostatečné kontroly TK. Proto nebyli tito pacienti zahrnuti do dlouhodobé analýzy. Tabulka 1 zobrazuje vstupní charakteristiky studované populace, tabulky 2 a S2–S3 (online příloha) (<http://e-corevasa.cz/suppl/2019-4-378-1.pdf>) změny po RDN, tabulka 3 výsledky predikce. Tabulka 4 prezentuje detaily týkající se antihypertenzní medikace. Tabulka S4 (online příloha) (<http://e-corevasa.cz/suppl/2019-4-378-1.pdf>) zobrazuje výsledky CT měření.

Šestiměsíční predikce

Šestnáct pacientů ze 48 bylo identifikovaných jako respondéři šest měsíců po RDN. Vyšší vstupní klinický systolický a 24h systolický TK ($p = 0,04$, respektive $p = 0,001$), vyšší průměrná teplota dosažená během ablace vlevo ($p = 0,02$) a průměr pravé renální tepny adjustovaný na výšku ($p = 0,03$) byly identifikovány jako prediktory odpovědi šest měsíců po RDN.

Dvanáctiměsíční predikce

Šestnáct pacientů ze 48 bylo identifikováno jako respondéři 12 měsíců po RDN. Jako nejlepší prediktory odpovědi 12 měsíců po RDN jsme pomocí metody regresní analýzy identifikovali vyšší vstupní natremii ($p = 0,03$) a větší průřez diafragmatických crur měřených v midsagitální rovině adjustovaných na BSA ($p = 0,03$).

Dvacetičtyřměsíční predikce

Dvanáct pacientů z 27 bylo identifikováno jako respondéři 24 měsíců po RDN. Vyšší vstupní hodnota systolického 24h TK ($p = 0,02$), nižší vstupní kalemie ($p = 0,01$) a nižší míra zastření perinefritického tuku ($p = 0,003$) vycházely jako nejlepší prediktory odpovědi 24 měsíců po RDN.

Dlouhodobá predikce

Pět pacientů z 27 bylo identifikováno jako respondéři v dlouhodobé predikci po RDN. Byly rozpoznány dva prediktory: vyšší vstupní hodnota systolického 24h TK ($p = 0,01$) a vyšší průměr levé renální tepny adjustovaný na výšku ($p = 0,04$).

Počet úspěšných ablací ve sledovaných skupinách je zobrazený v tabulce 1. Doporučený počet ablací (nejméně čtyři na stranu) nebyl dosažen u sedmi pacientů, dva z nich měli unilaterální ablaci z anatomických důvodů.

Bezpečnostní aspekty byly publikovány dříve.^{6,28,34}

Diskuse

Několik parametrů bylo označeno jako prediktory efektivní RDN během dvouletého sledování. Tyto parametry se ale během sledování měnily a jen 19 % pacientů bylo identifikováno jako dlouhodobí respondéři pro celé období. Průměr levé renální tepny a vyšší hodnota systolického 24h TK byly identifikovány jako možné prediktory trvajících dlouhodobé odpovědi (během dvou let) na RDN pomocí unipolárních elektrod. Toto je dle našeho nejlepšího vědomí první analýza dlouhodobé efektivity, která současně analyzovala detailní CT parametry.

Tabulka 1 – Vstupní charakteristika studovaných pacientů

Proměnná	Pacienti pro 6- a 12měsíční predikci	Pacienti pro 24měsíční a dlouhodobou predikci
Počet pacientů	48	27
Věk (roky)	55 ± 12	54 ± 13
Mužské pohlaví, n (%)	39 (81 %)	22 (82 %)
Délka trvání hypertenze (roky)	14 ± 9	14 ± 10
Diabetes mellitus 2. typu, n (%)	3 (6 %)	1 (4 %)
Ischemická choroba srdeční, n (%)	5 (10 %)	4 (15 %)
Kuřáci, n (%)	7 (15 %)	4 (15 %)
Užívání statinu, n (%)	23 (48 %)	14 (52 %)
Body mass index (kg/m ²)	32 ± 4,3	32 ± 4,8
Natremie (mmol/l)	141 ± 3	141 ± 3
Kalemie (mmol/l)	4,1 ± 0,3	4,2 ± 0,3
Kreatinin (μmol/l)	85 (76–97)	84 (70–100)
Clearance kreatininu (ml/s/1,73 m ²)	1,6 (1,3–2,1)	1,6 (1,3–2,2)
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,4 ± 1,0	4,3 ± 0,9
Glykemie nalačno (mmol/l)	6,0 (5,4–7,4)	6,1 (5,2–8)
Klinický systolický TK (mm Hg)	158 ± 21	156 ± 24
Klinický diastolický TK (mm Hg)	91 ± 15	92 ± 16
Tepová frekvence (tepů/min)	71 ± 11	74 ± 8
24h systolický TK (mm Hg)	147 ± 13	146 ± 14
24h diastolický TK (mm Hg)	84 ± 10	84 ± 10
24h tepová frekvence (tepů/min)	67 ± 9	69 ± 7
Počet antihypertenziv	5,1 ± 1,1	5,4 ± 1,1
Blokátory kalciových kanálů, n (%)	45 (94 %)	25 (93 %)
Beta-blokátory, n (%)	30 (63 %)	13 (48 %)
Diuretika, n (%)	48 (100 %)	27 (100 %)
Antagonisté aldosteronu, n (%)	14 (29 %)	14 (52 %)
Inhibitory ACE/sartany, n (%)	48 (100 %)	27 (100 %)
α-blokátory, n (%)	30 (63 %)	16 (59 %)
Centrálně působící látky, n (%)	33 (69 %)	14 (52 %)
Počet ablací vlevo	5,2 ± 1,5	5,1 ± 1,5
Počet ablací vpravo	5,3 ± 2,1	5,4 ± 2

ACE – angiotenzin konvertující enzym; TK – krevní tlak. Hodnoty jsou zobrazeny jako průměr ± směrodatná odchylka nebo medián (mezikvartilové rozpětí) nebo absolutní hodnoty nebo procenta.

Tabulka 2 – Rozdíly po 24 měsících pro dlouhodobou predikci

Proměnná	Rozdíl proti vstupní hodnotě u respondérů		Rozdíl proti vstupní hodnotě u non-respondérů		Meziskupinový rozdíl	
	Průměr (95% CI)	p	Průměr (95% CI)	p	Průměr (95% CI)	p
Počet pacientů	5		22		–	
Body mass index (kg/m ²)	–6,7 (–7,5, 6,2)	0,43	–1,2 (–2,8, 0,5)	0,15	–5,5 (–11,1, 0,2)	0,06
Natremie (mmol/l)	–1,6 (–6,2, 3)	0,39	–1,6 (–2,8, –0,4)	0,01	0,04 (–2,9, 2,9)	0,98
Kalemie (mmol/l)	0,4 (–0,3, 1,2)	0,19	–0,2 (–0,4, –0,01)	0,05	0,6 (0,2, 1,1)	0,01
Kreatinin (μmol/l)	8 (–8, 23)	0,23	–5 (–11, 2)	0,15	12 (–2, 27)	0,09
Clearance kreatininu (ml/s/1,73 m ²)	–1 (–2,8, 0,8)	0,18	–0,2 (–0,7, 0,3)	0,43	–0,8 (–2, 0,4)	0,19
Celkový cholesterol (mmol/l)	–0,9 (–3, 1,3)	0,3	–0,3 (–0,6, 0,1)	0,11	–0,6 (–1,5, 0,3)	0,19
Glykemie nalačno (mmol/l)	–0,7 (–1,6, 0,2)	0,11	–1,6 (–2,7, –0,4)	0,01	0,9 (–1,6, 3,3)	0,47
Klinický systolický TK (mm Hg)	–32 (–65, –0,2)	0,05	–10 (–19, –1)	0,03	–23 (–44, –1)	0,04
Klinický diastolický TK (mm Hg)	–13 (–32, 7)	0,15	–10 (–16, –4)	0,01	–3 (–16, 11)	0,69
Tepová frekvence (tepů/min)	–5 (–17, 6)	0,27	–10 (–14, –6)	< 0,001	5 (–5, 15)	0,31
24h systolický TK (mm Hg)	–20 (–35, –5)	0,02	–7 (–11, –2)	0,01	–14 (–25, –3)	0,02
24h diastolický TK (mm Hg)	–9 (–15, –4)	0,01	–3 (–6, –1)	0,01	–6 (–12, 0,1)	0,05
24h tepová frekvence (tepů/min)	–1 (–7, 5)	0,72	–4 (–7, –0,4)	0,03	3 (–5, 12)	0,45
Počet antihypertenziv	–0,6 (–1,7, 0,5)	0,21	–0,4 (–0,9, 0,1)	0,11	–0,2 (–1,3, 0,9)	0,73

CI – interval spolehlivosti; TK – krevní tlak.

Tabulka 3 – Analýza odpovědi RDN

Lineární regrese pro šestiměsíční odpověď			
Proměnná	Koeficient (95% CI)	r ²	p
Klinický systolický TK (mm Hg)	13 (0,5, 25,6)	0,09	0,04
24h systolický TK (mm Hg)	12,6 (5,5, 19,7)	0,22	0,001
Průměrná teplota dosažena vlevo (°C)	4,4 (0,8, 7,9)	0,12	0,02
Průměr pravé renální tepny/výška (mm/m)	0,6 (0,1, 1,1)	0,1	0,03
Lineární regrese pro 12měsíční odpověď			
Proměnná	Koeficient (95% CI)	r ²	p
Natremie (mmol/l)	1,9 (0,2, 3,6)	0,1	0,03
Průřez bráničních crur/BSA (mm ² /m ²)	39,7 (3,9, 75,4)	0,09	0,03
Lineární regrese pro 24měsíční odpověď			
Proměnná	Koeficient (95% CI)	r ²	p
24h systolický TK (mm Hg)	12,2 (1,9, 22,5)	0,2	0,02
Kalemie (mmol/l)	–0,3 (–0,5, –0,1)	0,3	0,01
Zastřžení perinefrického tuku (čtyřstupňová Likertova škála)	–1 (1,6, –0,4)	0,3	0,003
Lineární regrese pro dlouhodobou odpověď			
Proměnná	Koeficient (95% CI)	r ²	p
24h systolický TK (mm Hg)	18,3 (5,7, 30,1)	0,3	0,01
Průměr levé renální tepny/výška (mm/m)	0,5 (0,1, 1)	0,2	0,04

BSA – povrch těla (body surface area); RDN – renální denervace; TK – krevní tlak.

Tabulka 4 – Antihypertenzní medikace pro dlouhodobou predikci

Proměnná	Vstupně		Po 24 měsících	
	Respondéři	Non-respondéři	Respondéři	Non-respondéři
Počet pacientů	5	22	5	22
Počet antihypertenziv, n	6,2 ± 0,9	5,2 ± 1,1	5,6 ± 0,9	4,8 ± 1,0
Blokátory kalciových kanálů, n (%)	5 (100 %)	20 (91 %)	5 (100 %)	17 (77 %)
Beta-blokátory, n (%)	3 (60 %)	10 (46 %)	3 (60 %)	9 (41 %)
Diuretika, n (%)	5 (100 %)	22 (100 %)	5 (100 %)	22 (100 %)
Antagonisté aldosteronu, n (%)	3 (60 %)	11 (50 %)	2 (40 %)	11 (50 %)
Inhibitory ACE/sartany, n (%)	5 (100 %)	22 (100 %)	5 (100 %)	21 (96 %)
α-blokátory, n (%)	2 (40 %)	14 (64 %)	2 (40 %)	12 (55 %)
Centrálně působící látky, n (%)	4 (80 %)	10 (46 %)	3 (60 %)	9 (41 %)

ACE – angiotenzin konvertující enzym. Hodnoty jsou zobrazeny jako průměr ± směrodatná odchylka nebo absolutní hodnoty nebo procenta.

Za variabilitu predikce ve výše zmíněných studiích^{14–19} může být zodpovědných několik faktorů, například technické otázky související se samotnou procedurou nebo s měřením TK, vstupní charakteristika pacientů nebo konkomitantní antihypertenzní léčba.²² Alternace během dvouletého sledování potvrzuje variabilitu prediktorů odpovědi a může podporovat význam preference dlouhodobé odpovědi na RDN založené na trvajícím poklesu TK. Možnost popsané reinervace již po šesti měsících na zvířecím modelu³⁵ ještě podporuje význam této analýzy.

Zjištění vyšších vstupních hodnot TK jako prediktoru se neliší od jiných studií.^{14–19} U pacientů s vyšší vstupní hodnotou TK lze očekávat výraznější pokles po RDN. Tento nálezní ale může být ovlivněn i technickými aspekty souvisejícími s měřením TK.²⁰ Jiným vysvětlením může být fenomén regrese k průměru.

Spojitosť vyšší vstupní natremie s úspěšnou RDN 12 měsíců po proceduře a nižší vstupní kalemie s úspěšnou RDN 24 měsíců může být teoreticky spojena s aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron nebo se zvýšením tonu renálního sympatiku. Nebyly ale zjištěny změny nebo asociace hodnot aldosteronu s úspěšnou RDN.

Vysvětlení nálezu, že pacienti s menší mírou prosáknutí perinefrického tuku měli lepší výsledky, je složité. Zastření nebo prosáknutí perinefrického tuku se vyskytuje u akutní pyelonefritidy nebo u obstrukce močových cest.³⁶ U asymptomatických pacientů byla zjištěna spojitost prosáknutí perinefrického tuku a snížené glomerulární filtrace.³⁷ Hypotéza možného chronického renálního onemocnění u non-respondérů je vysoce spekulativní a při normálních vstupních renálních parametrech může být odmítnuta.

Hodnocení anatomie v oblasti truncus coeliacus bylo provedeno v kontextu funkce sympatického ganglion coeliacum a jeho patofyziologie ve vývoji Dunbarova syndromu. Ukázalo, že větší průřez diafragmatických crur predikuje odpověď na RDN po 12 měsících. Možná stimulace ganglion coeliacum a jeho vliv na TK mohou být odvozeny z animálních experimentů, z observace pacientů po blokádě ganglion coeliacum a z kazuistiky blokady ganglion coeliacum jako léčebné modality u pacienta s rezistentní hypertenzí.^{38,39}

Vyšší průměrná teplota dosažená během ablace vlevo a predikce šestiměsíční odpovědi může podpořit technic-

ké otázky účinnosti RDN. Tento nálezní ale již nebyl zjištěn v pozdějším sledování. Ani počet ablací nebyl identifikován jako prediktor odpovědi.

Podobně význam průměru renální tepny (práve v rámci šestiměsíční predikce a levé v dlouhodobé predikci) může mít technické vysvětlení. Lze předpokládat, že u pacientů s větším průměrem renální tepny je možné zavést katétr více distálně, kde lze očekávat úspěšnější ablací. Právě ablaci distální části renální tepny byla efektivnější na animálním i pravděpodobně na humánním modelu, protože nervová zakončení jsou zde blíže renální tepně.^{10,40–42} Na druhé straně počet ablací nebyl u těchto pacientů s větším průměrem renální tepny vyšší a počet ablací nebyl identifikován jako prediktor. Naše výsledky jsou v rozporu s jinou studií, kde byl přítomný větší pokles klinického TK po šesti měsících u pacientů s průměrem renální tepny ≤ 4 mm. Údaje o 24h TK nejsou v této studii k dispozici a nebyl zjištěn rozdíl v prevalenci renální tepny s průměrem ≤ 4 mm nebo v průměru samotném mezi respondéry (když byl pokles klinického TK ≥ 10 mm Hg) a non-respondéry.²⁵

Naše výsledky podporují hypotézu, že nedostatečná efektivita RDN může být spojena s technickými nebo anatomickými aspekty. Další studie na větší populaci, které respektují všechna současná doporučení pro studie RDN, budou zapotřebí k potvrzení těchto výsledků.⁴³ V současnosti převažuje názor, že denervace by měla být cílena na větve renální tepny nebo distální segmenty renální tepny.^{10,40,41} Součástí by mělo být i testování efektivnosti ablace. Stimulace renálního sympatiku, periprocedurální venoarteriální gradient noradrenalinu, kvantitativní angiografie nebo intravaskulární ultrazvuk by mohly být použity k intraprocedurálnímu vyhodnocení rozsahu ablace.^{26,27,44} Součástí studií by měla být klamavá procedura, run-in periora s opakovaným měřením klinického a 24h TK.^{43,45,46} Pozornost by ale měla být soustředěna zejména na 24h AMTK.⁴⁷ Cíleno by mělo být spíše na mladší pacienty s hypertenzí 1. nebo 2. stadia, bez antihypertenzní léčby nebo s řádnou adherencí k léčbě.^{43,48}

I přes fakt, že jen menšina pacientů byla při dlouhodobém sledování identifikována jako respondéři, může tato studie naznačovat, že RDN by mohla být vhodná pro jistou populaci hypertoniků. Ve světle nejaktuálnějších

studií s multielektrodotovým nebo ultravaskulárním systémem, s konkomitantní antihypertenzní medikací nebo bez konkomitantní antihypertenzní medikace,^{9–12} tato studie zdůrazňuje potřebu prokázat dlouhodobou účinnost a rozpoznat populace respondérů. Lze doufat, že trvalý dlouhodobý účinek RDN může také snížit kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Tento aspekt spolu s otázkou efektivity vynaložených nákladů je stále nezodpovězen.⁴⁹

Tato studie má několik limitací. Relativně malý počet analyzovaných pacientů je důsledkem velikosti původní skupiny studie. Tento počet byl dále snížen po vyřazení pacientů, kterým byl dodatečně přidán spironolacton během sledování nebo kteří neměli zobrazovací metodu požadované kvality. Změny medikace byly povoleny 12 měsíců po RDN. Celkový počet léků byl ale snížen a toto bylo srovnatelné u respondérů i non-respondérů. Současná doporučení navrhuji jako klinicky významný pokles 24h systolického TK o 6–7 mm Hg.⁴³ Z důvodu dlouhodobého sledování pacientů jsme zvolili přísnější kritéria, pokles 24h systolického TK alespoň o 10 mm Hg, s cílem vybrat skutečně responzivní pacienty. Výsledkem je, že jako responzivní byl označen menší počet pacientů, což mohlo dále ovlivnit statistickou významnost současné analýzy. Multivariační analýza nebyla provedena z důvodu malého počtu analyzovaných pacientů.

Další limitace jsou podobné těm, které již byly diskutovány v dříve publikovaných výsledcích studie PRAGUE-15:^{6,28,50} doporučený počet ablací nebyl dosažen u všech pacientů (nejméně čtyři na stranu), cílem ablace byl kmen renální tepny, což bylo v souladu s doporučeními v době přípravy studie,⁵¹ absence klamavé procedury a fakt, že adherence k léčbě byla sledována jen vstupně.

Závěr

Jen u menšiny pacientů, kteří podstoupili renální denervaci, byl přítomný trvalý pokles krevního tlaku. Současná studie potvrzuje, že prediktory úspěšné RDN se s odstupem času od procedury mění. Dlouhodobý účinek RDN pomocí unipolárních katétrů může být predikován vyšším vstupním 24h systolickým TK a větším průměrem levé renální tepny. Právě průměr renální tepny by mohl usnadnit provedení ablace v periferii a tato zjištění mohou potenciálně posilovat význam technických aspektů RDN a teoreticky podpořit aktuální hypotézu nutnosti ablovat distální části renální tepny.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že žádný střet zájmů nenastal.

Poděkování a financování

Tato studie byla podpořena výzkumnými projekty Univerzity Karlovy UNCE 204010 a PROGRES Q38 a výzkumným projektem Ministerstva zdravotnictví České republiky, grantem číslo 16-30345A.

Informovaný souhlas

Autoři prohlašují, že všichni studovaní pacienti souhlasili s účastí na výzkumu a podepsali informovaný souhlas, který byl schválen etickými komisemi.

Literatura

- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932–934.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–1909.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–1401.
- Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015;65:1202–1208.
- Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014;63:991–999.
- Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the PRAGUE-15 study. *Hypertension* 2015;65:407–413.
- Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, et al., European Network Coordinating Research On Renal Denervation. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2015;24:263–274.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al., Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957–1965.
- Jacobs L, Persu A, Huang QF, et al., European Network Coordinating Research on Renal Denervation. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2017;26:321–331.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017;390:2160–2170.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2335–2345.
- Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018;391:2346–2355.
- Persu A, Jin Y, Azizi M, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* 2014;28:150–156.
- Id D, Bertog SC, Ziegler AK, et al. Predictors of Blood Pressure Response: Obesity Is Associated With a Less Pronounced Treatment Response After Renal Denervation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:E30–E38.
- Rohla M, Nahler A, Lambert T, et al. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience. *J Hypertens* 2016;34:123–129.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015;36:219–227.
- Persu A, Azizi M, Jin Y, et al. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *J Hypertens* 2014;32:2422–2427.
- Prochnau D, Heymel S, Gobel B, et al. Resistant hypertension: multivariate predictors of blood pressure response to renal denervation. *Int J Cardiol* 2013;168:3130–3132.

19. Gosse P, Cremer A, Pereira H, et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation: The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension). *Hypertension* 2017;69:494–500.
20. Howard JP, Nowbar AN, Francis DP. Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4,121 patients with focus on trial design: the CONVERGE report. *Heart* 2013;99:1579–1587.
21. Persu A, Gordin D, Jacobs L, et al. Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36:221–229.
22. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci* 2017;204:112–118.
23. Okon T, Rohnert K, Stiermaier T, et al. Invasive aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation. *EuroIntervention* 2016;12:e684–e692.
24. Hering D, Marusic P, Walton AS, et al. Renal artery anatomy affects the blood pressure response to renal denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2016;202:388–393.
25. Ewen S, Ukena C, Luscher TF, et al. Anatomical and procedural determinants of catheter-based renal denervation. *Cardiovasc Revasc Med* 2016;17:474–479.
26. de Jong MR, Adiyaman A, Gal P, et al. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension* 2016;68:707–714.
27. Weber T, Kellermair J, Witberg KT, et al. Changes in renal artery dimensions are associated with clinical response to radiofrequency renal denervation: a series of studies using quantitative angiography and intravascular ultrasound. *J Hypertens* 2017;35:2069–2076.
28. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension* 2016;67:397–403.
29. Rosa J, Zelinka T, Petrák O, et al. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Hum Hypertens* 2014;28:684–688.
30. Toušek P, Widimský Jr J, Rosa J, et al. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomized study – PRAGUE-15. *Cor Vasa* 2014;56:e235–e239.
31. Ceral J, Habrdová V, Voříšek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res* 2011;34:87–90.
32. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013;31:2455–2461.
33. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014;100:855–861.
34. Čurila K, Rosa J, Toušek P, et al. Technical and safety aspects of renal denervation. *Cor Vasa* 2014;56:e228–e234.
35. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension* 2015;65:393–400.
36. Thornton E, Mendiratta-Lala M, Siewert B, Eisenberg RL. Patterns of fat stranding. *Am J Roentgenol* 2011;197:W1–W14.
37. Fukami H, Takeuchi Y, Kagaya S, et al. Perirenal fat stranding is not a powerful diagnostic tool for acute pyelonephritis. *Int J Gen Med* 2017;10:137–144.
38. Lee S, Lim D, Lee J, et al. Long-Term Blood Pressure Control Effect of Celiac Plexus Block with Botulinum Toxin. *Toxins* 2016;8:51.
39. Li M, Galligan J, Wang D, Fink G. The effects of celiac ganglionectomy on sympathetic innervation to the splanchnic organs in the rat. *Auton Neurosci* 2010;154:66–73.
40. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1766–1775.
41. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 2017;35:369–375.
42. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol* 2014;4:635–643.
43. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, et al. Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J* 2017;38:3272–3281.
44. Tiroch K, Sause A, Szymanski J, et al. Intraprocedural reduction of the veno-arterial norepinephrine gradient correlates with blood pressure response after renal denervation. *EuroIntervention* 2015;11:824–834.
45. Kjeldsen SE, Persu A, Azizi M. Design of renal denervation studies not confounded by antihypertensive drugs. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:337–340.
46. Persu A, Kjeldsen S, Staessen JA, Azizi M. Renal Denervation for Treatment of Hypertension: a Second Start and New Challenges. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:6.
47. Fadl Elmula FEM, Feng YM, Jacobs L, et al. Sham or no sham control: that is the question in trials of renal denervation for resistant hypertension. A systematic meta-analysis. *Blood Press* 2017;26:195–203.
48. De Jager RL, Sanders MF, Bots ML, et al. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. *Clin Res Cardiol* 2016;105:755–762.
49. Bulsei J, Darlington M, Durand-Zaleski I, et al. How to perform a cost-effectiveness analysis with surrogate endpoint: renal denervation in patients with resistant hypertension (DENERHTN) trial as an example. *Blood Press* 2018;27:66–72.
50. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *J Hypertens* 2017;35:1093–1099.
51. Widimský P, Filipovský J, Widimský Jr J, et al. Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Hypertension on catheter-based sympathetic renal denervation procedures (RDN) in the Czech Republic. *Cor Vasa* 2012;54:e108–e112.

Výbor České kardiologické společnosti vyhlašuje výběrové řízení na místo šéfredaktora časopisu

Cor et Vasa

Stanovy ČKS, článek 3.9: „Šéfredaktor oficiálního odborného časopisu ČKS je členem výboru ČKS z titulu své funkce (ex officio). Funkční období šéfredaktora je čtyřleté, funkci může vykonávat opakovaně bez omezení počtu funkčních období. Na každé čtyřleté období však musí být vždy znovu vybrán či ve své funkci potvrzen novým výborem. Šéfredaktor může být ze své funkce kdykoliv odvolán výborem, a to i bez uvedení důvodu.“

Termíny

- › přihlášky zájemců přijímá sekretariát ČKS v Brně e-mailem (cks@kardio-cz.cz) **do 30. 9. 2019**
- › výběr budoucího šéfredaktora provede výbor ČKS do 30. 10. 2019 na základě došlých přihlášek
- › nový šéfredaktor se ujme funkce 1. 1. 2020 tak, aby byl již plně odpovědný za celý ročník 2020

Podmínky, které musejí uchazeči splňovat

- › publikující člen ČKS (seznam publikací přiložit)
- › zkušenost z práce v redakční radě odborného kardiologického časopisu (člen redakční rady, recenzent)
- › aktivní znalost angličtiny (schopnost anglické korespondence)

Jaké přílohy musí přihláška obsahovat

- › životopis (1–2 strany)
- › seznam publikací
- › motivační dopis

Co musí být obsahem motivačního dopisu

- › vyjádření zájmu vykonávat funkci šéfredaktora Cor et Vasa v období 1. 1. 2020–31. 12. 2023
- › definice času, který hodlá (a může) práci pro časopis věnovat (vyjádřeno počtem hodin týdně)
- › strategické cíle časopisu pod jeho vedením

Infekční endokarditida v kardiocentru bez kardiochirurgie: epidemiologické změny a prediktory mortality

(Infective endocarditis in a cardiovascular centre with no cardiac surgery unit: epidemiological changes and mortality predictors)

Petr Coufal^a, Jan Večeřa^b, Jan Matějka^a, Jiří Vondrák^a, Martin Kubrycht^a, Petr Vojtíšek^a

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

^b Pracoviště invazivní arytmologie, Kardiologické centrum Agel a.s., Pardubice

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 27. 8. 2018

Přijat: 25. 11. 2018

Dostupný online: 19. 7. 2019

Klíčová slova:

Endokarditida

Epidemiologie

Infekční endokarditida na nativní chlopni

Mortalita

Prediktory

Protézová infekční endokarditida

SOUHRN

Cíl: Zhodnotit prognózu a změny spektra nemocných s infekční endokarditidou (IE) v kardiiovaskulárním centru bez kardiochirurgie a identifikovat prediktory mortality.

Soubor a metody: Retrospektivní analýzou jsme identifikovali 147 pacientů splňujících diagnózu IE dle kritérií Duke, kteří byli hospitalizováni na Kardiologickém oddělení Pardubické nemocnice v letech 2000–2016. Tento časový úsek jsme rozdělili do dvou období a porovnali profil nemocných v každém z nich. K identifikaci prediktorů mortality byla využita Coxova regresní analýza a sestrojili jsme Kaplanovy–Meierovy křivky.

Výsledky: U 84 (57 %) nemocných se jednalo o infekční endokarditidu na nativní chlopni (NVE), u 35 (24 %) pacientů o protézovou IE (PVE) a u 28 (19 %) pacientů o IE na implantovaných přístrojích (CDRIE). Při srovnání období 2000–2008 s 2009–2016 došlo k navýšení počtu nemocných s IE o 126 %, vzrostl průměrný věk pacienta o čtyři roky a narostla četnost přidružených onemocnění a predispozic ke vzniku IE. Prokázali jsme relativní pokles pacientů s NVE (o 27 %), nárůst počtu pacientů s PVE (o 9 %) a CDRIE (o 18 %). Nejjistili jsme statisticky významný rozdíl v lokalizaci, typu ani v zastoupení infekčního agens. Třiačtyřicet procent (n = 63) IE tvořil *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus* + koaguláza-negativní *Staphylococcus* [CoNS]), 18 % (n = 26) *Streptococcus* sp., 8 % (n = 10) *Enterococcus* sp. U 107 (73 %) případů se objevila alespoň jedna komplikace. Sedmatřicet procent pacientů bylo léčeno kombinovaně antibiotiky a chirurgicky a z toho 63 % v urgentním pořadí. Byl zaznamenán výrazný nárůst hospitalizační mortality (o 16 %). Identifikovali jsme prediktory mortality pacientů s IE (vysoký věk, srdeční selhání, diabetes mellitus, akutní ledvinové selhání, sepse, perivalvulární šíření infekce, multiorgánové selhání, emergentní kardiokardiologický výkon na oběhové nebo ventilační podpoře). Prokázali jsme vyšší mortalitu pacientů s PVE (medián přežití 2,9 roku).

Závěr: Tato retrospektivní studie prezentuje výsledky léčby pacientů s infekční endokarditidou z kardiocentra bez kardiochirurgie. Porovnáním dvou období 2000–2008 a 2009–2016 jsme prokázali výrazný nárůst incidence tohoto onemocnění zejména u PVE a CDRIE s relativním poklesem NVE. Dominujícím původcem byl *Staphylococcus*. Prokázali jsme výrazně vyšší mortalitu u pacientů s PVE a celkový nárůst hospitalizační mortality. V univariantské analýze se typické prediktory mortality a přítomnost přidružených onemocnění uplatňují pouze u NVE, a ne u PVE či CDRIE.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the prognosis and changes in the spectrum of patients with infective endocarditis (IE) in a cardiovascular centre with no cardiac surgery unit and to identify predictors of mortality.

Patients and methods: A retrospective analysis was used to identify 147 patients meeting the Duke criteria for infective endocarditis who were hospitalised in the Cardiology Unit of the Pardubice Regional Hospital from 2000 till 2016. This interval has been divided in two time periods and the profiles of patients in each one were compared. To identify predictors of mortality, we used Cox regression analysis and constructed Kaplan-Meier survival curves.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Coufal, Kardiologické oddělení, Interní klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., Kyjeveská 44, 532 03 Pardubice, e-mail: coufpet@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.036

Results: A total of 84 patients (57%) had native valve endocarditis (NVE), 35 (24%) had prosthetic valve endocarditis (PVE), and 28 (19%) had a cardiac device related infective endocarditis (CDRIE). When comparing the periods 2000–2008 and 2009–2016, there was a 126% increase in the number of infective endocarditis patients, while the average age increased by 4 years. The prevalence of comorbidities and IE predispositions increased as well. We found a relative reduction (27%) in NVE cases and an increase in the number of patients with PVE and CDRIE (9% and 18%, respectively). We did not find any statistically significant difference in endocarditis location, type, or causative microbiological agent. *Staphylococci* (*Staphylococcus aureus* + coagulase negative *Staphylococci* [CoNS]) caused 43% (n = 63) of IE cases, *Streptococci* caused 18% (n = 26) of cases, and *Enterococci* 8% (n = 10) of cases. At least one complication was reported in 107 (73%) cases. A combination of antibiotics and surgical therapy was needed in 37% of patients, of whom 63% required urgent surgery. There was a significant increase (16%) in in-hospital mortality. We identified the following as IE mortality predictors: advanced age, heart failure, diabetes mellitus, acute kidney injury, sepsis, perivalvular spread of the infection, multiple-organ failure, and emergency cardio-surgical procedure on circulatory or mechanical ventilation support. We also documented increased mortality in patients with PVE (median survival of 2.9 years).

Conclusion: This retrospective study presents the results of the treatment of patients with infective endocarditis from a cardiology centre with no cardiac surgery unit. Comparing two time periods, 2000–2008 and 2009–2016, we have documented a significant increase in the incidence rate of this disease, especially in PVE and CDRIE, and a relative reduction in NVE. The major etiological cause was *Staphylococci*. We have also documented significantly increased mortality in patients with PVE and an overall increase in hospital mortality. Univariate analysis has demonstrated the typical predictors of mortality. In addition, comorbidities were also found in NVE only.

Keywords:

Endocarditis

Epidemiology

Mortality

Native valve endocarditis

Predictors

Prosthetic valve endocarditis

Úvod

V posledním desetiletí byl zaznamenán postupný nárůst incidence infekční endokarditidy (IE). V důsledku dosažení vyššího věku pacientů i možností současné medicíny roste počet nemocných s rozvinutými degenerativními vadami chlopní, implantovanými systémy, protézovými chlopněmi, invazivními výkony i nozokomiálními infekcemi.^{1–4} V důsledku toho došlo k nárůstu IE způsobené stafylokoky, zatímco streptokokových infekcí postupně ubývá.^{3,5,6}

Cíl

Zhodnotit prognózu a změny spektra nemocných s IE mezi obdobími 2000–2008 a 2009–2016 v kardiologickém centru bez kardiokirurgie a identifikovat prediktory mortality.

Soubor, metody, definice

Studovaný soubor tvořilo 147 nemocných, kteří byli hospitalizováni na Kardiologickém oddělení Pardubické nemocnice od začátku ledna 2000 do konce prosince 2016 s prokázanou infekční endokarditidou dle diagnostických kritérií Duke⁷ a kteří byli léčeni dle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC).⁸

V uvedeném časovém období jsme zaznamenali u každého pacienta vždy první hospitalizaci pro IE. Data jsme analyzovali restrospektivně z elektronického registru a dokumentace Pardubické nemocnice.

Analýzovali jsme data o demografických vlastnostech pacientů, laboratorních hodnotách, úvodním symptomu, mikrobiologickém a echokardiografickém nálezu, typu IE, způsobu léčby a komplikacích během hospitalizace.

1. Demografická data obsahovala informace o pohlaví, věku, indexu tělesné hmotnosti, údaje o přidružených onemocněních a rizikových faktorech.

2. Za vstupní laboratorní hodnotu jsme považovali údaj naměřený při prvním kontaktu s nemocnicí, za výstupní poslední výsledek před dimisí, překladem nebo operací. Jako abnormální hodnotu kreatininu jsme považovali nález > 133 $\mu\text{mol/l}$, C-reaktivního proteinu (CRP) > 5 mg/l, ejekční frakce (EF) < 55 %.
3. Pátrali jsme po dominujícím úvodním klinickém stavu. Jako chronický infekční stav jsme označili stav pacientů s nespecifickými symptomy charakteru slabosti, se subfeбриliemi, s úbytkem hmotnosti aj., septičtí pacienti splňovali platná kritéria systémové zánětové odpovědi organismu (SIRS)⁹ v důsledku potvrzeného infekčního agens, přítomnost srdečního selhání byla založena na typických klinických známkách a symptomech tohoto syndromu a nemocní se systémovou embolií byli rozpoznáni s průkazem vmetku vegetace ve vzdálenějších strukturách od původního origa.
4. Rozlišili jsme druh IE dle kritérií Duke⁷ (jistá nebo možná), její typ: nativní (NVE), protézová (PVE) – mechanická (M), biologická protéza (B) a IE na implantabilních systémech (CDRIE/IS – na kardiostimulátorech [KS], implantabilních kardioverterech-defibrilátorech [ICD]). U PVE a „nově“ u CDRIE jsme odlišovali časnou IE (do 12 měsíců po operaci/od implantace přístroje) a pozdní (po 12 měsících po operaci/od implantace přístroje).
5. Mikrobiologický nález obsahoval odběr hemokultur, sérologické testy, případně hodnocení sekčního nálezu.
6. Prostřednictvím transthorakální (TTE) nebo trans-efageální echokardiografie (TEE) jsme hodnotili systolickou funkci LK, závažnost chlopní vady v době diagnózy, typ postižení chlopně vstupně (vegetace, perianulární šíření [perivalvulární leak, dehiscence protézy], jako samostatnou kategorii absces) a významnost regurgitace pomocí standardní dopplerovské techniky.^{10,11} Použili jsme běžnou definici pro vegetaci, absces nebo jiné infekční léze.¹² Velikost vegetace jsme hodnotili pomocí maximál-

ního průměru, dle přítomnosti a velikosti vegetace jsme zařadili nález do jedné ze čtyř skupin (bez vegetace, < 10 mm, 10–29 mm, > 30 mm).

7. Sledovali jsme způsob léčby (konzervativní – antibiotická léčba 4–8 týdnů a kardiochirurgická), převažující indikaci k operaci dle doporučení ESC,⁸ předoperační stav nemocných i typ operace. Emergentní operace byla definována jako doba výkonu do 24 hodin od přijetí, urgentní operace jako doba od prvního do sedmého dne, jako elektivní operace ostatní.⁸ U přístrojových endokarditid jsme rozlišovali chirurgickou extrakci (provedenou v komplexním centru), nechirurgickou extrakci (na implantačním sále) a konzervativní postup (antibiotická terapie bez extrakce systému). Určili jsme počet nemocných, kterým byl přístroj zpětně reimplantován.
8. Z komplikací jsme pátrali po akutních dekompenzacích srdečního selhání, systémových embolizacích, akutních ledvinových selháních (akutních poškozeních ledvin [AKI] definovaných dle kritérií RIFLE).¹³ Pátrali jsme po nestabilních nemocných, kteří vyžadovali oběhovou (inotropika, vazopresory), ventilační (umělou plicní ventilaci [UPV]) nebo jinou přístrojovou podporu (kontinuální náhradu funkce ledvin [CRRT]).
9. Stanovili jsme pravděpodobnou dobu do stanovení diagnózy, zaznamenali dobu hospitalizace a počet úmrtí za hospitalizace na kardiologickém oddělení.

