



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 61 • Číslo | Number 6 • Prosinec | December 2019

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

Cor et Vasa

**Association of ET-1 with oxidative stress
and inflammatory response**

**Acute myocardial infarction among
young adults under 40 years of age**

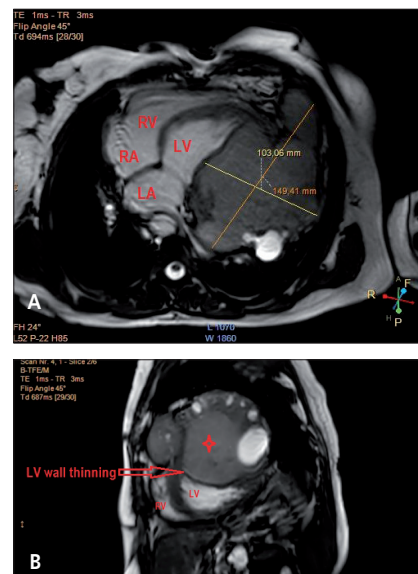
**Nová antidiabetika a kardiovaskulární
bezpečnost ve světle klinických studií**

**Antikoagulační léčba u pacientů
s chronickým onemocněním ledvin**

Antiagregační léčba v praxi

Fibrilace síní v praxi – zaměřeno na amiodaron

**Shrnutí nových poznatků v léčbě
srdečního selhání**



The measurement (A) of the cyst in cardiac MRI and the thinning of the LV antero-lateral wall (B).

(Rim F, Fennich H, Mahfoudi L, et al. Giant cardiac hydatid cyst mimicking coronary artery disease: imaging assessment. Kazuistika, str. 625–628.)

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

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

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

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

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

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

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

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

WITH SUPPLEMENT

Kardio

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

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

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

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

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

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

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

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

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

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

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

Publisher

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

President

Prof. MUDr. 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
Vladimír Džavík, Toronto, Canada
Jan Filipovský, Plzeň, Czech Republic
Petr Kala, Brno, Czech Republic

Hana Rosolová, Plzeň, Czech Republic
Miloš Táborský, Olomouc, Czech Republic
Michal Tendera, Katowice, Poland
Josef Veselka, Prague, Czech Republic

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

Obsah | Contents

Svazek | Volume 61

Číslo | Number 6

Původní sdělení | Original research articles

Association of endothelin-1 with oxidative stress and inflammatory response in pre-hypertensives

N. Gopal, N. Maithilikaragaselvi, A. Rajendiran, A. R. Srinivasan, P. Gowda, V. Subramanyam 562

Non-infarct related chronically occluded coronary arteries and its association with diabetes and prediabetes

M. Karanfil, A. Akdi, M. B. Ozbay, M. Kara, O. Ozeke, S. Cay, A. B. Akcay, S. Topaloglu, D. Aras 567

Myocardial bridge characteristics and coronary atherosclerotic markers

H. Nafakhi, Y. Salah Alam, A. A. Al-Mosawi, H. A. Al-Nafakh 573

Acute myocardial infarction among young adults under 40 years of age.

Risk factors, clinical and angiographic characteristics

H. Fennich, S. El Haddaji, L. Oukerraj, J. Zarzur, M. Cherti 578

Použití 0/1-h algoritmu s vysoce senzitivní metodou stanovení srdečního troponinu v ambulanci kardiologického oddělení

J. Málek, P. Živný, P. Vojtíšek, J. Matějka 584

Přehledové články | Review articles

Nová antidiabetika a kardiovaskulární bezpečnost ve světle klinických studií

M. Ječmenová, J. Václavík, M. Táborový 588

Antikoagulační léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

T. Švarcová, J. Veselý 599

Nakolik splňujeme v praxi standardy antiagregační léčby v sekundární prevenci infarktu myokardu?

P. König, O. Mayer jr. 606

Fibrilace síní v kardiologické praxi – zaměřeno na amiodaron

J. Petrová, K. Dvořák, R. Kryza 611

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Shrnutí nových poznatků v léčbě srdečního selhání: farmakologická, nefarmakologická léčba a péče o nemocné. Zpráva ze setkání expertů Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – 2019

J. Špinar, L. Špinarová, F. Málek, O. Ludka, J. Vítovec 617

Kazuistiky | Case reports

Idarucizumab administration in a patient with incarcerated bowel hernia

E. Doğanöz, I. Sahin, E. Karacaglar, S. Has Hasirci, M. Zeki Buldanlı. 623

Giant cardiac hydatid cyst mimicking coronary artery disease: imaging assessment.

A report of two cases

F. Rim, H. Fennich, L. Mahfoudi, F. Lachhab, A. El Amri, N. Doghmi, M. Cherti, S. Moughil. 625

Third degree atrioventricular block as a rare complication of Graves' thyrotoxicosis

M. Širanec, S. Magage, M. Válek, J. Marek, J. Šimek, J. Bělohávek, M. Pšenička, A. Linhart 629

Rychle progredující demence v mladém věku jako první příznak paradoxní embolizace

J. Talanov, T. Roubíček, J. Kupec, R. Polášek 635

Kardio Příloha | Supplement

Ze života společnosti

80. narozeniny primáře MUDr. Jiřího Spáčila, CSc.

K. Roztočil 641

Osobnosti

Prof. MUDr. Ivo Dvořák, DrSc. – nekrolog

M. Blaha. 642

Z kongresů, konferencí, symposií

Správa z kongresu – 33rd EACTS Annual Meeting 2019 v Lisabone

J. Gofus 643

Zpráva o knize

Jaromír Šimša a kol.: Lexikon operačních výkonů

J. Petrášek. 644

Abstrakta odborných akcí

XVII. konference České asociace akutní kardiologie. 645

Na obálce tohoto čísla:

The measurement (A) of the cyst in cardiac MRI and the thinning of the LV antero-lateral wall (B).

(Rim F, Fennich H, Mahfoudi L, et al. Giant cardiac hydatid cyst mimicking coronary artery disease: imaging assessment. *Kazuistika*, str. 625–628.)

Association of endothelin-1 with oxidative stress and inflammatory response in pre-hypertensives

Niranjan Gopal^a, Nachimuthu Maithilikarpagaselvi^b, Anitha Rajendiran^b,
Abu Raghavan Srinivasan^b, Pruthu Gowda^c, Veni Subramanyam^d

^a Department of Biochemistry, All India Institute of Medical Sciences (AIIMS), Nagpur, Maharashtra, India

^b Department of Biochemistry, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, Pondicherry, India

^c Department of Community Medicine, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, Pondicherry, India

^d Central Interdisciplinary Research facility, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, Pondicherry, India

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 12. 2018

Accepted: 27. 3. 2019

Available online: 25. 11. 2019

Klíčová slova:

Endothelin-1

Kyselina sialová vázaná na lipidy

LDL-C

Malondialdehyd

Prehypertenze

SOUHRN

Úvod: Hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. U osob s prehypertenzí existuje vyšší pravděpodobnost progresu k hypertenzi. Mechanismus progresu prehypertenze do hypertenze zůstává nejasný. Naše studie byla proto navržena s cílem prozkoumat vztah mezi endothelinem-1 na jedné straně a oxidačním stresem a zánětlivou reakcí na straně druhé u jedinců s prehypertenzí.

Metody: Do studie bylo zařazeno 30 osob s prehypertenzí a 30 normotenzních jedinců. Ve vzorcích krve odebraných nalačno se stanovoval lipidový profil a hodnoty kyseliny sialové vázané na lipidy (lipid-bound sialic acid, LBSA), malondialdehydu (MDA) a endothelinu-1 (ET-1).

Výsledky: Hodnoty celkového cholesterolu, triglyceridů (TG), cholesterolu lipoproteinů o velice nízké hustotě (very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) i cholesterolu lipoproteinů o nízké hustotě (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) byly u osob s prehypertenzí statisticky významně zvýšené. U jedinců s prehypertenzí byly ve srovnání s normotonií nalezeny i zvýšené hodnoty LBSA ($39,58 \pm 4,35$), ET-1 ($13,43 \pm 5,1$) a MDA ($1,78 \pm 3,5$). U osob s prehypertenzí hodnoty ET-1 statisticky významně korelovaly s hodnotami LBSA a MDA. Analýza křivky ROC pro hodnoty ET-1, LBSA a MDA prokázala mezní hodnoty 7,0, resp. 31,5 a 1,23 pro stanovení diagnózy prehypertenze.

Závěr: Zvýšené hodnoty ET-1, LBSA a oxidačního stresu jsou spojeny se změnou krevního tlaku u osob s prehypertenzí, která může následně progredovat do esenciální hypertenze.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Hypertension represents the major risk factor for cardiovascular diseases. Pre-hypertensives are more likely to progress to hypertension. The mechanism for the progression of pre-hypertension to hypertension remains unclear. Hence the present study was designed to investigate the association of endothelin-1 with oxidative stress and inflammatory response in pre-hypertensives.

Methods: The study was conducted in thirty subjects with pre-hypertension and thirty normotensive subjects. Lipid profile, lipid bound sialic acid (LBSA), malondialdehyde (MDA) and endothelin-1 (ET-1) levels were estimated in the fasting blood samples.

Results: Total cholesterol, triacylglycerol (TAG), very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-c) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) were significantly increased in pre-hypertensives. LBSA (39.58 ± 4.35), ET-1 (13.43 ± 5.1) and MDA (1.78 ± 3.5) were also significantly elevated in pre-hypertensives when compared to normotensive subjects. ET-1 was significantly correlated with LBSA and MDA in pre-hypertensives. Receiver operating curve analysis of ET-1, LBSA and MDA showed cut off values of 7.0, 31.5 and 1.23 respectively for the diagnosis of pre-hypertension.

Conclusion: Elevated ET-1, LBSA and oxidative stress are associated with altered blood pressure in pre-hypertensives and may progress to essential hypertension.

Keywords:

Endothelin-1

LDL-c

Lipid bound sialic acid

Malondialdehyde

Pre-hypertension

Address: Assoc. Prof. Niranjan Gopal, MD, Department of Biochemistry, AIIMS, Nagpur, Maharashtra, India, e-mail: niranjang@aiimsnagpur.edu.in

DOI: 10.33678/cor.2019.048

Introduction

Systolic blood pressure greater than 120 mmHg and less than 139 and diastolic blood pressure (DBP) greater than 80 mmHg and less than 89 are defined as pre-hypertension.¹ Pre-hypertension is most prevalent in developed as well as in developing countries. Pre-hypertensives increases the risk of developing essential hypertension twice when compared to normotensive individuals. Nearly one billion individuals are affected with essential hypertension and expected to reach 1.56 billion by 2025.² Hypertension is associated with cardiovascular disease and accounts for 24% coronary heart diseases in India.³ Dyslipidemia, oxidative stress and inflammatory response play an important role in the pathogenesis of hypertension and predictive factors for cardiovascular diseases.⁴ The enhanced production of free radicals is associated with a decline in the antioxidant status and this imbalance leads to oxidative stress. Increased oxidative stress further augments the activation of inflammatory proteins and exacerbates the inflammatory status. Many clinical and experimental studies have shown that hypertension is associated with oxidative stress.⁵⁻⁷ Chrysohoou et al. have documented the association of pre-hypertension with oxidative stress and dyslipidemia independently of other co-existing factors.⁸

Endothelial dysfunction is a characteristic of hypertension associated with atherosclerosis and is considered as an early feature in atherogenesis.⁹ Systemic inflammation induces oxidative stress and endothelial dysfunction that play a significant role in the clinical manifestation of cardiovascular disease. Factors contributing to hypertension along with oxidative stress and inflammation may be the production of endothelin-1. Endothelin-1 is a peptide produced by vascular endothelium and has very potent systemic vasoconstricting properties and attributes to elevated blood pressure.¹⁰ Further epidemiological, experimental and clinical studies indicated the presence of endothelial dysfunction in hypertensive subjects.¹¹ Saito et al. have documented the relationship between ET-1 levels and essential hypertension suggesting the causative role for ET-1 in the pathogenesis of the disease.^{12,13} But the association between endothelial dysfunction, oxidation stress and systemic inflammation in the development of pre-hypertension remains clear. Hence the present study was designed to investigate the association of endothelin-1 with oxidative stress and inflammatory response in pre-hypertensives.

Materials and methods

This study was conducted in the Department of Biochemistry in collaboration with Department of General Medicine, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, SBV, Pillaiyarkuppam, Puducherry. The study was conducted after obtaining the permission from institutional research council and institute human ethics committee (IHEC). Blood pressure was measured using a mercury sphygmomanometer and average of the three values was recorded as the actual blood pressure of the volunteer's.