Sledování

U všech 147 pacientů jsme ověřili vitální status k 1. 7. 2017, a to telefonicky od praktických lékařů, specializovaných poraden a rodin pozůstalých. Dále jsme popsali spektrum nemocných hospitalizovaných v Pardubické nemocnici a porovnali mezi sebou dvě po sobě následující období (2000–2008 a 2009–2016). U zemřelých jsme určili dobu úmrtí od onemocnění IE. Stanovili jsme prediktory mortality ze všech příčin u NVE, PVE a CDRIE.

Statistická analýza

Kategorická data byla vyjádřena jako procenta a porovnána pomocí Fisherova exaktního testu. Kontinuální proměnné byly vyjádřeny jako průměr a standardní odchylka. Nepárová data byla porovnána Studentovým t-testem, neparametrická data Mannovým–Whitneyovým testem. K odhadu pravděpodobnosti závislých proměnných na nezávislých skutečnostech jsme použili binární logistickou regresní analýzu. K identifikaci na čase závislých prediktorů byla použita Coxova regresní analýza a ke znázornění vybraných dat v čase byly vytvořeny Kaplanovy–Meierovy křivky. Pro všechny testy byla za hranici statistické významnosti považována hranice $p < 0,05$.

Výsledky

Epidemiologie a klinický obraz

Charakteristiku nemocných s IE shrnuje tabulka 1. Ze 147 nemocných tvořili 69 % ($n = 101$) muži s průměrným věkem 65 let (interkvartilové rozpětí [IQR] 58–75). Převažující predispozicí k onemocnění byla přítomnost chlopenní náhrady ($n = 43$, 29 %), KS/ICD ($n = 39$, 27 %), preexistující

chlopenní vady ($n = 30$, 20 %), imunosuprese ($n = 21$, 14 %). U 7 % pacientů ($n = 10$) došlo v dalším sledování k recidivě IE.

Nejčastěji se onemocnění manifestovalo pod obrazem chronického infekčního stavu ($n = 104$, 71 %) a akutní dekompenzace srdečního selhání ($n = 56$, 38 %). U 84 (57 %) nemocných se jednalo o NVE, u 35 (24 %) pacientů o PVE a u 28 (19 %) pacientů o CDRIE. Ve 43 % ($n = 62$) se jednalo o infekci aortální chlopně, v 27 % ($n = 38$) mitrální chlopně, v 10 % ($n = 14$) došlo k postižení obou levostranných chlopní.

Mikrobiologický nález

Pozitivní hemokultury

Úspěšný záchyt agens v hemokulturách byl popsán u 110 pacientů (75 %). Jako nejčastější původce onemocnění byl prokázán *Staphylococcus aureus* (26 % ze všech 147 pacientů), který byl ve 25 % příčinou NVE ($n = 21$), v 15 % PVE ($n = 5$) a v 43 % CDRIE ($n = 12$). Ostatními původci IE byly CoNS ($n = 25$, 17 %), streptokoky ($n = 26$, 18 %), enterokoky ($n = 10$, 8 %), gram-negativní organismy ($n = 9$, 6 %). Zbýlé agens tvořily *Candida albicans* a *Bacteroides* sp.

Zatímco nejčastějšími původcem NVE byl *Streptococcus* 26 % ($n = 22$) a *Staphylococcus* 25 % ($n = 21$), v případě PVE to byly s 26 % CoNS ($n = 25$). Osmadvacet procent všech NVE bylo CNE.

Endokarditidy s negativními hemokulturami (culture negative endocarditis, CNE)

V 25 % ($n = 37$) se nepodařilo agens vykultivovat (NVE 65 %, PVE 21 %, CDRIE 14 %). Pouze u čtyř nemocných (11 %) přispělo ke znalosti etiologického agens postoperační hodnocení materiálu. Nebyl zaznamenán sérologický záchyt žádného vzácného agens CNE. Z tohoto souboru 25 (68 %) pacientů přišlo pod obrazem chronického infekčního stavu, 32 (86 %) pacientů mělo echokardiografický nález vegetace, častěji na levostranné (78 %, $n = 29$) nativní (65 %, $n = 24$) chlopni. Šedesát procent ($n = 21$) pacientů před hospitalizací užívalo alespoň jedno antibiotikum a 35 % ($n = 13$) nemocných mělo provedený odběr hemokultur při současné antibiotické léčbě. Jednačtyřicet procent ($n = 15$) všech pacientů s CNE bylo přeloženo z interního oddělení, 22 % ($n = 8$) pacientů bylo hospitalizováno přímo z kardiologické ambulance, 16 % ($n = 6$) z plicního oddělení, 8 % ($n = 3$) z infekčního oddělení. Přitom 19 % ($n = 7$) pacientů s CNE bylo přeloženo ze spádových nemocnic. Letalita, většinou konzervativně léčených pacientů (95 %), za hospitalizace činila 30 % ($n = 1$, tj. NVE 18 %, PVE 9 %, CDRIE 3 %), nejčastější příčinou úmrtí byl septický a kardiogenní šok, jeden pacient umřel v terminálním stadiu generalizovaného tumoru močového měchýře. Čtyřicet procent ($n = 15$) pacientů bylo hospitalizováno po dobu kratší než pět dní (poznámka: definitivní výsledek kultivací hemokultur minimálně pět dní v Pardubické nemocnici).

Echokardiografická data

Ultrazvuková data dokumentuje tabulka 2. Všechny 147 pacientů podstoupilo TTE, 134 (91 %) nemocných TEE. Nově vzniklá významná regurgitace byla nalezena u 50 pacientů (33 %), z toho v 80 % na NVE ($n = 40$). U 26 %

Tabulka 1 – Epidemiologie a klinická manifestace

Rok	2000–2016	2000–2008	2009–2016	p 2000–2008 vs. 2009–2016
Charakteristiky	n = 147	45	102	45/102
Pohlaví (muž/žena)	101 (69 %)/ 46 (31 %)	30 (67 %)/15 (33 %)	71 (70 %)/31 (30 %)	0,850
Věk	64,9 ± 14,3	62,4 ± 12,8	66,1 ± 14,9	0,150
BMI (kg/m ²)	27,1 ± 5	28 ± 4	30 ± 6	0,979
Přidružená onemocnění				
Srdeční selhání	61 (42 %)	16 (36 %)	45 (44 %)	0,370
Diabetes mellitus	54 (37 %)	14 (31 %)	40 (39 %)	0,460
ICHS	46 (31 %)	12 (27 %)	34 (33 %)	0,450
CHOPN/AB	29 (20 %)	9 (20 %)	20 (20 %)	1,000
CKD	29 (20 %)	6 (13 %)	23 (23 %)	0,260
Pomocná vyšetření				
CRP vstupně/výstupně	97 (44,176)	82 (44,156)/20 (6,63)	97 (44,176)/30 (11,94)	0,759/0,103
GF/Kr vstupně	64 ± 31	99 (79,139)	110 (85,179)	0,189
Predispozice				
Chlopenní náhrada	43 (29 %)	10 (22 %)	33 (32 %)	0,240
Implantabilní přístroj	39 (27 %)	5 (11 %)	34 (33 %)	0,005**
Preexistující chlopenní vada	30 (20 %)	16 (36 %)	14 (14 %)	0,004**
Imunosuprese	21 (14 %)	2 (4 %)	19 (19 %)	0,02*
IE v anamnéze	10 (7 %)	1 (2 %)	9 (9 %)	0,280
Vrozená srdeční vada	10 (7 %)	3 (7 %)	7 (7 %)	1,000
Chronická dialýza	5 (3 %)	1 (2 %)	4 (4 %)	1,000
Intravenózní narkomanie	2 (1 %)	0	2 (2 %)	1,000
Klinická manifestace				
Sepse	28 (19 %)	5 (11 %)	23 (22 %)	0,117
Chronický infekční stav	104 (71 %)	33 (74 %)	71 (70 %)	0,698
Srdeční selhání	56 (38 %)	20 (44 %)	36 (35 %)	0,357
Systémová embolizace	26 (18 %)	11 (24 %)	15 (15 %)	0,166
Diagnóza (Duke)				
Jistá	115 (78 %)	30 (67 %)	85 (83 %)	0,031*
Možná	32 (22 %)	15 (33 %)	17 (17 %)	0,301
Typ IE				
NVE	84 (57 %)	34 (76 %)	50 (49 %)	0,004**
PVE	35 (24 %)	8 (18 %)	27 (27 %)	0,300
Bioprotéza	25 (17 %)	6 (13 %)	19 (19 %)	0,490
Mechanická protéza	10 (7 %)	2 (4 %)	8 (8 %)	0,720
Časná PVE/PVE + KS	15 (42 %)/30 (47 %)	2 (25 %)/4 (36 %)	13 (48 %)/26 (50 %)	0,1505/0,03*
Pozdní PVE/PVE + KS	20 (58 %)/33 (53 %)	6 (75 %)/ 7 (64 %)	14 (52 %) / 26 (50 %)	1,000/0,21
Implantabilní přístroj	28 (19 %)	3 (7 %)	25 (25 %)	0,01*
Kardiostimulátor	16 (11 %)	2 (4 %)	14 (14 %)	0,149
ICD	12 (8 %)	1 (3 %)	11 (11 %)	0,106
Lokalizace infekce				
Aortální	62 (43 %)	20 (44 %)	42 (41 %)	0,721
Mitrální	38 (27 %)	16 (36 %)	22 (22 %)	0,101
Trikuspidální	4 (3 %)	1 (2 %)	3 (3 %)	1,000
Aortální + mitrální	14 (10 %)	5 (11 %)	9 (9 %)	0,762
KS/ICD	24 (16 %)	3 (7 %)	21 (21 %)	0,051
Etiologické agens				
<i>Staphylococcus aureus</i>	38 (26 %)	7 (16 %)	31 (30 %)	0,068
<i>Streptococcus</i>	26 (18 %)	11 (25 %)	15 (15 %)	0,166
Koaguláza-negativní stafylokok	25 (17 %)	7 (16 %)	18 (18 %)	0,817
<i>Enterococcus</i>	10 (8 %)	6 (13 %)	4 (4 %)	0,068
Gram-negativní agens	9 (6 %)	0	9 (9 %)	0,057
Ostatní	2 (2 %)	1 (2 %)	1 (1 %)	0,520
Nezjištěno	37 (25 %)	13 (29 %)	24 (24 %)	0,539

AB – asthma bronchiale; BMI – index tělesné hmotnosti; CKD – chronické onemocnění ledvin; CRP – C-reaktivní protein; GF – glomerulární filtrace; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; IE – infekční endokarditida; ICHS – ischemická choroba srdeční, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; Kr – kreatinin; KS – kardiostimulátor; NVE – infekční endokarditida na nativní chlopni; PVE – infekční endokarditida na protézové chlopni. Kódování statistické významnosti: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Tabulka 2 – Echokardiografický nálezn

Rok	2000–2016	2000–2008	2009–2016	p 2000–2008 vs. 2009–2016
Systolická funkce LK				
EF LK vstupně	60,3 ± 14	58 ± 14	54 ± 14	0,110
Závažnost chlopenní vady v době diagnózy				
Mírná	68 (34 %)	19 (42 %)	49 (48 %)	0,592
Středně významná	26 (17 %)	9 (20 %)	17 (17 %)	0,647
Významná	50 (33 %)	17 (38 %)	33 (32 %)	0,573
Postižení chlopně vstupně				
Vegetace	119 (81 %)	35 (78 %)	84 (82 %)	0,504
Absces	24 (16 %)	5 (11 %)	19 (19 %)	0,336
Perivalvulární šíření	38 (26 %)	12 (27 %)	26 (25 %)	1,000
Významná insuficience	50 (33 %)	17 (38 %)	33 (32 %)	0,573

EF LK – ejekční frakce levé komory.

Tabulka 3 – Komplikace, známky klinické nestability

Rok	2000–2016	2000–2008	2009–2016	p 2000–2008 vs. 2009–2016
Komplikace do konce hospitalizace				
Bez komplikací	40 (27 %)	13 (29 %)	27 (26 %)	0,841
Srdeční selhání	74 (50 %)	23 (51 %)	51 (50 %)	1,000
Systémová embolizace	33 (22 %)	11 (24 %)	22 (22 %)	0,830
MODS	28 (19 %)	6 (13 %)	22 (22 %)	0,266
AVB	6 (4 %)	2 (4 %)	4 (4 %)	1,000
Akutní renální insuficience	50 (34 %)	11 (24 %)	39 (38 %)	0,131
Známky klinické nestability				
UPV	13 (9 %)	5 (11 %)	8 (8 %)	0,538
Vazopresory	34 (23 %)	9 (20 %)	25 (25 %)	0,673
Akutní HD	7 (5 %)	1 (2 %)	6 (6 %)	0,676

AVB – atrioventrikulární blokáda; MODS – multiorgánové selhání; UPV – umělá plicní ventilace.

Tabulka 4 – Léčba, předoperační stav, typ operace, indikace k operaci

Rok	2000–2016	2000–2008	2009–2016	p 2000–2008 vs. 2009–2016
Způsob léčby				
Konzervativní	92 (63 %)	28 (62 %)	64 (63 %)	1,000
Chirurgický	55 (37 %)	17 (38 %)	38 (37 %)	1,000
Předoperační stav				
Kardiopulmonálně kompenzovaný	45 (84 %)	11 (24 %)	34 (33 %)	0,334
UPV	5 (11 %)	3 (7 %)	2 (2 %)	0,168
Vazopresory	9 (19 %)	6 (13 %)	3 (3 %)	0,024*
Akutní HD	1 (2 %)	0	1 (1 %)	1,000
Typ operace				
Emergentní	11 (19 %)	4 (9 %)	7 (7 %)	0,737
Urgentní	34 (63 %)	8 (18 %)	26 (25 %)	0,397
Elektivní	10 (19 %)	5 (11 %)	5 (5 %)	0,176
Explantace přístroje	19 (12 %)	1 (2 %)	18 (18 %)	0,008**
Reimplantace přístroje	14 (8 %)	0	14 (14 %)	0,006**
Převažující indikace k operaci				
Srdeční selhání	31 (57 %)	13 (29 %)	18 (18 %)	0,131
Perzistující infekce	39 (72 %)	10 (22 %)	29 (28 %)	0,544

HD – hemodialýza; UPV – umělá plicní ventilace. Kódování statistické významnosti: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

pacientů ($n = 38$) jsme sledovali šíření infekce do prostor kolem chlopně (perivalvulární leak, dehiscence protězy), v 16 % byl nalezen absces ($n = 24$) (viz tabulku 2), častěji na aortální chlopni ($n = 15$, 62 %) u stafylokokových infekcí ($n = 10$, 42 %).

Komplikace

Závažný průběh onemocnění ilustruje tabulka 3. Pouze u 27 % případů byl průběh hospitalizace nekomplikovaný, v 73 % ($n = 107$) případů se objevila alespoň jedna komplikace. Tabulka 3 zachycuje, že u 50 % nemocných (70 % všech komplikací) došlo k akutní dekompenzaci srdečního selhání, u 34 % k akutnímu zhoršení ledvinových funkcí a ve 22 % (= 30 % všech komplikací) k systémové embolizaci po zahájení ATB terapie (centrální $n = 19$, periferní $n = 4$, septický infarkt $n = 5$, kombinace centrální a periferní $n = 5$) nejčastěji do mozku, ledvin, sleziny, končetin, kloubů aj.. Sledovali jsme vliv velikosti vegetace na četnost systémových embolizací a dokumentujeme čtenější komplikace u pacientů s CNE.

Komplikující srdeční selhání

Jednašedesát pacientů (42 %) s IE se při přijetí léčilo s chronickým srdečním selháním. Průměrný věk této skupiny byl 69 let (IQR 66–75). Z toho 70 % ($n = 43$) bylo léčeno konzervativně, 30 % ($n = 18$) kombinovaně (NVE – 11, B – 5, IS – 2). Nejčastěji operovanou chlopní byla chlopeň aortální ($n = 8$) a mitrální ($n = 6$), ostatní méně (Ao + Mi $n = 2$, implantabilní systém $n = 2$), nejčastěji emergentně ($n = 4$) nebo urgentně ($n = 11$).

Četnější soubor tvořili nemocní s chronickým i nově vzniklým srdečním selháním komplikujícím hospitalizaci ($n = 74$, 50 %). Z toho 32 % pacientů zemřelo za hospitalizace ($n = 24$), tj. 73 % hospitalizační mortality ($p = 0,0212$), a 68 % v dalším průběhu sledování, tj. 60 % z celkové mortality ($p = 0,2171$) – tj. prokázali jsme statisticky významný vliv srdečního selhání komplikujícího hospitalizaci na hospitalizační mortalitu. Průměrný věk pacienta, který umřel na IE s chronickým nebo komplikujícím srdečním selháním, činil 70 let (IQR 66–78).

Komplikující významná chlopenní regurgitace

Nově vzniklá významná regurgitace byla zjištěna u 50 pacientů (33 %), z toho v 80 % na NVE ($n = 40$). Ve 36 % byl původcem stafylokok (*Staphylococcus aureus* $n = 13$ + CoNS $n = 5$), v 24 % ($n = 12$) streptokok a v 28 % ($n = 14$) se původce kultivací nezjistil. Osmapadesát procent ($n = 29$) pacientů podstoupilo kombinovanou léčbu v urgentním programu, 55 % ($n = 27$) pro srdeční selhání a 69 % ($n = 35$) pro perzistující infekci. Perioperační mortalita byla 0, celková 28 % ($n = 14$) (oproti mortalitě při konzervativní léčbě – hospitalizační 33 %, celkové 81 %), prokázali jsme tedy výrazně lepší prognózu pacientů s významnou chlopenní vadou operovaných pro tuto významnou vadu ($p = 0,0013$).

Komplikace u CNE

U jedné čtvrtiny pacientů jsme původce kultivačně nezjistili. Dokumentujeme však častější komplikace (76 %, $n = 28$) do konce hospitalizace (srdeční selhání $n = 22$, systémová embolizace $n = 3$, AKI $n = 13$, MODS $n = 6$).

Osmadesát procent ($n = 25$) nemocných bylo léčeno konzervativně antibiotiky, zbylí (32 %, $n = 17$) kombinovaně kardiokirurgicky. Operační mortalita pacientů s CNE byla 6 % ($n = 1$), hospitalizační 36 % ($n = 12$, $p = 0,2072$), celková 65 % ($n = 24$, $p = 0,3420$) – tj. neprokázali jsme statisticky významný vliv neznalosti agens na mortalitu. Přitom medián přežití nemocných s CNE léčených konzervativně byl 2,7 roku, léčených kombinovaně sedm let, doba do stanovení diagnózy (sedm dní) a průměrná délka hospitalizace (39 dní) byla přibližně stejná jako u pacientů s pozitivní kultivací.

Vegetace a systémová embolizace

U 119 (81 %) byl patrný ultrazvukový nález vegetace. Z toho 63 pacientů (53 %) mělo vegetaci < 10 mm, 51 pacientů (43 %) > 10 mm, pět nemocných (4 %) > 30 mm. Zatímco u 119 pacientů s vegetací došlo k 59 (50 %) systémovým embolizacím během celé hospitalizace, u 51 pacientů s vegetací > 10–29 mm došlo k 28 embolizacím (51 %), u pěti > 30 mm k jedné embolizaci a u 63 nemocných s vegetací < 10 mm k 30 emboliím (48 %) – tedy porovnáním těchto skupin (bez embolizace, vegetace < 10 mm, 10–29 mm, > 30 mm) s výskytem systémových embolizací jsme prokázali silnou závislost těchto jevů, nikoliv však statisticky významnou ($p = 0,073$, HR (95% CI) 0,0967–2,111).

Léčba

Celkem 92 nemocných (63 %) bylo léčeno konzervativně antibiotiky, 55 pacientů (37 %) chirurgicky (NVE $n = 38$, PVE $n = 13$, CDRIE $n = 4$), z toho 34 nemocných urgentně (63 %) pro nezvladatelné srdeční selhání ($n = 31$, 56 %) a perzistující infekci ($n = 39$, 71 %), nejčastěji stafylokokovou ($n = 24$, tj. NVE $n = 14$, B $n = 7$, CDRIE $n = 3$). Třiaosmdesát procent všech operovaných nemocných bylo kardiopulmonálně kompenzovaných, zbylí vyžadovali určitou formu orgánové podpory (tabulka 4).

Pacienti s CDRIE

U 19 % pacientů byla diagnostikována CDRIE ($n = 28$, tj. 16 KS/12 ICD), ve 42 % se jednalo o časnou CDRIE. Průměrný věk pacienta dosahoval 68 let (IQR 65–79). Čtyřiašedesát procent ($n = 18$) infekcí se manifestovalo nespecifickými symptomy, u 11 % ($n = 3$) pacientů byl úvodním symptomem septický infarkt, u 19 % ($n = 5$) k infarktu došlo po zahájení ATB terapie. U 93 % ($n = 26$) bylo možno vizualizovat vegetaci na elektrodách aparátu, ve čtyřech případech současně s postižením trikuspidální chlopně. V 67 % byl původcem CDRIE *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus* $n = 12$ + CoNS $n = 7$, CNE $n = 5$). V 65 % byl průběh komplikovaný (srdečním selháním $n = 12$, akutní renální insuficiencí $n = 12$, AVB vyššího stupně $n = 5$, MODS $n = 3$ a embolizacemi $n = 5$) často s podílem dalších přidružených onemocnění.

Z důvodu infekce přístroje bylo provedeno 19 explantací a extrakcí stimulačních systémů (10 KS, 9 ICD), z toho čtyři přístroje (21 %, tj. 1 KS, 3 ICD) byly extrahovány v terciálním centru, 15 přístrojů (89 %, tj. 9 KS, 6 ICD) v sekundárním centru na stimulačních sálech, 9 přístrojů (37 %, tj. 6 KS, 1 ICD) bylo ponecháno bez explantace. Ve 14 případech (50 %) po vyléčení infekce došlo k jejich reimplantaci (tabulka 5).

Tabulka 5 – Hospitalizační mortalita, doba do diagnózy, doba hospitalizace, celková mortalita

Rok	2000–2016	2000–2008	2009–2016	p 2000–2008 vs. 2009–2016
Hospitalizační mortalita	33 (22 %)	4 (9 %)	25 (25 %)	0,041*
Doba do diagnózy	8,5 ± 16	7 ± 15	10 ± 16	–
Doba hospitalizace	23 ± 17	24 ± 17	21 ± 17	–
Celková mortalita NVE	43 (29 %)	22 (49 %)	21 (21 %)	0,0008***
Celková mortalita PVE	26 (18 %)	8 (5/3) (18 %)	18 (15/3) (18 %)	0,0001***
Celková mortalita KS	14 (10 %)	4 (9 %)	10 (10 %)	1,000

KS – kardiostimulátor; NVE – infekční endokarditida na nativní chlopni; PVE – infekční endokarditida na protézové chlopni. Kódování statistické významnosti: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Tabulka 6 – Prediktory mortality u pacientů s IE na nativní chlopni při univariální Coxově regresní analýze

Typ IE	NVE-84			
Prediktory špatné prognózy	Skóre χ	HR (95% CI)	p	Exp(B)
Charakteristika pacienta				
Věk	11,919	1,017–1,066	0,001***	1,041
Přidružená onemocnění				
Srdeční selhání	4,443	1,036–3,559	0,038*	1,920
DM	9,186	1,359–4,687	0,003**	2,524
CKD	5,640	1,130–4,371	0,021*	2,223
Predispozice				
Chronická dialýza	7,029	1,314–10,982	0,014*	3,797
Klinická manifestace				
Sepse	12,124	1,604–3,194	0,001***	3,194
Závažnost chlopenní vady v době diagnózy				
Středně významná	4,983	1,077–3,921	0,029*	2,055
Postižení chlopně vstupně				
Absces chlopně nebo aorty	7,117	1,252–5,251	0,010**	2,564
Perivalvulární šíření	6,874	1,216–4,481	0,011*	2,334
Komplikace do konce hospitalizace				
MODS	18,918	2,059–7,991	0,000***	4,057
Akutní renální insuficience	5,502	1,112–3,813	0,022*	2,059
Známky klinické nestability				
Vazopresory	16,728	1,835–6,409	0,000***	3,429
Akutní HD	12,470	1,802–11,188	0,010**	4,490
Předoperační stav				
Kardiopulmonálně kompenzovaný	4,462	0,221–0,963	0,039*	0,461
UPV	6,306	1,225–8,168	0,017*	3,163
Vazopresory	4,081	1,004–4,701	0,049*	2,173
Typ operace				
Emergentní	6,167	1,196–6,323	0,017*	2,750

CKD – chronické onemocnění ledvin; DM – diabetes mellitus; HD – hemodialýza; HR – poměr rizik; IE – infekční endokarditida; MODS – multiorgánové selhání; NVE-84 – počet endokarditid na nativní chlopni; UPV – umělá plicní ventilace.

Kódování statistické významnosti: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Tabulka 7 – Prediktory mortality u pacientů s IE na protézové chlopni při univariální Coxově regresní analýze

Typ IE	PVE-35			
Prediktory špatné prognózy	Skóre χ	HR (95% CI)	p	Exp(B)
Predispozice				
Implantabilní přístroj	4,289	1,019–6,714	0,046*	2,616
Komplikace do konce hospitalizace				
MODS	4,632	1,056–7,325	0,038*	2,782

MODS – multiorgánové selhání; PVE-35 – počet protézových endokarditid. Kódování statistické významnosti: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Devět nemocných s CDRIE bylo ponecháno bez explantace. U dvou pacientů byl celkový stav velmi závažný a zemřeli za hospitalizace. Ze zbylých pacientů u dvou byla diagnóza CDRIE stanovena jako možná, z toho jeden žije a druhý zemřel na následky clostridiové kolitidy a sepse. V pěti případech jsme stanovili CDRIE jako jistou diagnózu, dva z nich žijí (po čtyřech letech) a tři zemřeli (po dvou letech) v důsledku komplikací svých přidružených onemocnění (gangréna a osteomyelitida jako komplikace diabetické nohy aj.) Průměrná doba dožití všech devíti nemocných této skupiny byla 2,2 roku (IQR 0–4).

Recidiva IE

K recidivě IE došlo u deseti pacientů (sedm mužů, tři ženy), a to nejčastěji na chlopenní náhradě ($n = 7$, B – 4, M – 3) a IS ($n = 3$). 90 % všech recidiv IE bylo zařazeno dle kritérií Duke do kategorie jistých diagnóz se sepsí jako dominující manifestací (70 %). Původcem 50 % všech recidiv byly stafylokokové (*Staphylococcus aureus* 3 + CoNS 2). Devět z deseti pacientů bylo léčeno konzervativně antibiotiky,

Hospitalizační mortalita

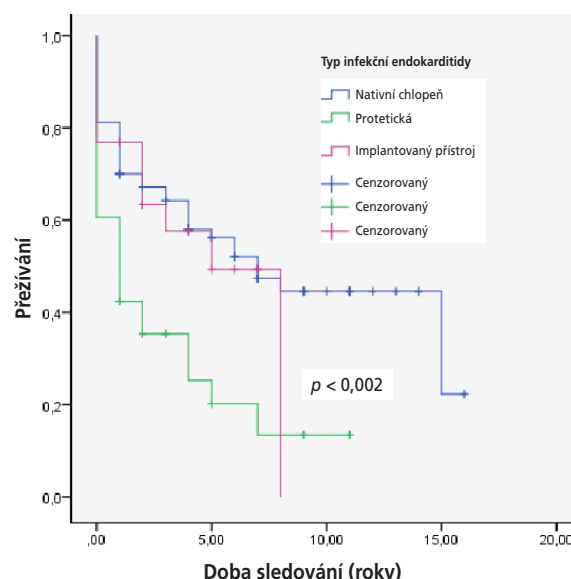
Mortalita za hospitalizace na Kardiologickém oddělení Pardubické nemocnice činila 22 % ($n = 33$). Šestašedesát procent tvořili muži s průměrným věkem 71 let (IQR 67–78). Predispozicí 48 % pacientů byla přítomnost chlopenní náhrady ($n = 16$), 36 % nemocných KS/ICD ($n = 12$). Nejčastější lokalizací byla aortální chlopeň ($n = 16$, 48 %) a typem NVE ($n = 14$, 42 %), PVE (39 % – B = 9, M = 4), CDRIE ($n = 6$, 18 %). Z toho ve 30 % ($n = 10$) byl vykultivován *Staphylococcus*, v 36 % ($n = 12$) původce nebyl zjištěn. Osmaosmdesát ($n = 29$) pacientů bylo léčeno konzervativně (nejčastěji pro kontraindikaci ke kardiochirurgickému výkonu).

Průměrná doba od začátku prvních symptomů do stanovení diagnózy byla 8,5 dne (1–108) a průměrná doba hospitalizace činila 23 dní (žijící/mrtvý – při konzervativní léčbě 32/22 dní, při kombinované léčbě 22/10 dní) (tabulka 5).

Porovnání spektra nemocných s IE v obdobích 2000–2008 a 2009–2016

Oproti prvnímu období ve druhém došlo k navýšení počtu nemocných s IE o 126 % (tj. ze 45 na 102 pacientů), vzrostl průměrný věk pacientů v době onemocnění (o čtyři roky) a s tím i četnost přidružených onemocnění a predispozic ke vzniku IE (zejména statisticky významný vzestup počtu pacientů s KS/ICD, imunosupresí a relativní vzestup pacientů s chlopenní náhradou). V souvislosti s tím jsme zaznamenali statisticky významný pokles počtu nemocných s degenerativními vadami chlopní ($p = 0,004$). V obou obdobích byl častější výskyt IE u mužů (tabulka 1).

Tabulka 1 ukazuje, že ve druhém období došlo k výraznému „zprecizování diagnózy“ v podobě statisticky významného vzestupu počtu jistých diagnóz dle kritérií Duke, počtu pacientů s PVE ($p = 0,031$) a CDRIE ($p = 0,01$). Naopak relativní počet NVE se významně snížil ($p = 0,004$). Přitom nebyla shledána změna v lokalizaci infekce, lokální destrukci a zastoupení jednotlivých infekčních agens. Nezměnil se ani preferovaný způsob léčby ($p = 1,000$),



Obr. 1 – Kaplanova-Meierova křivka: Statisticky významně horší prognóza pacientů s PVE v porovnání s NVE a CDRIE (medián přežití viz text). CDRIE – infekční endokarditida na implantabilních systémech; NVE – endokarditida na nativní chlopni; PVE – protézová endokarditida.

tj. stále byl dle platných doporučených postupů ESC volen primárně konzervativní způsob léčby (63 %). Hlavní indikací k chirurgické intervenci (37 %) bylo srdeční selhání ($p = 0,131$) a nekontrolovatelná infekce ($p = 0,544$). Přirozeně s nárůstem počtů CDRIE vzrostl počet pacientů s explantovaným zařízením ($p = 0,008$) i jejich reimplantací ($p = 0,006$). Byl prokázán nárůst hospitalizační mortality ($p = 0,041$).

Celková mortalita infekční endokarditidy a její prediktory

Během 17 let sledování zemřelo celkem 84 osob (57 %) s IE. Osmasedmdesát pacientů (53 %) zemřelo během prvních šesti let, třicetidenní mortalita činila 22 % (33 osob), konkrétněji pak po 30 dnech, šesti letech a 17 letech zemřelo na NVE 14/39/43 pacientů, na IE na bioprotéze 9/20/20, mechanické protéze 4/6/7 a na implantovaném systému 6/13/14 osob. Obrázek 1 Kaplanových-Meierových křivek ukazuje výrazně horší prognózu nemocných s PVE v porovnání s nemocnými s NVE a CDRIE (medián přežití pro PVE 2,9 roku, NVE 8,3 roku, CDRIE 4,8 roku). Tabulka 6 dokládá prediktory mortality u nemocných s IE na nativní chlopni. Kromě věku nad 65 let, přidružených onemocnění (srdeční selhání, diabetes mellitus, chronická renální insuficience) a predispozic k onemocnění (přítomnost implantabilního přístroje nebo pravidelná hemodialyzační léčba) byla známkou nepříznivého vývoje shledána přítomnost systolické dysfunkce LK, sepse jako úvodní symptom onemocnění, známky perianulárního šíření infekce, srdeční selhání a klinická nestabilita vedoucí k selhání jednoho nebo více systémů s nutností farmakologické nebo přístrojové podpory (vazopresory, akutní hemodialýza). Prognosticky špatnou známkou byla nutnost emergentního chirurgického řešení častěji nestabilního komplikovaného pacienta. Nenalezli jsme žádné agens, které by statisticky významně zvyšovalo mortalitu nemocných s IE.

Tabulka 7 dokládá nalezené prediktory mortality u protézové infekční endokarditidy. Vyšší riziko úmrtí jsme zaznamenali u pacientů s implantabilním přístrojem a multiorgánovým selháním.

Pátrali jsme také po rizicích závažného průběhu u nemocných s CDRIE. Ze sledovaných parametrů jsme však nealezli jiný významný prediktor mortality než obraz multiorgánového selhání.

Diskuse

Při srovnání obou časových období jsme prokázali nárůst incidence IE v našem regionu. V souvislosti s dosud publikovanými epidemiologickými daty z ČR¹⁴ byl potvrzen shodný trend v nárůstu incidence onemocnění na 4–6 případů/100 000 obyvatel.

Dokládáme také zhoršující se rizikový profil. Pacienti v druhém sledovaném období byli starší, vyšší hmotnosti a měli vyšší podíl přidružených onemocnění. Pravděpodobně v důsledku vyššího počtu chlopenních náhrad a implantovaných systémů ustupuje relativní počet NVE. Zaznamenali jsme však nárůst četnosti zejména stafylokokových časných PVE a CDRIE^{7,12} (na hranici statistické významnosti, trend v souladu s jinými pracemi).^{3,8,10,11} Byl patrný ústup streptokokových infekcí.^{7,12,15–17} U 25 % případů se nepodařilo agens vykultivovat, častěji u levostranných chlopní s dalším komplikujícím průběhem hospitalizace. Tato hodnota je přibližně dvojnásobná oproti jiným pracím.^{14,15,18,19} Důvodem vyšší hodnoty CNE mohla být vysoká četnost přednemocniční ATB léčby na blíže nespecifikovanou infekci, odběr kultur při současné ATB terapii, nedodržení správného postupu odběru i doporučeného počtu hemokultur zejména z pracovišť mimospádových nebo nekardiologických, nižší zvyklost sérologických odběrů, PET CT nebo nemožnost postoperačního hodnocení odebraného materiálu. Významným faktorem CNE byla také délka hospitalizace mnohdy kratší, než je čas do zisku definitivního výsledku hemokultivací a terminální/šokový stav nemocných.

Porovnáním vybraných skupin (pacienti bez embolizace, s vegetací < 10 mm, 10–29 mm, > 30 mm) s výskytem systémových embolizací jsme prokázali silnou vzájemnou závislost těchto jevů, nikoliv však statisticky významnou ($p = 0,073$). Tato pravděpodobnost mohla být ovlivněna nejen menší velikostí souboru, ale také absencí ($n = 13$, 9 %) přesnějšího TEE zobrazení u nemocných, kteří toto vyšetření z různých důvodů neabsolvovali (terminální stav, negativní reverz).

Potvrdili jsme silný vliv ($p = 0,0212$) nově vzniklého anebo komplikujícího srdečního selhání na hospitalizační mortalitu²⁰ a současně výrazně lepší prognózu pacientů operovaných pro významnou chlopenní vadu při vhodném výběru pacientů ($p = 0,0013$).

V souladu s doporučenými postupy ESC byli pacienti léčeni primárně konzervativně antibiotiky, a pokud chirurgicky, tak urgentně pro perzistující infekci. Tedy odlišně například oproti komplexnímu centru IKEM,¹⁴ kde se léčilo více chirurgicky, avšak v elektivním programu pro nezvladatelnou infekci. To je dáno selekcí pacientů v terciálním sektoru s vyšší koncentrací pacientů s časnou PVE, nezvladatelnou infekcí nebo komplikovaným průběhem

při selhání farmakoterapie. Porovnáním obou období v sekundárním centru jsme nezaznamenali rostoucí trend kombinované léčby ($p = 1,000$). Přitom celková mortalita kombinované léčby je 18 %, tedy shodně s literárními daty.^{1,3} Tato mortalita však byla nižší než u pacientů léčených konzervativně antibiotiky (38 %).⁵ Nezanedbatelný vliv na výše prezentovaná data měl vhodný výběr pacientů ke kardiochirurgickému řešení.

Dále jsme zjistili, že pouze v ojedinělých případech je nutné přistoupit k explantaci přístroje v komplexním centru anebo přímo na kardiochirurgickém sále. Většina explantací a extrakcí byla provedena na stimulačních sálech, a zhruba jedna třetina pacientů byla ponechána bez explantace z důvodu špatného vitálního stavu nebo pouze při možné CDRIE. V současné době však v našem centru uplatňujeme strategii extrakce stimulačních či defibrilačních systémů i při možné CDRIE jako první krok v léčbě.

Jak vyplývá z našich dat, mortalita na IE zůstává stále vysoká. Příčinou je stále častější výskyt nozokomiálních infekcí, zejména na umělých/ biologických chlopních, implantabilních systémech, expozice invazivním výkonům^{1–4} u starší populace lidí s četnějšími přidruženými onemocněními a s horší kardiopulmonální kondicí nebo vysokými riziky kardiochirurgické intervence. Jiným vysvětlením je i hojnější výskyt agresivnějších původců s horší prognózou (stafylokok, enterokok). Právě proto byla hospitalizační mortalita v druhém období výrazně vyšší ($p = 0,041$), avšak přibližně stejná s pracemi z terciálního sektoru z podobných období.^{11,14,18}

Doložili jsme data svědčící o statisticky významné vazbě nemocných s chronickým nebo nově vzniklým srdečním selháním na hospitalizační mortalitu.²⁰ Srdeční selhání proto představuje základní indikaci k časnému chirurgickému výkonu.²¹ Prokázali jsme výrazně vyšší mortalitu pacientů s PVE, což je v souladu s jinými pracemi.^{14,16,17,22}

Průměrná doba od počátku symptomů do stanovení diagnózy činila osm dní. Mezi nejčastějšími důvody diagnostického prodlení byla obtížná interpretace nespecifických symptomů, obtíže s identifikací původců nebo prodlení z důvodu pozdní návštěvy lékaře aj.

Výše uvedená data prezentují epidemiologický trend pacientů s infekční endokarditidou v sekundárním centru, způsob léčby a její výsledky srovnatelné s jinými pracemi a dokládají význam sekundárních kardiiovaskulárních center v léčbě IE, podložený mortalitními daty.

Limitace studie

Limitací naší práce je velikost studovaného souboru dále členěného do menších skupin a zejména retrospektivní způsob získávání dat.

Závěr

Tato retrospektivní studie jako první prezentuje výsledky léčby pacientů s infekční endokarditidou z kardiiovaskulárního centra bez kardiochirurgie. Mezi obdobími 2000–2008 a 2009–2016 jsme prokázali výrazný nárůst incidence tohoto onemocnění zejména u PVE a CDRIE s relativním poklesem NVE. Dominujícím původcem je *Staphylococcus*.

Prokázali jsme výrazně vyšší mortalitu u pacientů s PVE a celkový nárůst hospitalizační mortality. V univarianní analýze se typické prediktory mortality a přítomnost přidružených onemocnění uplatňují pouze u NVE, a ne u PVE či CDRIE.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Literatura

1. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75–81.
2. Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139–149.
3. Mouly S, Ruimy R, Launay O, et al. The changing clinical aspects of infective endocarditis: Descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect* 2002;45:246–256.
4. Devlin RK, Andrews MM, Von Reyn CF. Recent trends in infective endocarditis: Influence of case definitions. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:134–139.
5. Devlin RK, Andrews MM, Von Reyn CF. Recent trends in infective endocarditis: Influence of case definitions. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:134–139.
6. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective Endocarditis in Adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318–1330.
7. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–638.
8. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Infective-Endocarditis-Guidelines-on-Prevention-Diagnosis-and-Treatment-of>
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810.
10. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/position-papers/eae-recommendations-mitral-tricuspid-regurgitation.full.pdf
11. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/education/eLearning/webinars/general-cardiology/eae-recommendations-assessment-valvular-regurgitation.pdf
12. Roudaut R, Barbeau P, Leherissier A, et al. [Diagnostic contribution of transesophageal echocardiography in infectious endocarditis. Apropos of 101 cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;86:49–55.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–138.
14. Bínová J, Kubánek M, Koudelková E, et al. Changing profile of infective endocarditis in patients hospitalised in a tertiary Czech hospital from 2000 to 2013. *Cor Vasa* 2016;58:e576–e583.
15. Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2006;28:196–203.
16. Hricak V, Liska B, Kovackova J, et al. Trends in risk factors and etiology of 606 cases of infective endocarditis over 23 years (1984–2006) in Slovakia. *J Chemother* 2007;19:198–202.
17. Marks DJB, Hyams C, Koo CY, et al. Clinical features, microbiology and surgical outcomes of infective endocarditis: A 13-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre. *QJM* 2015;108:219–229.
18. Wallace SM, Walton BI, Kharbada RK, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88:53–60.
19. Murdoch DR, Corey RG, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century The international collaboration on Endocarditis-prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:463–473.
20. Nadjji G, Rusinaru D, Rémati JP, et al. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: Characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009;11:668–675.
21. Hill EE, Herregods M-C, Vanderschueren S, et al. Outcome of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1564–1569.
22. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, et al. Infective Endocarditis in the U.S., 1998–2009: A Nationwide Study. *PLoS One* 2013;8:e60033.



Entresto™
sacubitril/valsartan

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

20%

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

21%

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

**SKUTEČNÝ
PŘELOM V LÉČBĚ
SRDEČNÍHO SELHÁNÍ²**

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

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

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako komplex sodné soli sakubitril-valsartan). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2–4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE 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). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Duální blokáda RAAS: • Léčba přípravkem Entresto nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE 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 vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin:** Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie:** Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** U pacientů léčených přípravkem Entresto bylo hlášeno 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, glottisu nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenouímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie:** Přípravek Entresto může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithium, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání přípravku Entresto se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. Časté: Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykémie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28 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, Merlion 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, Fabbi L M. Breakthroughs in internal and respiratory medicine. *The Lancet Respiratory Medicine*; Vol. 3; 2015; 600–602.

Novartis s. r. o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

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



NOVARTIS

NT-proBNP as predictive factor for the conversion of paroxysmal atrial fibrillation of heart to sinus rhythm in non-diabetic and diabetic populations

Jarmila Harvanová^a, Roman Beňačka^b, Alexander Hudák^c

^a I. Internal Clinic, University Hospital L. Pasteur Košice, Košice, Slovak Republic

^b Institute of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, P.J. Šafarik, University in Košice, Košice, Slovak Republic

^c Department of Chemistry, Biochemistry and Biophysics, University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice, Košice, Slovak Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 2. 12. 2018

Accepted: 2. 3. 2019

Available online: 24. 7. 2019

Klíčové slová:

Diabetik

Fibrilácia predsiení

Hodnota NT-proBNP

Konverzia rytmu

SÚHRN

Úvod: Fibrilácia predsiení je dnes považovaná za najčastejšie sa vyskytujúcu arytmiu. Hodnota NT-proBNP je preukázateľne zvýšená u pacientov s fibriláciou predsiení, a to aj bez dokumentovaného srdcového zlyhávania. Asociácia medzi výškou koncentrácie NT-proBNP a konverziou fibrilácie predsiení na sínusový rytmus nebola doteraz preukázaná a nie je jasné, či takáto súvislosť vôbec existuje.

Cieľ: Cieľom štúdie je analyzovať spojitosť medzi výškou koncentrácie NT-proBNP a konverziou fibrilácie predsiení a poukázať na možnú prediktívnu hodnotu tohto markera v súvislosti s konverziou rytmu.

Materiál a metodika: V súbore bolo sledovaných celkovo 96 pacientov (50 % diabetikov) bez dokumentovaného srdcového zlyhávania, s paroxysmom fibrilácie predsiení v trvaní do 24 hodín. U všetkých pacientov bol realizovaný odber venózne krvi na stanovenie výšky koncentrácie NT-proBNP. Následne boli rozdelení do dvoch skupín (diabetici a pacienti bez diabetu), v každej skupine boli zaznamenané priemerné hodnoty NT-proBNP, pri ktorých došlo ku konverzii rytmu. V ďalšom sledovaní boli zhodnotení všetci účastníci štúdie, bez ohľadu na prítomnosť diabetu.

Výsledky: Nízke hodnoty NT-proBNP majú pozitívnu prediktívnu hodnotu v predikcii konverzie rytmu (priemerná hodnota $678,8 \pm 936,6$ ng/l pri úspešnej konverzii) a ďalší nárast NT-proBNP je spojený s nižšou pravdepodobnosťou konverzie (priemerná hodnota $2\,597,5 \pm 2\,300,4$ ng/l pri neúspešnej konverzii). U 45 pacientov bola zaznamenaná spontánna konverzia na sínusový rytmus, u 51 pacientov ku konverzii rytmu nedošlo. V tomto sledovaní sme dosiahli štatistickú významnosť v predikcii konverzie na základe hodnôt NT-proBNP ($p < 0,001$). U diabetikov nebola zaznamenaná priekazná závislosť medzi koncentráciou NT-proBNP a konverziou rytmu. 37,5 % diabetikov s priemernou hodnotou NT-proBNP $824,1 \pm 1\,338,0$ ng/l dosiahlo konverziu rytmu, u 62,5 % diabetikov s priemernou hodnotou $1\,807,3 \pm 1\,875,3$ ng/l pretrvávala fibrilácia predsiení ($p = 0,149$).

Záver: Dosiahnuté výsledky poukazujú na potenciálne prognostické hľadisko koncentrácie NT-proBNP na konverziu rytmu u pacientov s paroxysmálnou fibriláciou predsiení. Sú však potrebné ďalšie štúdie, ktoré by bližšie objasnili mechanizmy uvedených javov a našli ďalšie využitie v klinickom výskume.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation is considered today as the most common arrhythmia. The NT-proBNP level is provably elevated in patients with atrial fibrillation in atrium of heart, even without documented heart failure. The association between NT-proBNP level and the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm has not been proved so far, and it is unclear whether such a link exists at all.

Objective: The aim of the study is to analyze the relationship between NT-proBNP levels and the conversion of atrial fibrillation and to point to the possible predictive value of this marker in relation to rhythm conversion.

Material and methods: A total number of 96 patients (50% of diabetics) with no documented cardiac failure, with paroxysmal atrial fibrillation lasting up to 24 hours, were monitored. In all patients, venous blood was collected to determine the level of NT-proBNP. Subsequently, the patients were divided into two groups (diabetics and non-diabetic patients), with mean NT-proBNP values recorded in each group in which the rhythm conversion occurred. In the follow-up examination all participants of the study were evaluated, regardless of the presence of diabetes.

Address: MUDr. Jarmila Harvanová, I. Internal Clinic, University Hospital L. Pasteur Košice, Rastislavova 43, 040 01 Košice, Slovak Republic,

e-mail: jarka.harvanova@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.044

Keywords:

Atrial fibrillation

Diabetic

NT-proBNP value

Rhythm conversion

Results: Low NT-proBNP values have a positive predictive value in rhythm conversion prediction (mean value of 678.8 ± 936.6 ng/l in successful conversion), and a further increase in NT-proBNP is associated with a lower probability of conversion (mean value $2\,597.5 \pm 2\,300.4$ ng/l in unsuccessful conversion). In 45 patients spontaneous conversion to sinus rhythm was recorded, in 51 patients there was no rhythm conversion. In this observation, we achieved statistical significance in the prediction of conversion based on NT-proBNP values ($p < 0.001$). There was no evidence of dependence between NT-proBNP level and rhythm conversion in diabetics. In 37.5% of patients suffering from diabetes with the mean value of NT-proBNP $824.1 \pm 1\,338.0$ ng/l rhythm conversion occurred, in 62.5% of patients-diabetics with an average value of $1\,807.3 \pm 1\,875.3$ ng/l atrial fibrillation in atrium of heart persisted ($p = 0.149$).

Conclusion: The results indicate the potential prognostic aspect of NT-proBNP levels for rhythm conversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation. However, further studies are needed to clarify the mechanisms of these phenomena and to find further use in clinical research.

Introduction

Atrial fibrillation (AF), commonly occurring arrhythmia, has been the subject of increased interest and intense research in recent years. Since its first description in 1909 it has had more than a century of history, and therefore it is one of the oldest known arrhythmias.^{1,2} The association of atrial fibrillation with cardiac and non-cardiac diseases is known, but it is unclear whether arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus and other diseases are really associated with atrial fibrillation or there is just their coincidence. The relationship between atrial fibrillation and diabetes mellitus alone has not been investigated adequately. Some authors consider diabetes mellitus to be a separate "cardiovascular disease" that is rapidly rising globally.^{3,4}

The risks resulting from late diagnosis and inadequate treatment of AF are alarming, with a diabetic population particularly at risk, in which as a result of autonomic dysfunction, is an oligosymptomatic or asymptomatic course of arrhythmia. Therefore, there is a need for timely identification and targeted treatment of risk individuals. For this purpose, various peptides with endocrine, paracrine, and autocrine effects are also being investigated which would provide diagnostic value, but research in this field is in the beginning, and there is a lack of evidence from randomized studies, but lesser observational studies are already available.⁵ N-terminal fragment of the pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is one of the foregoing biomarkers with a predictive and stratification value, nowadays easily available in basic laboratory diagnostics.^{6,7}

The use of natriuretic peptides in the risk stratification of some cardiovascular diseases is widespread worldwide – their contribution to the prognosis of patients with heart failure is clearly demonstrated.⁸ Today, there is an interest in studies whose role is to clarify the possible stratification value of NT-proBNP in acute coronary syndromes, valvular diseases and atrial fibrillation. However, these indications have not yet become valid recommendations.^{9,10}

The aim of our work is to define whether the value of NT-proBNP in patients admitted to hospital ward rooms with paroxysmal fibrillation of known duration (up to 24 hours) may be a predictor of conversion to sinus rhythm (SR) in the non-diabetic population as well as in patients with type 2 diabetes without another documented serious cardiovascular disease. On the basis of the results thus obtained, our intention is to choose and individualize

without delay the patient's treatment strategy (rhythm control vs. frequency control). AF is a benign arrhythmia, but it is associated with an increased risk of death, especially due to cardiovascular causes, due to stroke, left ventricular dysfunction and heart failure and, last but not least, cognitive functions decline and vascular dementia.^{11,12} The results of our published work can contribute to the early and effective management of arrhythmia as such, and to a large extent avoid the above-mentioned complications.

Material and methods

The study included 96 patients from the 1st Internal Clinic of UNLP in Košice in the reference period from 1.7.2014 to 31.12.2015. Of the total number of patients, there were 52 women and 44 men. In this group, there were 48 patients with type 2 diabetes – diabetes compensation such as diet, oral antidiabetic drugs or insulin were disregarded. Table 1 shows the baseline demographic data and associated diagnoses in each patient group, Table 2 shows the baseline echocardiographic morphometric parameters of heart in the patients enrolled in the study. Data were collected prospectively – all patients who were admitted and hospitalized at the time in the First Internal Clinic with known paroxysm of atrial fibrillation in duration up to 24 hours, were enrolled in the study.

Patients with severe cardiovascular comorbidities that could affect NT-proBNP levels such as acute coronary syndrome, chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction, severe heart valve disease, patients with documented pulmonary hypertension, as well as patients with chronic obstructive pulmonary disease and malignant diseases were excluded from our study. Tables 3 and 4 show known cardiovascular and extracardial comorbidities affecting NT-proBNP level.

The group included patients with primomanifestation of AF, as well as patients with already documented recurrent paroxysmal form of AF in long-term antiarrhythmic treatment, with heart rate at arrhythmia having to be at least 110/min on admission – the patient met the criteria for AF with a rapid chambers response. In acute pre-hospital care he was not treated with an antiarrhythmic and bradycardiac treatment and he required hospitalization in a department providing intensive health care with continuous monitoring of vital functions.

Table 1 – Basic demographics and comorbidities of study participants

Male/female	44/52
Patients with DM/patients without DM	48/48
Age (men/women)	71.8 ± 10.54 (67 ± 10.57/74.53 ± 9.6)
Normal blood pressure/hypertension	6/90
IHD without HF/without IHD	8/88
Obesity with BMI above 30/BMI below 30	44/52

BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; HF – heart failure; IHD – ischemic heart disease.

Table 2 – Echocardiographic parameters of study participants

LV systolic function	55.5 ± 4.7%
LV with myocardial hypertrophy/without myocardial hypertrophy	81/15
Left AoH size	42.6 ± 36 mm

AoH – atrium of heart; LV – left ventricle.

Table 3 – NT-proBNP positivity for cardiovascular diseases

1. Differential diagnosis of dyspnea – cardiac versus non-cardiac etiology
2. Stratification of risk in patients with heart failure, IHD (acute and chronic forms)
3. Early diagnosis of cardiotoxicity (chemotherapy, radiotherapy)
4. Monitoring the effect of treatment of heart failure
5. Diastolic dysfunction of LV and RV
6. Heart disease – hypertrophic cardiomyopathy, infiltrating myocardial diseases (amyloidosis), myocarditis
7. Valve diseases – aortic and mitral stenosis, regurgitation
8. Rhythm disorders – atrial fibrillation, flutter

IHD – ischemic heart disease; LV – left ventricle; RV – right ventricle.

Table 4 – NT-proBNP positivity in non-cardiac diseases

1. Critical conditions – bacterial sepsis (G-), burns, ARDS
2. Ischemic stroke
3. Anemia
4. Pulmonary diseases – sleep apnea, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, asthma, pneumonia, lung cancer, COPD
5. Diabetes mellitus type 1 and type 2

ARDS – acute respiratory distress syndrome; COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Table 5 – Cut-off value of NT-proBNP in standard laboratory conditions

Norm of NT-proBNP A: female B: male	5–125 ng/l < 150 ng/l < 100 ng/l
To confirm the diagnosis of heart failure A: age < 50 years B: age 50–75 years C: age > 75 years	from 450 ng/l to 35 000 ng/l > 450 ng/l > 900 ng/l > 1 800 ng/l

In patients who met the inclusion criteria, venous blood sampling was performed immediately upon admission to the hospital to determine the baseline biochemical parameters and NT-proBNP cut-off levels in Table 5 (we also took into account the level of potassium as a potential trigger and its possible contribution to the conversion of arrhythmia – the parameter, however, did not reach statistical significance in the monitored group). The patients were placed on the beds of the intensive care unit for continuous bedside rhythm monitoring with the possibility of accurately recording the time of eventual conversion to sinus rhythm. The medication administered to the patient in the monitored group included bradycardia treatment (beta-blocker, digoxin, or their combination), anticoagulation therapy, in case of need potassium-surrogate treatment and chronic therapy used by the patient – most commonly hypotensive, antidiabetic drugs, and hypolipidemics. During the follow-up monitoring, no antiarrhythmic drugs were administered to patients for 48 hours. After this time interval, the monitoring was terminated, the success rate of conversion to sinus rhythm was recorded in each patient, and if necessary, an acute pharmacological or electrical cardioversion was performed, or a delayed strategy of rhythm control was selected – elective cardioversion after prior treatment with antiarrhythmic drug in long-term suitable anticoagulant therapy (only if in the patient in whom the attempt for acute cardioversion was unsuccessful).

Statistical analysis and results

The arithmetic mean and standard deviation (SD) were used for data analysis. To test the differences in quantity variations the chi-kvadrat test was used, for testing the differences of quantitative variables the Student T-test was used. The result was considered statistically significant at p -value ≤ 0.05 .

In this group, 96 patients with a paroxysmal form of AF were evaluated of known duration up to 24 hours, of which 52 were women aged 74.5 ± 9.6 years and 44 men aged 67 ± 10.6 years. Of the total number of patients, 50% were diabetics, type 2. For each patient, an NT-proBNP level was recorded, determined from venous blood immediately at the time of admission into the hospital, with an average level of $1\,698.1 \pm 2\,029.3$ ng/l. In the diabetic group (DM patients), the mean value NT-proBNP was $1\,430.8 \pm 1\,742.3$ ng/l, in the non-diabetic population $1\,954.5 \pm 2\,029.3$ ng/l (Fig. 1).

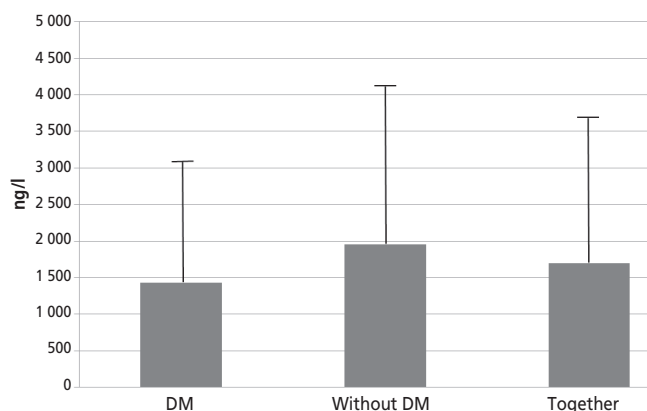


Fig. 1 – Graphic representation of mean NT-proBNP values in ng/l in each subgroup of the group. Patients with DM (diabetes mellitus) with NT-proBNP 1430.8 ± 1742.3 ng/l, patients without DM with NT-proBNP 1954.5 ± 2029.3 ng/l, mean NT-proBNP in the whole patient population 1698.1 ± 2029.3 ng/l.

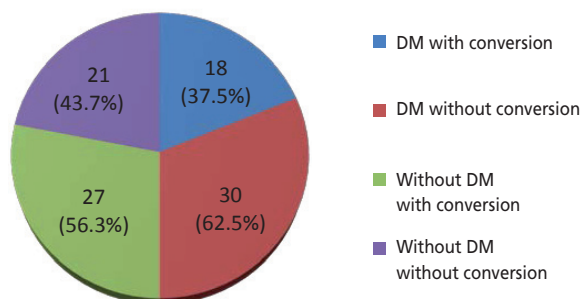


Fig. 2 – The success of rhythm conversion in individual file groups. In each section of the graph the numbers of patients, expressed in percentage values, are shown.

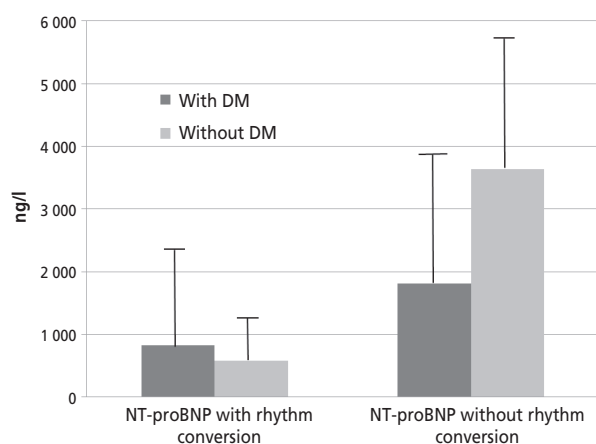


Fig. 3 – Rate of rhythm conversion dependence on the level of NT-proBNP. Patients without DM with achieved rhythm conversion, with the mean value of NT-proBNP of 581.9 ± 538.2 ng/l, patients without DM, without rhythm conversion with an average NT-proBNP of 639.1 ± 2431.5 ng/l. DM patients with achieved rhythm conversion with mean value NT-proBNP of 824.1 ± 1338.0 ng/l, DM patients without rhythm conversion with an average value of NT-proBNP of 1807.3 ± 1875.3 ng/l.

Patients were monitored for successful conversion to sinus rhythm, correlated with the measured value of NT-proBNP. After a statistical evaluation of the results, we noted in the first step that in 45 patients with an average NT-proBNP value of 678.8 ± 936.6 ng/l conversion to the sinus rhythm occurred. AF persisted in 51 patients with an average value of NT-proBNP 2597.5 ± 2300.4 ng/l, regardless of the presence of diabetes. The level of statistical significance reached the value of $p < 0.001$. From the above results it can be concluded that low NT-proBNP levels at the time of AF paroxysm duration have a significant predictive value of conversion to sinus rhythm, and the increasing NT-proBNP value reduces this probability.

In the second step, we have statistically analyzed the success rate of rhythm conversion in particular in diabetic and non-diabetic populations. In this group, successful rhythm conversion was recorded in 37.5% of diabetics with an average NT-proBNP value of 824.1 ± 1338.0 ng/l, while in 62.5% of diabetics with an average value of NT-proBNP 1807.3 ± 1875.3 ng/l AF continued.

In the nondiabetic group, a rhythm conversion occurred in 56.3% of patients with an average NT-proBNP of 581.9 ± 538.2 ng/l and AF persisted in 43.7% of patients with an average value of NT-proBNP of 639.1 ± 2431.5 ng/l (Figs 2, 3). In this part of the analyzed population, the result did not reach a statistically significant predictive value ($p = 0.149$), and therefore it can be concluded that in the subpopulation of diabetics alone the level of NT-proBNP does not significantly affect the success rate of AF conversion to sinus rhythm. It follows from this that the presence of diabetes as risk comorbidity does not improve the predictive effect of NT-proBNP in rhythm conversion.

Discussion

Several studies have recently been carried out that have shown significant increases in NT-proBNP also in cardiac compensated atrial fibrillation patients, with its average values around 800–1100 ng/l.^{13,14} After the sinus rhythm resumes its level is rapidly decreasing. The decrease in NT-proBNP levels after the version to sinus rhythm cannot be attributed to a fall in heart rate because the correlation between heart rate and NT-proBNP level before and after the conversion was not observed. In the study by Dogan et al. NT-proBNP levels were compared in patients with paroxysmal, persistent, and permanent AF, the authors conclude that the duration of arrhythmia had an effect on NT-proBNP levels, i.e., patients with persistent and permanent atrial fibrillation had higher NT-proBNP levels than patients with paroxysmal form. However, they also point to another published study in which the NT-proBNP levels were comparable in all of the above-mentioned forms of arrhythmia.^{15,16}

Only patients with a paroxysmal form of AF with a known duration of 24 hours were included in our group, with NT-proBNP levels reaching a relatively large numerical range (1698.1 ± 2029.3 ng/l), which is related to laboratory variation of values of this parameter in the range of several thousand ng/l (max. measurable value is 35 000 ng/l in laboratory conditions), but without significant impact on the clinical manifestations of the patient. At the same

time, the difference in mean values of NT-proBNP between diabetic and non-diabetic patients ($1\,430.8 \pm 1\,742.3$ ng/l vs. $1\,954.5 \pm 2\,029.3$ ng/l) was observed despite the fact that several retrospective observations, which were performed in the diabetic population, in which were monitored values of NT-proBNP in the group without AF as well as in diabetic patients with documented arrhythmia, pointed to elevated levels of NT-proBNP in diabetics.^{17,18}

We can explain the above results to some extent on the principle of gradually progressive structural remodeling of atriums of heart in diabetics. Hyperglycemia contributes to excessive formation of reactive oxygen radicals (superoxide, peroxynitrate and others) due to increased glucose oxidation in the insulin resistance environment.

Likewise, hyperglycemia-supported protein glycation and the formation of AGEs (Advanced Glycation End-products) also promote the onset and development of inflammation in the myocardium, thereby stimulating further accumulation of fibrosis in myocardial interstitium. Such a fibrotically altered left atrium cannot promptly respond to changing hemodynamic conditions, i.e., transient volumetric and pressure overload of the atrium in the resulting AF, which present a stimulus to the secretion of natriuretic peptides.

Therefore, the increase in NT-proBNP level in AF on the diabetic heart is slower and reaches quantitatively lower values than in non-diabetic patients. NT-proBNP values in diabetics in our group achieved smaller numerical dispersion and therefore did not appear to be a suitable conversion marker in this population. Healthy myocardium of the left atrium reacts to short-term overload with “watch and wait”, meaning that it has well-developed compensation mechanisms, and does not activate NT-proBNP synthesis, or is synthesized only in small amounts. Consequently, the AF conversion on a healthy atrium takes place without the need of more complex pharmacotherapy, and the sinus rhythm is more stable. In our group there are patients with a relatively low mean NT-proBNP level. However, in patients with paroxysmal form of AF without diabetes, due to structural remodeling of the myocardium of left atrium, progressive fibrosis may also occur, but its myocardium does not cope with the complications described above, caused by hyperglycemia.

The rate of fibrosis and its progression is therefore lower in non-diabetics. Such a structurally altered atrium responds to volume and pressure overload in acute attack by AF – synthesis of NT-proBNP measurable in high-values but with respect to the altered atrial myocardium there is already a conversion with the need for pharmacological intervention.

In other words, we could divide the patients involved in our study, into three groups:

1. Without predicted structural damage to the left atrial myocardium, with good adaptability to overload, those, who have low NT-proBNP values in AF paroxysm with a tendency to spontaneous rhythm conversion.
2. With onset or moderate involvement of left atrium myocardium which, due to sufficient functional reserve of atrial cardiomyocytes, synthesizes NT-proBNP at high levels, while for rhythm conversion a therapeutic intervention is required.

3. With more progressive changes in atrial myocardium, whose ability to react to overload is limited to a certain degree, which in laboratory condition appears as measurement of NT-proBNP in the so-called gray zone – without significant variability from very low to very high values, without the possibility of unambiguous determination of the success of rhythm conversion (there is an interference with NT-proBNP measurements with patients in the first and second groups).

Conclusion

Natriuretic peptides affect the function of cardiovascular system due to multiple endocrine paracrine and autocrine effects and belong to the markers with high diagnostic and prognostic potential from all, up to now monitored, laboratory indicators of myocardial function.¹⁹ Each introduction of a new biomarker into practice brings the temptation to use it as much as possible, either as a marker to eliminate certain condition (a rule-out diagnostics, use of a negative predictive value of a test), for confirmation of a diagnosis (rule-in diagnostics, use of a positive predictive test value) and to monitor the clinical status or success of the therapy.²⁰ The advantage of NT-proBNP over BNP is, in addition to longer biological half-life, a lesser influence by physical activity and lower intra-individual variability, i.e., level fluctuations in the individual, allowing to obtain stable results in his evaluation.

Our study pointed to the possibility of using NT-proBNP monitoring as a marker of possible AF conversion to sinus rhythm. In conclusion we can state that in patients without a more serious cardiovascular comorbidity and low NT-proBNP level (on average 678.8 ± 936.6 ng/l), we register that spontaneous conversion of AF to sinus rhythm is more frequent than in patients with high NT-proBNP (on average $2\,597.5 \pm 2\,300.4$ ng/l) ($p < 0.001$), with the difference in this laboratory parameter beginning to be significant with a distinction normally of several thousand ng/l. Statistically significant results were not recorded in this respect in the diabetic group ($p = 0.149$), therefore the very presence of this diagnosis is not considered to be indicative of predicting the success of rhythm conversion.

In our treatment group, patients with a lower value of NT-proBNP were clinically highly presumed to convert AF to sinus rhythm with a high probability of its maintenance, and a low risk of recurrent arrhythmia. From our results, it is possible to assume that patients with paroxysmal AF, whose measured values of NT-proBNP were higher, do not achieve spontaneous rhythm conversion, there is a higher risk of recurrent arrhythmia and its transition to persistent or permanent form. These patients require targeted and long-term antiarrhythmic treatment, potent thromboprophylaxis therapy, and rigorous dispensary care to detect the recurrence of a symptomatic, eventually asymptomatic form of AF early on.

The limitation of our study is a relatively small number of participants, as well as an insufficient characterization and fragmentation of patients with AF. In spite of this, we consider the results we achieved a significant contribution for everyday clinical practice, e.g. “Triage” of patients

in that, on the basis of the evaluation of one biochemical parameter, the AF treatment strategy can be determined without delay and so to define the patients with a high risk of persistence or recurrence of arrhythmias.

In the clinical context, we can make the therapeutic options for influencing AF more effective – to choose an effective antiarrhythmics, timely optimize the need for dose-up titration, bradycardia treatment, eventually initiate early and effective anticoagulation therapy in the prevention of thromboembolic complications of AF.

Finally, we would like to emphasize that despite the limitations of our study, we have pointed out to some new and interesting facts related to the potential use of the marker – which has long been considered a selective indicator of heart failure, which presents further possibilities for clinical use and especially space and perspectives in further research.

Conflict of interest

None.

Funding body

None.

Ethical statement

The authors state that the publication was made in accordance with ethical standards.

References

- Samol A, Masin M, Gellner R. Prevalence of unknown atrial fibrillation in patients with risk factors. *Europace* 2013;15:657–662.
- Táborský M. Fibrilace síní. Praha: Mladá fronta, 2012:300.
- Chlup R, Navrátilová L, Řehořová J, et al. Programová léčba diabetu. Praha: Galén, 1996:196.
- Murín J. Diabetes a srdcové zlyhávania. *Cardiology Lett* 2012;21:493–501.
- Govindan M, Borgulya G, Kiotsekoglou A, et al. Prognostic value of left atrial expansion index and exercise-induced change in atrial natriuretic peptide as long-term predictors of atrial fibrillation recurrence. *Eur Heart J* 2012;14:1302–1310.
- Bálková O. Mezinárodní panel expertů: stanovení NT-proBNP v klinické praxi. *Labor Aktuell* 2008;2:18–25.
- Pudil R. 5th International symposium on NT-proBNP. *Labor Aktuell* 2007;3:20–22.
- Murín J. Nátriuretické peptidy a srdcové zlyhávania. *Interná med* 2016;16:199–202.
- Lesný P, Gonçalvesová E. Význam BNP a NT-proBNP pri predikcii kardiovaskulárneho rizika. *Kardiologická Prax* 2007;5:185–188.
- Murín J, Pernický M, Compagnon R. Srdcové zlyhávania a predsieňová fibrilácia – častá a nedobrá kombinácia ochorení. *Interná med* 2016;16:258–261.
- Griffin WF, Salahuddin T, O'Neal WT, et al. Peripheral arterial disease is associated with an increased risk of atrial fibrillation in the elderly. *Europace* 2016;18:794–798.
- Yubi L, Hairui L, Xianwu L, et al. Mechanism of and therapeutic strategy for atrial fibrillation associated with diabetes mellitus. *The Scientific World Journal* 2013;1:31–36.
- Pokorná V, Jurkovičová O, Kalužay J, et al. Zmeny hladín NT-proBNP u pacientov s fibriláciou predsiení v súvislosti s verziou na sínusový rytmus. *Cardiology Lett* 2011;20:396–401.
- Richards M, Di Somma S, Mueller C, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients. *JACC Heart Fail* 2013;1:192–199.
- Hailong C, Lei X, Yanhu W, et al. Natriuretic peptides and right atrial fibrosis in patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation. *Peptides* 2010;31:1531–1539.
- Dogan A, Gedikli O, Ozaydin M, et al. Plasma renin activity and pro-B-type natriuretic peptide levels in different atrial fibrillation types. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10:317–322.
- Pfister R, Sharp S, Luben R, et al. Mendelian Randomization study of B-type natriuretic peptide and type 2 diabetes: Evidence of casual association from population studies. *PLoS Medicine* 2011;8:1–11.
- Sahu A, Gupta T, Kavishwar A, et al. Diagnostic role of NT-proBNP in diabetes type 2 patients associated with cardiovascular disease risk, a study from Central India. *J Medicine* 2010;11:33–38.
- Murín J, Rajecová O, Daňová K. Natriuretic peptides and heart failure – useful in early diagnosis. *Cardiology Lett* 2014;23:348–352.
- Jabor A. Nátriuretické peptidy: méně tradiční úvahy o roli NT-proBNP (a BNP) v kontextu klinického stavu pacienta. *Labor Aktuell* 2012;1:18–23.

Individualized home-based exercise program for idiopathic pulmonary arterial hypertension patients: a preliminary study

Līna Butāne^{a,b}, Daina Šmite^a, Matīss Šablinskis^a, Andris Skride^{a,c}

^a Rīga Stradins University, Rīga, Latvia

^b Department of Rehabilitation and Physical Medicine, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Rīga, Latvia

^c Department of Cardiology, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Rīga, Latvia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 23. 8. 2018

Accepted: 21. 11. 2018

Available online: 1. 8. 2019

Klíčová slova:

Cvičení

Plicní arteriální hypertenze

Program cvičení v domácím prostředí

SOUHRN

Úvod: Je prokázáno, že rehabilitační cvičení je přínosnou formou nefarmakologické léčby pacientů se stabilní plicní arteriální hypertenzí (PAH). Většina studií hodnotila i výsledky programů nabízených v nemocnicích a prováděných pod odborným dohledem. Je třeba zajistit lepší přístup pacientů k této významné formě intervence; současně je nutno zaměřit výzkum i na dlouhodobé účinky programů cvičení prováděného samotnými pacienty v domácím prostředí. Cílem naší studie bylo zhodnotit adhezenci, bezpečnost i účinek 12týdenního individualizovaného programu cvičení v domácím prostředí pro pacienty s idiopatickou PAH.

Metody: Naš projekt byla prospektivní pilotní nekontrolovaná intervenční studie. Pro účast v ní bylo z lotyšského registru PAH vybráno šest pacientů s idiopatickou PAH, potvrzenou pravostrannou srdeční katetrizací. Následně byl vypracován 12týdenní cvičební program přizpůsobený každému pacientovi podle jeho funkčního stavu a domácího prostředí. Program byl zaměřen na posilování, dechová, aerobní cvičení i techniky relaxace nervového systému i svalstva, monitorování sebekontroly, každotýdenní kontrolu pacienta telefonem a osobní návštěvy v ordinaci, kde fyzioterapeut mohl upravovat režim i sledovat jeho dodržování pacientem; současně se dbalo o maximální bezpečnost pacientů. Primárními sledovanými parametry z hlediska účinku programu byly zátěžová kapacita, způsob dýchání a kvalita života, z hlediska adhezence to byly dny z cvičením a z hlediska bezpečnosti jakákoli příhoda jako „varování“ během cvičení, neúplné zotavení a zhoršení symptomů plicní hypertenze.

Výsledky: Výsledky prokázaly poměrně vysokou míru adhezence k předepsanému cvičebnímu režimu (průměr 92,5 %). V průběhu programu nebyly zaznamenány žádné nežádoucí příhody. Výsledky prokázaly význam zajištění optimálních dovedností jak z hlediska objektivních sledovaných parametrů, tak subjektivních symptomů. Výsledky šestiminutového testu chůze (6-minute walking test, 6MWT) prokázaly, že vypracovaný program významně zlepšuje zátěžovou kapacitu (průměrné zlepšení $39 \pm 17,5$ m). U čtyř účastníků (66,7 %) byl pozorován minimální klinicky významný rozdíl (minimum clinically important difference, MCID) ve vzdálenosti překonané pacienty s PAH při 6MWT (25–33 m). Statisticky významné zlepšení ve výchylkách pohybu hrudníku potvrzují změny ve způsobu dýchání naznačující větší zapojení bránice při dýchání po absolvování programu. Výsledky neprokázaly významné zlepšení v žádné z domén z dotazníku SF-36. Nicméně polovina účastníků studie dosáhla po absolvování programu hodnoty MCID (11 %) podle příslušných stupnic fyzického zdraví.

Závěr: Předběžné výsledky této studie prokázaly, že vypracovaný individualizovaný program pro cvičení v domácích podmínkách je bezpečný, snadno jej lze provozovat a umožňuje postupně zvyšovat intenzitu zátěže; současně zlepšuje fyzický funkční stav klinicky stabilizovaných pacientů s idiopatickou PAH. Hypotéza této studie podporuje představu o nutnosti provádět další výzkum formou randomizovaných kontrolovaných studií s ověřováním dosud získaných výsledků.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: Exercise-based rehabilitation has been proved as a beneficial additional non-pharmacological treatment in patients with stable pulmonary arterial hypertension (PAH). Majority of studies include hospital-based supervised programs. To improve patient accessibility to this important intervention and long-term effect the research on home-based programs is warranted. The purpose of our study was to evaluate the adherence, safety, training effects of 12-week individualized home-based exercise program in patients with idiopathic PAH.