The study comprises of two groups, normotensive (healthy control) and pre-hypertensive groups with thir-

ty subjects in each. Thirty subjects having systolic blood pressure greater than 120 mmHg and less than 139 and diastolic blood pressure (DBP) greater than 80 mmHg and less than 89 were included in pre-hypertensive group. Systolic blood pressure <120 mm Hg and diastolic blood pressure < 80 mm Hg were included in normotensive group. Subjects with history of hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, known organ dysfunction, present smokers and chronic alcoholics and individuals suffering from any other endocrine disorders were excluded from the study.

Sample collection

Three millilitre of venous blood samples were collected in EDTA vial after an overnight fasting of 12 hours. The blood samples were centrifuged at 3000 g for 10 min and the plasma was separated. Lipid profile such as total cholesterol (TC), triacylglycerol (TAG) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were estimated immediately using kits adapted to clinical chemistry autoanalyser. Very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol was calculated using the formula (TAG/5). Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated using the Friedewald formula [TC-(HDL+VLDL)].¹⁴ Endothelin-1 was estimated using ELISA method and procured kit from UBI Magiwell, California, USA. Plasma Lipid bound sialic acid (LBSA) and malondialdehyde Aminoff's method¹⁵ and method of Yagi et al.¹⁶ respectively.

Statistical analysis

All data are expressed as mean $\pm$ standard deviation. Independent 't' test was used to find the significant difference among the two groups. Pearson's correlation analysis was done to find the association between the biochemical parameters. Receiver operating curves (ROC) were done to find the sensitivity and specificity of biochemical parameters for predicting pre-hypertension in normotensive individuals. Statistical analysis was proved using Statistical Package of Social Service (SPSS), Version 19.0.

Results

Table 1 shows the baseline characteristics of the subjects. There was no significant difference between the age, BMI and waist to hip ratio. SBP (125 ± 5.4) and DBP (85 ± 6.2)

Table 1 – Basic characteristic of subjects

Parameter	Control (n = 30)	Pre-hypertensive (n = 30)
Age (years)	36.4 $\pm$ 7.0	38.2 $\pm$ 10.0
BMI (kg/m ²)	22.5 $\pm$ 4.4	24.9 $\pm$ 3.5
Waist to hip ratio	0.89 $\pm$ 0.03	0.92 $\pm$ 0.04
SBP (mmHg)	112 $\pm$ 3.0	125 $\pm$ 5.4*
DBP (mmHg)	70 $\pm$ 5.5	85 $\pm$ 6.2*

BMI – body mass index; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure.

Data are expressed as mean $\pm$ SD.

The parametric data were compared by using unpaired student's t test.

* Statistically significant compared to other group, with p value < 0.05.

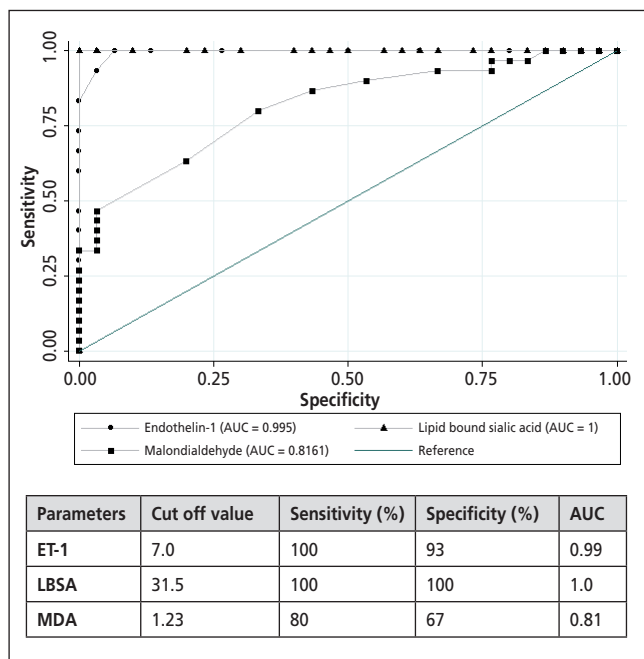


Fig. 1 – ROC of endothelin-1, lipid bound sialic acid and malondialdehyde for the diagnosis of pre-hypertension.

were significantly increased in pre-hypertensives when compared to control.

Comparison of mean $\pm$ SD of the lipid bound sialic acid, malondialdehyde, endothelin-1 and lipid profile of normotensive and pre-hypertensive are shown in Table 1. Lipid bound sialic acid (LBSA) and malondialdehyde (MDA) levels were significantly elevated in pre-hypertensives when compared to normotensive subjects. Similarly endothelin-1 was also significantly elevated in pre-hypertensive when compared to control. Total cholesterol (246.5 ± 6.61), triacylglycerols (129 ± 13.8). Very low-density lipoprotein (25.8 ± 2.74) and low-density lipoprotein (181.8 ± 9.24) were significantly increased in pre-

hypertensives when compared to control. No significant change was found in HDL-c among the two groups.

Receiver operating characteristic curve for ET-1, LBSA and MDA are shown in Figure 1. Area under the curve of the Receiver operative curve (ROC) of ET-1, LBSA and MDA was found to be 0.99, 1.0 and 0.81 respectively. The optimal cut off values of ET-1, LBSA and MDA were 7.0 (100% sensitivity and 93% specificity), 31.5 (100% sensitivity and 100% specificity) and 1.23 (80% sensitivity and 67% specificity) respectively.

Figure 2 shows the association of circulating ET-1 levels with lipid bound sialic acid and malondialdehyde levels. ET-1 was positively correlated with lipid bound sialic acid ($r = 0.79$, $p < 0.001$) and MDA ($r = 0.75$, $p < 0.001$) in Pre-hypertensives.

Discussion

Hypertension is becoming a serious threat to human health and positively associated with cardiovascular disease. The Seventh Report of the Joint National Commit-

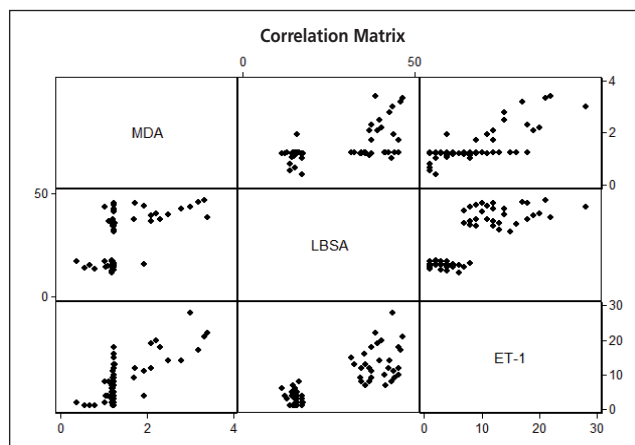


Fig. 2 – Correlation between endothelin-1, LBSA and MDA

Table 2 – Comparison of serum lipids, MDA, LBSA and ET-1 levels between the normotensives and subjects with pre-hypertension

Parameters	Normotensives (n = 30)		Pre-hypertensive subjects (n = 30)	
	Mean $\pm$ SD	95% CI	Mean $\pm$ SD	95% CI
LBSA ($\mu\text{g}/\text{mg}$ of protein)	15.26 ± 1.49	14–15	$39.58 \pm 4.35^*$	38–41
ET-1 (pg/mL)	3.44 ± 1.90	3–4	$13.43 \pm 5.10^*$	11–15
MDA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	1.14 ± 0.26	1–2	$1.78 \pm 3.5^*$	1–2
TC (mg/dL)	163.7 ± 21.28	156–172	$246.5 \pm 6.61^*$	244–249
TAG (mg/dL)	116 ± 14.18	111–122	$129 \pm 13.8^*$	124–134
VLDL (mg/dL)	23.3 ± 2.83	22–24	$25.8 \pm 2.74^*$	24–26
LDL-c (mg/dL)	79.90 ± 25.19	70–89	$181.8 \pm 9.24^*$	178–185
HDL-c (mg/dL)	$43.34 \pm 10.7^*$	39–47	41.4 ± 3.54	40–43

CI – confidence interval; ET-1 – endothelin-1; HDL-c – high density lipoprotein-cholesterol; LBSA – lipid bound sialic acid; LDL-c – low density lipoprotein-cholesterol; MDA – malondialdehyde; SD – standard deviation; SE – standard error of mean; TAG – triacylglycerols; TC – total cholesterol; VLDL – very low density lipoprotein.

The parametric data were compared by using unpaired student's t test.

* Statistically significant compared to other group, with p value < 0.001 .

tee (JNC 7) describes prehypertension as an independent category of blood pressure.¹⁷ Studies have demonstrated that pre-hypertension precedes the development of hypertension in 90% of people and also increase the risk of cardiovascular disease.^{18–20} It has been reported that patients with elevated blood pressure are more susceptible for the advancement of overt hypertension, cardiovascular disease and its associated complications when compared to normotensive subjects. Hence the identification of the risk factors or the markers for the early detection of pre-hypertension before the development of essential hypertension would be of great significance in preventing the cardiovascular risk.

There are many reports showing increased pro-atherogenic lipid profile, resulting in increased cardiovascular events. Abnormalities in lipid metabolism may be another important contributory factor in the pathogenesis of hypertension. Consistent with this, total cholesterol (246.5 ± 6.61), triacylglycerol (129 ± 13.8), very low-density lipoprotein (25.8 ± 2.74) and low-density lipoprotein (181.8 ± 9.24) were significantly increased in pre-hypertensives when compared to control. No significant change was found in HDL-c among the two groups. These findings were in concordance with the results shown by Sathiyapriya et al.²¹ Similarly another study has shown the lipid derangements in pre-hypertensives compared to healthy subjects.²² It has been reported that higher TC, TAG, LDL-c and non HDL-c have been found to be associated with an increased risk of hypertension which supports the findings of our study.

Sialic acid is an acute-phase protein which is a component of oligosaccharide and abundant in vascular endothelial cells. Elevated sialic acid is associated with cardiovascular morbidity and mortality. In the present study, lipid bound sialic acid (LBSA) was significantly elevated in pre-hypertensives. This suggested that LBSA has been increased before the development of hypertension which could be used as early marker for the prediction of hypertension and risk of cardiovascular complications. The ROC cut off value for LBSA was 31.5 with sensitivity 100% and specificity 100% for the diagnosis of pre-hypertension in the present study. Increased levels of LBSA indirectly reflect the inflammatory response observed in this study. Elevated sialic acid also accelerates atherosclerosis and enhances the clot formation in vascular endothelium perhaps due to inflammatory response.²²

In the present study lipid peroxidation product, malondialdehyde is significantly elevated in subjects with pre-hypertension when compared to control. It was concordance with previous study which shows the increased MDA level in pre-hypertensive subject.²³ The optimum cut off value for MDA was found to be 1.23 with 80% sensitivity and 67% specificity in this study. Increased inflammatory response due to elevation of sialic acid leads to oxidative stress that would have resulted in the elevation of lipid peroxidation products, malondialdehyde. Oxidative stress is reflected as one of the risk factors for the onset of hypertension and its associated complications. Mounting evidence indicates that oxidative stress is directly related to endothelial dysfunction. Oxidative stress may cause endothelial dysfunction, vascular damage and associated with pre-hypertension or essential hypertension.

Endothelin-1 (ET-1) is a vasoconstrictor peptide, abundant in vascular endothelium and smooth muscle cells. Many experimental and clinical studies have shown the association between endothelin levels and hypertension.^{4,24} In accordance with this we also found elevated levels of ET-1 in pre-hypertensive subjects when compared to normotensives which show that elevation of ET-1 occurs in the circulation well before the development of overt hypertension. This finding was consistent with the previous literature.²⁵ The optimal cut off values of ET-1 was 7.0 with 100% sensitivity and 93% specificity which is a better marker for the prediction of pre-hypertension when compared to MDA which has 80% sensitivity and 67% specificity when compared to ET-1. In the present study we have shown that ET-1 was positively correlated with lipid bound sialic acid and MDA. Elevated ET-1 reveals the endothelial dysfunction in pre-hypertension in this study and concordance with the previous study.²⁶ Increased circulating levels of sialic acid indirectly reflect the inflammatory response in pre-hypertension which is also associated with oxidative stress. The inflammatory response and oxidative stress observed in this study may promote the oxidation of LDL via endothelial dysfunction, cause the vascular wall damage and ultimately culminate in atherosclerosis in future. This may be partially attributed to variations in blood pressure, plasma cholesterol, TAG and lipoproteins in pre-hypertensives. Indeed pre-hypertensive subjects have increased risk for the development of overt hypertension and cardiovascular diseases in future. Hence ET-1, LBSA and MDA levels could be used as adjunct markers for the early diagnosis of pre-hypertension and cardiovascular risk.