Address: Lina Butāne, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Rīga Stradins University, Latvia, e-mail: butane.lina@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.037

Methods: This was a prospective pilot uncontrolled interventional study. Six patients with iPAH confirmed by right-heart catheterization from the Latvian PAH registry were selected. A 12-week exercise program adaptable for each patient's functional state and home environment was created. The program included muscle strength training, respiratory, aerobic exercise and neuro-muscular relaxation techniques, self-control monitoring, weekly phone control and on-site re-assessment by physiotherapist were parts of the program to ensure both individualized adjustments and proper execution, and to maximize clinical safety. The primary outcome measures for training effects were exercise capacity, breathing pattern and quality of life, for adherence days of performance, for safety any event of "alarm sign" indicators during exercising, incomplete recovery, worsening of PH symptoms.

Results: The results showed a rather high degree of adherence to the prescribed exercise regimen (in average 92.5%). No adverse events were observed during the course of the program. The results proved the importance of ensuring optimal self-control skills both for objective measures and subjective symptoms. The 6-minute walking test (6MWT) results show that the developed program significantly improves exercise capacity (mean improvement 39 ± 17.5 m). In four participants (66.7%) the minimum clinically important difference (MCID) for 6MWT distance in PAH patients was observed (25–33 m). Significant improvement in chest excursions confirm changes in breathing pattern suggesting better engagement of diaphragm during breathing after the program. Results did not show significant improvements in either SF-36 survey domain. However, half of the participants reached MCID (11%) after the program at the physical health subscales.

Conclusion: The results of this preliminary study prove that the created individualized home-based exercise program is safe, easily followed and allows progression in exercise intensity and improves physical functional state in clinically stable iPAH patients. This study hypothesis supports the need for RCT to continue research and approve the results.

Keywords:

Exercise training

Home exercise program

Pulmonary arterial hypertension

Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe disease characterized by increase in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance which promote right ventricular failure – the leading cause of death in PAH.¹ The pathogenetic mechanisms are complex and only partially understood.² The most common symptoms on presentation are progressive dyspnea, fatigue, dizziness and episodes of syncope, which substantially limit patient's physical capacity and overall quality of life.³

At this moment there are fourteen PAH specific therapies available, that mostly act as vasodilators, on four PAH relevant molecular pathways. However, the key pathogenetic features of disease, such as adverse vascular remodeling or functionality of the right ventricle are not targeted by these drugs.⁴

Since PAH remains incurable, life-debilitating disease with high mortality despite recent advances in disease-targeted pharmacotherapy, other treatment options to improve quality of life for these patients are actively sought.

Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension published by European Society of Cardiologists in 2015, recommend (strength of recommendation, IIb) that exercise training programs should only be implemented in PAH centers experienced in both PAH patient care and rehabilitation of compromised patients as the available data on positive impact of exercise and long-term effects are highly limited.³

Recent studies on the impact of exercise training in patients with PAH suggest that exercise training is beneficial and safe non-pharmacological approach that should be included in treatment strategies of PAH. In most of them, patients underwent supervised training in hospitals or rehabilitation centers beforehand, and continued the prescribed exercise-training program at home in contact with the specialists to guarantee patient safety and compliance.⁵

The purpose of our study was to evaluate the adherence, safety, training effects of 12-week individualized home-based exercise program in patients with iPAH. As the first preliminary study on home-based exercise program for Latvian iPAH outpatients, the program's protocol was based on a low-intensity home-based training in conditions of self- and telemonitoring, and the study population included patients who had been stable for at least three months and were receiving optimized medical therapy.

Methods

Study population and design

This was a prospective pilot uncontrolled interventional study. Six patients with iPAH confirmed by right-heart catheterization from the Latvian PAH registry were selected. The inclusion criteria: age between 18 and 80 years, stable and on optimized medical therapy for at least 3 months before entering the study. Exclusion criteria consisted of the following: NYHA functional class IV; unstable condition; inability to visit the university clinic for on-site assessments.

The study was approved by the Riga Stradins University Ethics Committee and the patients signed written informed consent prior to participation. The patient enrollment was done in two steps, at first according to the registry data screening and afterwards the selection criteria were evaluated by a cardiologist (Fig. 1).

All patients were under the care of a cardiologist, the medical therapy was continued and remained unchanged during the exercise intervention. The exercise program was carried out by an experienced physiotherapist.

Exercise program

A 12-week exercise program adaptable for each patient's functional state and home environment was cre-

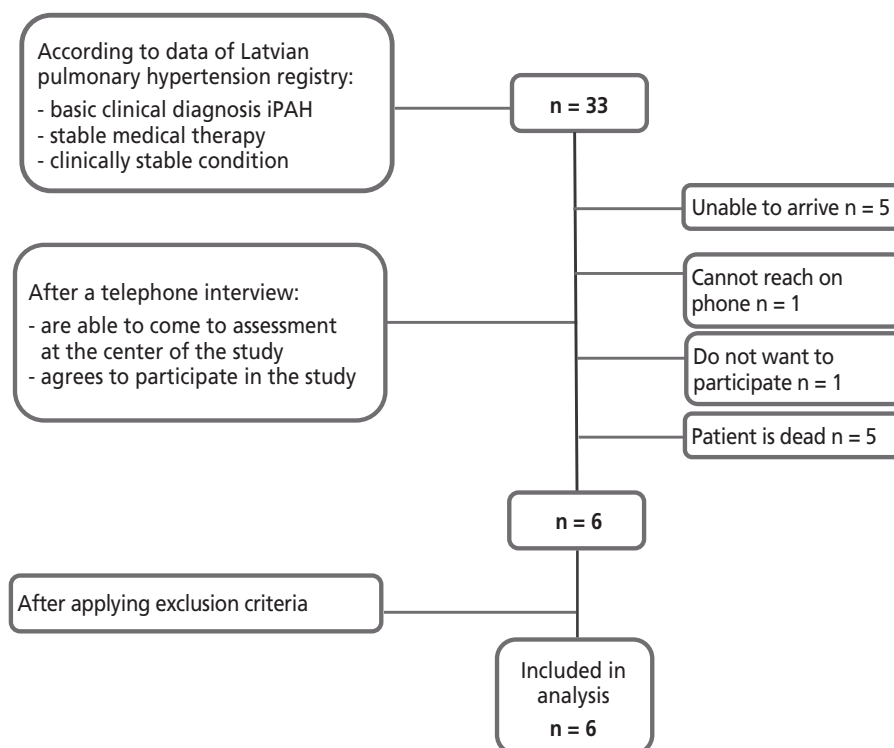


Fig. 1 – Enrollment of participants, describing number of patients screened, excluded (and reasons for exclusion). iPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension.

ated. The program included muscle strength training, respiratory, aerobic exercise, and neuro-muscular relaxation techniques (Table 1).

Self-control monitoring (HR, SpO₂, Borg scale, subjective clinical symptoms), weekly phone control and on-site re-assessment by physiotherapist were parts of the program to ensure both individualized adjustments and proper execution, and to maximize clinical safety. For the patient's convenience and improvement of compliance a visual material was created, which consisted of detailed program description, exercise plan, Borg's scale and information on the "alarm signs" which indicate the need to stop or not to start exercising. Each participant was provided with a paper format diary and pulse oximeter (Accurate FS20A).

"Alarm signs", which indicate the need to stop exercising, were determined as peak heart rate of more than 120 bpm, decrease in SpO₂ to 85%; perceived exertion as very hard (>6 on Borg scale) and subjective symptoms of exercise intolerance (severe dyspnea or fatigue, dizziness, pain etc.).^{6,7}

The program included individual educational and motivational elements provided by a physiotherapist at on-site visits and weekly phone-controls. Education included both information about the program and its completion, overall benefits and possible adverse events of daily exercise, options to better manage activities of daily life, as well as self-management strategies for coping with exacerbation of disease symptoms.

Strength training

Six to seven resistance exercises scheduled two times a week, each done for one set, 5 to 10 repetitions. Muscle strength training was accomplished using person's own body weight and after 8th week, the use of additional weight (small dumbbells [500–1 000 grams] or water bottles; resistance bands) was strongly encouraged. The exercises were adapted individually and clearly explained for each patient.

Aerobic exercise

The aerobic workload was adjusted individually, taking in account 6-minute walk test (6MWT) results (both distance and reaction of HR, BP, SpO₂, perceived exertion [Borg scale], complaints) and the daily amount of physical activities of each patient. It consisted of 20 to 40 minutes of cyclic activity, three times a week. It was initially planned to adjust the intensity according to heart rate (HR), but during

Table 1 – The exercise program description

Monday	Aerobic exercise Breathing and relaxation
Tuesday	Resistance exercise (upper body) Breathing and relaxation
Wednesday	REST
Thursday	Aerobic exercise Breathing and relaxation
Friday	Resistance exercise (lower body) Breathing and relaxation
Saturday	Aerobic exercise Breathing and relaxation
Sunday	REST

the 6MWT on primary evaluation, increasing the intensity did not increase HR, and most importantly lowered SpO₂. For this reason, criteria used in dosing intensity of aerobic exercise were based on rating of perceived exertion as 5–6 points on Borg scale (hard) and sustained SpO₂ at starting level or decrease of no more than 5% from the initial.

The type of aerobic exercise was selected individually, taking in account patient's conditioning, living environment, daily habits and preference. The standard choice was walking, but other options such as walking while sitting on a chair, marching on spot and cycling were provided.

Breathing exercises and relaxation techniques

Breathing and relaxation exercises were done five times a week, in five to ten minute sessions. Respiratory exercises mainly aimed to improve chest expansion, breathing rhythm and emphasized diaphragmatic breathing. Relaxation methods included elements of progressive neuromuscular relaxation and body awareness.^{8,9}

Outcome measures

Training effects

The primary outcome measures for training effects were exercise capacity assessed using 6MWT, breathing pattern evaluation using chest excursions and health related quality of life by SF-36 survey at baseline and 12 weeks.

6MWT was performed according to guidelines¹⁰ together with SpO₂, HR, BP monitoring.

Chest excursions were recorded at level of processus xiphoideus and 10th rib by measuring difference in chest circumference between maximal inspiration and expiration.¹¹ Two lower levels of chest measurements were chosen to indirectly estimate involvement of diaphragm in the breathing pattern.

The SF-36v2 survey measures eight physical and mental health areas, as well as physical and mental component summary scores.¹² For norm-based scoring, every area has the same range (0–100), mean (50) and standard deviation. The subscale and component summary scores usually range between 20 and 70. If an individual respondent's scores are less than 45 or if the group's mean is less than 47, it is considered to be lower, compared to the healthy population.¹³ The scores were calculated with SF-36 software.

Adherence

Adherence to the home program was assessed using patient diaries, where the patients had to write down daily records on completion of intended exercises on each day of the program. The total length of program was 84 days (12 weeks), where a total of 60 days was devoted to exercising and 24 days were rest days (Table 1). Performance on each exercise day was accepted as "full", if both types of exercises were completed, "partial" – one type of exercise completed, and "non" if no exercises were performed. Reasons of non-adherence were analyzed both from diaries and phone-control data.

Safety

Analysis of daily records in the patient's diaries, weekly phone-control data and on-site reassessment results at 4

weeks were used to detect any adverse effects: "alarm sign" indicators during exercising, incomplete recovery, worsening of PH symptoms.

Statistical analysis

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) and for individuals as absolute values. Intragroup comparison between baseline and 12 weeks was done using Wilcoxon signed-rank test for all outcome variables. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were carried out with the SPSS v. 23.0 software program.

Results

Enrollment

Six PAH patients were enrolled in the study (Fig. 1) and all of them completed it. Five of the patients were women and the patients were aged from 56 to 79 years (mean 68 ± 7.6). PAH diagnosis in participants had been confirmed 3.9 ± 3.5 years ago (Table 2).

Adherence

Full performance of prescribed exercises in 57 and more of 60 days (>95%) was demonstrated by three participants. One patient full performance demonstrated in 54 of 60 days (adherence 90%) and one additional day

Table 2 – Baseline characteristics of the participants

Age (years)	68 $\pm$ 7,6
Gender (n)	
Women	5
Men	1
NYHA class (n)	
I	1
II	3
III	2
PAH therapy (n)	
PDE5 inhibitor	4
ERA	2
Spironolactonum	5
Oxygen therapy	1
Comorbidities (n)	
Hypertension	2
Dislipidemia	3
Bronchial asthma	1
Coronary artery disease	1
Time since diagnosis (years)	3.9 $\pm$ 3.5
Cardiac catheterization	
mPAP (mmHg)	46.8 $\pm$ 13.1
PAWP (mmHg)	13.8 $\pm$ 4.7
PVR (WU)	7.9 $\pm$ 4.1
6MWT distance (m)	375.8 $\pm$ 91.5

Data are presented as n, or mean $\pm$ SD. 6MWT – 6-minute walking tests; ERA – endothelin receptor antagonist; mPAP – mean pulmonary arterial pressure; NYHA – New York Heart Association; PAH – pulmonary arterial hypertension; PAWP – pulmonary arterial wedge pressure; PDE – phosphodiesterase; PVR – pulmonary vascular resistance.

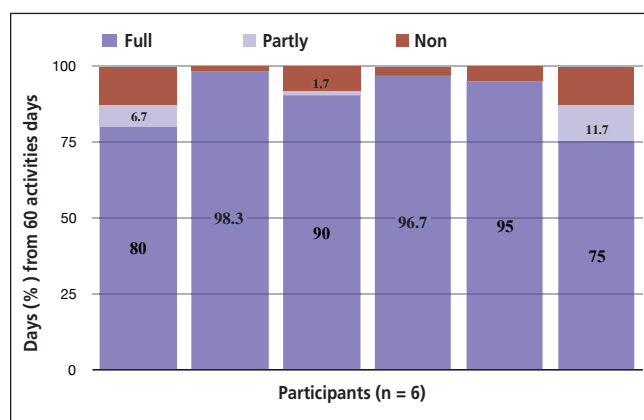


Fig. 2 – Exercise program adherence presented as performance (full [completion both prescribed exercises] [dark blue color], partly [completion of one kind from prescribed exercise] [light blue color], non [no kind of exercises was done] – in different colors) of intended exercises in all 60 program active days (expressed as days from 60 activity days [%]).

(1.6%) of partial performance. Remaining two patients demonstrated full performance in 48 days (80%) and 45 days (75%) (Fig. 2).

The main reasons for non-performance were associated with various errands that required leaving home (traveling, visiting friends, doctor's visits etc.) – recorded in five participants accounting for 1–5 days of non-performance. Two of the patients had health issues – one had back pain (2 days of non-performance) and one experienced fracture of the wrist after a fall on pavement, but on the next day of reduction, the patient resumed exercising. Two patients noted weather conditions that contributed to

fatigue and served as reason for non-performance or partial performance of the exercise program (3 and 9 days). One of the patients had progressive peripheral edema due to not following doctor's orders regarding medication, which caused issues with full completion of exercises (reason for partial performance in 3 days).

Safety

None of participants was forced to interrupt exercising, no "alarm signs" or aggravation of clinical symptoms were observed. Data from the patient diaries represented normal HR recovery after exercising. All patients completed the entire 12-week program and no adverse events were recorded. During the phone or on-site visits, none of the patients noted that their symptoms had worsened in duration of this program. Only one of participants demonstrated insufficient self-monitoring skills.

Training effect

6MWT distance increased for five of the patients. The total increase in distance ranges from 15 to 60 meters (mean 39 ± 17.5 m) (Fig. 3A, Table 3). In four participants (66.7%), the minimal clinically important difference for 6MWT distance in PAH patients was observed (approximately 33 m).¹⁴ For one patient, 6MWT distance on final (12-week) assessment remained the same as at the baseline.

Table 3 – Change in 6MWT and chest excursions

Variable	Baseline	12 weeks	p-value
6MWT distance (m)	375.8 ± 91.5	408.3 ± 94.1	0.04*
Chest excursion (cm)			
Proc. xyphoideus	2.8 ± 1.8	5.0 ± 1.8	0.03*
10th rib	1.7 ± 0.8	5.3 ± 1.2	0.03*

Values are mean ± SD. Wilcoxon signed-rank was used to analyze changes between the baseline and at the end of 12 weeks in all outcome variables. * $p < 0.05$ indicating a significant change. 6MWT – 6-min walk test.

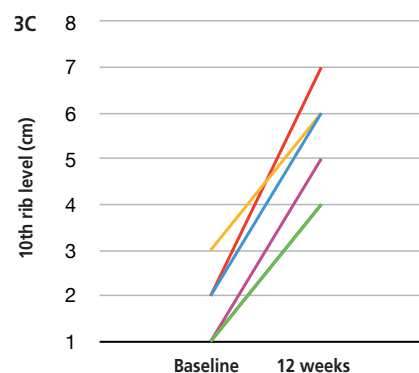
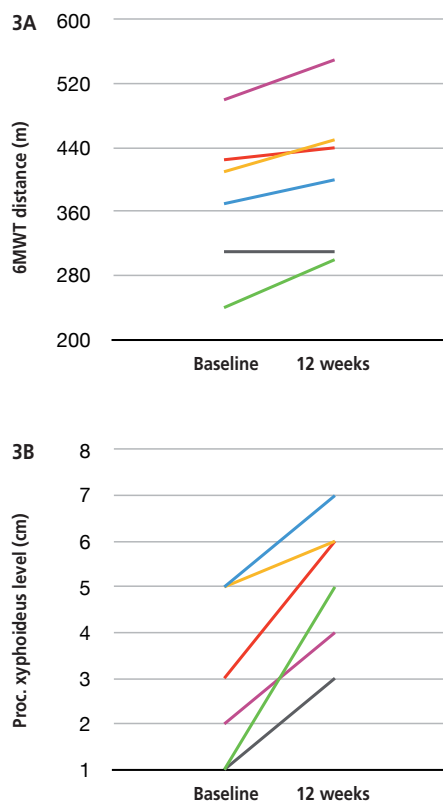


Fig. 3 – Individual changes in 6MWT and chest excursions at baseline and after 12 weeks. (A) 6MWT distance (m) for each participant ($n = 6$); (B) chest excursions at proc. xyphoideus (cm) for each participant ($n = 6$); (C) chest excursions at 10th rib level for each participant ($n = 6$). 6MWT – 6-min walk test.

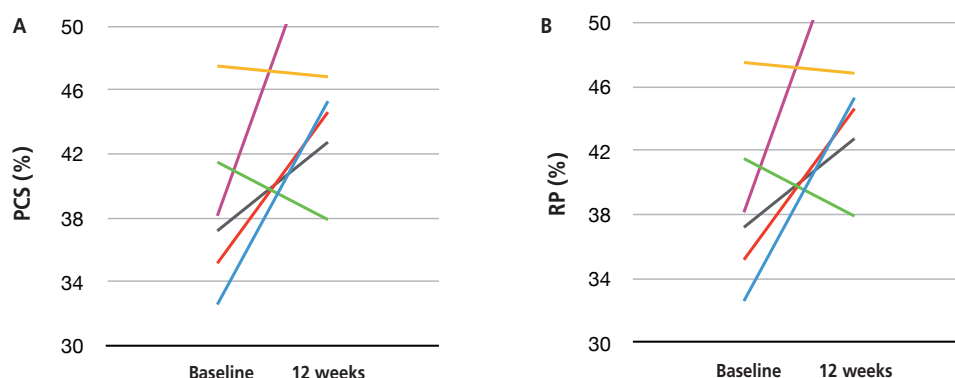


Fig. 4 – Individual changes in SF-36 domains RP and PCS at baseline and after 12 weeks. (A) PCS (%) for each participant (n = 6); (B) RP (%) for each participant (n = 6). PCS – physical component score; RP – physical role functioning.

Chest excursions increased in all participants (with mean increase 2.3 ± 1.1 cm at proc. xyphoideus level and 3.7 ± 0.8 at 10th rib level) and at 12 weeks demonstrated normal values in level of 10th rib (with mean increase 2.3 ± 1.1 cm at proc. xyphoideus level) (Fig. 3B, 3C, Table 3).

The mean values of SF-36 survey did not show a significant difference between baseline and at 12 weeks in either domain (Table 4). However, three patients reached improvement of more than 11% in domains of physical role functioning (RP), bodily pain (BP) and summary physical component score (PCS) (minimal clinical important difference) (Fig. 4).

Discussion

This was the first pilot study to evaluate the adherence, safety and training effects of 12 week individualized home-based exercise program for patients with iPAH in Latvia. The results of this study demonstrate that the individually adjusted home-based exercise program with close self- and telemonitoring was safe and significantly improved functional outcomes.

Table 4 – Change in SF-36 results

SF-36 domain	Baseline	12 weeks	p-value
PF	42.6 ± 6.6	42.5 ± 8.2	0.91
RP	41.1 ± 7.2	50.0 ± 6.1	0.08
BP	42.2 ± 10.0	54.6 ± 12.2	0.12
GH	41.9 ± 7.5	42.7 ± 8.1	0.50
VT	53.1 ± 9.3	51.6 ± 6.7	0.59
SF	49.8 ± 4.2	49.0 ± 9.3	0.96
RE	48.6 ± 8.1	51.0 ± 4.8	0.47
MH	53.9 ± 5.8	54.35 ± 1.4	0.92
PSC	38.7 ± 5.3	45.8 ± 6.5	0.12
MSC	55.7 ± 6.5	53.7 ± 3.7	0.75

Values are mean ± SD. Wilcoxon signed-rank was used to analyze changes between the baseline and at the end of 12 weeks in all outcome variables. * $p < 0.05$ indicating a significant change. BP – bodily pain; GH – general health; MCS – mental component score; MH – mental health; PCS – physical component score; PF – physical functioning; RE – emotional role functioning; RP – physical role functioning; SF – social functioning; VT – vitality.

Adherence and safety

Patient compliance is one of the most important factors affecting the efficacy of home-adapted exercise programs. The results of our study show a rather high degree of adherence to the prescribed exercise regimen (in average 92.5%). It is, however, slightly lower in comparison to similar studies.^{15,16} Our program was completely adapted to home environment under close self and telemonitoring. The participants appreciated weekly communication with physiotherapist during phone-controls, which both encouraged to maintain motivation and gave confidence on proper exercise execution.¹⁷ Based on previous research on long-term exercise adherence in cardiac patients,¹⁸ we could assume that self-monitoring using records in diaries (exercise performance, SpO₂, HR, Borg scale and subjective symptoms) improves both adherence and safety.

It is known, that self-monitoring of clinical stability indicators such as BP or blood glucose help to improve long-term health care results and coping ability.^{19–21} Recently published studies on PAH patients have proved importance of developing the patient's own skills to manage daily life, supporting patients to take control of their disease to gain better health related quality of life.^{22–24} Our study results emphasize patient education, high quality, and user friendly technical equipment as requirements to ensure optimal self-control and self-monitoring.

No adverse events were observed during the course of the program. In agreement with previous research,^{15,25} our study supports the notion that exercise training is not associated with any serious adverse events, if done over close monitoring of objective and subjective parameters. Our study proves the importance of ensuring optimal self-control skills both for objective measures and subjective symptoms.

As the program was developed as completely home-based, in future it should be supplemented with technologies for remote, real-time data monitoring and storage (SpO₂, HR, physical activity level with accelerometer) that may enhance safety. Use of telemedicine technologies has been approved in cardiac rehabilitation,^{26,27} and newly available technologies can be considered as an opportu-

nity that may promote compliance, safety, and effectiveness of home-based exercise interventions in PAH patients.

Improvement in functional status and health related QoL

The 6MWD results show that the developed program significantly improves exercise capacity. The improvements in 6MWT distance seen in other studies range from 17 m to 96 m (in our study 39 ± 17.5 m).²⁸ Comparing the results with those of other studies by using the 6MWT distance is difficult because the treatment effect depends on the study design, exercise protocol, and patient selection criteria. In majority of them in-patient exercise programs or in-patient program followed by home-based exercises were studied. Compared to the results of home-based pulmonary rehabilitation program and home-based walking regimen,^{15,29} rather similar improvement in 6MWT distance was observed (33.3 ± 25.1 m and 40 ± 13 m, respectively).

In the analysis of improvement in exercise capacity, it should be taken into account that the training protocol in our study included low-intensity exercise program, but the expected results to improve exercise capacity were achieved. We can assume that combination of resistance, aerobic, breathing and relaxation exercises,^{28,30} and secondary benefits (activity level, self-efficiency)^{23,29} from the program's implementation and adaptation to patient everyday life contributed to the positive impact of the program on improvement of exercise capacity in the analyses of iPAH patients.

In four participants (66.7%) the minimum clinically important difference for 6MWT distance in PAH patients was observed (25–33 m).^{14,31}

The results demonstrate that the improvement in 6MWT results can be achieved both in patients with relatively low (baseline 6MWT distance 240 m, improvement 60 m) and high exercise capacity (baseline 6MWT distance 500 m, improvement 50 m) that could be explained by an individualized approach to adapting the program to the functional state and needs of each patient.

Unlike in other published studies on exercise training for PAH patients, where intensity of the aerobic exercises was aimed as 50–85% of target heart rate,^{15,28} we were forced to seek another way of dosing the exercise intensity (perceived exertion, HR and SpO₂)⁶ as on the initial visit during 6MWT increasing the intensity did not increase HR and most importantly lowered SpO₂. The slower chronotropic response may be the result of autonomic imbalance,³² and is associated with clinically worse outcomes^{32,33} that can explain our findings in context of rather late diagnosis of illness and initiation of pathogenetic medical therapy in the participants of our study.

Significant improvement in chest excursions confirm changes in breathing pattern suggesting better engagement of diaphragm during breathing after the program. The program emphasized promoting the engagement of diaphragm and “slow breath” to improve breathing pattern³⁴ and inspiratory muscle strength^{35,36} that contributes to better exercise capacity^{6,37} as well as more adaptive stress response (autonomic balance)^{34,38} as were mentioned by the participants practicing the breathing

exercises almost every day to manage daily activities. Because neither the pulmonary function nor level of oxygen consumption was assessed after the exercise program in the present study, the directly defined effects remain unclear and further studies are required.

SF-36 survey results in all physical health domains at baseline approved lower HRQoL compared to the healthy population, but mental health domains were rather high (more than 47). Similar trend in mental health domains, as well as better ratings of quality of life in older PH patients (>55 years) and those who were retired was observed in Finland PH cohort.³⁹ In our opinion, the SF-36 questionnaire did not reveal mental health issues such as anxiety, uncertainty and their dynamics after completing the program. Simultaneously there is evidence on high prevalence of clinically significant anxiety in PH patients.⁴⁰

Whilst most previous studies on exercise-based rehabilitation programs reported improvements in HRQoL, but in majority this improvement may not be clinically important,²⁵ our results did not show significant improvements in either SF-36 domain. However, half of participants reached minimal clinical important difference (11%) after the program at the physical health subscales.¹⁴ The results of HRQoL in the participants were likely be affected by co-morbidities, non-specific musculoskeletal complaints (clinically important reduction in pain was observed in three patients as secondary gain from the program) and life events (one participant got arm fracture).

The study limitations

The present study was designed to evaluate feasibility of an individualized home-based exercise program, therefore there was no control group. The limitation is the small sample size and there may have been some selection bias towards the more motivated patients. This was the first trial on any exercise-program in Latvia, therefore participants were well aware of the assignment to an intervention study, which may also have favored the present results.

The program was designed to be adaptable to everyday life subsequently affecting physical activity habits of oneself, but we did not verify (due to financial limitations) this issue by objective assessment of daily activities by accelerometry.^{41,42} Such changes in daily habits could contribute to promoting long-term benefits, therefore absence of long-term follow-up we could consider as the study limitation.

Conclusions

The results of this preliminary study prove that the created individualized home-based exercise program is safe, easily followed and allows progression in exercise intensity and improves physical functional state in clinically stable iPAH patients. This study hypothesis supports the need for RCT to continue research and approve the results.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655–1665.
- Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018;360:5492.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:903–975.
- Hopkins W, Rubin LJ. Treatment of pulmonary hypertension in adults, <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-hypertension-in-adults>, 2018 [accessed 30 July 2018].
- Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulmonary Medicine* 2015;15:40.
- Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482–1489.
- de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:669–675.
- Jacobson E. *Progressive Relaxation*. Oxford, England: University of Chicago Press, 1938.
- Courtois I, Cools F, Calsius J. Effectiveness of body awareness interventions in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther* 2015;19:35–56.
- ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
- Magee DJ. *Orthopedic physical assessment*. 6th ed. St Louis: Elsevier, 2008:489.
- Chen H, de Marco T, Kobashigawa EA, et al. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:608–616.
- Ware Jr. JE, Kosinski M, Bjorner JB, et al. *User's manual for the SF-36v2 health survey*. 2nd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2007:81.
- Mathai SC, Puhon MA, Lam D, et al. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:428–433.
- Brown MB, Kemp A, Collins CM, et al. A prescribed walking regimen plus arginine supplementation improves function and quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pulmonary Circulation* 2017;8:1–12.
- Fox BD, Kassirer M, Weiss I, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2011;17:196–200.
- Slovenic D, Angelo ME, Pelletier LG, et al. The roles of self-efficacy and motivation in the prediction of short- and long-term adherence to exercise among patients with coronary heart disease. *Health Psychology* 2014;33:1344–1353.
- Karmali KN, Davies P, Taylor F, et al. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963623>; 2014 [Accessed 8 August 2018].
- Uhlig K, Patel K, Ip S, et al. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:185–194.
- Zhu H, Zhu Y, Leung SW. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5020874/>; 2016 [Accessed 8 August 2018].
- Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, et al. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:183–189.
- Ivarsson B, Ekmeahag B, Sjöberg T. Support Experienced by Patients Living with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Heart Lung Circ* 2016;25:35–40.
- Ivarsson B, Rådegran G, Hesselstrand R, et al. Coping, social support and information in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A 2-year retrospective cohort study. *Sage Open Med* 2018;6:1–6.
- Ivarsson B, Hesselstrand R, Rådegran G, et al. Health-related quality of life, treatment adherence and psychosocial support in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chronic Respir Dis* <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1479972318787906>; 2018 [Accessed 8 August 2018].
- Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099988>; 2017 [Accessed 8 August 2018].
- Mattila J, Ding H, Mattila E, et al. Mobile tools for home-based cardiac rehabilitation based on heart rate and movement activity analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009;2009:6448–6452.
- Bashshur RL, Shannon GW, Smith BR, et al. The Empirical Foundations of Telemedicine Interventions for Chronic Disease Management. *Telemed J E Health* 2014;20:769–800.
- Babu AS, Padmakumar R, Maiya AG, et al. Effects of exercise training on exercise capacity in pulmonary arterial hypertension: A systematic review of clinical trials. *Heart Lung Circ* 2016;25:333–341.
- Inagaki T, Terada J, Tanabe N, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study. *Respir Investig* 2014;52:357–364.
- Vecchia LAD, Bussotti M. Exercise training in pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis* 2018;10:508–521.
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1428–1446.
- Tonelli AR, Wang XF, Alkukhun L, et al. Heart rate slopes during 6-min walk test in pulmonary arterial hypertension, other lung diseases, and healthy controls. *Physiol Rep* 2014;2:1–11.
- Provencher S, Chemla D, Herve P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;27:114–120.
- Turankar AV, Jain S, Patel SB, et al. Effects of slow breathing exercise on cardiovascular functions, pulmonary functions & galvanic skin resistance in healthy human volunteers – a pilot study. *Indian J Med Res* 2013;137:916–921.
- Bosnak-Guclu M, Arkan H, Savci S, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. *Respir Med* 2011;105:1671–1681.
- Sahni S, Capozzi B, Iftikhar A, et al. Pulmonary rehabilitation and exercise in pulmonary arterial hypertension: An underutilized intervention. *J Exerc Rehabil* 2015;11:74–79.
- Talwar A, Sahni S, Verma S, et al. Exercise tolerance improves after pulmonary rehabilitation in pulmonary hypertension patients. *J Exerc Rehabil* 2017;13:214–217.
- Kaushik RM, Kaushik R, Mahajan SK, et al. Effects of mental relaxation and slow breathing in essential hypertension. *Complement Ther Med* 2006;14:120–126.
- Merja Kukkonen M, Puhakka A, Halme M. Quality of life among pulmonary hypertension patients in Finland. *Eur Clin Respir J* 2016;3:1–6.
- Aguirre-Camacho A, Moreno-Jiménez B. Depression and anxiety in patients with pulmonary hypertension: The role of life satisfaction and optimism. *Psychosomatics*, [https://www.psychosomaticsjournal.com/article/S0033-3182\(18\)30183-X/pdf](https://www.psychosomaticsjournal.com/article/S0033-3182(18)30183-X/pdf); 2018 [Accessed 8 August 2018].
- González-Saiz L, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, et al. Physical activity levels are low in patients with pulmonary hypertension. *Ann Transl Med* 2018;6:205.
- Okumus G, Aslan GK, Arseven O, et al. The role of an activity monitor in the objective evaluation of patients with pulmonary hypertension. *Clin Respir J* 2018;12:119–125.

Vplyv techniky zavedenia ventu počas náhrady aortálnej chlopne na incidenciu pooperačnej fibrilácie predsiení

(The effect of cardiac venting technique for aortic valve replacement surgery on the incidence of postoperative atrial fibrillation)

Tomáš Toporcer^a, Andrea Kraus^b, Tomáš Grendel^c, Milan Bajmoci^d,
Adrián Kolesár^a, František Sabol^a

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

^b Ústav matematiky a statistiky, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika

^c Klinika anesteziologie a intenzivní medicíny, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Košice, Slovensko

^d Harry & Sally Porter Heart & Vascular Centre, Fairbanks Memorial Hospital, 1650 Cowles St., Fairbanks, Alaska 99701, USA

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 5. 8. 2018

Přijat: 3. 11. 2018

Dostupný online: 15. 7. 2019

Klíčové slova:

Fibrilácia predsiení

Chirurgická technika

Operácia aortálnej chlopne

SÚHRN

Fibrilácia predsiení (AF) je najčastejšou komplikáciou po operácii srdca. Len niekoľko štúdií popisuje incidenciu a rizikové faktory pooperačnej fibrilácie predsiení (POAF) po izolovanej operácii aortálnej chlopne (AVR). Dôležité je aj to, že miesto zavedenia ventu počas AVR môže vytvoriť lokality s pomalým vedením vzruchu, čo predstavuje substrát pre vznik re-entry. Cieľom štúdie je porovnať vplyv techniky zavedenia ventu cez truncus pulmonalis (PA) a pulmonálnu žilu (PV) počas AVR na incidenciu POAF.

Do retrospektívnej štúdie boli zaradení pacienti (n = 497) podstupujúci izolovanú AVR, okrem pacientov s predoperačnou permanentnou AF alebo implantovaným kardiostimulátorom.

Použitie techniky ventovania srdca cez PV v porovnaní s ventom cez PA je spojené so signifikantnou prolongáciou času mimotelového obehu o 10,6 minúty ($p < 0,0001$, 95 % CI 7,76–13,35), času svorky aorty o 7,7 minúty ($p < 0,0001$, 95 % CI 5,34–10,16), predĺžením pobytu pacienta na jednotke intenzívnej starostlivosti o jeden deň ($p = 0,0025$, 95 % CI 0,34–1,56) a času hospitalizácie o 1,4 dňa ($p = 0,003$, 95 % CI 0,34–2,23). Skupina pacientov s ventom zavedeným cez PV vykazovala v porovnaní s pacientmi s ventom cez PA 32%-ný relatívny nárast incidencie POAF (34 % – PA, 45 % – PV, $p = 0,03$). Univariačná logistická regresná analýza identifikovala implantáciu ventu cez PV ako rizikový faktor vzniku POAF ($p = 0,04$, OR 1,50, 95 % CI 1,02–2,22).

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Atrial arrhythmias are the most common complication after open heart surgery. Only a few studies have presented the incidence and risk factors of postoperative atrial fibrillation (POAF) after isolated aortic valve replacement surgery (AVR). Furthermore, the scarring resulting from the side of the vent implantation may create areas of slow conduction that allow a substrate for re-entry. The aim of the study is to compare the effect of the venting technique used during AVR – through the pulmonary artery (PA) or the pulmonary vein (PV) – on POAF incidence.

Patients with no history of permanent atrial fibrillation (AF) and no pacemaker implanted (n = 497) who underwent isolated AVR were included in this retrospective study.

Using a venting technique through the PV in comparison to a venting technique through the PA is associated with a significant prolongation of cardiopulmonary bypass time by 10.6 minutes ($p < 0.0001$, 95% CI 7.76–13.35), aortic clamping time by 7.7 minutes ($p < 0.0001$, 95% CI 5.34–10.16), intensive care unit time by 1 day ($p = 0.0025$, 95% CI 0.34–1.56) and hospitalization time by 1.4 days ($p = 0.003$, 95% CI 0.34–2.23). The patient group with the PV venting technique showed a 32% increase in POAF when compared with the incidence observed in the PA venting group (34% – PA, 45% – PV, $p = 0.03$). Univariable regression analysis also showed the venting technique through the PV to be a risk factor for POAF ($p = 0.04$, OR 1.50, 95% CI 1.02–2.22).