Conclusion

Our findings confirm the presence of inflammation and oxidative stress in pre-hypertensives as evidenced by elevation of lipid bound sialic acid and malondialdehyde levels. In addition endothelial dysfunction marker, endothelin-1 and atherogenic lipid profile are significantly elevated in pre-hypertensives which may contribute to elevation of blood pressure in a patient with pre-hypertension. These could be used as early marker for the assessment of endothelial dysfunction and cardiovascular risk in pre-hypertension and also helps in the prevention of progression to essential hypertension and early management of the same.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Acknowledgements

We thank to Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute (MGMCRI) for providing the infrastructure required for the study.

References

1. Martin JF, Martin LN, Cipullo JP. Pharmacologic treatment for prehypertension: to treat or not to treat? *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov* 2009;4:133–141.

2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet Lond Engl* 2005;365:217–223.
3. Bureau M. Hypertension causes half of all stroke deaths in India [Internet]. *Medi Bull*. 2018 [cited 2018 May 28]. <https://medibulletin.com/hypertension-causes-half-of-all-stroke-deaths-in-india/>
4. Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension* 2008;52:452–459.
5. Lacy F, Kailasam MT, O'Connor DT, et al. Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity. *Hypertension* 2000;36:878–884.
6. Saraswathi R, Sankar D, Ali A, et al. A pilot assessment of oxidative stress byproducts and antioxidant activities among Indian patients with various stages of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2011;33:437–443.
7. Tanito M, Nakamura H, Kwon Y-W, et al. Enhanced oxidative stress and impaired thioredoxin expression in spontaneously hypertensive rats. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:89–97.
8. Chrysoshoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. The association between pre-hypertension status and oxidative stress markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA study. *Atherosclerosis* 2007;192:169–176.
9. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363–1379.
10. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411–415.
11. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Endothelial Dysfunction in Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:S11.
12. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;322:205.
13. Xu M, Lu YP, Hasan AA, Hoher B. Plasma ET-1 Concentrations are Elevated in Patients with Hypertension – Meta-Analysis of Clinical Studies. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:304–313.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
15. Aminoff D. Methods for the quantitative estimation of N-acetylneuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids. *Biochem J* 1961;81:384–392.
16. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 1984;105:328–331.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
18. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of Heart Disease and Stroke Risk Factors in Persons With Prehypertension in the United States, 1999–2000. *Arch Intern Med* 2004;164:2113–2118.
19. Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:177.
20. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet Lond Engl* 2001;358:1682–1686.
21. Sathiyapriya V, Selvaraj N, Nandeesh H, et al. Association between protein bound sialic acid and high sensitivity C-reactive protein in prehypertension: a possible indication of underlying cardiovascular risk. *Clin Exp Hypertens* 2008;30:367–374.
22. Jinghua L, Tie Z, Ping W, Yongtong C. The relationship between serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein with prehypertension. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2014;20:551–555.
23. Nakkeeran M, Periasamy S, Inmozhi SR, et al. Increased Levels of Inflammatory Marker hsCRP, MDA and Lipid Profile in Non-obese Hypertension Subjects. *Biochem Anal Biochem*. 2017;6:1–4.
24. Leung JWC, Wong WT, Koon HW, et al. Transgenic mice over-expressing ET-1 in the endothelial cells develop systemic hypertension with altered vascular reactivity. *PloS One* 2011;6:e26994.
25. Weil BR, Westby CM, Greiner JJ, et al. Elevated endothelin-1 vasoconstrictor tone in prehypertensive adults. *Can J Cardiol* 2012;28:347–353.
26. Iglarz M, Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:621–628.

Non-infarct related chronically occluded coronary arteries and its association with diabetes and prediabetes

Mustafa Karanfil, Ahmet Akdi, Mustafa Bilal Ozbay, Meryem Kara, Ozcan Ozeke, Serkan Cay, Adnan Burak Akcay, Serkan Topaloglu, Dursun Aras

Department of Cardiology, Health Sciences University, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 2. 2019

Accepted: 24. 3. 2019

Available online: 25. 11. 2019

Klíčová slova:

Aterotrombóza

Diabetes mellitus

Chronické totální uzávěry

koronárních tepen

Chronické totální uzávěry

neinfarktových tepen

Koronární ateroskleróza

Prediabetes

SOUHRN

Kontext: Chronické totální uzávěry koronárních tepen (chronic coronary total occlusion, CTO) jsou většinou spojeny s infarktovou tepnou (infarct-related chronic coronary total occlusion, IRA CTO); ne všechny CTO však musejí vždy vést k rozvoji STEMI nebo být STEMI vyvolány. Klinický profil pacientů s neinfarktovou CTO (non-IRA CTO) by mohl představovat endogenní kardioprotektivní mechanismus aktivovaný v odpověď na ischemii myokardu vyvolanou rozvojem aterosklerózy.

Cíl: Naším cílem bylo posoudit klinický profil pacientů s non-IRA CTO z hlediska přítomných faktorů kardio-vaskulárního rizika.

Metody: Prohlédli jsme naši databázi invazivních kardiologických výkonů, přičemž jsme pátrali po non-IRA CTO jakékoli významnější koronární tepny a snažili jsme se zjistit, zda byl v anamnéze pacienta uveden infarkt myokardu nebo zda byl nalezen elektrokardiografický (kmity Q, vymizení kmity R), echokardiografický nebo ventrikulografický důkaz v tomto směru (abnormální kinetika segmentu stěny levé komory). Následně jsme porovnali incidenci non-IRA CTO u pacientů s diabetem, prediabetem a u kontrolních skupin jedinců bez diabetu nebo prediabetu.

Výsledky: Popisujeme průřezovou studii s 2 180 pacienty, u nichž byla v období mezi lednem a dubnem 2018 v nemocnici terciární péče provedena koronarografie pro zhodnocení stabilní ischemické choroby srdeční. Nalezli jsme 41 po sobě následujících pacientů s non-IRA CTO (1,9 %) s nízkou prevalencí kuřáctví (7 %). Většina jedinců s uvedeným nálezem (93 %) měla buď diabetes (61 %), nebo prediabetes (32 %); v tomto ohledu se statisticky významně lišili od jedinců bez diabetu nebo prediabetu ($p < 0,001$).

Závěr: Nalezli jsme vztah mezi non-IRA CTO a prediabetem a diabetem. Zatímco diabetes a prediabetes agresivně vyvolávají aterosklerózu, mohou aktivovat i endogenní kardioprotektivní mechanismy chránící kontraktilní funkci levé komory.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: Chronic coronary total occlusions (CTOs) are mostly associated with infarct-related artery (IRA CTO); however, all CTOs may not always lead to or be caused by STEMI. Clinical profile of patients with non-infarct-related artery related CTOs (non-IRA CTO) might give us endogenous cardioprotective mechanisms activated in response to myocardial ischemia caused by atherosclerotic process.

Objective: We aimed to evaluate the clinical profile of non-IRA CTO with regard to cardiovascular risk factors.

Methods: We reviewed our invasive cardiology database searching for the non-IRA CTO of any major coronary arteries, and assessed whether or not they have the clinical history or electrocardiographic (Q waves, loss of R wave), echocardiographic or left ventriculographic (segmental wall motion abnormality) evidence of previous myocardial infarction. The rates of non-IRA CTO were compared among diabetes, prediabetes and non-diabetic/prediabetic control groups.

Results: This was a cross-sectional study of 2180 patients who underwent coronary angiogram for the evaluation of stable coronary artery disease at a tertiary care hospital from January 2018 to April 2018. We detected 41 consecutive patients with non-IRA CTO (1.9%) with a low prevalence of smoking (7%). The most of patients (93%) had either DM (61%) or prediabetes (32%), and this was statistically different from non-diabetic/prediabetic patients ($p \leq 0.001$).

Conclusion: Non-IRA CTOs have been found to be associated with prediabetes and diabetes. Whereas the DM and prediabetes aggressively induces atherosclerosis, they can also activate some endogenous cardioprotective mechanisms protecting the left ventricular contractile function.

Keywords:

Atherothrombosis

Chronic total occlusions

Coronary atherosclerosis

Diabetes mellitus

Non-infarct related chronic total occlusions

Prediabetes

Introduction

Atherosclerosis is the leading cause of morbidity and mortality in the industrialized world and diabetes mellitus (DM) magnifies the risk of cardiovascular events.¹ Whereas "atherosclerosis" is a chronic and progressive process (causing stable coronary artery disease, SCAD), the rupture of high-risk, vulnerable plaques is responsible for "atherothrombosis" (causing acute coronary syndrome, ACS).² Therefore, the presence of atherosclerosis is necessary but not sufficient for atherothrombosis. Whereas most coronary chronic total occlusions (CTO) are generally associated with late organization of an acute thrombotic total occlusion generated by vulnerable plaque rupture causing acute ST elevation myocardial infarction (STEMI)³ (infarct-related artery related CTOs – IRA CTO), all total occlusions may not always lead to or caused by STEMI. Therefore, CTO are of two origins,

1. "IRA CTO" – those resulting from an STEMI and usually associated with a loss of viability and segmental wall motion abnormality (SWMA);
2. "Non-infarct-related artery related CTOs – non-IRA CTO" – those resulting from a progressive chronic stenosis that eventually evolves into a complete occlusion but with preserved viability and left ventricular contractility (Fig. 1). Although severe stenosis may progress to complete occlusion, the presence of collateral flow and other endogenous cardioprotective mechanisms may protect against the development of myocardial infarction (MI) and SWMA.⁴⁻⁷

Clinical profile of patients with non-infarct-related artery related CTOs might give us endogenous cardioprotective mechanisms activated in response to myocardial ischemia caused by atherosclerotic process. It has been previously reported an association between the non-IRA CTO and DM.⁵ While, prediabetes is commonly an asymptomatic condition, there is always presence of prediabetes before the onset of DM.⁸ Therefore, we examined the possible association of prediabetes with non-IRA CTO.

Methods

We reviewed our invasive cardiology database searching for the CTO of any major coronary arteries, and assessed whether or not they have the clinical history or electrocardiographic (Q wave, precordial R loss), echocardiographic or left ventriculographic evidence (SWMA) of previous MI. Conventional cardiovascular risk factors, including cigarette smoking, DM, hypertension, hyperlipidemia, and family history of early SCAD, were the targets for evaluation.

Patients were further stratified into three groups according to their HbA_{1c} levels: nondiabetic group (HbA_{1c} < 5.7%), prediabetic group (5.7 ≤ HbA_{1c} < 6.5%) and those with diabetes group (HbA_{1c} ≥ 6.5%) according to 2019 ADA definition.⁹ Patients with previous DM on antidiabetic or insulin therapy also included in the diabetic group.

We compared the frequency of non-IRA CTO rates among nondiabetic, prediabetic, and diabetic patients. Each coronary artery was displayed on at least 2 different

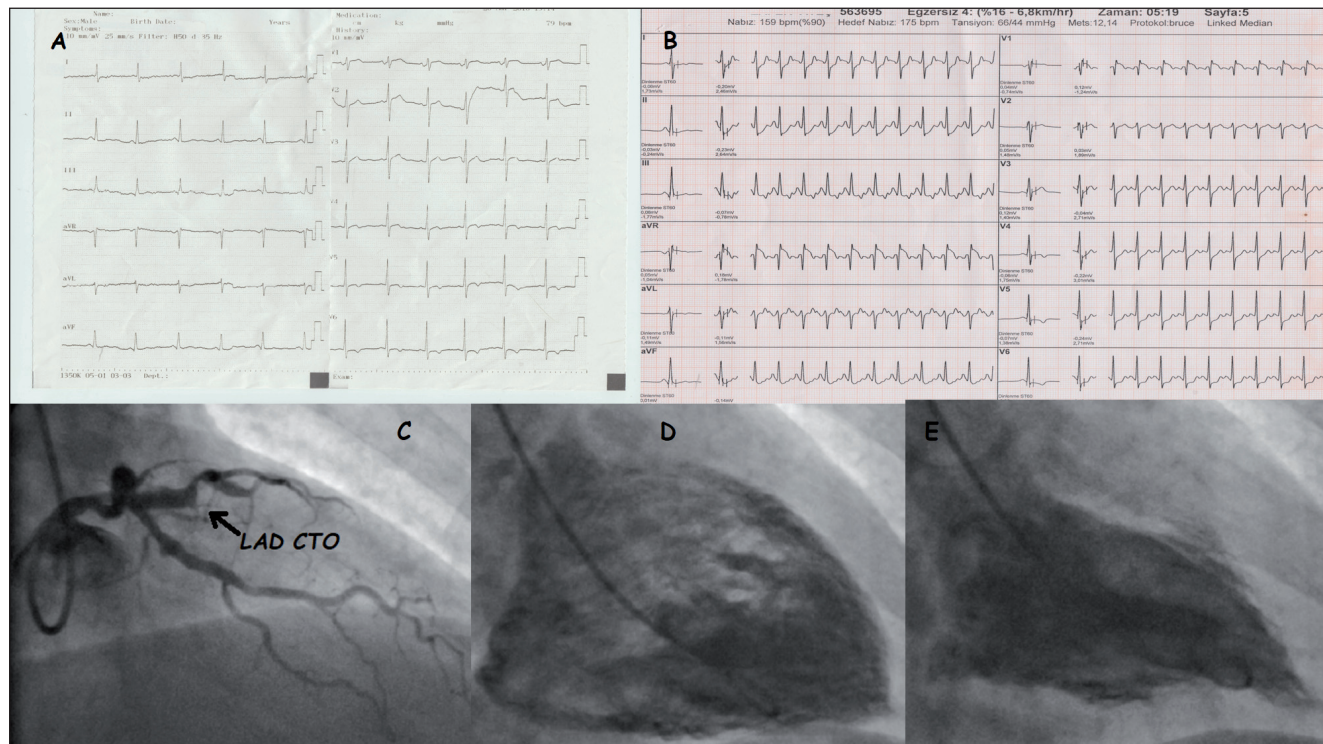


Fig. 1 – An example of non-IRA CTO in a 45-year-old patient with prediabetes presenting with stabile angina pectoris. 12-lead electrocardiogram (A) shows sinus rhythm with lateral T wave inversions but without pathological q waves. Exercise testing at fourth stage (B) shows positive stress testing findings with ST elevation at leads aVR and V₁ but ST depression at V₅–V₆ leads. Coronary angiogram at right anterior oblique position (C) shows CTO at LAD coronary artery. Left ventriculogram taken at diastole (D) and systole (E) shows no segmental wall motion abnormality. CTO – chronic total occlusion; LAD – left anterior descending coronary artery; non-IRA CTO – non-infarct-related artery CTOs.

Table 1 – Basal clinical and angiographic features of non-IRA CTO patients

	Non-IRA CTO patients (n = 41)
Age (years)	60.85 ± 4.92
Sex (male)	66%
Diabetes mellitus (%)	61%
Prediabetes (%)	32%
Hypertension (%)	54%
Current smoking (%)	7%
Family history	42%
CTO in LAD	37%
CTO in RCA	56%
CTO in Cx	7%
Good collateral circulation (%)	100%
LVEF	61.85 ± 2.09

CTO – chronic total occlusion; Cx – circumflex artery; LAD – left anterior descending artery; LVEF – left ventricular ejection fraction; non-IRA CTO – non-infarct-related artery CTO; RCA – right coronary artery.

planes. All measurements were performed by the same cardiology specialist blinded to the subjects' clinical and laboratory status. A CTO was defined as a non-IRA with 100% luminal narrowing before percutaneous intervention and without anterograde flow or with anterograde or retrograde filling through collateral vessels. The differentiation between a CTO and acute occlusion was based on a combination of the following factors: morphology of the occlusion (presence of fresh thrombus, bridge, and ipsi- or contra-lateral collaterals), the ECG recording, echocardiogram findings, and a possible history of prior documented MI in the same territory (Fig. 1). The collateral filling of the recipient artery was assessed according to modified Rentrop and Thrombolysis In Myocardial Infarction collateral grading system ("recipient filling grade").¹⁰

All analyses were performed using the SPSS 20.0 Statistical Package Program for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess normality of distribution. Continuous variables were expressed as mean plus standard deviation or median with

interquartile range, while categorical variables were represented as numbers and percentages. Goodness of fit tests are used to compare any observed frequency distribution against an expected frequency distribution. Comparisons between groups were performed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Tukey test for parametric data, or by chi-square and Kruskal-Wallis test (for more than two group) for non-parametric data. Tukey test for normally distributed parametric data and Dunn's test for not normally distributed data was used for post hoc analysis between three groups. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

This was a cross-sectional study of 2180 patients who underwent coronary angiogram for the evaluation of SCAD at a tertiary care hospital from January 2018 to August 2018. 410 patients with ACS (STEMI, NSTEMI or unstable angina) were not included to analysis. We detected 41 consecutive patients with non-IRA CTO (1.9 %) with a low prevalence of smoking (7%). The basal characteristics of total 41 patients with non-IRA CTO reported in Table 1. The most non-IRA CTO detected in right coronary artery (54%) and subsequently left anterior descending coronary artery (37%). The most of patients (93%) had either DM (61%) or prediabetes (32%), and this was statistically different from non-diabetic/prediabetic patients (*p* ≤ 0.001) (Table 2). However, there was no statistically important difference between the diabetic and prediabetic patients (*p* = 0.052). The smoking rate was low (7%) in non-IRA CTO patients. Whereas most ECGs were completely normal, T wave abnormalities (biphasic or negative without R wave loss or q wave) were most abnormal finding (10/41, 24%) in non-IRA CTO patients.

Discussion

Whereas our group has reported an association of DM with non-IRA CTO,⁵ the present study demonstrated that

Table 2 – Comparison of the frequency of non-IRA CTO with regard to diabetic status of patients

Groups	Diabetes (n = 25)	Prediabetes (n = 13)	Normal (n = 3)	<i>p</i> -value
Age (year)	61.6 ± 4.0	58.6 ± 4.9	64.7 ± 9.5	0.079
Family history (%)	36%	46%	67%	0.058
Hypertension (%)	64%	39%	33%	0.167
Current smoke (%)	4%	8%	33%	< 0.001
LDL (mg/dL)	106.24 ± 30.54	116.92 ± 43.51	148.67 ± 93.54	0.222
HDL (mg/dL)	42.64 ± 9.71	39.85 ± 9.21	39.33 ± 9.81	0.642
Triglyceride (mg/dL)	216.48 ± 76.99	236.31 ± 85.92	117.00 ± 32.05	0.071
HbA _{1c} (g/dL)	8.48 ± 1.82	5.98 ± 0.16	5.27 ± 0.06	< 0.001
LVEF (%) (median [min–max])	60 (60–66)	62 (60–65)	62 (60–66)	0.432
Non-IRA CTO (%)	61%	32%	7%	< 0.001

CTO – chronic total occlusion; HDL – high density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; LVEF – left ventricular ejection fraction; non-IRA CTO – non-infarct-related artery CTO.

the prediabetes was also associated with non-IRA CTO particularly in nonsmoker SCAD patients. Whereas the DM and prediabetes aggressively induces atherosclerosis and may be more susceptible to infarction; they can also activate some endogenous cardioprotective mechanisms protecting the left ventricular contractile function in the absence of smoking,^{5,11} which might prevent endogenous cardioprotective mechanisms in these patients.

Diabetes is a powerful cardiovascular risk factor that is associated with more advanced and accelerated systemic and coronary atherosclerosis.¹² Prediabetic patients who subsequently develop diabetes are also considered to be high-risk subjects in terms of their cardiovascular mortality,^{13,14} and some speculated that MI could be a prediabetes risk equivalent.¹⁵ The European guidelines for diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease recommend that all patients with cardiovascular disease manifestations are screened with an oral glucose tolerance test.¹³

Atherosclerotic plaques that lead to ACS often occur at sites of angiographically mild coronary-artery stenosis,¹⁶ however, it is important to take into account that less severe stenotic plaques are 5–10 times more common than severely stenotic plaques.¹⁷ There is growing interest in the possibility that identification and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients can enhance the progress made against coronary artery disease. Although emphasis on the vulnerable patient instead of vulnerable plaque is appropriate,¹⁸ identifying these individuals in primary prevention is difficult. Future culprit lesions are difficult to identify and angiographic assessment of stenosis severity is prone to underestimation. We need to know which factors convert or protect stable patients to/from vulnerable ones. Whereas the rupture-prone vulnerable plaques in particular are thought to consist of a thin, fibrous cap covering an atheromatous, lipid-rich core (cholesterol and its esters),¹⁹ the stable plaques at low risk of rupture have different characteristics, including a thick fibrous cap and macroscopic calcification.² Because severely stenotic plaques are more likely to stimulate collateral circulation to the post-stenotic segment, plaque rupture and thrombosis at such sites may be clinically silent.¹⁷ Although severe stenosis may progress to complete occlusion, the presence of collateral flow and other endogenous cardioprotective mechanisms may protect against the development of MI and SWMA. In the setting of primary percutaneous coronary intervention, encountering with non-IRA CTOs is not a rare situation.²⁰ Among STEMI patients, about 50% have single vessel disease, while about 40% have multivessel disease (MVD) and near 10% have MVD with non-IRA CTO.²¹ The occurrence of non-IRA CTO is present in approximately one-third of patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) and MVD.²² The patients with NSTEMI and CTO probably had left ventricular dysfunction before their MI as a consequence of the greater extent of their SCAD. However it is interesting that more than 60% of the patients in the CTO group had not had a documented MI before admission.²²

Enhancement of coronary collateral function is another important endogenous protective mechanism for the preservation of ischemic myocardium.²³ In adult organisms, the compensatory growth of blood vessels under

ischemic conditions is an appreciated response, which can be achieved in two distinctive ways (i.e., arteriogenesis and angiogenesis).²⁴ While angiogenesis is induced by hypoxia and results in new capillaries, arteriogenesis is induced by physical forces, most importantly fluid shear stress. Consequently, chronically elevated fluid shear stress was found to be the strongest trigger under experimental conditions. Arteriogenesis describes the remodeling of pre-existing arterio-arteriolar anastomoses to completely developed and functional arteries.²⁵ It has been shown that the angiogenesis is regulated by a complex interplay of antiangiogenic and proangiogenic factors.^{11,26,27} DM adversely affects coronary collateral development through multiple cellular mechanisms on arteriogenesis and angiogenesis, and the formation of coronary collaterals in patients with DM and CTO is influenced by various clinical, biochemical and angiographic factors.²⁸ The diabetic pathophysiology promotes an anti-angiogenic process and meanwhile mitigates pro-angiogenic factors in coronary vasculature during ischemia, jointly leading to impaired collateral growth.^{28,29} Although the influence of the DM on collateral development is debatable,^{11,30–34} it has been reported that diabetics and prediabetics generally have a poor acute collateral response because of the diffusely impaired endothelial function,^{35–37} particularly in the presence of active smoking.^{5,38,39}

Whereas the DM and prediabetes aggressively induces atherosclerosis and may be more susceptible to infarction; they can also activate some endogenous cardioprotective mechanisms protecting the left ventricular contractile function.¹¹ Despite more severe coronary calcification, including calcified nodules, potent pro-inflammatory, pro-oxidant, and pro-thrombotic stimuli in diabetic patients, these patients seem to experience their first event at a later stage in the process of CAD as compared with non-diabetic patients.¹¹ The severity of the coronary stenosis (CTO or not) plays a part in the intensity of arteriogenesis.⁴⁰ Moreover, the lower levels of lipids and higher levels of calcium in diabetic patients could help to identify plaque characteristics which might be less thrombogenic.¹¹ Whereas the brief episodes of ischemia can have a negative effect on the heart by stunning, they have a protective effect via preconditioning. Although some have been reported that preconditioning protection against infarction and stunning do not develop in diabetic hearts.⁴¹ Niccolli et al. hypothesized that there might be, besides an increased presence of collaterals, also other as yet unidentified protective factors operating in DM patients, which is an intriguing finding.¹¹ Therefore, the majority of coronary plaque rupture events appear to be clinically silent, resulting in plaque growth rather than MI.² In patients with stable CAD, a gradual development of complete CTO may lead to a sufficient compensation of blood supply via collateral circulation induced by angiogenesis to prevent myocardial damage from ischemic insults.⁴² This mechanism may be important in increasing the capacity of a poorly developed collateral circulation over time, particularly in CTO patients due to progressive occlusion of a long-term high-degree stenosis.⁴³ It can protect and preserve myocardium around the time of coronary occlusion, contribute to better residual myocardial contractility, and lessen symptoms and it is

compatible with better survival if adequately exist.²³ The revascularization decision of a CTO should be based not only on clinical manifestation of the patients but also on the morphology of occluded coronary lesions, the quality of collaterals, and myocardial viability.²⁸ Current evidence favors coronary artery bypass grafting as the preferred revascularization modality for diabetic patients with MVD/CTO, which is likely to reflect the more complete revascularization and global protection provided by arterial conduits against rapid atherosclerosis progression in percutaneous coronary intervention and untreated segment.²⁸

In the current study, we found that the prediabetes beyond the DM was also associated with non-IRA CTO. The present definition of DM is based on the level of glucose at which retinopathy occurs, but macrovascular complications such as coronary artery disease appear earlier and, using current glycemic criteria are often present at the time when DM is diagnosed.¹³ The development of metabolic risk goes through a continuum from normoglycemia to prediabetes and DM. The progression from prediabetes to DM occurs over many years, strong evidence to support intervention to delay the progression from prediabetes to DM.⁸ However, several issues in the management of prediabetes remain controversial, such as the role of pharmacotherapy and when to escalate treatment.⁴⁴ Therapeutic promotion of collateral growth⁴² and exercise⁴⁵ is a valuable treatment strategy in those patients. Furthermore, the future challenge is how to minimize the stunning phenomenon and maximize the preconditioning phenomenon in clinical practice.⁴⁵ Since smoking cessation has not been found associated with an increased risk of prediabetes or DM,⁴⁶ health professionals should strongly recommend smoking cessation with focus on limiting weight gain after quitting particularly in diabetic and prediabetic patients.