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Tomáš Toporcer, PhD., Klinika srdcovej chirurgie, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Ondavská 8, 040 01 Košice, Slovensko, e-mail: topyto@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.034

Úvod

V dnešnej medicíne predstavuje stenóza aortálnej chlopne (AoS) najčastejšie ochorenia srdcových chlopní s incidenciou 3 % v populácii staršej ako 75 rokov.^{1,2} Napriek rozvoju metód transkatérovej implantácie aortálnej chlopne je otvorený chirurgický prístup stále zlatým štandardom v terapii AoS. Zavedenie ventu do dutín srdca zabezpečujúce lepšiu vizualizáciu lokality chlopne počas operácie a je súčasťou takmer každej chirurgickej náhrady aortálnej chlopne (AVR). Vent môže byť implantovaný do truncus pulmonalis (PA) alebo cestou vena pulmonalis (PV) priamo do ľavej komory srdca (obr. 1). Vznik jazvy v lokalite incízie a zavedenia ventu vedie k vzniku tkaniva s pomalým vedením vzruchu ako možného substrátu pre vznik re-entry.³

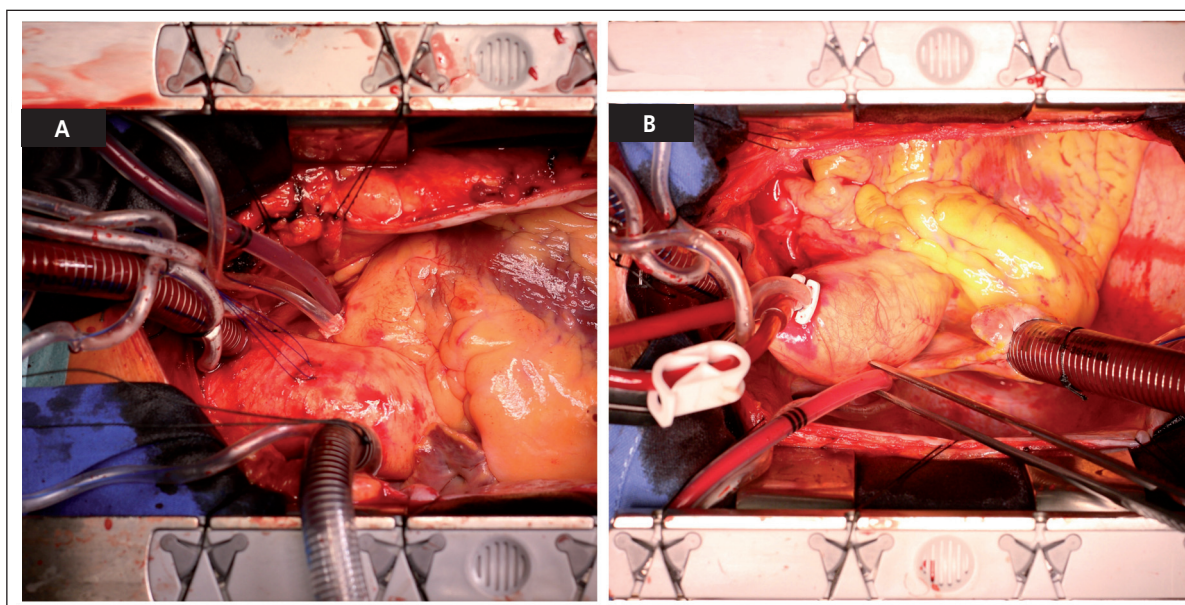
Predsieňové arytmie sú najčastejšou komplikáciou po operácii srdca.³⁻⁶ Literárne údaje udávajú široké rozpätie incidence pooperačnej fibrilácie predsiení (POAF), ktoré varíruje od 14 % do 40 % pri spoločnom hodnotení kardi-chirurgických výkonov a od 26 % do 74 % pri operáciách chlopní.^{4,6-8} Jorgensen a spol. udávajú pri 61-dňovom kontinuálnom monitorovaní pacientov incidenciu POAF po AVR na úrovni 100 %.² Medzi štúdiami nachádzame veľké rozdiely v dĺžke pooperačného sledovania pacientov, diagnostickej metóde, aj samotnej definícii POAF, čo vedie k univerzálnu nedefinovateľnej očakávanej incidencii tejto komplikácie.

Rizikové faktory POAF, ktoré nachádzame v literatúre, zahŕňajú elektrické, metabolické, neurohumorálne a zápalové zmeny, ktoré narúšajú geometriu a elektrofyziológiu srdca.⁹ Tieto faktory môžeme rozdeliť na faktory spojené s pacientom a faktory spojené s chirurgickou intervenciou (tabuľka 1).⁶ Veľa štúdií sa zameriava na vznik POAF po by-passovej operácii srdca, alebo operáciách mitrálnej chlopne.^{6,10} Len niekoľko málo prác popisuje incidenciu a rizikové faktory POAF po izolovanej AVR.

Tabuľka 1 – Rizikové faktory vzniku POAF prezentované v literatúre

S pacientom spojené faktory	
Vek	4, 8, 12, 13, 20, 22, 23
Veľkosť LA	12, 20
LVEF	8, 12
Fajčenie	4, 23
Hypertenzia	12, 23
Anamnéza cerebrovaskulárneho ochorenia, vysadenie β -blokátorov	8
Stupeň New York Health Association (NYHA), pľúcna hypertenzia	22
Anamnéza zlyhávania srdca, stenóza ramus interventricularis anterior, alebo ramus circumflexus ľavej koronárnej artérie	24
Hypertrofia ľavej komory, ťažká renálna nedostatočnosť (koncentrácia kreatinínu v séru)	4
Kongestívne srdcové zlyhávanie, urgentná operácia	23
Obezita/BMI, mužské pohlavie, dyslipidémia, diabetes mellitus	12
Anamnéza AF	20
S operáciou spojené faktory	
Čas CPB, čas svorky aorty	4, 12
Technika ventu srdca (zavedenie ventu do pulmonálnej vény aj aorty), bikaválna kanylácia, druh chirurgickej intervencie, použitie inotropných látok	4
Čas umelej pľúcnej ventilácie	7

AF – fibrilácia predsiení; CPB – dĺžka trvania mimotelového obehu; LA – ľavá predsieň; LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory.



Obr. 1 – Peroperačná fotografia. (A) Vent umiestnený v pulmonálnej artérii; (B) vent umiestnený cez pravú hornú pulmonálnu žilu v ľavej komore.

Cieľom štúdie bolo porovnať vplyv zavedenia ventu cez PA a PV počas AVR na incidencia POAF. Ďalším cieľom bolo identifikovať rizikové faktory vzniku POAF a permanentnej pooperačnej fibrilácie predsiení (PPOAF) po AVR.

Materiál a metodika

Do retrospektívnej štúdie boli zaradení všetci pacienti ($n = 564$) podstupujúci primárnu AVR na Klinike srdcovej chirurgie Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb a.s. medzi júlom 2012 a júnom 2017. Pacienti, u ktorých neboli v dokumentácii dostupné potrebné údaje ($n = 32$), a pacienti s vážnymi pooperačnými komplikáciami ($n = 5$) boli vylúčení. Pre vážne pooperačné komplikácie boli vylúčení dvaja pacienti s pooperačne ponechaným otvoreným hrudníkom, jeden pacient podstupujúci včasnú reoperáciu pre paravalvulárny leak a dvaja pacienti, u ktorých bola počas operácie implantovaná mimotelová membránová oxygenácia (ECMO). Ďalej boli zo štúdie vylúčení pacienti s predoperačne diagnostikovanou permanentnou fibriláciou predsiení (AF) ($n = 18$) a pacienti s predoperačne implantovaným kardiostimulátorom ($n = 12$). Definitívne bolo teda do štúdie zaradených 497 pacientov. U všetkých pacientov boli zaznamenané nasledujúce údaje: vek, pohlavie, body mass index (BMI), priemer ľavej predsene (LA), ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF), indexovaná plocha aortálnej chlopne (iAVA), hrúbka medzikomorového septa (IVSD), rozmer ľavej komory (LVD), dokumentovaná ischemická choroba srdca (IHD) (dokumentovaná stenóza koronárnej artérie $> 25\%$ a/alebo anamnéza prebehnutého infarktu myokardu), anamnéza prekonnej náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP), anamnéza chronickej obštrukčnej choroby pľúc (COPD), užívanie β -blokátorov, užívanie blokátorov kalciových kanálov (Ca-blokátorov), užívanie statínov, užívanie amiodaronu, užívanie propafenónu, dokumentovaný paroxizmus AF, dokumentovaná blokáda prevodového mechanizmu srdca, najnižšia zaznamenaná koncentrácia draslíka v séru počas pooperačného priebehu, dĺžka trvania mimotelového obehu (CPB), dĺžka trvania svorky aorty, technika zavedenia ventu počas operácie, druh použitej protézy (mechanická/biologická), veľkosť použitej protézy, skorá revízia (operačná revízia v priebehu prvých 24 pooperačných hodín pre zvýšené krvácanie), neskorá revízia (akákoľvek operačná revízia počas hospitalizácie pre známky tamponády srdca), dĺžka pobytu pacienta na jednotke intenzívnej starostlivosti (ICU), celková dĺžka hospitalizácie, preklad pacienta po operácii na iné pracovisko z dôvodu zlého klinického stavu za účelom doľúčenia, smrť počas hospitalizácie, POAF (spolu), POAF so spontánnou verziou na sínus rytmus (SR), POAF s verziou na SR po aplikácii amiodaronu, POAF s verziou na SR po elektrokardioverzii (ECV), PPOAF (neúspešná verzia na SR) a pooperačná implantácia kardiostimulátora pre atrioventrikulárnu blokádu (AVB). Počas pobytu pacientov na ICU bolo vykonávané kontinuálne elektrokardiografické (ECG) monitorovanie. Počas pobytu pacienta na Klinike srdcovej chirurgie bolo monitorovanie vykonávané dvakrát denne a pri pacientom udávanom pociťovaní palpitácie. Pri hodnotení rizikových faktorov vzniku

POAF a PPOAF boli ďalej zo štúdie vylúčení pacienti s pooperačne implantovaným kardiostimulátorom ($n = 27$).

Kvantitatívne údaje sú v štatistickej analýze vyjadrené ako priemer $\pm$ štandardná odchýlka (minimálna hodnota – maximálna hodnota). Kvalitatívne údaje sú vyjadrené ako percento pozitívnych prípadov (počet pozitívnych prípadov). Pre porovnanie skupín pacientov s ventom cez PA a PV bol použitý dvojvýberový t-test (pre kvantitatívne parametre) a χ^2 alebo Fisherov test (pre kvalitatívne parametre). Pre parametre so signifikantným rozdielom v skupinách s ventom cez PA a PV boli na základe t-testu vypočítané konfidénčné intervaly založené na rozdieloch. Pre vyhodnotenie rizikových faktorov POAF a PPOAF bola použitá univariačná logistická regresná analýza (pre každý parameter). Faktory, ktoré boli vyhodnotené ako rizikové pre jednotlivé hodnoty na úrovni $p < 0,02$, boli ďalej hodnotené multivariačnou logistickou regresnou analýzou. Pre porovnanie hospitalizačných parametrov u pacientov, u ktorých vznikla alebo nevznikla POAF alebo PPOAF, bol použitý dvojvýberový t-test (pre kvantitatívne parametre) a χ^2 alebo Fisherov test (pre kvalitatívne parametre). Pre štatistické vyhodnotenie bol použitý Statistical Software R 3.2.1.¹¹ Ako štatisticky signifikantné boli pri každom hodnotení určené parametre pri $p < 0,05$.

Výsledky

Priemerný vek pacientov bol $66,4 \pm 10,5$ roku, pričom súbor zahŕňal 249 (50,1 %) mužov. BMI bol $29,8 \pm 5,3$ kg/m². Zaznamenané boli nasledovné predoperačné echokardiografické parametre: priemer LA: $43,6 \pm 6,3$ mm, LVEF: $54,2 \pm 8,6\%$, iAVA: $0,36 \pm 0,11$ mm/m², IVSD: $14,5 \pm 2,2$ mm a LVD: $48,9 \pm 7,5$ mm. IHD bola zistená u 110 pacientov (22,1 %), anamnéza NCMP u 27 pacientov (5,4 %) a COPD u 63 pacientov (12,7 %). Predoperačne 348 pacientov užívalo β -blokátory (70,2 %), 147 pacientov užívalo Ca-blokátory (29,6 %), 275 pacientov užívalo statíny (55,3 %), 19 pacientov užívalo amiodaron (3,8 %), 2 pacienti užívali propafenón (0,4 %) a 6 pacientov digoxín (1,2 %). Anamnéza paroxysmálnej AF bola prítomná u 46 prípadov (9,3 %) a blokáda prevodového mechanizmu srdca v 22 prípadoch (4,4 %). Priemerná dokumentovaná minimálna koncentrácia draslíka v séru bola $3,7 \pm 0,3$ mmol/l. Dĺžka CPB predstavovala $64,7 \pm 15,7$ minút a dĺžka svorky aorty $54,5 \pm 13,4$ minút. Vent bol cez PV zavádzaný v 166 (33,4 %) prípadoch. U 381 pacientov (76,7 %) bola implantovaná biologická protéza. Priemerná veľkosť použitej protézy bola $22,2 \pm 2,6$ mm. Skorá revízia pre známky krvácania bola vykonaná v 16 prípadoch (3,2 %). Ako etiológia krvácania bolo diagnostikované krvácanie z aortotómie v troch prípadoch (0,6 %), krvácanie z miesta implantácie epikardiálnej elektródy v dvoch prípadoch (0,4 %), krvácanie z miesta implantácie venózneho kanyly CPB v jednom prípade (0,2 %) a krvácanie z miesta zavedenia ventu do PA taktiež v jednom prípade (0,2 %). U deviatich pacientov (1,8 %) nebol zdroj krvácania počas revízie odhalený. Neskorá revízia s fenestráciou perikardu pre známky tamponády srdca bola indikovaná u 24 pacientov (4,8 %). Priemerný pobyt pacienta na ICU trval $3,9 \pm 3,2$ dňa a čas celkovej hospitalizácie bol $9,7 \pm 4,1$ dňa. Štyria pacienti (0,8 %) umreli počas hospitalizácie

a 43 pacientov (8,7 %) bolo pooperačne preložených do inej nemocnice za účelom doliečenia. POAF bola diagnostikovaná u 188 pacientov (37,8 %), a kardiostimulátor bol z dôvodu AVB implantovaný 27 krát (5,4 %). AF ostala permanentná u 59 pacientov (11,9 %). Spontánna verzia na SR bola zaznamenaná v 11 prípadoch (2,2 %), verzia po aplikácii amiodaronu bola navodená u 98 pacientov (19,7 %) a v 20 prípadoch bolo úspešne realizované ECV (4 %).

Porovnanie skupín s ventom zavedeným cez PA a PV potvrdilo štatisticky signifikantné rozdiely v LVEF ($54,9 \pm 8,2$ – PA, $52,9 \pm 9,1$ – PV, $p = 0,02$) a použitom druhu chlopne (mechanická/biologická protéza, 21/79 % – PA, 29/71 % – PV, $p = 0,04$). Využitie zavedenia ventu cez PV bolo spojené s predĺžením času CPB o 10,6 minúty ($p < 0,0001$, 95% CI 7,76–13,75), predĺžením času svorky aorty o 7,7 minúty ($p < 0,0001$, 95% CI 5,34–10,16), predĺžením času pobytu na ICU o 1,0 deň ($p = 0,0025$, 95% CI 0,34–1,56) a predĺžením času hospitalizácie o 1,4 dňa ($p = 0,003$, 95% CI 0,34–2,23). Skupina pacientov s ventom zavedeným cez PV v porovnaní so skupinou ventovanou cez PA vykazovala 32%-ný nárast incidencie POAF (34 % – PA, 45 % – PV, $p = 0,03$). V skupine pacientov s ventom zavedeným cez PV bol zaznamenaný aj vyšší výskyt POAF so spontánnou konverziou na SR (1 % – PA, 4 % – PV, $p = 0,05$) (tabuľka 2).

Univariačná regresná analýza identifikovala 7 rizikových parametrov vzniku POAF, medzi ktoré patrí priemer LA, anamnéza NCMP, užívanie β -blokátorov, AF v anamnéze, koncentrácia draslíka, čas CPB a miesto zavedenia ventu (tabuľka 3). Multivariačná logistická regresná analýza potom identifikovala priemer LA a iAVA ako rizikové faktory vzniku POAF (tabuľka 4, obr. 2).

Univariačná regresná analýza ďalej identifikovala 8 rizikových faktorov vzniku PPOAF, medzi ktoré patrí: vek, priemer LA, LVEF, iAVA, užívanie Ca-blokátorov, anamnéza AF, koncentrácia draslíka v séru a druh použitej protézy (tabuľka 5). Multivariačná logistická regresná analýza potom identifikovala priemer LA, anamnézu AF a NCMP ako rizikové faktory vzniku PPOAF (tabuľka 6, obr. 3).

Diskusia

Výsledky práce potvrdzujú, že použitie ventu cez PV vedie k signifikantne vyššej incidencii POAF ($p = 0,04$). Ďalej výsledky dokumentujú, že použitie ventu cez PV je spojené so signifikantným predĺžením času CPB ($p < 0,0001$), ako aj trvania svorky aorty ($p < 0,0001$). Viacero prác identifikuje práve dĺžku CPB ako jeden z rizikových faktorov vzniku POAF.^{4,12} Preto nie je prekvapujúce, že použitie ventu cez PV vedie v našom súbore k vyššej incidencii POAF. Napriek tomu nemôžeme jednoznačne povedať, že vyššia incidencia POAF pri vente zavedenom cez PV je spôsobená výlučne vplyvom predĺženia času CPB, alebo aj iným mechanizmom pri použití tejto techniky. Cochranův–Mantelův–Haenszelův test potvrdzuje, že technika použitého ventu nie je štatisticky signifikantným rizikovým faktorom vzniku POAF, ak skupinu pacientov rozdelíme do 4 skupín na základe dĺžky CPB ($p = 0,13$). Na druhej strane ani čas CPB nie je signifikantný rizikový faktor vzniku POAF pri samostatnom hodnotení skupiny pacientov s ventom zavedeným cez PV (p hodnota univariačnej logistickej regresnej analýzy: 0,1768) alebo pacientov s ventom zavedeným cez

PA (p -hodnota univariačnej logistickej regresnej analýzy: 0,5019). Tieto výsledky korelujú s prácou autorov Yokota a spol., ktorí prezentujú, že čas CPB, LVEF ani COPD nie sú rizikovými faktormi vzniku POAF.¹³ Kohno a spol. taktiež nenašli žiadnu koreláciu medzi celkovým časom chirurgického výkonu, časom CPB alebo časom svorky aorty a vznikom POAF počas AVR.⁸ Čas CPB však ovplyvnil zápalovú odpoveď organizmu ako jeden z rizikových faktorov vzniku POAF. Nasledujúca štúdia však potvrdila, že ani počet zápalových buniek neovplyvňuje incidenciu POAF.⁵

Je všeobecne akceptované, že vznik AF je podmienený spúšťačmi fungujúcimi na rôznoodej arytmogénnej báze. Wakili a spol. dokumentujú, že jazvovitost tkaniva predsiení je dôležitým substrátom pre indukciu AF. Rovnakí autori udávajú, že dve tretiny AF majú spúšťač lokalizovaný v PV. Tento typ AF sa prezentuje ako paroxysmálny, spúšťač-dependentný a reverzibilný alebo liečiteľný. Etiologickou podstatou poslednej tretiny AF je fibrotizácia tkaniva predsiení. Tento typ AF sa prezentuje ako permanentný, substrát-dependentný, pričom ani zákrok na PV jeho trvanie zväčša nepreruší.¹⁴ Pri zavádzaní ventu cez tkanivo predsiení vzniká v tejto lokalite jazva a fibrotizácia, ako miesto s pomalým vedením vzruchu, čo predstavuje predpoklad pre vznik re-entry.³ Naše výsledky v zhode s uvedeným potvrdzujú, že zavedie ventu cez PV je rizikovým faktorom POAF ($p = 0,04$), pričom táto technika nemá žiaden vplyv na vznik PPOAF ($p = 0,99$). Z výsledkov vyplýva, že fibrotizácia v mieste jazvy po implantácii ventu vedie k vyššiemu riziku vzniku paroxysmálnej, spúšťač-dependentnej AF, ale nemôže ovplyvniť vznik permanentnej, substrát-dependentnej fibrilácie.

Kohlo a spol. potvrdzujú 36,9%-nú incidenciu POAF po izolovanej AVR, čo koreluje s našimi výsledkami (37,8 %).⁸ Yokota a spol. dokumentujú 39%-nú incidenciu POAF po izolovanej AVR.¹³ Literárne údaje uvádzajú pooperačnú aplikáciu β -blokátorov ako protektívny faktor vzniku POAF, pričom vynechanie dlhodobej aplikácie β -blokátorov na druhej strane riziko vzniku POAF zvyšuje.^{8,13} Aj Yokota a spol. uvádzajú pooperačnú aplikáciu β -blokátorov ako protektívny faktor vzniku POAF.¹³ V našej štúdii je anamnéza užívania β -blokátorov rizikovým faktorom vzniku pooperačnej AF ($p < 0,01$). Z výsledkov vyplýva, že aj krátkodobá absencia užívania β -blokátorov v deň operácie a krátko pooperačne môže spôsobiť zvýšenie rizika vzniku POAF. Ďalej prezentovaná štúdia nepoukázala na žiaden vplyv užívania statínov na vznik POAF. Tento výsledok koreluje s prácou autorov Carrascal a spol., ktorí taktiež nepotvrdili vplyv statínov na zníženie incidencie POAF pri izolovanej operácii chlopní.⁹

Zväčšenie LA je dôsledok chronického zvýšenia plniacich tlakov v ľavých oddieloch srdca a komorovej diastolickej dysfunkcie. Mosquera a spol. prezentovali štúdiu zahrňujúcu 2 011 pacientov podstupujúcich AVR, pričom autori identifikujú zväčšenie LA ako nepriaznivý prediktívny faktor dlhodobej mortality (celkovej aj z kardiovaskulárnych príčin).¹⁵ Iní autori potvrdzujú zväčšenie LA (veľkosť LA > 60 mm) ako rizikový faktor zlyhania procedúry MAZE ($p < 0,05$, OR 1,72, 95% CI 1,05–2,81).¹⁶ Výsledky prezentovanej štúdie dokumentujú rozmer LA ako rizikový faktor pre POAF ($p = 0,01$), tak aj PPOAF ($p < 0,01$). Údaje potvrdzujú, že rozmer LA je prediktorom dysfunkcie LA s následnou poruchou vedenia vzruchu. Ďalej bol zaznamenaný efekt iAVA na riziko

Tabuľka 2 – Porovnanie pacientov s ventom zavedeným cez PA a PV (bold označuje štatisticky významné rozdiely)

	Vent cez PA	Vent cez PV	T-test/Fisherov test (hodnota p)
Nezávislé parametre			
Vek (roky)	66,3 ± 10,9 (23–87)	66,7 ± 9,7 (22–87)	0,65
Pohlavie (muži/ženy)	50/50 % (166/165)	50/50 % (83/83)	1,00
BMI (kg/m ²)	30,1 ± 5,5 (17,5–20,9)	29,2 ± 4,8 (19,3–42,1)	0,07
Priemer LA (mm)	43,6 ± 6,0 (22–63)	43,6 ± 6,8 (29–64)	0,88
LVEF (%)	54,9 ± 8,2 (23–81)	52,9 ± 9,1 (20–70)	0,02
iAVA (cm ² /m ²)	0,4 ± 0,1 (0,1–0,7)	0,4 ± 0,1 (0,2–0,7)	0,98
IVSD (mm)	14,7 ± 2,2 (9–26)	14,2 ± 2,1 (8–20)	0,03
LVD (mm)	48,4 ± 7,6 (30–75)	49,8 ± 7,4 (28–72)	0,07
Anamnéza IHD	23 % (75)	21 % (35)	0,73
Anamnéza NCMP	5 % (16)	7 % (11)	0,41
Anamnéza COPD	13 % (43)	12 % (20)	0,89
β-blokátory	70 % (231)	70 % (117)	1,00
Ca-blokátory	29 % (97)	30 % (50)	0,92
Statíny	57 % (189)	52 % (86)	0,29
Amiodaron	4 % (13)	4 % (6)	1,00
Propafenón	0 % (1)	1 % (1)	1,00
Digoxín	1 % (3)	2 % (3)	0,41
Anamnéza AF	9 % (29)	10 % (17)	0,62
Blokáda prevodového mechanizmu srdca	5 % (15)	4 % (7)	1,00
Koncentrácia draslíka v séru (mmol/l)	3,7 ± 0,3 (2,3–4,5)	3,7 ± 0,3 (2,5–4,6)	0,42
Parametre operácie			
Čas CPB (min)	61,1 ± 14,7 (35–126)	71,7 ± 15,3 (40–120)	< 0,0001
Čas svorky aorty (min)	51,9 ± 12,8 (30–114)	59,6 ± 13 (35–110)	< 0,0001
Mechanická/biologická protéza	21/79 % (68/263)	29/71 % (48/118)	0,04
Veľkosť protézy (mm)	22,1 ± 1,8 (18–32)	22,5 ± 3,6 (17–32)	0,12
Skoré revízie	3 % (11)	3 % (5)	1,00
Neskoré revízie	4 % (14)	6 % (10)	0,38
Parametre hospitalizácie			
Čas na ICU (dni)	3,6 ± 2,6 (2–23)	4,6 ± 4,1 (2–35)	0,0025
Čas hospitalizácie (dni)	9,2 ± 3,5 (2–32)	10,6 ± 4,8 (6–36)	0,0003
Preklad na iné oddelenie	9 % (31)	7 % (12)	0,50
Smrť	1 % (4)	0 % (0)	0,31
Prítomnosť fibrilácie predsiení a implantácie kardiostimulátora			
POAF (spolu)	34 % (114)	45 % (74)	0,03
POAF – spontánna konverzia	1 % (4)	4 % (7)	0,05
POAF – lieková konverzia	18 % (58)	24 % (40)	0,09
POAF – ECV konverzia	4 % (13)	4 % (7)	1,00
PPOAF	12 % (39)	12 % (20)	1,00
Implantácia kardiostimulátora	6 % (20)	4 % (7)	0,53

AF – fibrilácia predsiení; COPD – chronická obštrukčná choroba pľúc; CPB – dĺžka trvania mimotelového obehu; ECV – elektrokardioverzia; iAVA – indexovaná plocha aortálnej chlopne; ICU – jednotka intenzívnej starostlivosti; IHD – ischemická choroba srdca; IVSD – hrúbka medzikomorového septa; LA – ľavá predsieň; LVD – rozmer ľavej komory; LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; PA – truncus pulmonalis; POAF – pooperačná fibrilácia predsiení; PPOAF – permanentná pooperačná fibrilácia predsiení; PV – pulmonálna žila.

Tabuľka 3 – Univariačná analýza rizikových faktorov vzniku POAF po AVR (bold označuje štatisticky signifikantné rozdiely)

	Bez POAF	POAF prítomná	p	Pomer šancí (OR)	95% konfidenčný interval (95% CI)	
					Dolný	Horný
Nezávislé parametre						
Vek (roky)	66 ± 10 (22–87)	67 ± 10 (30–87)	0,26	1,01	0,99	1,03
Pohlavie (muži/ženy)	51/49 % (145/137)	48/52 % (90/98)	0,45	1,15	0,80	1,67
BMI (kg/m²)	29,8 ± 5,3 (18,6–45,7)	30,2 ± 5,4 (19,6–50,9)	0,44	1,01	0,98	1,05
Priemer LA (mm)	42,9 ± 6,3 (26–64)	44,4 ± 6,1 (22–63)	0,01	1,04	1,01	1,07
LVEF (%)	54,5 ± 8,3 (20–78)	54 ± 8,7 (20–81)	0,60	0,99	0,97	1,02
iAVA (cm²/m²)	0,4 ± 0,1 (0,1–0,7)	0,4 ± 0,1 (0,1–0,7)	0,08	1,19	0,03	1,25
IVSD (mm)	14,5 ± 2,2 (8–22)	14,6 ± 2,2 (9–26)	0,60	1,02	0,94	1,12
LVD (mm)	48,8 ± 7,7 (28–72)	48,6 ± 7,6 (30–75)	0,83	1,00	0,97	1,02
Anamnéza IHD	23 % (65)	22 % (41)	0,75	0,93	0,59	1,45
Anamnéza NCMP	3 % (9)	9 % (17)	0,01	3,00	1,34	7,20
Anamnéza COPD	14 % (40)	12 % (22)	0,42	0,80	0,45	1,38
β-blokátory	65 % (182)	77 % (144)	< 0,01	1,84	1,22	2,82
Ca-blokátory	29 % (82)	30 % (56)	0,84	1,04	0,69	1,56
Statíny	52 % (148)	59 % (110)	0,20	1,28	0,88	1,86
Amiodaron	3 % (9)	4 % (8)	0,54	1,36	0,50	3,61
Propafenón	0 % (0)	1 % (1)	0,76	1,53	0,06	38,87
Anamnéza AF	7 % (19)	13 % (24)	0,03	2,03	1,08	3,85
Blok prevodového mechanizmu srdca	5 % (13)	4 % (7)	0,64	0,80	0,30	1,99
Koncentrácia draslíka v séru (mmol/l)	3,7 ± 0,3 (2,3–4,5)	3,7 ± 0,3 (2,4–4,6)	0,02	0,48	0,25	0,89
Parametre operácie						
Čas CPB (min)	63 ± 16 (35–126)	67 ± 16 (38–121)	0,03	1,01	1,00	1,03
Čas klemu aorty (min)	54 ± 13 (30–106)	56 ± 14 (34–114)	0,12	1,01	1,00	1,03
Technika ventu (PA/PV)	70/30 % (197/85)	60/40 % (114/74)	0,04	1,50	1,02	2,22
Mechanická/biologická protéza	24/76 % (68/214)	21/79 % (39/149)	0,39	1,21	0,78	1,91
Veľkosť protézy (mm)	22 ± 2 (17–28)	22 ± 2 (19–32)	0,75	0,99	0,91	1,06
Skoré revízie	3 % (8)	3 % (6)	0,83	1,13	0,37	3,30
Neskoré revízie	4 % (11)	6 % (11)	0,33	1,53	0,64	3,65
Parametre hospitalizácie			t-test/Fisherov test (hodnota p)			
Čas na ICU (dni)	3,5 ± 3,1 (2–35)	4,7 ± 3,5 (2–23)	0,0002			
Čas hospitalizácie (dni)	9,1 ± 3,6 (5–36)	10,6 ± 4,6 (6–32)	0,0001			
Preklad na iné oddelenie	7 % (20)	10 % (19)	0,31			
Smrť	1 % (2)	1 % (2)	1,00			

AF – fibrilácia predsiení; COPD – chronická obštrukčná choroba pľúc; CPB – dĺžka trvania mimotelového obehu; iAVA – indexovaná plocha aortálnej chlopne; ICU – jednotka intenzívnej starostlivosti; IHD – ischemická choroba srdca; IVSD – hrúbka medzikomorového septa; LA – ľavá predsieň; LVD – rozmer ľavej komory; LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; PA – truncus pulmonalis; POAF – pooperačná fibrilácia predsiení; PV – pulmonálna žila.

Tabuľka 4 – Multivariačná logistická regresná analýza rizikových faktorov vzniku POAF po AVR (bold označuje štatisticky signifikantné rozdiely)

Parameter	Hodnota p	Pomer šancí (OR)	95% konfidenčný interval (95% CI)	
			Dolný	Horný
Priemer LA	0,039	1,040	1,002	1,081
iAVA	0,047	0,123	0,015	0,974
Anamnéza NCMP	0,054	2,396	0,986	6,224
β-blokátory	0,149	1,460	0,874	2,473
Statíny	0,717	0,918	0,579	1,456
Anamnéza AF	0,207	1,626	0,762	3,488
Technika ventu (PA/PV)	0,111	1,462	0,916	2,334
Koncentrácia draslíka v séru	0,203	0,624	0,298	1,289

AF – fibrilácia predsiení; iAVA – indexovaná plocha aortálnej chlopne; LA – ľavá predsieň; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; PA – truncus pulmonalis; PV – pulmonálna žila.

Tabuľka 5 – Univariačná analýza rizikových faktorov vzniku PPOAF po AVR (bold označuje štatisticky signifikantné rozdiely)

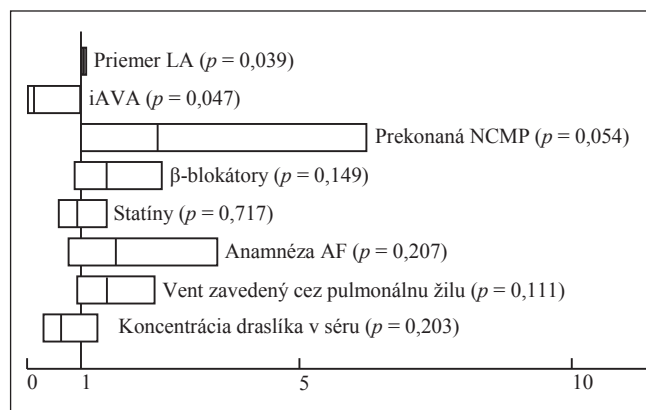
	Bez PPOAF	PPOAF prítomná	Hodnota <i>p</i>	Pomer šancí (OR)	95% konfidenčný interval (95% CI)	
					Dolný	Horný
Nezávislé parametre						
Vek (roky)	66 ± 10 (22–87)	69 ± 11 (34–86)	0,02	1,04	1,01	1,07
Pohlavie (muži/ženy)	50/50 % (207/204)	47/53 % (28/31)	0,68	1,12	0,65	1,95
BMI (kg/m²)	29,9 ± 5,2 (18,6–45,7)	30,6 ± 6,1 (19,6–50,9)	0,34	1,03	0,97	1,08
Priemer LA (mm)	43,1 ± 6,1 (22–64)	46,3 ± 6,6 (33–63)	< 0,01	1,08	1,03	1,14
LVEF (%)	54,7 ± 8,3 (20–81)	51,6 ± 8,9 (20–69)	0,01	0,96	0,94	0,99
iAVA (cm²/m²)	0,4 ± 0,1 (0,1–0,7)	0,3 ± 0,1 (0,1–0,7)	0,03	0,04	0,00	0,78
IVSD (mm)	14,5 ± 2,2 (8–26)	14,6 ± 2,1 (10–19)	0,81	1,02	0,89	1,15
LVD (mm)	48,6 ± 7,5 (28–72)	49,9 ± 8,2 (32–75)	0,22	1,02	0,99	1,06
Anamnéza IHD	22 % (90)	27 % (16)	0,38	1,33	0,70	2,42
Anamnéza NCMP	4 % (18)	3 % (2)	0,01	3,42	1,34	8,03
Anamnéza COPD	13 % (55)	12 % (7)	0,74	0,87	0,35	1,90
β-blokátory	69 % (283)	73 % (43)	0,41	1,30	0,71	2,49
Ca-blokátory	31 % (128)	17 % (10)	0,02	0,46	0,21	0,90
Statíny	54 % (223)	59 % (35)	0,46	1,23	0,71	2,16
Amiodaron	3 % (14)	5 % (3)	0,52	1,55	0,35	4,92
Propafenón	0 % (1)	0 % (0)	nehodnotiteľné			
Anamnéza AF	8 % (31)	20 % (12)	< 0,01	3,13	1,46	6,38
Blokáda prevodového mechanizmu srdca	4 % (18)	3 % (2)	0,72	0,77	0,12	2,75
Koncentrácia draslíka v séru (mmol/l)	3,7 ± 0,3 (2,3–4,6)	3,6 ± 0,3 (2,4–4,4)	0,05	0,41	0,17	0,99
Parametre operácie						
Čas CPB (min)	65 ± 16 (35–126)	65 ± 15 (40–110)	0,79	1,00	0,98	1,02
Čas svorky aorty (min)	55 ± 13 (30–114)	54 ± 12 (35–96)	0,56	0,99	0,97	1,01
Technika ventovania (PA/PV)	66/34 % (272/139)	66/34 % (39/20)	0,99	1,00	0,55	1,77
Mechanická/biologická protéza	24/76 % (100/311)	12/88 % (7/52)	0,02	2,39	1,12	5,92
Veľkosť protézy (mm)	22 ± 3 (17–32)	22 ± 2 (19–25)	0,70	0,98	0,85	1,08
Skoré revízie	3 % (13)	2 % (1)	0,50	0,53	0,03	2,73
Neskoré revízie	4 % (18)	7 % (4)	0,44	1,59	0,45	4,44
Parametre hospitalizácie			t-test/Fisherov test (hodnota <i>p</i>)			
Čas na ICU (dni)	3,8 ± 3,1 (2–35)	5,6 ± 4,3 (2–23)	< 0,0001			
Čas hospitalizácie (dni)	9,5 ± 3,8 (2–36)	11,5 ± 5,8 (6–32)	0,001			
Preklad na iné oddelenie	7 % (29)	17 % (10)	0,02			
Smrť	1 % (3)	2 % (1)	0,42			

AF – fibrilácia predsiení; COPD – chronická obštrukčná choroba pľúc; CPB – dĺžka trvania mimotelového obehu; iAVA – indexovaná plocha aortálnej chlopne; ICU – jednotka intenzívnej starostlivosti; IHD – ischemická choroba srdca; IVSD – hrúbka medzikomorového septa; LA – ľavá predsieň; LVD – rozmer ľavej komory; LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; PA – truncus pulmonalis; POAF – pooperačná fibrilácia predsiení; PV – pulmonálna žila.

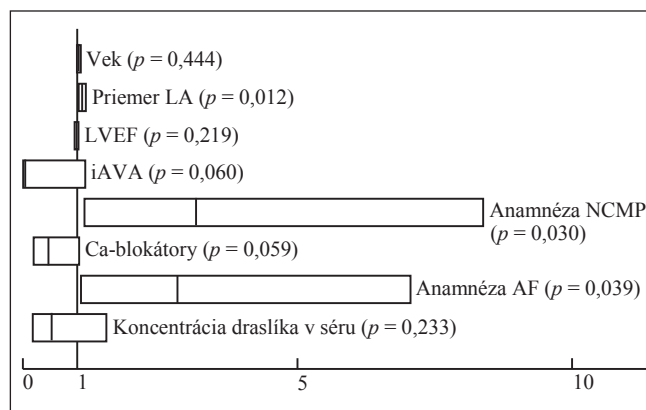
vzniku PPOAF ($p = 0,03$). Mosquera a spol. v práci uvádzajú koreláciu veľkosti LA, plniacich tlakov ľavej komory a stupňa závažnosti AoS.¹⁵ Môžeme preto predpokladať, že iAVA je len etiologická koincidencia v skupine pacientov so zväčšenou LA a následným vyšším rizikom vzniku PPOAF. Iná práca zasa dokumentuje vplyv zväčšenia LA na incidenciu NCMP so zvýšeným zastúpením kardioembolických NCMP u týchto pacientov.¹⁷ To môže byť aj dôvodom signifikant-

ne vyššieho počtu pacientov s anamnézou AF ($p < 0,05$) a NCMP ($p < 0,05$) v skupine pacientov s POAF. Odpoveď na otázku, či pozitívna anamnéza AF je len koincenciou zväčšenia LA ako najdôležitejšieho rizikového faktora vzniku POAF, alebo tieto komorbidity majú aj samostatnú etiologickú cestu, však ostáva neznáma.