An inherent incongruity exists between how DM is diagnosed in clinical practice and how DM cases are identified in epidemiologic studies.⁴⁷ Despite complete interruption of antegrade coronary artery flow in the setting of a CTO, clinical recognition of MI is often challenging.⁴⁸ The use of HbA_{1c} to diagnose DM has limitations as any factor affecting the quantity or quality of the hemoglobin molecule can result in measurement inaccuracies. When using HbA_{1c} to diagnose DM, it is important to recognize that A_{1c} is an indirect measure of average blood glucose levels and to take other factors into consideration that may impact hemoglobin glycation independently of glycemia including age, race/ethnicity, erythrocyte lifespan and anemia/hemoglobinopathies.⁴⁹ This has not been accounted for in our study.

Conclusion

In conclusion, the non-IRA CTO have been found to be associated with prediabetes and diabetes in current study. Despite more earlier and progressive atherosclerosis in diabetic and prediabetic patients,³² some endogenous protective mechanisms also might be more effective in these patients particularly in the absence of smoking.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

The authors report no financial relationships regarding the content herein.

Appendix A. Supplementary data

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

References

1. Açar B, Ozeke O, Karakurt M, et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2019;70:174–180.
2. Andrews JPM, Fayad ZA, Dweck MR. New methods to image unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2018;272:118–128.
3. Damluji AA, Pomenti SF, Ramireddy A, et al. Influence of Total Coronary Occlusion on Clinical Outcomes (from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial). *Am J Cardiol* 2016;117:1031–1038.
4. Jolly N, Gambhir DS, Sharma R, et al. Totally occluded coronary arteries with normal LV function: clinical and angiographic profile. *Indian Heart J* 1990;42:30–34.
5. Ozeke O, Gungor M, Topaloglu S, et al. Chronic total artery occlusions in noninfarct-related coronary arteries. *Int J Angiol* 2014;23:17–22.
6. Nassar H, Rozenman Y, Gotsman MS. Total occlusion of the left main coronary artery and normal LV function despite critical narrowing of the right coronary artery. *Eur Heart J* 1992;13:850–852.
7. Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, et al. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:368–374.
8. Ertan C, Ozeke O, Gul M, et al. Association of prediabetes with diffuse coronary narrowing and small-vessel disease. *J Cardiol* 2014;63:29–34.
9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S13–S28.
10. Gibson CM, Ryan K, Sparano A, et al. Angiographic methods to assess human coronary angiogenesis. *Am Heart J* 1999;137:169–179.
11. Niccoli G, Giubilato S, Di Vito L, et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J* 2013;34:729–741.
12. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65–71.
13. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.
14. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140–2144.
15. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370:667–675.
16. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.

17. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:155–225.
18. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664–1672.
19. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13–C18.
20. Zhang HP, Zhao Y, Li H, et al. Impact of Chronic Total Occlusion in a Noninfarct-related Artery on Clinical Outcomes in Patients With Acute ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2441.
21. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J* 2012;33:768–775.
22. Gierlotka M, Tajstra M, Gasior M, et al. Impact of chronic total occlusion artery on 12-month mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention (from the PL-ACS Registry). *Int J Cardiol* 2013;168:250–254.
23. Schaper W. Collateral vessels reduce mortality. *Eur Heart J* 2012;33:564–566.
24. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000;6:389–395.
25. Heil M, Eitenmuller I, Schmitz-Rixen T, Schaper W. Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences. *J Cell Mol Med* 2006;10:45–55.
26. Gui C, Li SK, Nong QL, et al. Changes of serum angiogenic factors concentrations in patients with diabetes and unstable angina pectoris. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:34.
27. Zimarino M, D'Andreameatteo M, Waksman R, et al. The dynamics of the coronary collateral circulation. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:191–197.
28. Shen Y, Ding FH, Dai Y, et al. Reduced coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:26.
29. Hinkel R, Howe A, Renner S, et al. Diabetes Mellitus-Induced Microvascular Destabilization in the Myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:131–143.
30. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–1275.
31. Ruiter MS, van Golde JM, Schaper NC, et al. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 2010;119:225–238.
32. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239–2242.
33. Sezer M, Nisanci Y, Umman B, et al. [Reduced coronary collateral vessel recruitment capacity in diabetes mellitus: an evidence for defective ischaemic tolerance]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:54–58.
34. Lin TH, Wang CL, Su HM, et al. Functional vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and diabetes: effect on coronary collaterals in patients with significant coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2010;411:1688–1693.
35. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001;22:36–52.
36. Borekci A, Gur M, Seker T, et al. Coronary collateral circulation in patients with chronic coronary total occlusion; its relationship with cardiac risk markers and SYNTAX score. *Perfusion* 2015;30:457–464.
37. Kadi H, Ceyhan K, Karayakali M, et al. Effects of prediabetes on coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011;22:233–237.
38. Khan AA, Chung MJ, Novak E, et al. The long-term risk of smoking in diabetic patients with stable ischemic heart disease treated with intensive medical therapy and lifestyle modification. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1506–1514.
39. Niemann B, Rohrbach S, Miller MR, et al. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution: Part 3 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:230–251.
40. Buschmann I, Schaper W. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis). *J Pathol* 2000;190:338–342.
41. del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA. Ischemic preconditioning protection against stunning in conscious diabetic sheep: role of glucose, insulin, sarcolemmal and mitochondrial KATP channels. *Cardiovasc Res* 2002;55:642–659.
42. Seiler C, Stoller M, Pitt B, Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur Heart J* 2013;34:2674–2682.
43. Simons M, Bonow RO, Chronos NA, et al. Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus: An expert panel summary. *Circulation* 2000;102:E73–E86.
44. Faerch K, Vistisen D, Johansen NB, Jorgensen ME. Cardiovascular risk stratification and management in pre-diabetes. *Curr Diab Rep* 2014;14:493.
45. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. *Circulation* 2001;104:3158–3167.
46. Le Boudec J, Marques-Vidal P, Cornuz J, Clair C. Smoking cessation and the incidence of pre-diabetes and type 2 diabetes: a cohort study. *J Diabetes Complications* 2016;30:43–48.
47. Selvin E, Wang D, Lee AK, et al. Identifying Trends in Undiagnosed Diabetes in U.S. Adults by Using a Confirmatory Definition: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2017;167:769–776.
48. Choi JH, Chang SA, Choi JO, et al. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries. *Circulation* 2013;127:703–709.
49. Shepard JG, Airee A, Dake AW, et al. Limitations of A1c Interpretation. *South Med J* 2015;108:724–729.

Myocardial bridge characteristics and coronary atherosclerotic markers

Hussein Nafakhi^a, Yasir Salah Alam^a, Abdulameer A. Al-Mosawi^b, Hasan A. Al-Nafakh^b

^a Internal Medicine Department, Medicine College, University of Kufa, Najaf, Iraq

^b Radiology Department, Medicine College, University of Kufa, Najaf, Iraq

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 12. 2. 2019

Accepted: 5. 3. 2019

Available online: 26. 11. 2019

Klíčová slova:

Kalcifikace v koronárních tepnách

Markery

Perikardiální tuk

Plát

Svalový můstek

SOUHRN

Kontext: Klinický význam svalového můstku (myocardial bridge, MB) pro celý systém věnčitých tepen a koronární aterosklerózu je stále předmětem diskuse. Cílem této studie bylo zjistit možnou spojitost mezi charakteristikami MB (délka, hloubka, přítomnost a místo proximální stenózy) a markery koronární aterosklerózy (kalcifikace koronárních tepen [coronary artery calcification, CAC], pláty, stenózy a objem perikardiálního tuku [pericardial fat volume, PFV]).

Pacienti a metody: Z celkového počtu 225 po sobě následujících pacientů s podezřením na ischemickou chorobu srdeční, u nichž byla provedena multidetektorová (64-slice) CT koronarografie (multi-detector CT, MDCT), bylo do studie zařazeno 41 pacientů s MB.

Výsledky: Přítomnost MB byla nejčastěji zaznamenána v ramus interventricular anterior (RIA) (92,5 %). Délka MB nebyla statisticky významně spojena s hodnotami CAC, PFV, koronárními pláty ani závažností stenózy. Hloubka MB vykazovala významnou spojitost s hodnotami CAC ($r = 0,4$; $p < 0,00$), přítomností koronárních plátů ($p < 0,00$) a s výjimkou proximální stenózy i se stenózou koronárních tepen ($p = 0,03$). Nebyla nalezena významná spojitost mezi hloubkou MB a PFV ($r = 0,1$; $p = 0,4$). Přítomnost proximální stenózy v MB vykazovala významnou souvislost s celkovou hodnotou CAC ($p < 0,00$), přítomností koronárního plátu ($p < 0,00$) a stenózou koronárních tepen na jiných místech ($p < 0,00$) bez významné spojitosti s hodnotou PFV ($p = 0,4$). Spojitost mezi hloubkou MB a koronární stenózou i plátem a přítomností proximální stenózy v MB a hodnotou CAC i plátem přetrvávala i po adjustaci na klasické faktory kardiovaskulárního rizika.

Závěr: Hloubka MB a přítomnost proximální stenózy byly významně spojeny s přítomností koronárních plátů a stenóz. Stanovení přesného vlivu MB na celý systém koronárních tepen si vyžádá další studie s kontrolními skupinami.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: The clinical significance of myocardial bridge (MB) on the whole coronary system and coronary atherosclerosis is still a matter of debate. This study aimed to investigate the possible association between MB characteristics (length, depth, proximal stenosis presence and site) with coronary atherosclerotic markers (coronary artery calcification [CAC], plaque, stenosis and pericardial fat volume [PFV]).

Patients and methods: From a total of 225 consecutive patients with suspected coronary artery disease who underwent 64-slice multi-detector CT (MDCT) angiography examination, 41 patients with MB were enrolled in the study.

Results: MB occurred most commonly in the left anterior descending artery (92.5%). The MB length showed no significant association with CAC, PFV, coronary plaque and stenosis severity. The MB depth showed a significant association with CAC ($r = 0,4$, $p < 0.00$), coronary plaque presence ($p < 0.00$) and coronary stenosis ($p = 0.03$), apart from proximal stenosis presence. There was no significant association between MB depth with PFV ($r = 0.1$, $p = 0.4$). MB proximal stenosis presence showed a significant association with total CAC ($p < 0.00$), coronary plaque presence ($p < 0.00$) and coronary stenosis presence at other sites ($p < 0.00$) while showed no significant association with PFV ($p = 0.4$). After adjustment for conventional cardiac risk factors, MB depth association with coronary stenosis and plaque and the association of MB proximal stenosis presence with CAC and plaque persisted.

Conclusion: MB depth and proximal stenosis presence were significantly associated with coronary plaque and stenosis presence. Follow up studies with control group is required to highlight the exact role of MB on whole coronary system.

Keywords:

Coronary calcification

Myocardial bridge

Pericardial fat

Plaque

Markers

Address: Prof. Hussein Nafakhi, MD, Internal Medicine Department, Medicine College, University of Kufa, P.O. 21, Kufa, Najaf, Iraq,

e-mail: husseinaf.alnaffakh@uokufa.edu.iq

DOI: 10.33678/cor.2019.005

Introduction

Myocardial bridge (MB) is an anatomical variant of coronary artery course in which a segment of the artery is enclosed by band of myocardial muscle fibers most commonly in the left anterior descending artery (LADA) and rarely in the left circumflex artery (LCx) and right coronary artery (RCA).^{1,2}

In the literature, the prevalence of MB varies between 5% to 86% depending on the type of study and modality used (postmortem examination versus coronary CT versus intracoronary US versus conventional angiography) to assess MB presence. As such, autopsy series have estimated a high prevalence of MB as approximately 80% while coronary angiographic studies have shown a less prevalence of MB as approximately 5%.^{1,2}

Although MB is considered a benign coronary variation and carried a favorable long term prognosis, MB presence can be associated with development of atherosclerosis proximal to a bridged artery, angina, acute myocardial infarction, arrhythmia and sudden cardiac death. As such, whether MB is simply a benign phenomenon or a double-edged sword with detrimental effect on the whole coronary system is still controversial and debated issue in the clinical practice.^{3,4}

MB anatomical characteristics such as the presence of proximal stenosis, site, length, and depth are assumed to define the hemodynamic consequences for the coronary system and assess the impact of MB in coronary atherosclerosis process.⁴

Recently, multi-detector CT (MDCT) is a non-invasive and novel 3D modality with advantages of increased detection rate of MB and a better assessment of its anatomical characteristics due its high spatial and temporal resolution.⁴⁻⁶

Additionally, MDCT permits assessment of coronary atherosclerotic markers (stenosis, calcification, plaque) and cardiac fat deposition which has been proposed as an emerging marker of increased risk of coronary atherosclerosis.⁵

The main aim of this study was to investigate the possible relationships between MB characteristics (coronary stenosis proximal to MB, depth, length and site) with coronary atherosclerotic markers (coronary calcium score [CAC], plaque and pericardial fat volume [PFV]).

Patients and methods

This cross-sectional study was carried out at the Cardiology Center at Al-Sader Teaching hospital between January 2016 and July 2018.

Two hundred and twenty five consecutive Iraqi patients with suspected coronary artery disease who underwent 64-slice MDCT angiography examination were recruited. Of these, 41 patients with MB were enrolled in the study.

Using standard physician-based questionnaires, a history of conventional cardiac risk factors for coronary artery disease was obtained from each patient at the time of coronary MDCT angiography examination including a positive family history of premature coronary artery dis-

ease (occurring before the age of 55 years in men and before 65 years in women), current smoking history (more than 10 cigarettes per day in the last year), a history of hypertension or use of anti-hypertension medications, hyperlipidemia (defined as levels of total cholesterol $\geq$ 200 mg/dL or triglyceride $\geq$ 150 mg/dL) or use of lipid-lowering drugs, a history of diabetes mellitus or use of insulin or diabetes lowering drugs and measurement of body weight and height to calculate body mass index (BMI).⁷

Informed consent was obtained from all patients enrolled in the study. The study was approved by our medicine college board.

MDCT scan protocol

CT coronary angiography was performed with a 64-slice scanner (Aquilion 64, v. 4.51 ER 010; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan). Any adipose tissue located within the pericardial sac was considered to denote pericardial fat; this was measured three-dimensionally with a contrast-enhanced phase. Coronary plaque was defined as a structure of > 1 mm within and/or adjacent to vessel lumen. The MDCT data analyses including coronary calcium score and PFV measurement were assessed as per our previous study.⁷

Severity of coronary artery stenosis was visually graded as no CAD (coronary artery disease) (normally appearing lumen or less than 50% reduction in lumen diameter), or CAD with a mean lumen diameter reduction of $\geq 50\%$ in a single vessel by comparing the lumen diameter of the narrowest segment with that of a more proximal or distal normal segment in two orthogonal projections. The presence of coronary artery stenosis at proximal part of MB was not included in the assessment of coronary artery stenosis severity

MB length depth and proximal stenosis

The length of the MB was defined as the distance of the bridged artery from the entrance to the exit beneath the myocardial band. The depth of the MB was defined as the thickness of the deepest part from the surface of the overlying myocardial fibers to the bridged segment, on the cross-sectional images.⁶

The presence of MB proximal stenosis was defined as luminal diameter stenosis $\geq 50\%$ of proximal part of bridged segment. The MB proximal stenosis presence was excluded from total coronary artery stenosis of all coronary arteries in the statistical analysis.

The analysis of MDCT images were performed by two independent radiologists with more than 5 years' experience in coronary MDCT angiography data interpretation.

Statistical analysis

Data were presented as median values and inter-quartile range (IQR) or mean $\pm$ standard deviation or as numbers with percentages, as appropriate. The association between coronary plaque with MB characteristics was examined using analysis of unpaired t test or chi square as appropriate. The associations between CAC and PFV with MB characteristics were examined using Spearman's rank correlation for nonparametric data or Non Parametric test (Mann-Whitney U test) as appropriate. The multiple regression analysis was used to analyze the association of

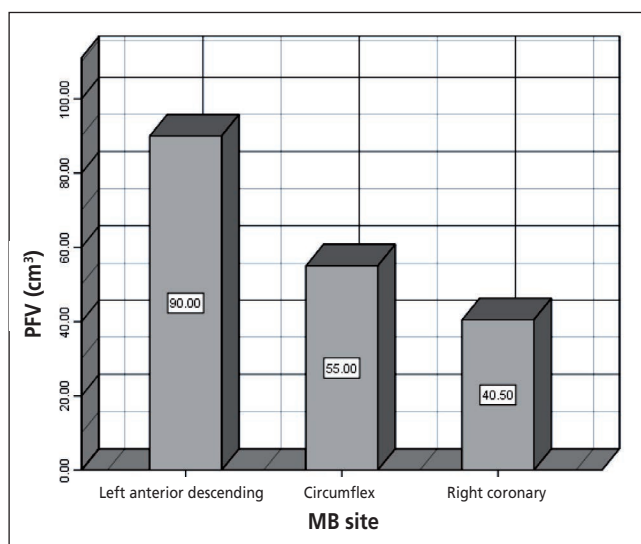


Fig. 1 – Association of MB site with PFV.

Table 1 – Patients' characteristics	
Parameters	Mean $\pm$ SD or n (%) or median (IQR)
Age	56 $\pm$ 10
Male	56%
Hypertension	54%
Diabetes mellitus	20%
Hyperlipidemia	36%
Family history	10%
Smoking	27%
BMI	29 $\pm$ 5
MB characteristics	
Length (mm)	21 $\pm$ 9
Depth (mm)	3.5 $\pm$ 1.7
Proximal stenosis presence	39%
LADA MB	93.5%
RCA MB	5%
LCx MB	2.5%
Coronary atherosclerosis markers	
Plaque presence	49%
PFV (cm³)	88 (62–111)
CAC	0 (0–54)

Table 2 – Association of MB characteristics with CAC and PFV				
MB characteristics	PFV r	p	CAC r	p
Length	0.0	0.9	0.0	0.9
Depth	0.1	0.4	0.4	0.006
Proximal stenosis	0.0	0.4	0.4	0.002
Site	0.3	0.03	0.1	0.5

CAC, PFV, stenosis severity and coronary plaque with MB characteristics after adjustment for age, sex, hypertension, smoking, diabetes mellitus, hyperlipidemia, BMI and family history of premature coronary disease. A p -value of less than 0.05 was considered statistically significant. SPSS ver. 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis

Results

The prevalence of MB was 18% in our study. MB occurs most commonly in the LADA (92.5%) and less commonly in the RCA (5%) and LCx (2.5%). The median (IQR) of PFV and CAC were 88 (62–111) cm³ and 0 (0–54), respectively. Patients' characteristics are shown in Table 1.

MB length and coronary atherosclerotic markers: the MB length was 21 $\pm$ 9 mm (ranged from 8.5 to 45 mm). The MB length showed no significant association with CAC, PFV, coronary plaque and stenosis severity as in Tables 2 and 3.

MB depth and coronary atherosclerotic markers: The MB depth mean was 3.5 mm (ranged from 1.5 to 9 mm). The MB depth showed a significant association with CAC ($r = 0.4$, $p < 0.00$), coronary plaque presence ($p < 0.00$) and coronary stenosis ($p = 0.03$). There was no significant association between MB depth with PFV ($r = 0.1$, $p = 0.4$) as in Tables 2 and 3.

MB proximal stenosis and site association with coronary atherosclerotic markers: MB proximal stenosis presence showed a significant association with CAC ($p < 0.00$), coronary plaque presence ($p < 0.00$) and coronary stenosis presence at other sites ($p < 0.00$) while it showed no significant association with PFV ($p = 0.4$). MB at LADA showed a significant association with higher values of PFV in comparison with MB at RCA ($p = 0.03$) as in Table 2 and Figure 1.

MB site showed no significant association with CAC, plaque and coronary artery stenosis presence as in Tables 2 and 3.

Multivariable logistic regression: After adjustment for conventional coronary risk factors, MB depth association with coronary stenosis and plaque persisted while MB depth association with CAC did not persist. The association of MB proximal stenosis presence with CAC and plaque, but not with stenosis severity presence at other sites, persisted after adjustment for coronary risk factors (Table 4).

Discussion

MDCT can provide a valuable assessment of MB anatomical properties and accurate visualization of the coronary arteries lumen and wall, pericardium and myocardium, and the relationship between these structures with MB anatomical properties.²

Recently, coronary CT-based prevalence of MB has been reported to be between 3.5 and 30.5%.⁸

The mid segment of LADA was the most common site for MB followed by the other coronary arteries. According to a review of 256 reported symptomatic MB cases registered in PubMed (1968–2008), MB was most fre-

Table 3 – Association of MB characteristics with coronary stenosis severity and plaque presence

MB indices	Coronary stenosis None	≥ 50%	<i>p</i>	Plaque presence No plaque	Plaque	<i>p</i>
Length	21 ± 10	21 ± 8	0.9	20 ± 10	22 ± 8	0.6
Depth	3 ± 1.1	4.4 ± 2	0.03	2.8 ± 1	4.2 ± 2	0.008
Site (LADA)	92%	93%	0.9	90%	95%	0.5
Proximal stenosis	19%	60%	0.008	5%	70%	< 0.00

Table 4 – Regression analysis

Variables	PFV β	<i>p</i>	CAC β	<i>p</i>	Plaque β	<i>p</i>	CAD β	<i>p</i>
MB length	0.4	0.5	0.1	0.4	6.0	0.9	0.9	0.1
MB depth	0.2	0.2	0.0	0.9	0.4	0.04	4	0.04
MB site	0.2	0.1	0.2	0.1	8.1	0.9	2	0.5
MB proximal stenosis	0.0	0.7	0.4	0.01	3.7	0.03	2	0.2
Age	0.2	0.06	0.1	0.8	0.1	0.8	1	0.4
Male	0.2	0.09	0.2	0.2	0.7	0.9	0.1	0.1
Hypertension	0.3	0.03	0.1	0.4	0.1	0.7	5	0.3
Diabetes mellitus	0.1	0.3	0.1	0.4	0.2	0.9	2	0.5
BMI	0.6	0.00	0.0	0.6	0.0	0.3	1	0.7
Family history	0.1	0.8	0.0	0.8	0.3	0.9	0.2	0.9
Smoking	0.1	0.4	0.0	0.9	4.1	0.03	0.0	0.09
Hyperlipidemia	0.3	0.01	0.0	0.8	0.1	0.7	0.8	0.8

quently seen in the LADA (92%) and rarely found in the RCA (5%) and LCx (2%).⁹

The findings of this study showed a significant association between MB proximal stenosis presence and depth with coronary atherosclerotic markers particularly coronary stenosis severity and coronary plaque and this association persisted after adjustment for conventional coronary risk factors while MB length showed no significant association with coronary atherosclerotic markers.

Several studies reported that preferential development of atherosclerosis just proximal to bridged segment while the bridged segment itself was free from atherosclerosis.^{10–12}

The reasons for confinement of atherosclerosis at proximal part of MB while sparing the bridged segment were due to hemodynamic disturbances and significant pressure gradients between the bridged segment and the proximal coronary segment leading to chronic coronary pressure overload with significant endothelial changes.¹¹

Moreover, the absence of exposure to pericardial adipose tissue at MB site and increased lymph drainage of the vessel wall, protecting against lipid accumulation within the bridged segment.^{8,11}

Elmali et al. found that a significant association was observed between the MB depth and systolic narrowing, while there was no significant association between the MB length and systolic narrowing and MB depth was related to patient symptoms of chest pain whereby increased MB depth, but not MB length, causing further

diminishing in the diastolic filling of coronary artery especially during physical exertion.⁸

On the same line, Ishikawa et al. found that MB length tended to be longer in patients with MB and myocardial infarction than in patients with MB and without myocardial infarction while the depth of the MB and the MB muscle index (MB depth times MB length) were significantly greater in patients with MB and myocardial infarction than in patients without myocardial infarction suggesting that MB muscle index, rather than MB length per se, may increase the risk of coronary ischemia.¹³

Moreover, Wang et al. found that MB depth is positively associated with stenosis in non-bridged arteries. The most likely explanation for their finding was that deep MB has hemodynamic significance causing a disturbed flow in the other coronary arteries leading to atherosclerotic changes.¹⁴

In our study, there was no significant association between PFV with MB length, depth and proximal stenosis presence and higher PFV was observed in patients with LADA MB.

Pericardial fatty tissue, owing to its anatomic proximity to the coronary vessels and myocardium, is associated with endothelial dysfunction and the increased risk of coronary atherosclerosis via local secretion of numerous pro-inflammatory hormones and cytokines.⁷

In this study, we measured total volume of fat present in the pericardial space surrounding the heart, rather than perivascular fat or fat at the MB site per se, and this

may not give the true interaction or relationship between cardiac fat and MB characteristics.