Viacero autorov popisuje vplyv vzniku POAF na predĺženie času hospitalizácie, vyššiu incidenciu NCMP počas



Obr. 2 – Multivariačná logistická regresná analýza rizikových faktorov vzniku POAF po AVR. AF – fibrilácia predsiení; iAVA – indexovaná plocha aortálnej chlopne; LA – ľavá predsieň; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda.



Obr. 3 – Multivariačná logistická regresná analýza rizikových faktorov vzniku PPOAF po AVR. AF – fibrilácia predsiení; iAVA – indexovaná plocha aortálnej chlopne; LA – ľavá predsieň; LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda.

Tažka 6 – Multivariačná logistická regresná analýza rizikových faktorov vzniku PPOAF po AVR (bold označuje štatisticky signifikantné rozdiely)

Parameter	Hodnota p	Pomer šancí (OR)	95% konfidenčný interval (95%CI)	
			Dolný	Horný
Vek	0,444	1,013	0,981	1,049
Priemer LA	0,012	1,076	1,016	1,141
LVEF	0,219	0,977	0,942	1,014
iAVA	0,060	0,043	0,001	1,133
Anamnéza NCMP	0,030	3,153	1,121	8,379
Ca-blokátory	0,059	0,466	0,194	1,027
Anamnéza AF	0,039	2,813	1,057	7,060
Koncentrácia draslíka v séru	0,233	0,522	0,178	1,522

AF – fibrilácia predsiení; iAVA – indexovaná plocha aortálnej chlopne; LA – ľavá predsieň; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; PA – truncus pulmonalis; PV – pulmonálna žila.

hospitalizácie a vyššiu hospitalizačnú mortalitu.^{4,10} V prezentovanej štúdií bolo potvrdené v skupine so vznikom POAF predĺženie pobytu pacienta na ICU o 1,2 dňa ($p < 0,001$) a času hospitalizácie o 1,5 dňa ($p < 0,001$). Na druhej strane nebol zaznamenaný vplyv POAF na nárast hospitalizačnej mortality.

Veľa autorov dokumentuje vplyv vzniku POAF, alebo prítomnosť AF predoperačne, na zhoršenie pooperačných výsledkov a nárast dlhodobej mortality.^{4,8,10,18–20} Na druhej strane, Swinkels a spol. vo svojej práci popierajú vplyv vzniku POAF po AVR pri nastolení SR do 48 hodín na dlhodobú mortalitu. Pri pretrvávajúcej AF viac ako 6 týždňov však dochádza k remodelácii predsiení s poklesom kontraktility a následným zvýšeným rizikom NCMP, zlyhania srdca a smrti.^{7,10} Iní autori popierajú vplyv POAF na mortalitu pri 21-mesačnom ($n = 300$) aj 4,4-ročnom ($n = 995$) sledovaní.²¹ Z tohto uhlu pohľadu je teda vznik PPOAF pre pacienta oveľa rizikovejšie ako vznik POAF s verziou na SR počas hospitalizácie. Výsledky dokumentujú ako rizikové faktory vzniku PPOAF vek, zväčšenie LA, pokles LVEF, nižšiu iAVA, použitie biologickej protézy, pozitívnu anamnézu AF a absenciu užívania Ca-blokátorov. Môžeme predpokladať, že použitie biologickej protézy je len koincidenciou vyššieho veku pacientov v tejto

skupine, a na samotný vznik PPOAF nemá samostatný dopad. Multivariačná logistická regresná analýza identifikovala rozmer LA, anamnézu AF a anamnézu NCMP ako najdôležitejšie rizikové faktory PPOAF. Iní autori uvádzajú medzi rizikovými faktormi PPOAF aj pozitívnu anamnézu paroxysmálnej AF.¹⁰ Kohno a spol. prezentujú hypotézu, že napriek tomu, že samotná POAF neovplyvňuje dlhodobé výsledky a mortalitu, vznik POAF je asociovaný s komorbiditami, ktoré môžu dlhodobé výsledky aj mortalitu značne ovplyvniť.⁸

Táto štúdia má viacero limitácií. Prvou je počet pacientov, ktorý je relatívne malý ($n = 497$). Naviac štúdia obsahuje len 188 pacientov s prítomnou POAF, pričom chýbajúce údaje pri niektorých pacientoch môžu ďalej znížiť silu štatistickej analýzy. Druhou limitáciou je retrospektívnosť celej štúdie. V treťom bode, monitoring pacientov na chirurgickej jednotke nebol kontinuálny, čo môže spôsobiť nezaznamenanie niektorých krátkych paroxysmov POAF. Ďalej štúdia neobsahuje niektoré dôležité údaje pooperačného obdobia (ako aplikáciu niektorých liekov), ktoré môžu taktiež ovplyvniť výsledky. Posledným nedostatkom je, že štúdia nedáva odpoveď na otázku, či zvýšenie incidencie POAF ovplyvňuje aj dlhodobú morbiditu a mortalitu pacientov.

Záver

Podľa našich vedomostí, je toto prvá štúdia zameraná na vplyv techniky ventovania srdca na riziko vzniku POAF. Odrážajúc sa od výsledkov štúdie môžeme konštatovať, že použitie ventu cez PV, v porovnaní s ventom cez PA, vedie k predĺženiu trvania CPB o 10,6 minúty ($p < 0,0001$, 95% CI 7,76–13,35), času svorky aorty o 7,7 minúty ($p < 0,0001$, 95% CI 5,34–10,15), pobytu pacienta na ICU o 1 deň ($p < 0,005$, 95% CI 0,34–1,57), predĺženiu hospitalizácie o 1,4 dňa ($p < 0,0001$, 95% CI 0,66–2,23) a taktiež k vyššej incidencii POAF ($p = 0,03$, OR 1,5, 95% CI 1,02–2,22). Podľa univariačnej regresnej analýzy rizikové faktory POAF zahŕňajú zavedenie ventu cez PV ($p = 0,04$, OR 1,50, 95% CI 1,02–2,22). Multivariačná logistická regresná analýza identifikovala ako rizikové faktory vzniku POAF priemer LA ($p = 0,04$, OR 1,040, 95% CI 1,002–1,081) a iAVA ($p = 0,05$, OR 0,123, 95% CI 0,015–0,974). Rizikové faktory vzniku permanentnej pooperačnej AF po AVR zahŕňajú rozmer LA ($p = 0,01$, OR 1,076, 95% CI 1,016–1,141), anamnézu paroxysmálnej AF ($p = 0,04$, OR 2,813, 95% CI 1,057–7,060) a pozitívnu anamnézu NCMP ($p = 0,03$, OR 3,153, 95% CI 1,121–8,379).

Prehlásenie autorov o možnom strete záujmov

Autori deklarujú, že nemajú vo vzťahu k článku konflikt záujmov.

Financovanie

Práce bola čiastočne podporená Vedeckou grantovou agentúrou Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky (VEGA 1/0660/16).

Prehlásenie autorov o publikačnej etike

Spracovanie a publikácia práce bola odsúhlasená nezávislou Etickou komisiou Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb a.s. Komisia potvrdila, že práca je v zhode s princípmi Helsinskej deklarácie a odporúčaniami ICH pre dobrú klinickú prax a aplikovateľné regulačné požiadavky.

Informovaný súhlas

Pacienti súhlasili s použitím fotodokumentácie pre vedecké a edukačné účely. Informovaný súhlas je prístupný pre nahliadnutie recenzentom a editorom časopisu.

Literatúra

- Mathieu P, Arsenault BJ, Boulanger MC, et al. Pathobiology of Lp(a) in calcific aortic valve disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15:797–807.
- Jorgensen TH, Thyregod HG, Tarp JB, et al. Temporal changes of new-onset atrial fibrillation in patients randomized to surgical or transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol* 2017;234:16–21.
- Enriquez A, Santangeli P, Zado ES, et al. Postoperative atrial tachycardias after mitral valve surgery: Mechanisms and outcomes of catheter ablation. *Heart Rhythm* 2017;14:520–526.
- Hashemzadeh K, Dehdilani M, Dehdilani M. Postoperative Atrial Fibrillation following Open Cardiac Surgery: Predisposing Factors and Complications. *J Cardiovasc Thorac Res* 2013;5:101–107.
- Durukan AB, Gurbuz HA, Unal EU, et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in assessing the risk of postoperative atrial fibrillation. *J Cardiovasc Surg* 2014;55:287–293.
- Toporcer T, Luczy J, Kolesar A, et al. The effect of surgical access for mitral valve surgery on incidence of atrial fibrillation and atrioventricular block. *Cor Vasa* 2017;59:e381–e388.
- Swinkels BM, de Mol BA, Kelder JC, et al. New-onset postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement: Effect on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:492–498.
- Kohno H, Ueda H, Matsuura K, et al. Long-term consequences of atrial fibrillation after aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2017;25:179–191.
- Carrascal Y, Arnold RJ, De la Fuente L, et al. Efficacy of atorvastatin in prevention of atrial fibrillation after heart valve surgery in the PROFACE trial (PROphylaxis of postoperative atrial Fibrillation After Cardiac surgery). *J Arrhythm* 2016;32:191–197.
- Pillarisetti J, Patel A, Bommana S, et al. Atrial fibrillation following open heart surgery: long-term incidence and prognosis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39:69–75.
- R Core Team (2015), A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.r-project.org/>
- Mansour HAE, Abo El-Azm TH, Mostafa SA, et al. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation after mitral valve replacement. *Anatol J Cardiol* 2017;17:334–336.
- Yokota J, Nishi H, Sekiya N, et al. Atrial fibrillation following aortic valve replacement: impact of perioperative use of intravenous beta-blocker. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017;6:194–199.
- Wakili R, Dobrev D. Role of triggers and substrate in heart failure based atrial fibrillation: Is pulmonary vein isolation still the cornerstone of atrial fibrillation therapy? *Int J Cardiol* 2017;243:276–278.
- Mosquera VX, Bouzas-Mosquera A, Gonzalez-Barbeito M, et al. Indexed left atrial size predicts all-cause and cardiovascular mortality in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:1275–1284.
- Kim HJ, Kim JB, Jung SH, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation in patients with a giant left atrium undergoing mitral valve surgery. *Heart* 2016;102:1206–1214.
- Shin HY, Jeong IH, Kang CK, et al. Relation between left atrial enlargement and stroke subtypes in acute ischemic stroke patients. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2013;15:131–136.
- Saxena A, Virk SA, Bowman S, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative atrial fibrillation on short- and long-term outcomes after aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg* 2017;58:943–950.
- Filardo G, Hamilton C, Hamman B, et al. New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:474–479.
- Magruder JT, Collica S, Belmustakov S, et al. Predictors of Late-Onset Atrial Fibrillation Following Isolated Mitral Valve Repairs in Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Card Surg* 2016;31:486–492.
- Banach M, Goch A, Misztal M, et al. Predictors of paroxysmal atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1569–1576.
- Tarantini G, Mojoli M, Windecker S, et al. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis From the SOURCE XT Prospective Multicenter Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:937–946.
- Arakawa M, Miyata H, Uchida N, et al. Postoperative atrial fibrillation after thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 2015;99:103–108.
- Kazemi B, Akbarzadeh F, Safaei N, et al., Prophylactic high-dose oral-N-acetylcysteine does not prevent atrial fibrillation after heart surgery: a prospective double blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:1211–1219.

Impact of contralateral carotid stenosis on brain tissue oxygenation during carotid endarterectomy

Marek Lukeš^{a,b}, Martin Helán^{a,b,c}, Vladimír Šrámek^{a,b}, Jana Pavlíková^a, Robert Staffa^{b,d}, Pavel Suk^{a,b,c}

^a Department of Anesthesiology and Intensive Care, St. Anne's University Hospital, Brno

^b Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

^c International Clinical Research Center (ICRC), St. Anne's University Hospital, Brno

^d 2nd Department of Surgery, Center for Vascular Diseases, St. Anne's University Hospital, Brno

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 9. 1. 2019

Accepted: 25. 6. 2019

Available online: 22. 7. 2019

Klíčová slova:

Blízká infračervená spektroskopie

Cerebrovaskulární monitorace

Cerebrální oxymetrie

Ischemie mozku

Karotická endarterektomie

SOUHRN

Kontext: Cerebrální oxymetrie (rSO_2) se jeví jako slibná metoda pro sledování adekvátnosti dodávky kyslíku do mozku v průběhu karotické endarterektomie (CEA). Cílem studie bylo zhodnotit vztah mezi závažností stenózy kontralaterální (neoperované) karotidy a změnami rSO_2 v průběhu CEA.

Metodika: rSO_2 byla sledována u 38 pacientů podstupujících CEA v regionální anestezii. Pacienti byli následně rozděleni podle přítomnosti (Gdef) nebo absence (Gnodef) nového neurologického deficitu. Výchozí rSO_2 před naložením svorky ($rSO_{2,base}$), průměrné ($rSO_{2,avg}$) a minimální ($rSO_{2,min}$) hodnoty během tří minut po svorce a změna rSO_2 během tří minut po naložení svorky ($\Delta rSO_{2,avg}$ a $\Delta rSO_{2,min}$) byly porovnány mezi oběma skupinami. Vliv stenózy kontralaterální karotidy na rSO_2 byl hodnocen pomocí korelace. Data jsou uvedena jako medián (interkvartilové rozpětí).

Výsledky: Nový neurologický deficit se vyskytl u čtyř pacientů. Neprokázali jsme významný rozdíl rSO_2 měřené na operované straně mezi Gdef a Gnodef: $rSO_{2,base}$ bylo 79 (75–87) v Gnodef a 79 (64–90) v Gdef ($p = 0,84$), $rSO_{2,min}$ 74 (65–81) v Gnodef a 75 (59–90) v Gdef ($p = 0,70$) a $\Delta rSO_{2,min}$ 6 (2–13) v Gnodef a 2 (0–6) v Gdef ($p = 0,15$). Podobně jsme nezaznamenali významné rozdíly mezi skupinami pro rSO_2 měřené na kontralaterální straně. Stenóza neoperované karotidy byla rizikovým faktorem pro rozvoj perioperačního neurologického deficitu, ale neprokázali jsme její vliv na hodnoty rSO_2 .

Závěr: Neprokázali jsme závislost mezi závažností kontralaterální stenózy karotidy a změnami rSO_2 v průběhu CEA. Cerebrální oxymetrie nebyla schopná předpovědět rozvoj neurologického deficitu během CEA.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: Cerebral oximetry (rSO_2) seems to be a promising technique for assessment the adequacy of cerebral oxygen delivery during carotid endarterectomy (CEA). The purpose of this study was to evaluate the association of the severity of contralateral (non-operated) carotid artery stenosis and the magnitude of rSO_2 changes during CEA.

Methods: rSO_2 was monitored in 38 patients undergoing CEA under regional anesthesia. Patients were retrospectively assigned to one of two groups: with (Gdef) or without (Gnodef) change in neurological status. Baseline rSO_2 values ($rSO_{2,base}$), average ($rSO_{2,avg}$) and minimal ($rSO_{2,min}$) values during 3 minutes after clamping, and rSO_2 change after clamping ($\Delta rSO_{2,avg}$ and $\Delta rSO_{2,min}$) were compared between both groups. The influence of contralateral carotid artery stenosis on rSO_2 was assessed by correlation. Data are presented as median (IQR).

Results: Neurologic deterioration has developed in 4 patients. We did not find any statistical difference in rSO_2 values between Gdef a Gnodef on operated side – $rSO_{2,base}$ was 79 (75–87) in Gnodef and 79 (64–90) in Gdef ($p = 0,84$), $rSO_{2,min}$ 74 (65–81) in Gnodef and 75 (59–90) in Gdef ($p = 0,70$), and $\Delta rSO_{2,min}$ 6 (2–13) in Gnodef and 2 (0–6) in Gdef ($p = 0,15$). Similarly, there was not any difference between groups if rSO_2 was measured on contralateral side. We showed that non-operated ACI stenosis was a risk factor for developing of perioperative neurological deficit, but we did not demonstrate any influence of non-operated ACI stenosis severity on rSO_2 values.

Conclusion: We did not prove any association between the severity of contralateral carotid artery stenosis and the magnitude of rSO_2 changes during CEA. Cerebral oximetry was not able to predict the development of neurologic deficit during CEA.

Keywords:

Carotid endarterectomy

Cerebral ischemia

Cerebral oximetry

Cerebrovascular monitoring

Near-infrared spectroscopy

Address: Pavel Suk, MD, Department of Anesthesiology and Intensive Care, St. Anne's University Hospital, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: pavel.suk@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.055

Introduction

Carotid artery disease causes approximately 10 to 20% of strokes.^{1,2} Carotid endarterectomy (CEA) has been established as an effective treatment for patients with atherosclerotic carotid stenosis. This procedure can significantly reduce risk of subsequent stroke in symptomatic patients and in selected group of asymptomatic patients.³ However, according to current literature, the perioperative stroke occurs in more than 2% of patients undergoing CEA.⁴ This is usually caused by either cerebral hypoperfusion or embolism during surgery. Routine periprocedural placement of an intraluminal shunt to prevent cerebral ischemia carries its own risk of intimal damage or stroke caused by embolism.^{5,6} Therefore, it is important to identify patients who are at high risk of developing severe neurological complications during carotid clamping and who are likely to benefit from selective shunting. The real-time clinical evaluation in awake patient still remains the simplest and the most accurate way to monitor the change in neurologic status.^{7,8} However, this approach can be applied only when regional anesthesia is used. Monitoring devices, such as transcranial doppler (TCD), electroencephalography (EEG) or somatosensory evoked potentials (SSEP) have been tested for many years but have serious logistic limitations and disadvantages. So far, no single monitoring technique is reliable enough to predict perioperative stroke during CEA under general anesthesia.⁹

Various studies have indicated that the use of cerebral oximetry, based on the principles of near-infrared spectroscopy (NIRS), is useful in determining cerebral ischemia during CEA. As first described by Jöbsis in 1977,¹⁰ NIRS is a non-invasive technique that allows continuous monitoring of cerebral hemoglobin oxygenation (rSO_2). There are suggestions that information provided by this device may significantly improve patient outcome by preventing neurological dysfunction.^{11,12} Unfortunately, the evidence to define clear cut-off value for presence of perioperative cerebral ischemia is limited. Therefore, at this time NIRS cannot be used as a standard monitoring technique for prevention of perioperative stroke from CEA.¹³

Many patients undergoing CEA for their symptomatic internal carotid artery disease have multiple atherosclerotic lesions throughout their extracranial cerebral arteries.¹⁴ Consequently, significant contralateral carotid stenosis could be an important factor that affects the magnitude of change in rSO_2 . The circle of Willis (CW), the most important vascular structure, functions as collateral source of perfusion following occlusion of either internal carotid system or basilar system, but its compensatory potential in keeping the cerebral perfusion at a sufficient level can be blunted in individuals with diffuse atherosclerosis. It has been previously demonstrated that the functional configuration of the CW reflects the degree of internal carotid artery obstruction.¹⁵ To our knowledge, no studies describing the impact of significant contralateral carotid stenosis on intraoperative cerebral ischemia development have been done.

The aim of this prospective observational study was to evaluate the influence of contralateral carotid artery disease on intraoperative changes in rSO_2 in patients undergoing elective CEA. In addition, we investigated the

reliability of rSO_2 changes during CEA to detect clinical neurological deterioration.

Material and methods

Patients and monitoring

The study was approved by the Ethics Committee of St. Anne's University Hospital. Since this is an observational study, the Ethics Committee waived the requirement for obtaining informed consent. Consecutive patients undergoing elective CEA in regional anesthesia were enrolled into the study. All patients received standard medication; antihypertensive drugs were continued on the day of surgery, with the exception of angiotensin-converting enzyme inhibitors. No preoperative sedation was administered.

An ipsilateral single-shot cervical plexus block (deep and superficial) was performed using 20 ml and 10 ml of 0.5% bupivacaine.¹⁶ If the patient complained of pain during surgery, supplemental 1% trimecaine was administered directly into the wound by the surgeon. If this measure was not sufficient, 5–10 µg of intravenous sufentanil was administered. Any other sedation that could potentially affect intraoperative evaluation of neurological function was avoided. Invasive blood pressure, five-lead electrocardiogram with ST segment analysis, peripheral hemoglobin saturation, and regional cerebral oxygen saturation (rSO_2) were continuously monitored during operation.

The INVOS 5100c cerebral oximeter (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA) was used for rSO_2 monitoring from the time of admission to the operating room to discharge to the postoperative care unit. According to the manufacturer's instructions, two cerebral oximeter sensors were placed on the forehead, one on each side of the midline for bilateral recordings. By this placement, signal is received from tissue perfused by the anterior (ACA) and the middle cerebral artery (ACM). Measured rSO_2 values were continuously recorded for later offline analysis. The use of cerebral oximeter device did affect neither standard surgical technique nor anesthesia management and no change in clinical management occurred based on the rSO_2 readings.

During the time of carotid occlusion, neurologic function was assessed regularly by determining the level of consciousness and by patient's ability to respond to verbal commands and exhibit normal motor strength in the contralateral upper extremity. Within the first 3 minutes after clamping, neurological examination was performed every 20 seconds. After that, testing interval was extended to 5 minutes. Inability to respond appropriately to verbal commands, unconsciousness, slurring of speech, or development of motor weakness were considered as a new neurologic deficit and led to insertion of shunt and conversion from regional to general anesthesia.

Data collection and statistical analysis

From the cerebral oximeter recordings for each and every patient the following rSO_2 parameters were calculated: baseline rSO_2 value was defined as the average rSO_2 over a 3 minutes period before the common carotid artery

(CCA) clamping (rSO_2 base), minimal rSO_2 value detected during the first 3 minutes after clamping (rSO_2 min), while mean cross clamp was the average rSO_2 value over this period (rSO_2 avg). To suppress inter-subject variability in rSO_2 base values and to allow comparison of rSO_2 variations after carotid clamping, rSO_2 change (ΔrSO_2) from baseline to rSO_2 min and rSO_2 avg were calculated using the formulas: ΔrSO_2 min = rSO_2 base – rSO_2 min; ΔrSO_2 avg = rSO_2 base – rSO_2 avg

The magnitude of the computed change after cross-clamp is expressed in percentage points. After completion of the study, patients were assigned to one of two groups: those who did not show a change in neurological status (Gndef), and those who did (Gdef). Statistical analysis was performed using the Statistica 13 software (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). A non-parametric Mann-Whitney U test was used for post hoc comparisons of all the measured and calculated rSO_2 values between both groups of patients. The impact of contralateral carotid stenosis severity on rSO_2 values and changes after clamping was evaluated by correlation. A p value of < 0.05 was considered significant. ROC (receiver operating characteristic) curves were created for each rSO_2 parameter and AUC (area under curve) were calculated. All data are presented as median (IQR).

Results

38 consecutive patients (28 men and 10 women) aged between 61 and 78 years were enrolled. Patient's comorbidities and risk factors are presented in Table 1. No neurologic changes were observed in 34 patients (Gndef, 89.5%),

Table 1 – Comorbidities and risk factors

Male/Female	28/10
Risk factors	
Hypertension	32 (84.2%)
Diabetes mellitus	12 (31.6%)
Hypercholesterolemia	31 (81.6%)
Smoking	18 (47.4%)
Atherosclerosis presentation	
Coronary artery disease	18 (47.4%)
Peripheral arterial disease	16 (42.1%)
Cerebrovascular disease (CEA indication)	
Asymptomatic	18 (47.4%)
Transient ischemic attack	2 (5.2%)
Stroke	18 (47.4%)
Degree of ipsilateral stenosis	
< 70%	38 (100%)
≥ 70%	0 (0%)
Degree of contralateral stenosis	
< 70%	27 (71.1%)
≥ 70%	11 (28.9%)

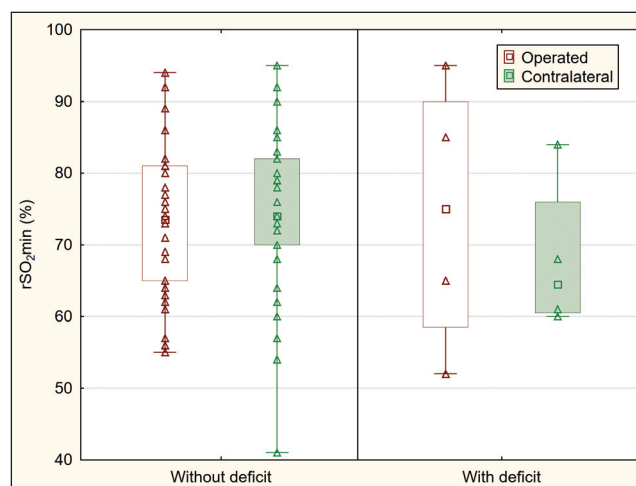


Fig. 1 – Comparison of the lowest rSO_2 values during the first 3 minutes after carotid clamping (rSO_2 min) between patients with and without neurologic deficit. Box-and-whisker plots represent median, quartiles and range; triangles represent individual values.

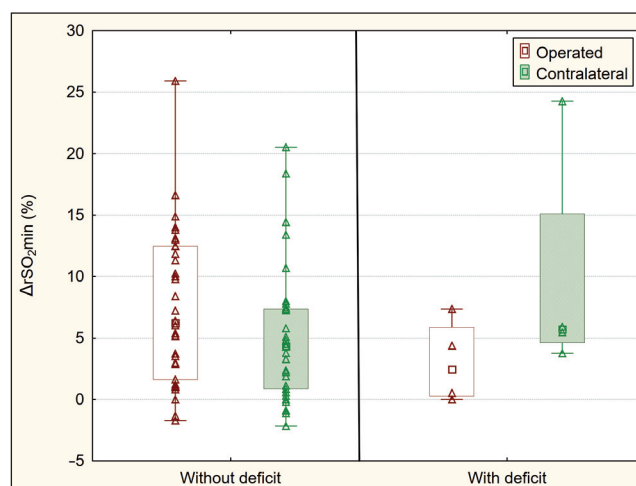


Fig. 2 – Comparison of drop in rSO_2 during the first 3 minutes after carotid clamping (ΔrSO_2 min) between patients with and without neurologic deficit. Box-and-whisker plots represent median, quartiles and range; triangles represent individual values.

whereas neurologic deterioration occurred in 4 patients (Gdef, 10.5%) during the first 3 minutes after carotid clamping. In two of these patients change in neurologic status resolved shortly after declamping and the operation was completed after conversion from regional to general anesthesia and insertion of intravascular shunt. Surgery was cancelled in the remaining two patients due to persisting neurologic symptoms. Overall, CEA was completed successfully in 36 patients. The duration of surgery was 135 minutes (123 to 143). All the 38 patients left the hospital without a clinically detectable, new neurologic deficit.

The numerical values of rSO_2 and AUC for all 38 patients with bilateral monitoring are shown in Table 2. We have found no significant difference in any of rSO_2 values among patients with neurological deficit versus those without neurological deficit. In addition, there was no significant difference between the two groups when either ipsilateral or contralateral values of rSO_2 were com-

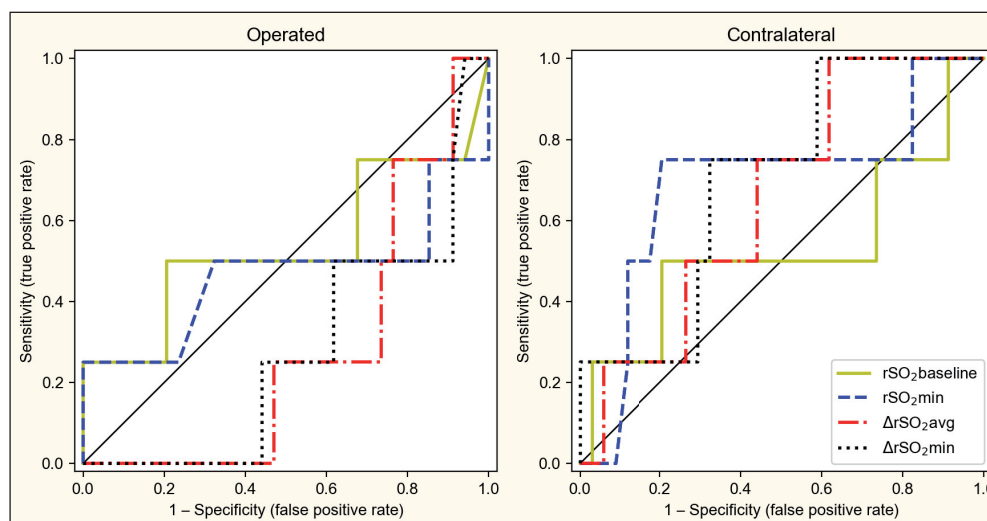


Fig. 3 – Ability of rSO_2 parameters measured on operated and contralateral side to predict neurologic deficit during CEA. Expressed as receiver operating characteristic curves.

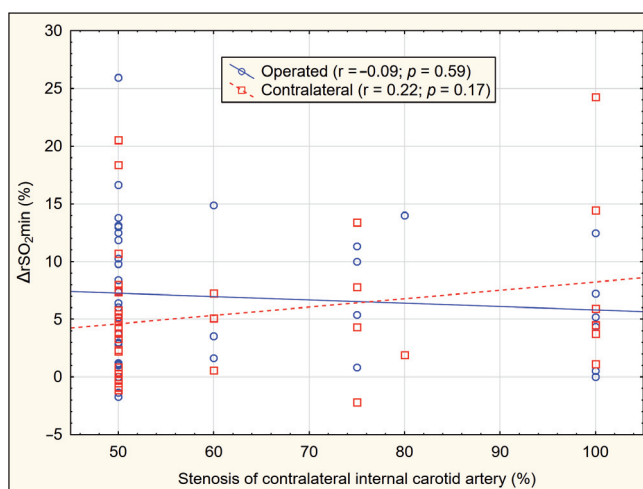


Fig. 4 – Correlation between drop in rSO_2 during the first 3 minutes after carotid clamping (ΔrSO_{2min}) and severity of non-operated carotid artery stenosis.

pared. Fig. 1 shows the comparison of minimal rSO_2 measured during the first 3 minutes after clamping in patients developing and not developing cerebral ischemia, Fig. 2 shows the comparison of rSO_2 drop (ΔrSO_{2min}) and ROC curves are shown in Fig. 3.

From the four patients who developed cerebral ischemia after carotid artery clamping, three had contralateral ACI occlusion ($> 70\%$ stenosis; detected by ultrasound). In such patients with more than 70% stenosis of contralateral ACI, we have observed a trend to develop perioperative neurological deficit (OR 9.75, CI 0.89–107.3, $p = 0.0627$). Conversely, no significant relationship was found between increasing degree of contralateral carotid stenosis and the baseline value or the magnitude of rSO_2 change on both frontal lobes. For illustration, the correlation between the minimal value of rSO_2 and severity of non-operated carotid artery stenosis is shown in Fig. 4. Both hospital and ICU length of stay were significantly lower in the group without intraoperative neurological deficit. The median length of hospital stay in the group without deficit was 8 days (7 to 9) and 12 days (9 to 18) in the deficit group ($p = 0.043$). The median length of ICU stay in the group without deficit was 3 days (2 to 4) and 10 days (5 to 17) in the deficit group ($p = 0.008$).

Discussion

To our knowledge, this is the first study reporting a relationship between a degree of non-operated carotid stenosis and a change of rSO_2 during CEA. Although, non-operated ACI stenosis was a risk factor for develop-

Table 2 – Comparison of cerebral oximetry (rSO_2) values, both measured and calculated, between patients with and without change in neurological status during carotid endarterectomy

	Operated side (ipsilateral)				Non-operated side (contralateral)			
	Without neurological deficit	With neurological deficit	p	AU ROC	Without neurological deficit	With neurological deficit	p	AU ROC
rSO_{2base}	79 (75–87)	79 (64–90)	0.8365	0.54	77 (74–87)	79 (69–88)	0.8725	0.53
rSO_{2min}	74 (65–81)	75 (59–90)	0.6966	0.47	74 (70–82)	65 (61–76)	0.4201	0.69
rSO_{2avg}	76 (67–82)	77 (62–91)	0.8365	0.46	76 (74–82)	72 (67–79)	0.3198	0.66
ΔrSO_{2min}	6 (2–13)	2 (0–6)	0.1519	0.28	4 (1–7)	6 (5–15)	0.2166	0.70
ΔrSO_{2avg}	4 (0–10)	0 (0–3)	0.1667	0.28	2 (0–5)	3 (2–9)	0.3434	0.65

ing perioperative neurological deficit, we did not demonstrate any influence of contralateral carotid artery stenosis on rSO_2 values measured neither on ipsilateral nor contralateral side of the forehead. Our expectations that patients with severe degree of contralateral stenosis have lower baseline rSO_2 and more pronounced decrease of rSO_2 after carotid cross-clamping have not been confirmed. Insufficient sensitivity of rSO_2 in cerebral ischemia detection is supported by a fact that three of four patients with developed neurological deficit had confirmed contralateral ACI stenosis. This finding is consistent with results of meta-analysis published in 2013 which showed on more than 28 thousands of patients, that contralateral carotid stenosis increases the risk of perioperative stroke (OR 1.65) and death (OR 1.76).¹⁷ Moreover, we did not find any difference in rSO_2 values between patients with and without intraoperative neurological deficit and thus, we were not able to define a critical threshold which could reliably predict development of cerebral ischemia.

In fact, our findings are consistent with other previously published studies. A major challenge of most studies utilizing intraoperative NIRS during CEA has been defining the sensitivity and specificity of changes in rSO_2 as correlated with either clinical signs of cerebral ischemia or other neuromonitoring modalities.^{9,18–21} The main area of research interest was to determine the threshold rSO_2 during CEA that correlates with clinical signs of cerebral ischemia and allows to predict the need for shunt placement. So far, several studies of NIRS have failed to identify an ischemic threshold with adequate sensitivity and positive predictive value. In 99 patients undergoing CEA in regional anesthesia Samra et al. have established a 20% relative decrease of rSO_2 from baseline as a threshold for prediction of adverse neurological events. This cut-off point was determined to have a sensitivity of 80% and a specificity of 82%.¹⁸ Similarly, Hirofumi et al. determined that reduction in rSO_2 of 16–18% from baseline was a predictor of cerebral ischemia during CEA.¹⁹ The results of a large retrospective study analyzing data from 594 patients undergoing CEA in general anesthesia showed that previously described 20% drop in rSO_2 has a high specificity of 98% but concurrently a very poor sensitivity of 30%. The authors concluded that optimal cut-off is 12% decrease in rSO_2 , but this threshold provided only a mediocre sensitivity of 75% and positive predictive value of 37%.²⁰

There are several potential factors explaining the discrepancy between cerebral oximetry and clinical findings in carotid surgery. Firstly, it is the location of the sensor on the forehead over the frontal lobes. Since rSO_2 reflects predominantly tissue perfusion of prefrontal cortex, regional hypoperfusion affecting ACM circulation may be hardly detectable.²² Secondly, NIRS has a limited ability to distinguish between intracranial and extracranial changes in oxygenation. In other words, the signal can be contaminated by blood flow in extracranial tissues.²³ Finally, a threshold for hypoxic injury, and thus for intervention, is difficult to precisely define because of a wide normal baseline range varying between 50% and 85%.²⁴

A major limitation of this study was the low number of included patients ($n = 38$). Similarly, a relatively high frequency of neurological complications observed in this

study was also caused by the small sample size. The long-term rate of periprocedural neurologic complications in a combined cohort of elective and early CEA in our center is less than 2%, which is comparable with a value of 1.5% found in a recent meta-analysis of elective CEA.²⁵

Conclusions

Although non-operated ACI stenosis was a risk factor for development of perioperative neurological deficit, we were not able to demonstrate any association between the severity of contralateral ACI stenosis and the magnitude of rSO_2 changes during CEA. Moreover, the cerebral oximetry failed to detect the occurrence of perioperative cerebral ischemia. Therefore, we cannot recommend this method for routine monitoring in CEA surgery.

Conflict of interest

None.

References

- Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999;30:2513–2516.
- Wityk RJ, Lehman D, Klag M, et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996;27:1974–1980.
- Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647–1652.
- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
- Elmore JR, Eldrup-Jorgensen J, Leschey WH, et al. Computerized topographic brain mapping during carotid endarterectomy. *Arch Surg Chic Ill* 1990;125:734–737; discussion 738.
- Halsey JH. Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy. The International Transcranial Doppler Collaborators. *Stroke* 1992;23:1583–1587.
- Hafner CD, Evans WE. Carotid endarterectomy with local anesthesia: results and advantages. *J Vasc Surg* 1988;7:232–239.
- Gürer O, Yapıcı F, Yapıcı N, et al. Comparison between local and general anesthesia for carotid endarterectomy: early and late results. *Vasc Endovascular Surg* 2012;46:131–138.
- Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, et al. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2007;107:563–569.
- Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977;198:1264–1267.
- Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103(Suppl 1):i3–i13.
- Grocott HP, Davie S, Fedorow C. Monitoring of brain function in anesthesia and intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:759–764.
- Pennekamp CWA, Bots ML, Kappelle LJ, et al. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur J Vasc Endovasc* 2009;38:539–545.
- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/

- SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:E76–E123.
15. Hartkamp MJ, van Der Grond J, van Everdingen KJ, et al. Circle of Willis collateral flow investigated by magnetic resonance angiography. *Stroke* 1999;30:2671–2678.
 16. Stoneham MD, Stamou D, Mason J. "Regional anaesthesia for carotid endarterectomy. *Br J Anaesth* 2015;114:372–383.
 17. Antoniou GA, Kuhan G, Sfyroeras GS, et al. Contralateral occlusion of the internal carotid artery increases the risk of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2013;57:1134–1145.
 18. Samra SK, Dy EA, Welch K, et al. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2000;93:964–970.
 19. Hirofumi O, Otone E, Hiroshi I, et al. The effectiveness of regional cerebral oxygen saturation monitoring using near-infrared spectroscopy in carotid endarterectomy. *J Clin Neurosci* 2003;10:79–83.
 20. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, et al. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:646–650.
 21. Grubhofer G, Plöchl W, Skolka M, et al. Comparing Doppler ultrasonography and cerebral oximetry as indicators for shunting in carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2000;91:1339–1344.
 22. Rigamonti A, Scandroglio M, Minicucci F, et al. A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy. *J Clin Anesth* 2005;17:426–430.
 23. Howell SJ. Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth* 2007;99:119–131.
 24. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, et al. Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput* 2000;16:191–199.
 25. Lokuge K, de Waard DD, Halliday A, et al. Meta-analysis of the procedural risks of carotid endarterectomy and carotid artery stenting over time. *Br J Surg* 2018;105:26–36.