Saidi et al. reported that there was prominent perivascular space under the MB characterized by preponderance of fatty tissue that may limit the compressive forces on the bridged segment during systole.¹⁵

On the other hand, Verhagen et al. found that the association between MB and total calcium score was influenced by the amount of perivascular fatty tissue adjacent to the coronary artery segment suggested that the absence of atherosclerosis and plaque formation in the bridged segment of coronary vessel is highlighted by a lack of exposure to perivascular adipose tissue at that site that protect the MB wall against different types of adipokines and cytokines secreted by cardiac fatty tissue and thus inhibit atherosclerosis at MB site.¹²

However, total absence of cardiac fat such as in congenital lipodystrophy does not inhibit coronary atherosclerosis development and progression.¹⁶

Nevertheless, the relationships of cardiac fatty tissue with MB is complex and not fully clear in the literature that may reflect the possible role of other factors influencing interaction between pericardial fat with MB characteristics.

There are potential limitations in this study. First, this cross sectional study was a single-center study consisted of patients with suspected coronary artery disease, without control population that did not allow determination of a causal relationship between coronary atherosclerotic markers and MB indices. Second, the functional significance of the MB and relationship between myocardial bridge and symptoms or compare with control group were not assessed in our study as the primary focus was the assessment the associations between coronary atherosclerosis markers with MB characteristics.

Conclusion, MB depth and proximal stenosis presence were significantly associated with coronary plaque and stenosis presence. There was a significant change in the PFV according to the MB site. Further large scale and follow up studies are required to clarify the exact relationship between MB and coronary atherosclerosis and whether MB has protective, in reaction to risk factors of atherosclerosis, or detrimental role in the atherosclerosis process and progression.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

There were no external funding sources for this study.

References

1. Ishii T, Ishikawa Y, Akasaka Y. Myocardial bridge as a structure of "double-edged sword" for the coronary artery. *Ann Vasc Dis* 2014;7:99–108.
2. Rogers IS, Tremmel JA, Schnittger I. Myocardial bridges: Overview of diagnosis and management. *Congenit Heart Dis* 2017;12:619–623.
3. Jiang, L, Zhang M, Zhang H, et al. A potential protective element of myocardial bridge against severe obstructive atherosclerosis in the whole coronary system. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:105.
4. Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, et al. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease. *Circ J* 2011;75:1559–1166.
5. Zeina AR, Odeh M, Blinder J, et al. Myocardial bridge: evaluation on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1069–1073.
6. Yu M, Zhang Y, Li Y, et al. Assessment of Myocardial Bridge by Cardiac CT: Intracoronary Transluminal Attenuation Gradient Derived from Diastolic Phase Predicts Systolic Compression. *Korean J Radiol* 2017;18:655–663.
7. Nafakhi H, Al-Mosawi A, Al-Nafakh H, Tawfeeq N. Association of pericardial fat volume with coronary atherosclerotic disease assessed by CT angiography. *Br J Radiol* 2014;87:20130713.
8. Elmal M, Soyulu K, Gulel O, et al. Correlation between depth of myocardial bridging and coronary angiography findings. *Acta Radiol* 2008;49:883–888.
9. Ishii T, Ishikawa Y, Akasaka Y. Myocardial bridge as a structure of "double-edged sword" for the coronary artery. *Ann Vasc Dis* 2014;7:99–108.
10. Lee MS, Chen CH. Myocardial Bridging – An Up-to-Date review. *J Invasive Cardiol* 2015;27:521–528.
11. Hostiuc S, Rusu MC, Hostiuc M, et al. Cardiovascular consequences of myocardial bridging: A meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep* 2017;7:14644.
12. Verhagen SN, Rutten A, Meijis MF, et al. Relationship between myocardial bridges and reduced coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris. *Int J Cardiol* 2013;167:883–888.
13. Ishikawa Y, Akasaka Y, Suzuki K, et al. Anatomic properties of myocardial bridge predisposing to myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:376–383.
14. Wang Y, Lv B, Chen J, et al. Intramural coronary arterial course is associated with coronary arterial stenosis and prognosis of major cardiac events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:439–444.
15. Saidi H, Ongeti WK, J Ogeng'o. Morphology of human myocardial bridges and association with coronary artery disease. *Afr Health Sci* 2010;10:242–247.
16. Antonopoulos AS, Antoniadis C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol* 2017;595:3907–3917.

Acute myocardial infarction among young adults under 40 years of age. Risk factors, clinical and angiographic characteristics

Hala Fennich, Selsabille El Haddaji, Latifa Oukerraj, Jamila Zarzur, Mohamed Cherti

Cardiology B Department of CHU Ibn Sina Rabat, Morocco

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 4. 2019

Accepted: 15. 6. 2019

Available online: 25. 11. 2019

Klíčová slova:

Infarkt myokardu

Koronární

Mladá osoba

Rizikové faktory

SOUHRN

U mladých dospělých se zvláštními specifiky se ischemická choroba srdeční vyskytuje stále častěji; i když je považována za jednu patologickou jednotku, nejedná se o výjimečné případy.

Metody: Na kardiologickém oddělení B nemocnice ibn Sina Hospital v marockém Rabatu jsme v období od ledna 2011 do prosince 2018 provedli retrospektivní studii. Do studie byli zařazeni všichni pacienti přijatí s diagnózou infarktu myokardu, kteří byli ve věku 40 let nebo mladší. Statistická analýza se prováděla pomocí software SPSS.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 80 pacientů, které jsme rozdělili do dvou skupin: skupiny 1 s obstrukční ischemickou chorobou srdeční (49 pacientů) a skupiny 2 s neobstrukční ischemickou chorobou srdeční (31 pacientů). Kuřáctví a užívání návykových látek statisticky významně převládaly u pacientů ve skupině 1 (73,5 % vs. 41,9 %; $p = 0,005$) oproti skupině 2 (53,1 % vs. 22,6 %; $p = 0,007$). Pacienti ve skupině 2 navíc měli méně často hypertenzi a dyslipidemii i prodromální symptomy (28,6 % vs. 6,5 %; $p = 0,01$; resp. 24,5 % vs. 3,2 %; $p = 0,01$; resp. 32,7 % vs. 12,9 %; $p = 0,047$); nepřítomnost faktorů rizika srdečních onemocnění byla ve skupině 2 významná ($p < 0,001$). Ve skupině 1 převládalo postižení jedné tepny (43,5 %), přičemž ve skupině 2 prokázalo angiografické vyšetření svalový můstek (1,25 %), aneurysma koronární tepny (1,25 %), vazospasmus (2,5 %), nevýznamné léze (13,75 %) a nepostižené tepny (20 %).

Závěr: Základem léčby je i nadále ovlivňování hlavních rizikových faktorů, zvláště kuřáctví a užívání návykových látek u mladé marocké populace. Vzhledem k různé etiologii postižení u této mladé populace je nutno při klasické léčbě zaměřit pozornost i na etiologický aspekt.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Coronary artery disease is becoming more frequent in young adults with specificities of its own. It is considered as a singular entity, and yet not exceptional one.

Methods: We conducted a retrospective study in the Cardiology Department B of ibn Sina Hospital in Morocco, Rabat between January 2011 and December 2018. The study included all patients admitted with a diagnosis of myocardial infarction and whose age was equal or less than 40 years. The statistical analysis was performed using SPSS Software.

Results: In the study period, 80 patients were included. We separated patients in 2 groups: group I with obstructive coronary artery disease (49 patients) and group II with nonobstructive coronary artery disease (31 patients). Smoking and substance abuse were significantly predominant in patients of group I with respectively (73.5% vs 41.9%; $p = 0.005$; 53.1% vs 22.6%; $p = 0.007$). Moreover, patients of group II had less hypertension and dyslipidaemia and prodromal symptoms (28.6% vs 6.5%; $p = 0.01$; 24.5% vs 3.2%; $p = 0.01$; 32.7% vs 12.9%, $p = 0.047$) and the absence of cardiac risk factors in group II was significant ($p < 0.001$). Single-vessel involvement was predominant (43.5%) in group I and angiographic findings in group II showed: myocardial bridge (1.25%), coronary aneurysm (1.25%), vasospasm (2.5%), non-significant lesions (13.75%) and normal arteries in 20%.

Conclusion: The prevention of risk factors remains the cornerstone of the treatment, especially smoking and drug use among young Moroccan population. The multiple aetiologies found in this young population induce an aetiology-targeted management along with the conventional treatment.

Keywords:

Coronary

Myocardial infarction

Risk factors

Young

Address: Hala Fennich, MD, Cardiology B Department, CHU Maternité Souissi Rabat, Morocco, e-mail: halafennich@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.052

Introduction

Despite all the advances in the diagnosis and management in medical fields; coronary artery disease (CAD) remains a leading cause of death worldwide.¹ The morbidity and mortality from acute myocardial infarction (AMI) declined over the last decades in the industrialised world, whereas they seem to have been progressively increasing in many developing countries.² Although CAD is considered as a disease occurring in older adults, young subjects can be affected. The devastating consequences of AMI in such active young adults are of a huge psychological impact, but also on the economic development as it leads to early retirement and reduces the ability to work. All these implications affect not only the patient but the family members too, and must be taken into consideration by the treating physicians.

AMI among young adults constitutes a particular and uncommon entity with its prevalence (less than 10%),³ physiopathology and cardiac risk factor profiles. Most studies have used an age cut-off of less than or equal to 40 years to define young.^{1,2,4}

The atherosclerosis process begins in the early stages of life but remains asymptomatic.¹ However, the trend for the increased prevalence of risk factors of CAD like smoking, hypertension and the preference for high-fat dietary habits is causing an advanced atherothrombotic state in young patients.⁵ Studies showed that CAD in young subjects is usually limited to a single vessel with less extensive and severe lesions.⁵ Young adults have a higher incidence of myocardial infarction with non-obstructive coronary artery than old patients.⁶ Thus, the causes of AMI can be divided into two groups: obstructive CAD and nonobstructive CAD.

In this paper, we focused our attention on risk factors and clinical characteristics of a population of young adults in a developing country in North Africa such as Morocco according to their angiographic profiles.

Methods

We performed a retrospective analysis of all patients presenting to the Department of Cardiology B in Rabat, Morocco, between January 2011 and December 2018. We enrolled in this study 80 young adults with AMI and aged less than or equal to 40 years. The diagnosis of myocardial infarction was based on the presence of evidence of AMI including elevated cardiac biomarkers (troponin: with a value above the 99th centile upper reference limit [14 ng/L]) and symptoms of ischemia or electrocardiogram changes suggesting new ischemia in two or more contiguous leads or new left bundle branch block. Exclusion criteria are patients age younger than 18 years or older than 40 years, patients with pre-existing heart failure, valvular or pericardial diseases, patients diagnosed with myocarditis or tako-tsubo.

We collected baseline patient's data: Epidemiological details like age and gender, medical history, clinical and electrocardiogram characteristics at presentation. Physical examination at admission was recorded. Traditional cardiac risk factors for CAD were also noted including

smoking status (patients currently smoking or stopped less than a year were considered smokers and others were non-smokers). The consumption of cocaine, marijuana, and alcohol was recorded.

Left ventricular ejection fraction (LVEF), angiographic findings and therapeutic management were investigated and reported.

Obstructive coronary disease was defined as at least a 70% narrowing in the diameter of the left anterior descending or the left circumflex or the right coronary arteries, or $\geq 50\%$ reduction in the left main artery. The number and the type of diseased vessels which were involved were noted and obstructive CAD was classified as one or two or three vessels disease. Patients with normal, or coronary spasm, or coronary aneurysm or minimal CAD were classified as having nonobstructive CAD. All patients with normal coronary arteries underwent cardiac magnetic resonance (MRI). Only patients with ischemia evidence in the MRI were included.