ZVÝŠENÝ LDL-C JE JIŽ MINULOSTÍ

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



AMGEN®
Cardiovascular

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

1. SPC Repatha, 29. dubna 2019.

Repatha®
(evolokumab)

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 evolokumabum 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 přídavek 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. v monoterapii 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 aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění u dospělých: Doporučená dávka přípravku Repatha je buď 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²) jsou zkušenosti omezené a přípravek Repatha se má používat s opatrností. **Porucha funkce jater:** Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a přípravek Repatha se má používat s opatrností. **Suchý přírodní kaučuk:** Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat alergické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** S přípravkem Repatha nebyly provedené 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, 4817 ZK Breda, Nizozemsko **Registrační číslo EU/1/15/1016/003 Datum revize textu:** 29. dubna 2019. 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 vysoko intenzivní hypolipidemickou terapií.

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

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

SC-CZ-AMG145-00539

Date of preparation: August 2019 – CZ-P-145-1116-040642(5)

A numerical analysis on the right and left ventricles with circular and elliptical patches

Pedram Tehrani^a, Alireza Karimi^b

^a Department of Mechanical Engineering, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

^b Department of Mechanical Engineering, Kyushu University, 744 Motooka, Nishi-ku, Fukuoka 819-0395, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 2. 3. 2019

Accepted: 24. 5. 2019

Available online: 31. 7. 2019

Klíčová slova:

Deformace stěny

Eliptická záplata

Kruhová záplata

Napětí stěny

Srdeční komory

SOUHRN

Cíl: Při narození existuje komunikace mezi pravou a levou komorou, tato komunikace však po narození zmizí. V některých případech komunikace přetrvává a komory nemohou fungovat nezávisle na sobě. Tato abnormalita působí problémy, například hypertenzi, a komplikuje práci srdečních chlopní. Cílem této studie bylo analyzovat změny v napětí a deformaci stěny způsobené umístěním záplaty na junkci a zajištění optimalizované geometrie záplaty.

Metody: Pro tento účel byly metodou konečných prvků (finite element, FE) vypracovány modely dvou typů kruhových a eliptických záplat se shodnými materiálovými vlastnostmi, následně byly vypočítány a srovnány výsledky těchto dvou různých geometrií.

Výsledky: Při stejných hraničních a zátěžových podmínkách výsledky ukázaly, že eliptická záplata je spojena s menším napětím stěny a je bezpečná pro použití v komorách ve srovnání s kruhovou záplatou.

Závěr: Výsledky této studie mají význam nejen pro stanovení míry napětí a deformace stěny po našití záplaty, ale i pro zajištění optimalizované geometrie spojené s nižší incidencí komplikací.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Purpose: At birth, there is a communication between the right and left ventricles, but this communication disappears after the birth. In some cases, the communication has been continued and ventricles cannot operate independently on each other. This abnormal communication causes problems, such as hypertension and heart valves complications. The purpose of this study was to analyse alterations in stress and strain caused by placement of a patch on junction and offering optimized geometry for it.

Methods: For this purpose, finite element (FE) models of two types of circular and elliptical patches with the same material properties were established and the results of these two different geometries were calculated and compared.

Results: Considering the same boundary and loading conditions, the results revealed that the elliptical patch triggers less stresses and is safe to use in ventricle compared to the circular one.

Conclusion: The results of the concurrent study have implications not only for understanding of the magnitudes of the stress and strain because of a patch but also for providing an optimized geometry which brings about less complications.

Keywords:

Circular patch

Elliptical patch

Strain

Stress

Ventricles

Address: Pedram Tehrani, MD, Department of Mechanical Engineering, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran, e-mail: p.tehrani@iauctb.ac.ir

DOI: 10.33678/cor.2019.020

Introduction

In the recent years, the use of computer-assisted surgery design procedures is becoming more popular in the clinical decision-making process to replace empirical and often risky clinical experimentation to examine the efficiency and suitability of various reconstructive procedures in diseased hearts. According to the American Heart Association (AHA), congenital heart defects (present at birth) are the most common type of birth defect. They affect 8 out of every 1 000 newborns.^{1,2}

Tetralogy of Fallot (TOF) is a congenital heart defect which is classically understood to involve four anatomical abnormalities. It is the most common cyanotic heart defect and the most common cause of blue baby syndrome.³ TOF is usually a right-to-left shunt, in which higher resistance to right ventricular outflow results in more severe cyanosis symptoms.^{4,5} According to the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), TOF affects roughly five out of every 10,000 babies. The defect is found equally among boys and girls. TOF causes low oxygen levels in the blood, which can cause skin to have a bluish-purple color (cyanosis). Another common sign of TOF is a heart murmur. A heart murmur is an extra or unusual sound that a doctor might hear while listening to the heart. The sound occurs because the heart defect causes abnormal blood flow through the heart. For this purpose, doctors use a material, namely patch, to eliminate this communication.⁶ In this study, at first, two ventricles were considered without patch and modeling by using the average pressure, then, two different kind of patches (circular and elliptical) were considered to study and compare to each other.

Methods

In this study the right ventricle (RV), left ventricle (LV), scar tissue, and patch materials were assumed to be hyper-elastic, isotropic, nearly incompressible, and homogene-

ous.⁷⁻¹¹ The governing equations for the structure models are (summation convention is used)¹²⁻¹⁶ as follows:

(1)

$$\rho v_{i,tt} = \sigma_{ij,j}, \quad i, j = 1, 2, 3 \quad \text{sum over } j$$

(2)

$$\varepsilon_{ij} = \frac{(v_{i,j} + v_{j,i} + v_{\alpha,i} v_{\alpha,j})}{2}, \quad i, j, \alpha = 1, 2, 3 \quad \text{sum over } \alpha$$

where σ is the stress tensor, ε is Green's strain tensor, v is solid displacement vector, subscript tt in v_i , tt indicates the second-order time derivative, $f_{i,j}$ stands for derivative of the function with respect to the j th variable, and ρ is material density.

For the sake of simplicity, LV was included as a structure-only model with the same material parameters used for both the LV and RV tissues. The elastic modulus and Poisson's ratio of the right and left ventricles were considered to be 600 kPa and 0.27, respectively. Geometrical modeling for the right and left ventricles was elliptical hollow with height of 13 cm and its cross-sectional diameter was 6 cm. Two types of circular and elliptical patches were considered for analyzing. Diameter of circular patch is considered to be 4 cm. In addition, for elliptical patch large and small diameters were assumed to be 4 and 5.1 cm, respectively. With regard to the materials used for patch which usually was dacron, teflon, bovine pericardium, autologous pericardium, we considered dacron with the modulus of elasticity and Poisson's ratio were taken 8 MPa and 0.32, respectively (Fig. 1).^{12,17}

Results and discussions

Heart without patch

In a healthy heart, the pressure in the LV is higher than in the RV,¹⁸⁻²⁰ hence, in the first model without using patch and while the right and left ventricles work independently, the average pressure in the right and left ventricle were 20 and 120 mmHg, respectively. Contours of stress

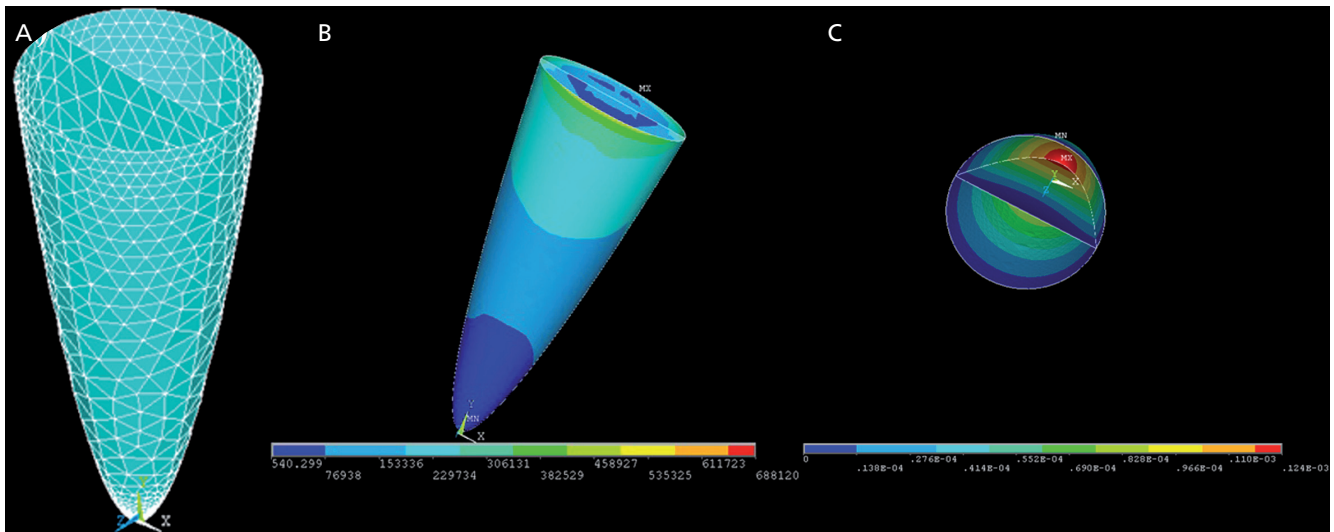


Fig. 1 – (A) The 2D model of ventricles. (B) The stress and (C) strain contours in a healthy ventricle without patch from the side and top views.

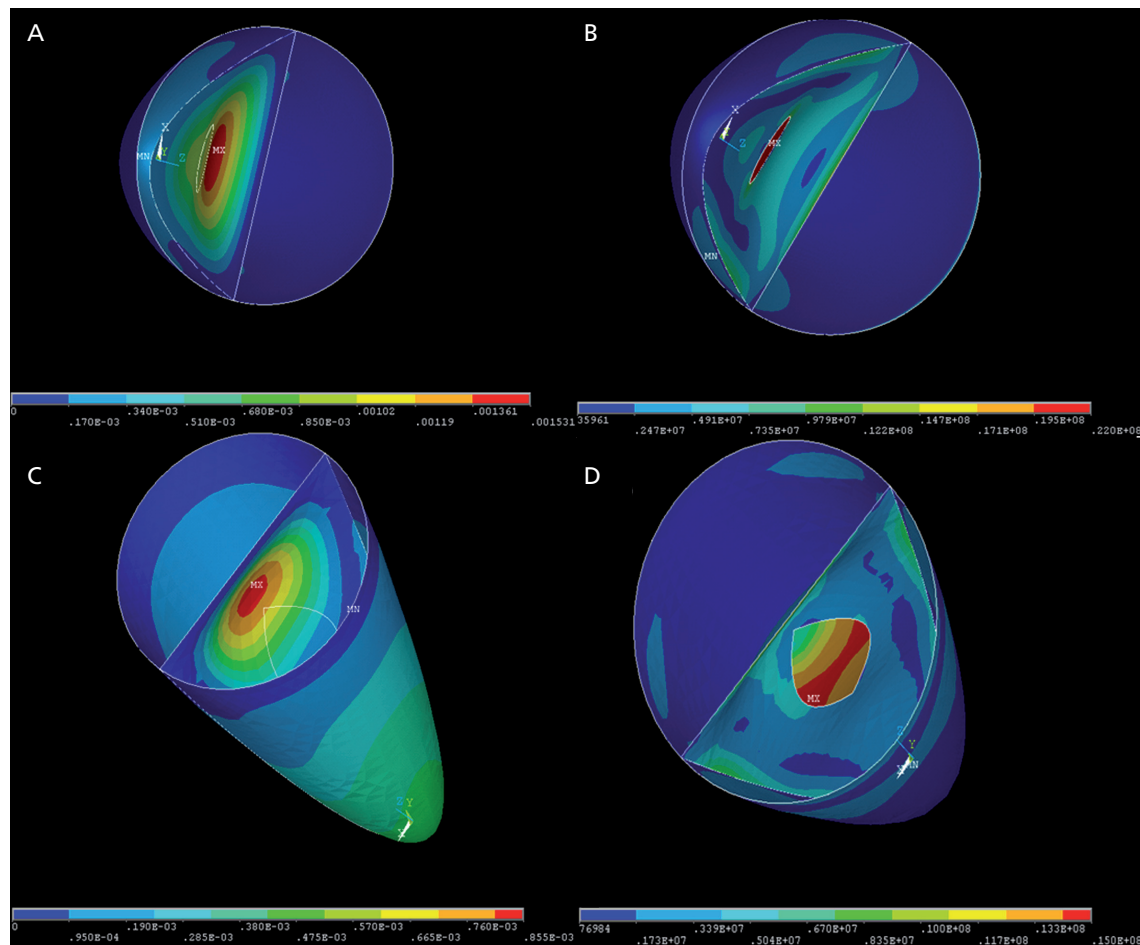


Fig. 2 – (A) Stress and (B) strain contours in a healthy ventricle with a circular patch. (C) Stress and (D) strain contours in a healthy ventricle with an elliptical patch.

and strain are illustrated in Fig. 1B and 1C. Because of the pressure difference, changes of stress and strain in the LV were significant compared to the RV. Fig. 1C indicates wall between the two ventricles which was deformed and distorted because of the effect of the pressure difference as we expected, considering that at the end of ventricles, cross-section is smaller than the rest, and more strain is observed at that area.

Heart with patches

Circular patch: In this case, as already noted, for blocking the communication between the two ventricles we used circular patch with a diameter of 4 cm at the junction. In this case, same as that of the previous case, the average pressure in the RV and LV were set to be 20 and 120 mm Hg, respectively. As shown in Fig. 2 we can understand that because of the shape of the patch, profiles of stress and strain are relatively symmetrical.

Elliptical patch: It is used with a large diameter and small diameter of 5 cm and 4 cm, to prevent contact between the two ventricles. Fig. 2 shows the contours of stress and strain. Although the elliptical patch compared to the circular one induces asymmetric profile, the maximum amount of stress and strain are lower than in the circular one. The maximum stress in the circular patch

risks up to 195 kPa, while this value in elliptical patch is 133 kPa. It can be easily seen from the results that by using the elliptical patch, stress and strain created at the junction, is less than in the circular one.

Conclusion

Our research in fact is a preliminary attempt to identify heart with simplified model and considering the patch which located between two ventricles. The changes in the stress and strain caused by placement of a patch on junction were investigated and offered optimized geometry for it. For this purpose, two types of circular and elliptical patch with the same material were used. Finally, the results revealed that by using the elliptical patch, stress and strain induced at the junction, are less than that of the circular one.

Conflicts of interest

None declared.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Tang D, Yang C, Geva T, Pedro J. Patient-specific MRI-based 3D FSI RV/LV/patch models for pulmonary valve replacement surgery and patch optimization. *J Biomech Eng* 2008;130:041010.
2. Axel L. Biomechanical dynamics of the heart with MRI. *Ann Rev Biomed Eng* 2002;4:321–347.
3. Freedom RM, Lock J, Bricker JT. Pediatric cardiology and cardiovascular surgery: 1950–2000. *Circulation* 2000;102(20 Suppl 4):lv-58–lv-68.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, professional edition e-book. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2014:1392.
5. Rhodes LA, Gustafson RA, Phillips JP, et al. The adult with congenital heart disease. *West Virginia Med J* 2006;102:310–313.
6. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557–564.
7. Karimi A, Navidbakhsh M, Razaghi R. Plaque and arterial vulnerability investigation in a three-layer atherosclerotic human coronary artery using computational fluid-structure interaction method. *J Appl Phys* 2014;116:064701-9.
8. Karimi A, Navidbakhsh M, Razaghi R, Haghpanahi M. A computational fluid-structure interaction model for plaque vulnerability assessment in atherosclerotic human coronary arteries. *J Appl Phys* 2014;115:144702-9.
9. Karimi A, Rahmati SM, Razaghi R. A combination of experimental measurement, constitutive damage model, and diffusion tensor imaging to characterize the mechanical properties of the human brain. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2017;20:1350–1363.
10. Karimi A, Shojaei A, Tehrani P. Measurement of the mechanical properties of the human gallbladder. *J Med Eng Technol* 2017;41:541–545.
11. Karimi A, Shojaei A, Tehrani P. Mechanical properties of the human spinal cord under the compressive loading. *J Chem Neuroan* 2017;86:15–18.
12. Dang AB, Guccione JM, Zhang P, et al. Effect of ventricular size and patch stiffness in surgical anterior ventricular restoration: a finite element model study. *An Thoracic Surg* 2005;79:185–193.
13. Karimi A, Navidbakhsh M, Beigzadeh B. A visco-hyperelastic constitutive approach for modeling polyvinyl alcohol sponge. *Tissue Cell* 2014;46:97–102.
14. Karimi A, Razaghi R, Navidbakhsh M, et al. Computing the stresses and deformations of the human eye components due to a high explosive detonation using fluid–structure interaction model. *Injury* 2016;47:1042–1050.
15. Karimi A, Razaghi R, Navidbakhsh M, et al. Computing the influences of different Intraocular Pressures on the human eye components using computational fluid-structure interaction model. *Technol Health Care* 2017;25:285–297.
16. Razaghi R, Karimi A, Taheri RA. Patient-specific finite element model of coronary artery stenting. *Curr Pharm Des* 2018;24:4492–4502.
17. Bathe K. ADINA User's Manual. ADINA Eng Inc., 1981.
18. Abdi M, Karimi A. A computational electrical analogy model to evaluate the effect of internal carotid artery stenosis on circle of Willis efferent arteries pressure. *J Biomater Tissue Eng* 2014;4:749–754.
19. Abdi M, Karimi A, Navidbakhsh M, et al. A lumped parameter mathematical model to analyze the effects of tachycardia and bradycardia on the cardiovascular system. *Int J Numerical Model Electronic Networks Devices Fields* 2015;28:346–357.
20. Abdi M, Karimi A, Navidbakhsh M, et al. Modeling of coronary artery balloon-angioplasty using equivalent electrical circuit. *Biomed Eng Appl Basis Commun* 2014;26:1450039–1450045.

Hyperacute T waves in inferior leads as a dynamic sign of evolving STEMI

Antonio Lippolis, Davide Esposti, Francesco Gentile

Department of Cardiology, Bassini Hospital, Milan, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 28. 1. 2018

Received in revised form: 17. 2. 2018

Accepted: 26. 2. 2018

Available online: 10. 7. 2019

Klíčová slova:

Akutní infarkt myokardu

s elevací úseku ST

Ekvivalent akutního infarktu

myokardu s elevací úseku ST

Elektrokardiogram

Hyperakutní vlny T

SOUHRN

Úvod: Elektrokardiogram (EKG) je běžně používaným nástrojem v diagnostice akutního infarktu myokardu. Mezi EKG známky akutní ischemie myokardu mohou jako nejčasnější a jediná EKG známka infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) patřit vysoké a široké vlny T, označované rovněž jako hyperakutní vlny T. **Cíl:** Zdůraznit význam časného rozpoznání hyperakutních vln T jako ekvivalentu STEMI s cílem zabránit dalšímu poškození myokardu odpovídající léčbou.

Kazuistika: Na oddělení urgentního příjmu byla pro bolest na hrudi dopravena 65letá žena. Vyšetření EKG prokázalo přítomnost vysokých a širokých T vln ve spodních svodech, inverzi T vlny ve svodech D₁-aVL a depresi úseku ST ve svodech V₄-V₅-V₆. Bolest na hrudi téměř úplně vymizela po podání kyseliny acetylsalicylové, ticagreloru a sublingválním užití nitroglycerinu; zároveň došlo k vymizení vysokých vln T a zmírnění deprese úseku ST ve svodech V₄-V₅-V₆. Přibližně o 15 minut později došlo u pacientky k recidivě bolesti na hrudi s následnou těžkou hypotenzí a sinusovou bradykardií. Emergentní koronarografické vyšetření prokázalo kompletní trombotický uzávěr středního segmentu pravé koronární tepny (RCA). Byla provedena balonková angioplastika s umístěním lékového stentu v postižené tepně.

Závěr: Hyperakutní vysoké a široké symetrické vlny T jsou přechodné, a nejsou tedy častým jevem, mohou však představovat první EKG důkaz úplného uzávěru koronární tepny a transmuralní ischemie. Časné rozpoznání tohoto tvaru EKG křivky je naprosto nezbytné pro stanovení diagnózy a optimální léčbu pacientů se STEMI, založenou na okamžité reperfuzi primární angioplastikou.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Electrocardiogram is a commonly used tool in the diagnosis of acute myocardial infarction. Among ECG signs of acute cardiac ischemia, tall and broad-based T waves, called hyperacute T waves, may be the earliest and the only ECG sign of ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Objective: To underline the importance of early recognition hyperacute T waves as one STEMI equivalent in order to prevent further damage to the myocardium by appropriate treatment.

Case report: A 65-year-old female was admitted to the emergency department for chest pain. An electrocardiogram revealed the presence of tall and broad-based T waves in inferior leads, T-waves inversion in D₁-aVL and ST-segment depression in V₄-V₅-V₆. Aspirin, ticagrelor, and sublingual nitroglycerin almost fully resolved the patient's chest pain which coincided with the resolution of the tall T waves and improvement of ST-segment depression in V₄-V₅-V₆. Approximately 15 min later, the patient experienced recrudescence of chest pain followed by severe hypotension and sinus bradycardia. Emergent coronary angiography disclosed a complete thrombotic occlusion in the mid-right coronary artery (RCA). Balloon angioplasty and placement of a drug-eluting stent in RCA was performed.

Conclusion: Hyperacute tall and broad-based symmetric T waves are transient and thus uncommonly seen, but they can be the very first ECG evidence of total coronary occlusion and transmural ischemia. Early recognition of this ECG pattern is crucial to ensure diagnosis and optimal treatment of patients with STEMI, which consist in immediate reperfusion by primary angioplasty.

Keywords:

Electrocardiogram

Hyperacute T waves

ST-segment elevation acute

myocardial infarction

ST-segment elevation acute

myocardial infarction equivalent

Address: Antonio Lippolis MD, Department of Cardiology, Bassini Hospital, Via M. Gorki 50, Cinisello Balsamo, 20092 Milan, Italy, e-mail: alippolis2002@yahoo.it

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.02.008

Introduction

According to ECG presentation, acute coronary syndromes are classified as STEMI (i.e. ST-segment elevation acute myocardial infarction) and NSTEMI (i.e. non-ST-segment elevation acute myocardial infarction).¹ Whereas ST-segment elevation (STE) is an indication for immediate coronary reperfusion, in NSTEMI a tailored invasive approach is recommended.² Transient tall, broad-based and symmetric T waves have been occasionally described immediately before the occurrence of anterior STEMI.^{3,4} We report herein the case of a patient with acute complete thrombotic occlusion in the mid-right coronary artery (RCA) and atypical ECG finding of transient hyperacute T waves in inferior leads.

Case report

A 65-year-old female was admitted to the emergency department (ED) for chest pain. An ECG recorded two

months before admission was normal (Fig. 1). Upon arrival to the ED, her vital signs were within normal limits. Cardiac and lung fields auscultation revealed normal heart and breath sounds. An ECG showed the presence of tall, broad-based, and symmetric T waves associated with T waves inversion in D1–aVL and down-sloping ST-segment depression in leads V4–V5–V6 (Fig. 2). A transthoracic echocardiogram obtained immediately in the ED indicated overall preserved left ventricular systolic function (ejection fraction, 62%).

Based on the clinical data collected, the patient was initially diagnosed with suspected NSTEMI and treated with aspirin, ticagrelor, and nitrates with subsequent complete resolution of symptoms. A new ECG showed normalization of the tall T waves and improvement of ST-segment depression in V4–V5–V6 (Fig. 3). Approximately 15 min later, the patient experienced recrudescence of chest pain and hemodynamic instability with severe hypotension and sinus bradycardia resolved by atropine and saline solution infusion. The



Fig. 1 – ECG obtained 2 months before admission showing normal sinus rhythm without ST segment or T wave abnormality.

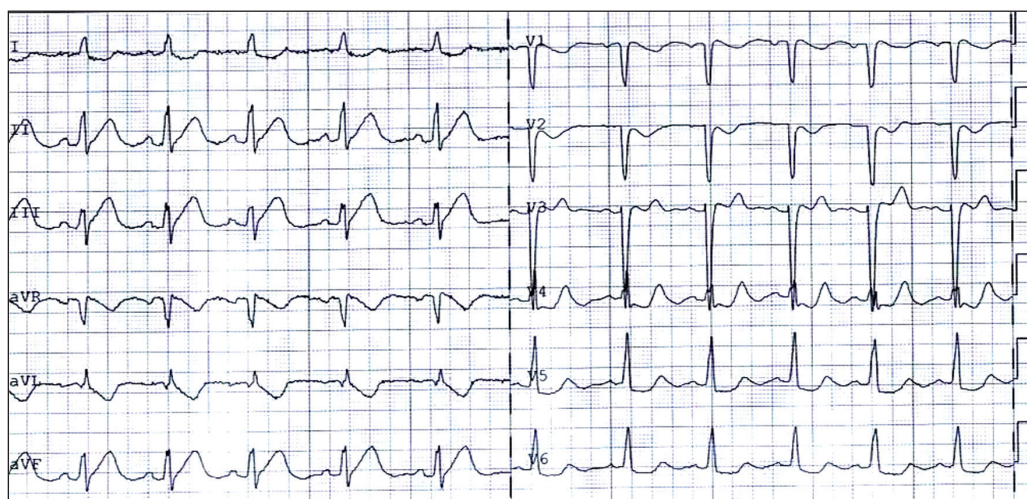


Fig. 2 – ECG at presentation. Note the presence of tall and broad-based T waves in inferior leads, T-waves inversion in D1–aVL and ST-segment depression in V4–V5–V6.

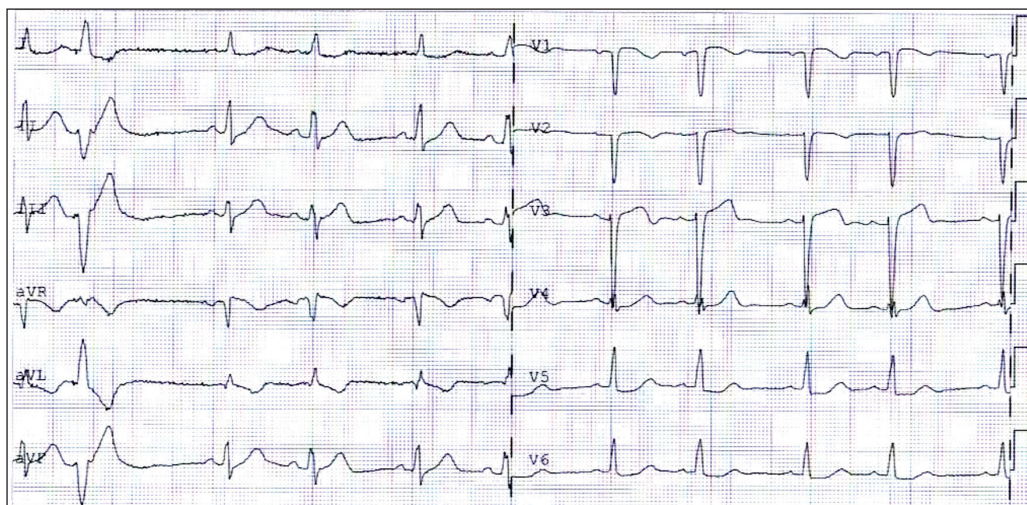


Fig. 3 – ECG after medical treatment showing resolution of the tall T waves and improvement of ST-segment depression in V4–V5–V6.

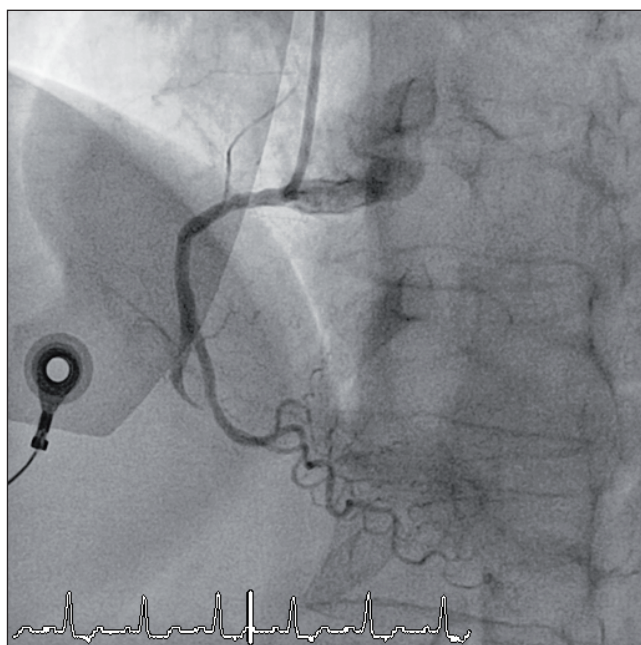


Fig. 4 – Coronary angiography showing a complete thrombotic occlusion in the mid-right coronary artery.

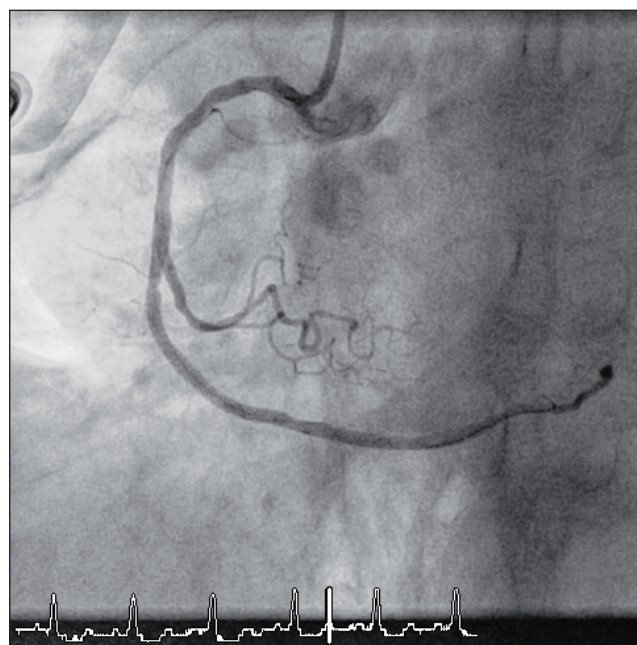


Fig. 5 – Coronary angiography showing RCA after successful coronary angioplasty and stenting.

patient was sent to the cardiac catheterization laboratory for urgent coronary angiography. She was found to have a complete thrombotic occlusion in the mid-(RCA), treated by aspiration and conventional balloon angioplasty and drug eluting stent implantation (Figs. 4 and 5). After percutaneous coronary intervention, ECG showed only non-specific ST segment-T wave abnormalities (Fig. 6). The echocardiographic images obtained post-revascularization confirmed normal left ventricular systolic function with only mid-to-distal hypokinesia of the inferior wall, probably related with stunned myocardium. The rest of patient's hospital stay was uneventful.

Discussion

Patients presenting to the ED with chest pain are evaluated by taking patient's history, examination, serial ECGs and repeated assessment of hemodynamic status. Numerous important clinical decisions rely on the emergency physician's and cardiologist's ability to interpret the ECG which immediately impacts on management decisions.⁵ STE is a marker of transmural ischemia secondary to acute coronary artery occlusion with an indication for immediate coronary reperfusion. Unfortunately, a significant number of patients with acute myocardial infarction, do not show STE on the ECG.^{6,7} Other ECG abnormalities may

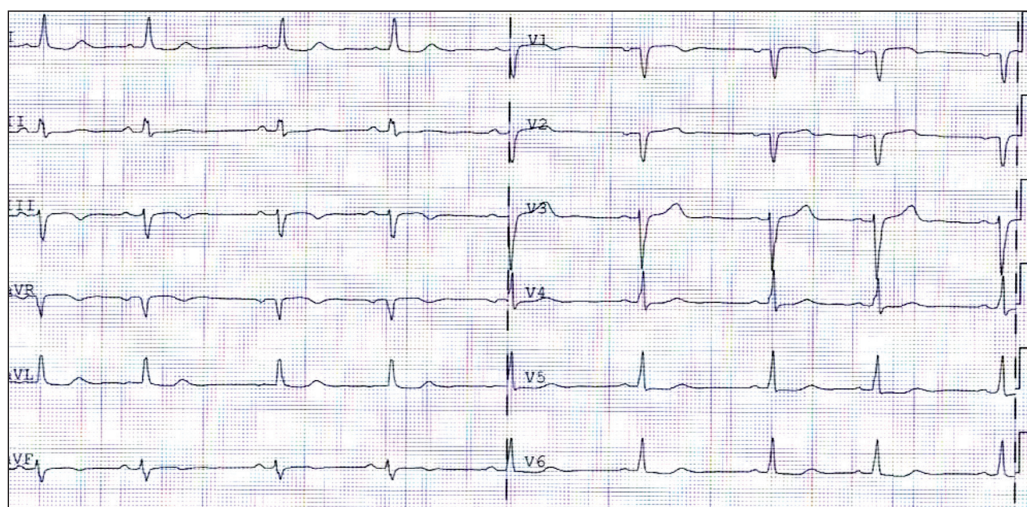


Fig. 6 – ECG after percutaneous coronary intervention showing only non-specific ST segment-T wave abnormalities.

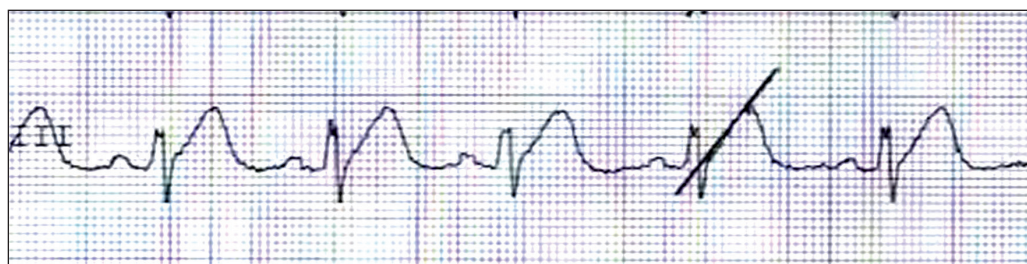


Fig. 7 – The ST/T falls directly on an ideal line marked from J point (where the QRS ends and the ST segment begins) and the apex of the ST-segment/T-wave complex (non-concave morphology).

be associated with occlusion of an epicardial coronary artery, the so-called STEMI-equivalents. Hyperacute T waves in >2 contiguous leads, amplitude >0.50 mV and 1.0 mV in the limb and precordial leads, respectively,⁸ are transient and thus uncommonly seen, but they can be the very first ECG evidence of total coronary occlusion and transmural ischemia. This ECG pattern, often associated with reciprocal ST segment depression in other electrocardiographic leads, typically evolves quickly into a classic STEMI pattern and must be considered as a dynamic sign of evolving STEMI. In our patient case, the dynamic ECG sequence of transient tall, broad-based T waves, amplitude >0.50 mV in inferior leads and reciprocal T waves inversion in D1–aVL, associated with right clinical context (chest pain followed by hemodynamic instability), was key to the diagnosis of a critical, acute ischemic occlusive coronary lesion (STEMI vs NSTEMI). The patient's initial clinical and ECG responses to antianginal and antiplatelet therapy in the ED suggest dynamic changes in blood flow secondary to a sequence of events: acute thrombosis, transient recanalization, complete re-occlusion of the affected coronary artery, and may explain the absence of STE progression and the preserved left ventricular systolic function shown by the echocardiogram. As an alternative, the presence of collateral circulation or a balanced coronary circulation, confirmed by coronary angiography, may have modulated

myocytes action potential changes in response to ischemia and preserved epicardial electrical activity thus preventing the occurrence of ST-segment elevation.⁹ Genzlinger et al. suggest analyzing the morphology, concave or non-concave, of the ST segment in order to distinguish between ischemic and benign forms of T-wave changes such as early repolarization.¹⁰ In our patient's case, the ST/T segment falls directly on an ideal line marked from J point and the apex of the ST-segment/T-wave complex (Fig. 7). This non-concave morphology, in the right clinical setting, is 97% specific for identifying STE morphology in AMI. Lastly, while hyperacute T waves pattern in anterior precordial leads have often been described,^{11,12} to our knowledge a so impressive high amplitude dynamic T-waves pattern in all inferior leads, related with thrombotic acute occlusion in the RCA, is not so frequently reported and therefore it is important for the emergency physicians and cardiologists to recognize this high-risk ECG marker of STEMI.

Conclusion

Our patient's case underscores the importance of hyperacute T waves in inferior leads as an electrocardiographic sign of early acute coronary syndromes. The emergency physicians and cardiologists ability to interpret this very

early dynamic ECG sign of evolving STEMI, not only in anterior but also in inferior leads, early and still in presence of hemodynamic stability, may impact on decision making and prognosis.

Conflict of interest

None declared.

Funding body

None.

Ethical statement

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

References

1. Sclarovsky S. Chapter 1, Angina at rest and acute myocardial ischemic syndromes. *Electrocardiography of acute myocardial ischemic syndromes*. London: Martin Dunitz Ltd., 1999.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
3. Sovari AA, Assadi R, Lakshminarayanan B, Kocheril AG. Hyperacute T wave, the early sign of myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2007;25:859.e1–859.e7.
4. Zhong-qun Z, Nikus KC, Sclarovsky S. Prominent precordial T waves as a sign of acute anterior myocardial infarction: electrocardiographic and angiographic correlation. *J Electrocardiol* 2011;44:533–537.
5. Michelson EA, Brady WJ. Emergency Physician Interpretation of the Electrocardiogram. *Acad Emerg Med* 2002;9:317–319.
6. Brady WJ, Roberts D, Morris F. The nondiagnostic ECG in the chest pain patient: normal and nonspecific initial ECG presentations of acute MI. *Am J Emerg Med* 1999;17:394–397.
7. Gorgels APM. ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndromes: should the guidelines be changed? *J Electrocardiol* 2013;46:318–323.
8. Macfarlane PW, Lawrie TDV. Appendix 1: Normal limits, in *Comprehensive Electrocardiography*. New York, Pergamon, 1989, pp. 1446–1457.
9. Zorzi A, Perazzolo Marra M, Migliore F, et al. Interpretation of acute myocardial infarction with persistent 'hyperacute T waves' by cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:344–348.
10. Genzlinger MA, Eberhardt M. Analyzing prominent T waves and ST-segment abnormalities in acute myocardial infarction. *J Emerg Med* 2012;43:e81–e85.
11. Carr MJ, O'Shea JT, Hinfey PB. Identification of the STEMI-equivalent de Winter electrocardiogram pattern after ventricular fibrillation cardiac arrest: a case report. *J Emerg Med* 2016;50:875–880.
12. Ge Y, Podrid PJ, Dudzinski DM. Danger ahead: dynamic hyperacute T waves. *Am J Med* 2015;128:841–843.

Direct-acting oral anticoagulants: Less is not always more

Kamran Majeed^a, Adam J. Nelson^{a,b,c}, Peter J. Psaltis^{a,b,c}, Matthew I. Worthley^{a,b,c}

^a Department of Cardiology, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia

^b Discipline of Medicine, University of Adelaide, Adelaide, Australia

^c South Australian Health and Medical Research Institute, Adelaide, Australia

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 21. 8. 2018

Accepted: 15. 9. 2018

Available online: 11. 7. 2019

Klíčová slova:

Infarkt myokardu s elevací úseku ST

Přímo působící perorální antikoagulantia

Tromboembolismus

SOUHRN

Popisujeme případ, kdy bylo snížení dávky perorálního přímého inhibitoru faktoru Xa rivaroxabanu samotným pacientem spojeno s neobvyklou tromboembolickou komplikací v podobě akutního infarktu myokardu s elevací úseku ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) při nestabilních renálních funkcích a odhadované glomerulární filtraci pohybující se v i mimo rozmezí, kdy se doporučuje snížení dávky rivaroxabanu. Popisovaný případ zdůrazňuje důležitost správného dávkování rivaroxabanu u pacientů, jejichž doporučený dávkovací režim se pohybuje v blízkosti mezních hodnot, protože je sice dobře známo riziko krvácení při poklesu hodnot CrCl < 30 ml/min, ale zdá se, že v případě zlepšení hodnot CrCl hrozí zase nebezpečí poddávkování. Vzhledem k výše uvedenému je třeba pečlivě zvážit buď alternativní postup, nebo důsledné monitorování renálních funkcí, aby se předešlo potenciálně život ohrožujícím komplikacím v důsledku poddávkování nových perorálních antikoagulantů.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

We report a case in which self-prescribed dose reduction of the orally active, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban, was associated with the unusual thrombo-embolic complication of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in the setting of a fluctuating renal function and estimated glomerular filtration falling in and out of the range where dose reduction of rivaroxaban is suggested. The case highlights the importance of dosing of rivaroxaban in those patients who sit around the recommended dosage regimen cut offs as they are well known to be at risk of bleeding should their CrCl fall <30 mL/min, but they also appear at risk of under-dosing should their CrCl improve. Due to the above-mentioned issue, careful consideration should be given to either alternative choices or close renal function monitoring, to avoid potentially life-threatening complications due to under-dosing of new oral anticoagulants.

Keywords:

Direct-acting oral anticoagulants

ST-segment elevation MI

Thrombo-embolism

We report a case in which dose reduction of the orally active, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban, was associated with the unusual thrombo-embolic complication of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). A 74-year-old woman presented with sudden onset central chest pain and ST-segment elevation in the inferior leads of her initial ECG (Fig. 1A). Salient medical history included distant breast cancer with ongoing tamoxifen, hypertension, stage III chronic kidney disease (CKD) and permanent atrial fibrillation (AF), for stroke risk reduction due to AF, she was prescribed rivaroxaban. Admission blood tests revealed a creatinine clearance (CrCl) of 52 mL/min (Cockcroft-Gault) and normal aPTT, PT, and INR. She had experienced recurrent epistaxis six months prior and given a labile CrCl hovering between 40 and 60 mL/min, a decision was made then to reduce her dose of rivaroxaban to 15 mg. The patient reported less than ideal compli-

ance to rivaroxaban, with the last dose taken more than 24 h leading up to her current presentation.

Our patient underwent emergent primary percutaneous intervention. Coronary angiography revealed an acute occlusion of the mid segment of the Left Circumflex (LCx) artery (Fig. 1B) with otherwise angiographically 'smooth' left anterior descending and right coronary arteries. Manual aspiration thrombectomy was performed with a 6Fr Export catheter (Medtronic, Minneapolis, USA) retrieving a large burden of soft, acute thrombus (Fig. 1D) with subsequent improvement of coronary flow. As residual thrombus was still evident, further aspiration was performed revealing an angiographically 'smooth' culprit site without evidence of underlying atherosclerotic plaque rupture (Fig. 1E). The patient had complete resolution of chest pain, together with normalization of her ST segments.

Address: Kamran Majeed, MD, Department of Cardiology, Royal Adelaide Hospital, Port Road, Adelaide SA 5000, Australia, e-mail: kamran.majeed@research.uwa.edu.au

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.09.002

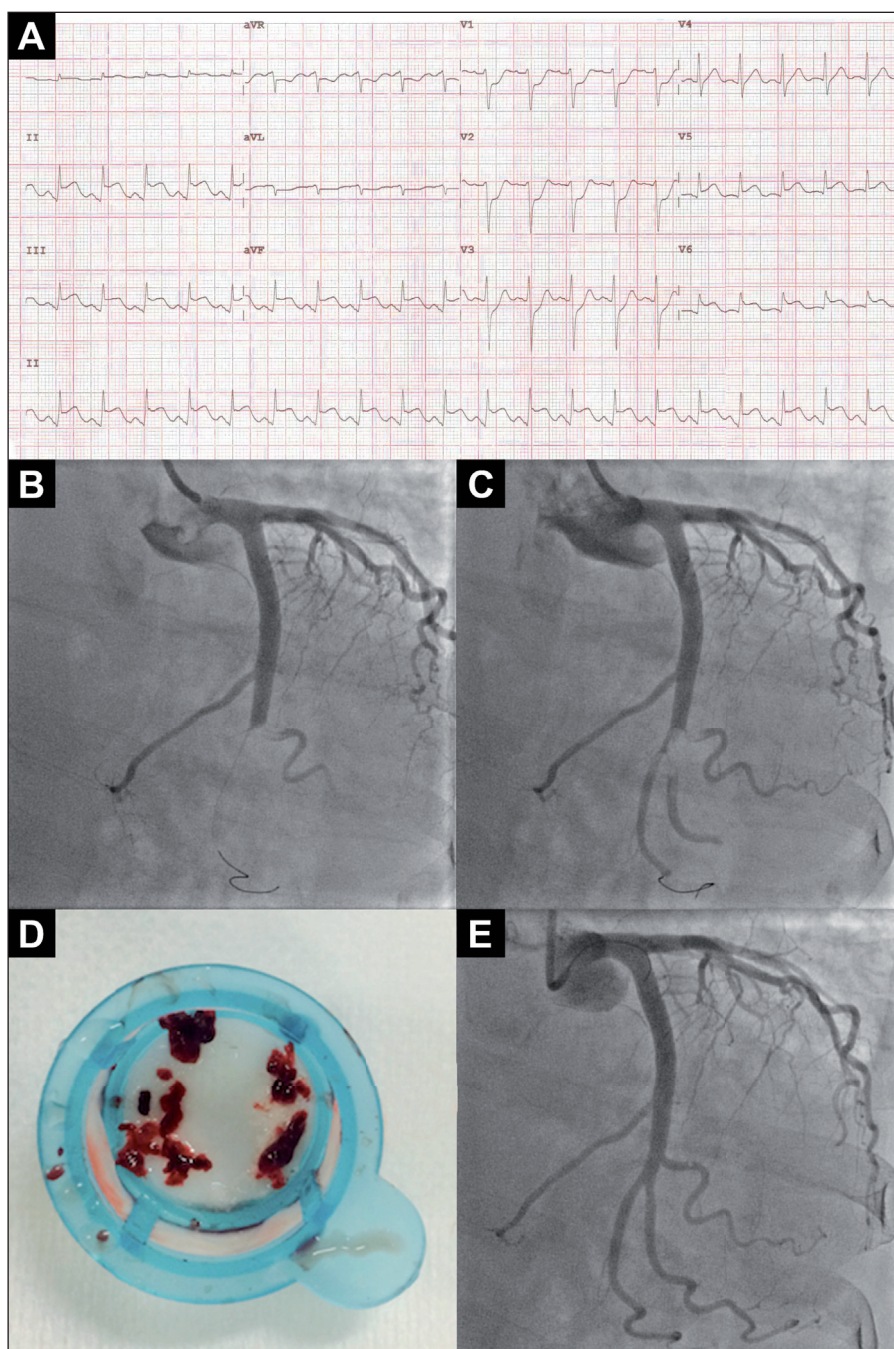


Fig. 1 – (A) ECG demonstrating ST elevation in inferior–lateral leads, **(B, C)** angiography showing acute occlusion of the Left Circumflex and obtuse marginal arteries, **(D)** acute thrombus extracted on manual aspiration, **(E)** post manual thrombectomy angiography showing non-obstructive left coronary system.

Transthoracic echocardiography demonstrated akinesia of her anterolateral wall with overall moderate left ventricular dysfunction and no evidence of left ventricular thrombus. In view of a past history of breast cancer, computed tomography imaging and biomarkers for recurrent malignancy were unrevealing. The cause for the extensive intracoronary thrombus was attributed to AF and in the setting of a labile CrCl, under-dosing of her Xa inhibitor was the most likely culprit and thus was switched to warfarin with enoxaparin bridging. The patient remains well

at 6-month follow up with a stable INR and no further bleeding or thromboembolic episodes.

Discussion

Based on earlier pharmacokinetic studies the phase III trial for rivaroxaban (ROCKET AF)¹ included a reduced dose for patients with a CrCl 30–49 mL/min and the phase III studies for apixaban (AVERROES vs. aspirin and ARISTOT-

LE² vs. warfarin) included a composite of serum creatinine, age and weight to qualify for the reduced dose. In the phase III study of dabigatran (RE-LY) however, both doses of dabigatran (110 mg and 150 mg) were trialled in a blinded fashion, thus exposing patients with a normal GFR to a 'reduced' dose and those with renal impairment to the 'standard' dose. Evaluated in pre-specified groups, event rates in those with preserved renal function (CrCl >80 mL/min) who received the 110 mg dose (0.94%/year) were higher than those who received the 150 mg dose (0.75%/year) intimating they were likely to have been under-dosed.

This observation has important implications for those patients who sit around the recommended dosage regimen cut-offs as they are well known to be at risk of bleeding should their CrCl fall <30 mL/min, but they also appear at risk of under-dosing should their CrCl improve. A number of guidelines recommend at least annual review of renal function although in the setting of labile readings, this should be more frequent. Indeed with persistently low or labile CrCl readings, most Society Guidelines recommend moving back to warfarin given the ability to measure therapeutic concentrations and attenuate bleeding risk. If a DOAC remains the preferred option in the setting of renal impairment, apixaban may be advisable as it is least renally cleared and its composite use of age and weight may provide a complete stratification of bleeding risk.

As this case documents, DOAC dosing at each end of the spectrum should be approached with caution. Our patient's renal function had slowly improved over 6 months, and coupled with patient concerns over bleeding, was switched to a well-intentioned, but ultimately subtherapeutic dose of rivaroxaban leaving her at risk for systemic embolisation.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding body

The authors have no financial disclosures.

Ethical statement

The authors state that the publication was made in accordance with ethical standards.

References

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.

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
<http://www.novartis.cz/cs>



Pfizer s.r.o., Stroupežnického 3191/17, 150 00 Praha 5
<https://www.pfizer.cz/>

Single coronary artery with double coronary courses: Tips and tricks

Murat Gul^a, Ozcan Ozeke^b, Anil Ozen^c, Fatih Mehmet Ucar^d, Serkan Cay^b, Dursun Aras^b

^a Department of Cardiology, Aksaray University, Aksaray, Turkey

^b Department of Cardiology, Health Sciences University, Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

^c Department of Cardiovascular Surgery, Health Sciences University, Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

^d Department of Cardiology, Trakya University, Edirne, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 5. 2. 2018

Received in revised form: 23. 7. 2018

Accepted: 24. 7. 2018

Available online: 8. 7. 2019

Klíčová slova:

Anomálie koronárních tepen

Jediná koronární tepna

Koronarografie

Keywords:

Coronary angiography

Coronary anomaly

Single coronary artery

SOUHRN

Vrozené anomálie koronárních tepen nejsou časté a v převážné většině jsou diagnostikovány náhodně při koronarografickém vyšetření nebo při pitvě. Mezi nejvzácnější takové anomálie patří jediná koronární tepna. Pro určení její klinické významnosti je velmi důležité zjistit její průběh (interarteriální, intraseptální, prepulmonální nebo retroaortální). Pro pacienta je při objevení takové nečekané anomálie koronárních tepen nesmírně důležité stanovit správnou diagnózu; přitom je vždy na lékaři provádějícím angiografické vyšetření, aby přesně určil místo odstupu tepny a její průběh. Aby kardiologové dokázali anomálie koronárních tepen snadno identifikovat, musejí se seznámit se základními fakty.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Congenital coronary artery anomalies are uncommon and the vast majority is diagnosed incidentally during coronary angiogram or necropsy. A single coronary artery is one of the most rarely seen coronary artery anomalies. Determination of its course (inter-arterial, intra-septal, pre-pulmonic or retro-aortic) is very important regarding its clinical significance. Avoiding the misdiagnosis of an unsuspected anomalous coronary artery is critical to the patient and it is always the angiographer's responsibility to accurately define the origin and course of the vessel. Cardiologists should be aware of simple clues in order to easily identify coronary anomalies.

Congenital coronary artery anomalies are uncommon and the vast majority is diagnosed incidentally during coronary angiogram or necropsy.^{1,2} Single coronary artery (SCA) anomaly is rare, with incidence estimated at approximately 0.03–0.07%, and approximately 20 possible variations of SCA have been described.³ Determination of its course (inter-arterial, intra-septal, pre-pulmonic or retro-aortic) is very important regarding its clinical significance.^{1,3,4} While the pre-pulmonic, intra-septal, and retro-aortic courses are considered to be benign, the inter-arterial course is often associated with an increased risk of sudden cardiac death.^{1,5} The SCA with double courses is a rare congenital anomaly of the coronary circulation.^{6,7}

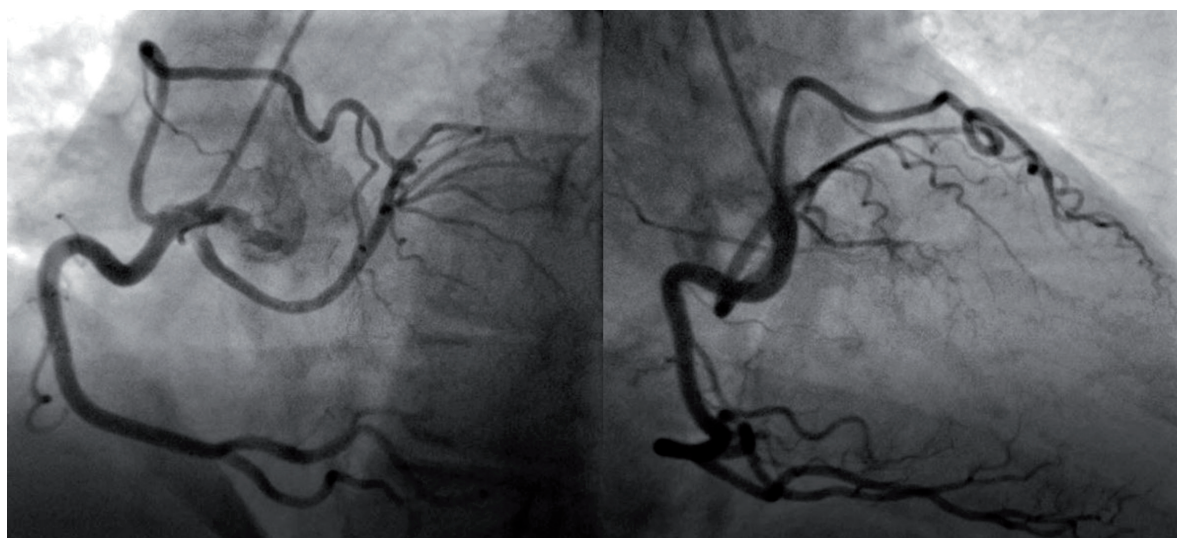
A 65-year-old female patient referred to our hospital with the complaints of atypical chest pain but mild apical

ischemia on nuclear stress testing. She had no significant medical history and physical examination was unremarkable. Electrocardiographic and echocardiographic findings were unrevealing. No origin of the coronary ostium arising from the left sinus Valsalva (LSV) could be imaged by the conventional coronary angiography (Video 1, <http://e-corevasa.cz/suppl/2019-4-439-1.avi>). A SCA originating from the right sinus of Valsalva (RSV) with a pre-pulmonic left anterior descending artery (LAD) and a retro-aortic left circumflex artery (LCX) was detected (Fig. 1, Video 2 <http://e-corevasa.cz/suppl/2019-4-439-2.avi> and Video 3 <http://e-corevasa.cz/suppl/2019-4-439-3.avi>).

Categorization of solitary SCA based on anatomy can be either classified as anomaly of the abnormal "origin" or as anomaly of abnormal "course" by the scheme propo-

Address: Ozcan Ozeke, MD, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Klinigi, 06100 Ankara, Turkey, e-mail: ozcanozeke@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.07.007



The subtypes depending on the aberrant pathways to reach its proper vascular of territory of the anomalous LAD.				
Type	Definition	Course	Curvature of long LAD	Clues
A	Anterior to the right ventricular outflow tract	Prepulmonic (known as also precardiac)	Antero-cranial convex	If the first branch arising from the long LAD is the conal or infundibular branches
B	Between the aorta and pulmonary trunk	Interarterial (known as also preaortic)	Postero-cranial convex	
C	Cristal, coursing through the crista supraventricularis portion of the intramuscular course through the upper portion of the intraventricular septum	Intraseptal (known as also subpulmonic or septal)	Antero-caudal concave	If the first branch arising from the long LAD is the septal branch
D	D-orsal or posterior to the aorta	Retroaortic (known as also retrocardiac)	Postero-caudal concave	Aortic root sign or Page's sign

Fig. 1 – Left anterior oblique (LAO) and right anterior oblique (RAO) angiogram shows single coronary artery with prepulmonic left anterior descending (LAD) artery and retroaortic circumflex artery. Ao – aorta.

sed by Lipton et al.⁸ According to Lipton's classification, SCA can be described using a three-character coded nomenclature in which the first alphabet represents ostial location, second number represents anatomical distribution, and third character represents the course of the transverse trunk.⁸ Depending on the location of the coronary ostium, the congenital anomaly is classified as "R" type (originating from the RSV) and "L" type (originating from the LSV). Based on the anatomy of the coronary arteries, it is classified as type I to III;

- **In type I**, there is a solitary dominant artery. The vessel follows the course of normal left or right coronary artery with a continuation into the missing artery's territory (R-I type as solitary dominant right coronary artery [RCA], and L-I type as solitary dominant left coronary artery).
- **In type II**, one coronary artery arising from the proximal portion of other normally located opposite coronary artery.
- **In type III**, the both LAD and LCX arise separately from the proximal part of a normal RCA. There is an absence of the left main coronary artery (LMCA).⁸

In current case, the LAD and LCX had separate origins from the proximal part of the normally located RCA ([Video 2 http://e-core.tvasa.cz/suppl/2019-4-439-2.avi](http://e-core.tvasa.cz/suppl/2019-4-439-2.avi)). In general, this anomaly has no clinical significance unless atherosclerotic coronary artery disease superimposes. However, both LAD and LCX's courses are important. When the LAD and/or LCX originate from the proximal RCA or right sinus of Valsalva (RSV) (type II or type III), these anomalous vessels take 1 of 4 aberrant pathways to reach its proper vascular territory. These 4 pathways are as follows;

- **type A** (Anterior to the right ventricular outflow tract – "pre-pulmonic, conal or anterior free wall course with antero-cranial convex curvature"),
- **type B** (Between the aorta and pulmonary trunk – "inter-arterial course with postero-cranial convex curvature" "inter-arterial course"),
- **type C** (Cristal or Septal, coursing through the crista supraventricularis portion of the intramuscular course through the septum, along the floor of the right ventricular outflow tract, – "intra-septal course with antero-caudal concave curvature" "septal course"), and

- type D (Dorsal or Posterior to the aorta- “retroaortic course” with posterocaudal concave curvature and the “aortic root” or Page’s sign).

Of the 4 pathways of the anomalous course of coronary arteries, only inter-arterial variant is considered dangerous, and is associated with exertional angina, syncope, and sudden cardiac death. In current coronary anomaly was classified as type III SCA with a pre-pulmonic LAD and a retro-aortic LCX according to Lipton’s scheme of classification.

Since even experienced angiographers have difficulty finding and delineating the true course of some anomalous vessels, a thorough method is required before making a definitive diagnosis. The course of the anomalous coronary can invasively be identified by angiography after insertion of a catheter into the pulmonary artery and another into the aorta,⁹ or by the “dot and eye method”⁴ in coronary angiography or noninvasively by computed tomography angiography.¹⁰ In 1985, Ishikawa et al.³ followed by Serota et al.⁴ in 1990 proposed a series of coronary angiographic criteria intended to define the relationship, along the initial course, between the anomalous vessel and the aorta and the pulmonary artery. These authors attempted to identify the different courses on the basis of the orientation of the “loop” formed by the anomalous coronary artery with the rest of the coronary tree³ or by applying the concept of the “dot” (visualization of the contrast column of the coronary artery anomaly which, because of the turn it makes, adopts the morphology of a dot).⁴ In a 30° right anterior oblique (RAO) view, before turning to the apex at the midseptum, the LAD will pass left and upward (forming the upper half of the “eye” – anterocranial convex loop-curvature) in an anterior free wall (pre-pulmonic or conal course) while it will pass left and downward (forming the lower half of the “eye” – antero-caudal concave loop-curvature) in an intra-septal course. In case of an inter-arterial course the vessel will describe a cranial posterior loop before turning anteriorly towards the anterior interventricular sulcus in a RAO or LAO views (posterocranial convex curvature). The intra-septal course is also favored by the presence of phasic systolic compression of this segment similar to a myocardial bridge and proximal branching into septals. It is important to define the branching of an aberrant long LAD correctly as a septal artery (in always intra-septal course) or a conus artery (pre-pulmonicconal course) despite both may have anterocranial curvature-loop. In current case, the conus artery was an important clue for the pre-pulmonic LAD course (Video 2 <http://e-corevasa.cz/suppl/2019-4-439-2.avi>). Recognition of this variant and differentiation among the possible courses of the ectopic branch is essential for patient management. For all artery

pathways that travel behind the aorta, the RAO projection during aortography or coronary angiography will visualize the artery on end and appear as a radio-opaque “dot” posterior to the aorta. Although the most important point for anomalous courses of coronary arteries is identifying the benign posterior or malignant anterior “dots” in the RAO view; this method was not useful in current case due to double separate courses of the SCA (Video 3). There was not another associated cardiac anomaly or coronary obstructive lesions. Cardiologists should be aware of simple clues in order to easily identify coronary anomalies.

Conflict of interest

There are no any potential conflicts of interest, including related consultancies, shareholdings, and funding grants.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi: <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2018.07.007>.

References

1. Villa AD, Sammut E, Nair A, et al. Coronary artery anomalies overview: The normal and the abnormal. *World J Radiol* 2016;8:537–555.
2. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;21:28–40.
3. Ishikawa T, Brandt PW. Anomalous origin of the left main coronary artery from the right anterior aortic sinus: angiographic definition of anomalous course. *Am J Cardiol* 1985;55:770–776.
4. Serota H, Barth CW 3rd, Seuc CA, et al. Rapid identification of the course of anomalous coronary arteries in adults: the “dot and eye” method. *Am J Cardiol* 1990;65:891–898.
5. Kim SY, Seo JB, Do KH, et al. Coronary artery anomalies: classification and ECG-gated multi-detector row CT findings with angiographic correlation. *Radiographics* 2006;26:317–333; discussion 333–334.
6. Pasaoglu L, Toprak U, Nalbant E, Yagiz G. A rare coronary artery anomaly: origin of all three coronary arteries from the right sinus of valsalva. *J Clin Imaging Sci* 2015;5:25.
7. Shah S, Rajiah P. Single coronary artery with a pre-pulmonic dual left anterior descending artery and a retro-aortic left circumflex artery. *Cardiol Young* 2016;26:1241–1245.
8. Lipton MJ, Barry WH, Obrez I, et al. Isolated single coronary artery: diagnosis, angiographic classification, and clinical significance. *Radiology* 1979;130:39–47.
9. Turhan H, Atak R, Erbay AR, et al. Double left anterior descending coronary artery arising from the left and right coronary arteries: a rare congenital coronary artery anomaly. *Heart Vessels* 2004;19:196–198.
10. Memisoglu E, Hobikoglu G, Tepe MS, et al. Congenital coronary anomalies in adults: comparison of anatomic course visualization by catheter angiography and electron beam CT. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:34–42.



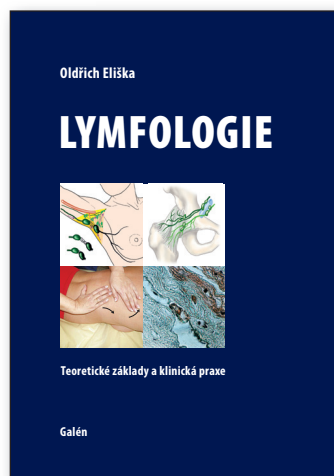
ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Zprávy o knize



Oldřich Eliška: Lymfologie

Praha: Galén, 2018, 715 s.

Vydání první, formát 205 × 283 mm, vázaný výtisk, barevný.

ISBN 978-80-7493-2387-6.

Cena: 2 250 Kč.

Snad se nemýlím, ale lymfologie dosud svoji českou učebnici neměla. V roce 2014 sice nakladatelství Grada Publishing vydalo monografii, jejímiž editory byli Michael Földi a Ethel Földi (Urban a Fischer, skupina Elsevier, 7. vydání, 720 stran, ISBN 978-80-47-4300-4), šlo však o překlad zahraniční monografie.

Hlavním a jediným autorem této knihy je profesor MUDr. Oldřich Eliška, DrSc., profesor Anatomického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a chirurg, člen výboru České lymfologické společnosti ČLS JEP.

Profesora Eliška čtenáři znají jako autora anatomických statí v *Kardiologii* prof. MUDr. Michaela Aschermana, DrSc., a ve *Vazologii* autorů doc. MUDr. Debory Karetové, CSc., a MUDr. Miroslava Chocholy, CSc. Autor knihy je jediný, za to je uvedeno 13 recenzentů (?).

Jednotlivé kapitoly jsou řazeny v tomto pořadí: Historie objevu lymfatického systému (22 s.), Morfologicko-fyziologické podklady lymfatického systému (88 s.), Anatomie lymfatického systému (52 s.), Proximální končetina (12 s.), Hrudník (50 s.), Lymfatické cévy a uzliny břišní dutiny a pánve (88 s.), Distální končetina, trup, záda (22 s.), Nádory a malformace lymfatického systému (38 s.), Lymfedém (54 s.), Chylózní reflex (12 s.), Filariózní lymfedém (6 s.), Lymfedém a lymfologická péče (6 s.), Terapie lymfedému (40 s.), Lymfoscintigrafie (18 s.), Erysipel jako komplikace lymfedému (4 s.), Lipedém (16 s.) a Technika manuální lymfodrenáže (22 s.). Anatomicko-fyziologická část má rozsah 335 stran, klinická část 304 stran. Odbornou část uzavírají český a anglický souhrn, rozsáhlý se-

znam literatury (64 s.) a seznam použitých zkratk. Věcný rejstřík o rozsahu deseti stran textovou část knihy ukončuje. Odborný text je doprovázen několika sty velmi kvalitních, většinou barevných obrázků, fotografií a grafů. Po informační stránce je kniha na vysoké odborné úrovni.

Autorova profese anatoma se na obsahu i stylu textu zřetelně projevila.

Text je psán velmi dobrou češtinou, lehce se čte a bude se i dobře pamatovat, (pře)bohatá obrazová dokumentace usnadňuje pochopení anatomických souvislostí a vztahů.

Protože jde o první moderní monografii tohoto oboru napsanou v češtině, zaslouží si její autor, prof. MUDr. Oldřich Eliška, DrSc., uznání. Také po formální stránce je možné knihu pochválit: text je bezchybný, obrazové ilustrace jsou reprodukovány s maximální přesností a věrohodností. Nakladatelství Galén, které tuto náročnou monografii vydalo, ji vypravilo s příkladnou pečlivostí.

Komu knihu doporučit?

Samozřejmě především lymfologům, angiologům, angiochirurgům, plastickým chirurgům a rehabilitačním pracovníkům. Určitě do ní mohou nahlédnout ti, kteří se budou chtít/muset poučit ve složitějších situacích onemocnění lymfatického systému.

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



Jarmila Drábková, Soňa Hájková: Následná intenzivní péče

Praha: Mladá fronta, edice Postgraduální medicíny, 2018. 507 s.
Vydání první, formát 160 × 240 mm, vázaný výtisk, barevný.
ISBN 978-80-204-4470-7.
Cena: 604 Kč.

Autorkami referované knihy jsou doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc., dlouholetá vedoucí Oddělení chronické resuscitační a intenzivní péče (OCHRIP, Oddělení následné intenzivní péče/dlouhodobé intenzivní ošetrovatelské péče [NIP/DIOP]) ve Fakultní nemocnici v Praze-Motole, a Mgr. Soňa Hájková, MSc., vrchní sestra NIP/DIOP ve Fakultní nemocnici v Praze-Motole.

Odborný obsah knihy tvoří 27 samostatných kapitol. Po Předmluvě (5 s.) a Úvodu (4 s.) byly zařazeny v tomto pořadí: 1. Intenzivní medicína a intenzivní péče – jejich budoucnost (8 s.), 2. Pojem následné intenzivní péče a dlouhodobé intenzivní ošetrovatelské péče (11 s.), 3. Kontinuita další a pokračující léčby a péče (8 s.), 4. Tým pracovišť následné intenzivní péče a dlouhodobé ošetrovatelské péče (20 s.), 5. Perzistentní – chronická kritická choroba – nový fenomén (7 s.), 6. Klinický obraz a jeho trajektorie v akutní i v následné fázi intenzivní péče (8 s.), 7. Akutní a dlouhodobé období po náhlé příhodě kritické intenzity (20 s.), 8. Hendikepující a limitující stavy (7 s.), 9. Přidružené choroby, komorbidita, polymorbidita (12 s.), 10. Strategie, epikrizy, rozhodování (10 s.), 11. Dekondice... možnosti a meze rekonvalescence (15 s.), 12. Pobyt a bezpečnost pacienta v následné intenzivní péči/dlouhodobé intenzivní ošetrovatelské péči (12 s.), 13. Biologické rytmy a vliv nemocničního prostředí (22 s.), 14. Monitorace a sledované veličiny a parametry (14 s.), 15. Umělá plicní ventilace – volba, sledování, monitorace (50 s.), 16. Umělá výživa (41 s.), 17. Skórovací systémy a indexy (24 s.), 18. Rozhodování v následné intenzivní medicíně (21 s.), 19. Rehabilitace a její složky, indikace, možnosti a postupy (34 s.), 20. Komunikace a spolupráce s pacientem a rodinou v následné péči (22 s.), 21. Domácí intenzivní péče

(26 s.), 22. Významné momenty v konečné fázi života (11 s.), 23. Komplikace v následné intenzivní péči (55 s.), 24. Další spolupracovníci v péči o pacienty v následné intenzivní péči a dlouhodobé intenzivní ošetrovatelské péči (8 s.), 25. Postintenzivní péče (24 s.), 26. Současné údaje, klinické zkušenosti, komentované kasuistiky a možná poučení (9 s.) a 27. Klinické zkušenosti, komentované kasuistiky a možná poučení (16 s.).

Samostatné kapitoly Nejčastěji používané anglicizmy (4 s.), Zkratky (6 s.), Zdravotnická dokumentace (14 s.), český a anglický souhrn (2 s.), medailony autorek (2 s.), seznam zkratk (10 s.) a rejstřík (9 s.) knihu uzavírají.

Pěkná čeština, pregnantní vyjadřování, jednotna výrazů a logičnost poslovností jsou hlavní důvody, proč se text dobře a lehce čte. Obrazové ilustrace jsou minimální.

Komu knihu doporučit?

Není pochyb o tom, že kniha je určena především (ne však výhradně) všem intenzivistům. Předpokládá nejen teoretické znalosti, ale především praktické zkušenosti v oboru intenzivní péče a intenzivní ošetrovatelské péče. Není souborem návodů k diagnostice a léčbě kritických stavů a technice jednotlivých výkonů, ale nárysem koncepce oboru – následné intenzivní péče.

Kniha by měla zajímat i nelékařské pracovníky – zdravotní sestry, fyzioterapeuty, klinické psychology a pracovníky pracovišť paliativní medicíny.

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



ČKD
2019

ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ DNY 2019

Těšíme se na vás v Praze, ve dnech **25. a 26. listopadu** na každoroční akci s nabitým programem včetně tradičních bloků „Otázky ke kardiologické atestaci“ a seznámení s novými doporučenými postupy ESC/ČKS.

Registrace a podrobné informace na www.cksonline.cz

17.

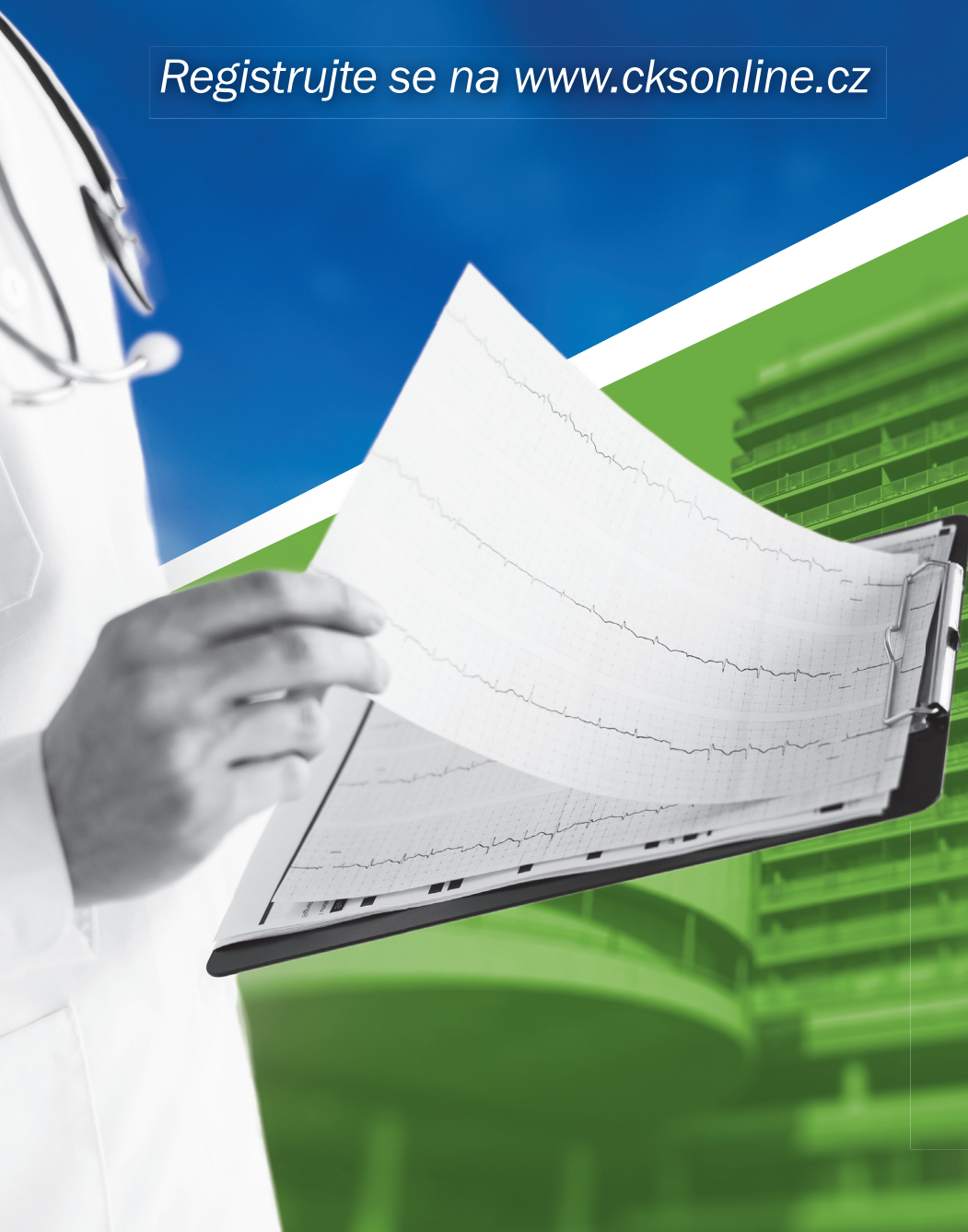


ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

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

KONFERENCE ČESKÉ ASOCIACE AKUTNÍ KARDIOLOGIE

Registrujte se na www.cksonline.cz



*Těšíme se
na Vás!*