Concerning statistical analysis, all data were checked and analysed using SPSS software for Windows version 18 (SPSS, Inc. Chicago; Illinois). Continuous variables were expressed as mean and standard deviation. Comparison of categorical variables between groups was performed using chi-square or Fisher's exact test, p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

Over the study period; 1352 patients were admitted to our cardiac catheterization laboratory presenting AMI. Of these; 80 patients met the study criteria (5.9%). For the purpose of analysis and comparison, we distinguished two groups of patients on the grounds of their angiographic profiles: group I ($n = 49$) with obstructive CAD and group II ($n = 31$) gathered patients with nonobstructive CAD. Epidemiological, risk factors and clinical characteristics according to their angiographic findings are shown in Table 1. The mean age of our 80 patients was $35.3 (\pm 4.6)$ years with a minimum of 21 years a maximum of 40 years old. Among these patients 73.8% were males and 26.3% were females. Smoking 61.3% was the most frequent risk factor recorded, and less frequently: hypertension 20%, dyslipidaemia 16.3%, and family history of CAD in 13.8%. We found that 18.8% patients didn't present any of the studied risk factors. The group with obstructive CAD (group I) had a higher proportion of male patients compared to the group having nonobstructive CAD (group II) but with no difference statistically significant. Cardiac risk factors like: Hypertension, dyslipidaemia, smoking and substance consumption were more frequently observed in group I than group II with respectively (28.6% vs 6.5%; $p = 0.01$; 24.5% vs 3.2%; $p = 0.01$; 73.5% vs 41.9%; $p = 0.005$; 53.1% vs 22.6%; $p = 0.007$). The group without obstructive CAD had 38.7% of patients without any of the studied atherosclerosis risk factors versus 6.1% of group I; $p < 0.001$.

One male patient had a history of Behcet's disease and three female patients had a history of Takayasu disease.

Of all the patients with obstructive-CAD, 16 had warning symptoms for at least 3 weeks before admission such

as chest pain history and only 4 patients from group with nonobstructive CAD which reached the statistically significance level, $p = 0.047$.

The most common symptom at admission was typical chest pain which was present in 75% of all 80 patients.

As shown in Table 2; ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) was more frequent than non-ST segment elevation myocardial infarction in both groups. In echocardiography, the group with obstructive CAD had a significantly higher number of patients with wall mo-

tion abnormalities at admission. However, group I had a lower LVEF than group II without any significant difference.

The single vessel involvement was the main angiographic pattern in our study among patients with obstructive CAD; as summarized in Table 3; with 43.7%, followed by two-vessels disease in 12.5% and three-vessels disease in 5%. The significant coronary lesions mainly affected the left anterior descending (LAD) artery in 43.7%. only 2 patients had the left main coronary artery involved, in

Table 1 – Demographic and clinical findings

	Obstructive-CAD Group I (n = 49)	Nonobstructive CAD Group II (n = 31)	p-value
Age (years)	35.8 ($\pm$ 4.4)	34.4 ($\pm$ 4.9)	NS
Male gender, n (%)	38 (77.6)	21 (67.7)	NS
Hypertension, n (%)	14 (28.6)	2 (6.5)	0.01
Diabetes, n (%)	8 (16.3)	1 (3.2)	NS
Dyslipidaemia, n (%)	12 (24.5)	1 (3.2)	0.01
Type of dyslipidemia, n (%)			NS
Hypo-HDL	10 (20.4)	0 (0)	
Hyper-TG	1 (2)	1 (3.2)	
Hyper-LDL	1 (2)	0 (0)	
Substance use, n (%)	26 (53.1)	7 (22.6)	0.007
Type of substance used, n (%)			0.03
Marijuana	12 (24.5)	3 (9.7)	
Cocaine	2 (4.1)	0 (0)	
Alcohol	6 (12.2)	0 (0)	
Marijuana + alcohol	6 (12.2)	4 (12.9)	
Smoking, n (%)	36 (73.5)	13 (41.9)	0.005
Smoking quantity, n (%)			0.001
$\leq$ than 20 cigarettes/day	11 (22.4)	4 (12.9)	
$\geq$ than 20 cigarettes/day	25 (51)	9 (29)	
Obesity, n (%)	14 (28.6)	6 (19.4)	NS
Family history of CAD, n (%)	5 (10.2)	4 (12.9)	NS
Without cardiac risk factor, n (%)	03 (6.1)	12 (38.7)	< 0.001
History of chest pain, n (%)	16 (32.7)	4 (12.9)	0.047
Takayasu arteritis, n (%)	1 (2)	2 (6.5)	NS
Behcet's disease, n (%)	0 (0)	1 (3.2)	NS
History of stroke, n (%)	1 (2)	2 (6.5)	NS
Typical chest pain, n (%)	38 (77.6)	22 (71)	NS
Dyspnea, n (%)	6 (12.5)	6 (19.4)	NS
Sweating, n (%)	23 (46.9)	21 (67.7)	NS
Palpitation, n (%)	8 (16.3)	0 (0)	0.02

Table 2 – Electrical and echocardiographic findings

	Obstructive CAD Group I (n = 49)	Nonobstructive-CAD Group II (n = 31)	p-value
STEMI, n (%)	36 (73.5)	20 (64.5)	NS
Left bundle block, n (%)	3 (6.1)	2 (6.5)	NS
Q waves, n (%)	7 (14.3)	7 (22.6)	NS
Normal chest X-ray, n (%)	44 (89.8)	26 (83.9)	NS
Wall-motion abnormalities, n (%)	44 (89.8)	21 (67.7)	0.01
LVEF, mean ($\pm$ SD)	48.1 ($\pm$ 12.9)	54.1 ($\pm$ 13.2)	NS

Table 3 – Coronary angiographic findings in Group I and Group II

Angiographic features in Group I	n (%)	Angiographic features in Group II	n (%)
Number of vessels with stenosis, n (%)		Coronary artery aneurysm	1 (1.25)
1-vessel	35 (43.7)		
2-vessel	10 (12.5)		
3-vessel	4 (5)		
The involved vessel, n (%)		Coronary spasm	2 (2.5)
LAD	35 (43.7)		
LCX	8 (10)		
RCA	11 (13.7)		
Left main coronary artery	2 (2.5)		
		Non-significant CAD	11 (13.75)
		Myocardial bridge	1 (1.25)
		Normal coronary arteries	16 (20)

Table 4 – Therapeutic management and readmission within 2 years after discharge

	Obstructive-CAD Group I (n = 49)	Nonobstructive-CAD Group II (n = 31)	p-value
Revascularization	32 (65.3%)	4 (12.9%)	< 0.001
Thrombolysis	9 (18.4)	4 (12.9%)	NS
Successful thrombolysis	2 (4.1%)	4 (12.9%)	0.02
Percutaneous coronary intervention	29 (59.2%)	0 (0%)	< 0.001
Coronary artery bypass graft	3 (6.1%)	0 (0%)	NS
Readmission	10 (20.4%)	0 (0%)	0.007

both cases they were associated with LAD lesions. One of these patients with left main coronary artery involvement had a history of Takayasu disease.

Among group I; a 30-year-female patient with no conventional risk factor had a simultaneous thrombosis of the LAD and the circumflex artery. The etiological diagnosis showed an anti-thrombin III deficiency. Another female patient in group I was diagnosed with familial hypercholesterolemia.

In group II; with nonobstructive CAD; multiple underlying mechanisms were noted in Table 3. One patient with coronary artery aneurysm in the proximal segment of LAD had a history of Behcet's disease. Two patients showing spastic occlusion on the LAD had both asthmas in their medical history; and one of these patients was diagnosed with Churg-Strauss syndrome.

During hospitalization, percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass graft surgery (CABG) of the infarct-related lesions were performed in 29 (59.2%) and 3 (6.1%) patients respectively (Table 4). The others were put on medical conventional therapy. Long-term anticoagulation was indicated for 2 patients (Behcet's disease and anti-thrombin III deficiency). The patient presenting cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome received a combination therapy of glucocorticoids and cyclophosphamide along with vasodilators. No patient needed the use of positive inotropic drugs.

Among patients presenting STEMI, thrombolysis was used in group I in 9 (18.4%) versus 4 (12.9%) patients in group II. Thrombolysis success criteria were observed in 12.9% of group with nonobstructive CAD compared to 4.1% of patients of group with obstructive CAD ($p = 0.02$).

There was no complication during hospitalisation and in-hospital mortality didn't record any death among our patients. Ten patients of group I were readmitted in our hospital within two years after their discharge. Six patients were readmitted for in-stent restenosis; previously received PCI on the LAD, one patient previously refused CABG and was readmitted for recurrent chest pain and the three others for new significant stenosis on other vessels.

Discussion

Even though ischemic heart disease is considered a disease of the older population⁷ premature CAD remains a significant cause of morbidity and mortality in the world.⁸ AMI in the young individuals represent a small but yet an important group to study its specificities in the era of preventive cardiology.

As expected, the male predominance found in our study has been previously reported and can be attributed to the protective effects of oestrogens against CAD.⁹⁻¹¹ The less incidence in young female can be also due to relative absence of smoking and substance abuse among Moroccan female, due to cultural reasons in the Arabian world. As it has been shown in our study, smoking appears to be the most common and important risk factor in both studied groups contributing to early atherosclerosis and AMI, which is consistent with international literature.^{12,13} Cigarette smoking has a role in atherosclerosis process but also in non-atherosclerotic causes like increasing coronary vasospasm as well as thrombogenesis.¹⁴ The pathophysiological mechanisms linking smoking and ischemic

heart disease have been widely reported as: endothelial dysfunction, inducing platelet aggregability and activation and blood viscosity.^{15,16} These findings may explain the high frequency of nonobstructive CAD among young smokers. Hypertension and dyslipidaemia were more common in obstructive CAD than in nonobstructive patients, who were also more likely to be obese. The prevalence of obesity in our study was 28.6% versus 19.4%, similar findings were observed by other authors.^{17,18} Genetic factors (family history of premature CAD and obesity) along with environmental ones may play an important role in this complex pathogenesis of CAD in young adults.⁷

Outside of conventional risk factors, substance use was significantly associated with obstructive CAD. Marijuana (cannabis) consumption was the most reported illicit drug in our study, especially in the group of patients having obstructive CAD. Due to previous strong evidences showing that marijuana and cocaine are risk factors and a trigger for AMI,^{19,20} American guidelines have recommended; mostly in young patients < 50 years of age with AMI; a toxicology screening to be considered when we suspect substance abuse.²¹

Multiple and well-described effects of cannabis have been demonstrated linking it to the development of CAD through endothelial damage and increasing platelet aggregation. This substance leads also to plaque disruption and vasospasm explaining the normal or apparently normal coronary arteries in some young myocardial infarction cases.^{20,22}

Cocaine seems to be involved in accelerating atherosclerosis process and coronary vasoconstriction either in stenotic or non-stenotic segment.¹⁹ Cocaine users in our study had angiographically non-significant lesions, DeFilippis et al. reported that there is a potential multi-substance effect in simultaneous consumption of substances like alcohol and opioids,²¹ which was the case in both patients.

Patients in both groups complained mostly of typical chest pain, but the group with obstructive CAD experienced prodromal symptoms in 32.7%. These results suggest that this group had a preconditioning status caused by the premature atherosclerosis and then suffered from sudden interruption of coronary blood flow after plaque rupture. However, patients in this group (group I) tend to have less extensive and severe atheromatous lesions and frequently contained in one vessel (43.7%). These observations can be explained by the rapid progression of atherothrombosis more likely than a gradually evolving atherosclerosis.

Among the group with obstructive CAD (group I), two patients had a history of Takayasu. We believe that prothrombotic and inflammatory indices have contributed to the initiation and development of premature atherosclerotic lesions.²³

Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries is an important subgroup; especially in young adults; representing 6% of all AMI cases.²⁴ Although, they represented smaller group compared to obstructive CAD group (49 vs 31) same finding was reported in Raparelli et al. study.²⁵ Our study established similar results to what have been previously observed in the literature such as: Less traditional risk factors, higher ejection fraction and

better prognosis than the obstructive group.^{24,26,27} Specific testing to identify the underlying aetiology is crucial for aetiology-targeted management like: thrombophilia testing, provocative testing for vasospasm and intravascular ultrasound (IVUS). Through literature, the main potential mechanisms suggested in nonobstructive-CAD entity include: coronary spasm, coronary microvascular dysfunction, plaque disruption, spontaneous coronary thrombosis/emboli and coronary dissection.²⁸ In our study, 33.7% had normal arteries or non-significant lesions in coronary angiography, but since the angiography is usually performed later after admission in our centre (a delay of 1–5 days) and IVUS was not available, spontaneous thrombolysis or atherosclerosis with positive remodelling of the artery may be suggested.

Study limitations

Our research was limited to a large academic single center; the results may not be completely generalizable to other regions. This was a retrospective observational study over the past 8 years, and this long-time span includes variability like disease definitions and laboratory normal values. No follow-up data were presented since our study was based on in-hospital records only.

Conclusion

The current study showed a significant difference in cardiac risk factors and angiographic features in young Moroccan population. Smoking and substance use were the most important factors standing out and clearly involved in the myocardial infarction in young people in such a developing country. The need is to focus our efforts for an intense and aggressive primary prevention and to increase an awareness of the dangerous effects of cigarette and drug abuse.

Acknowledgements

The authors would like to thank the physicians in Cardiology department B of CHU Ibn Sina Rabat for their assistance and intellectual discussion.

All authors have participated in: conception, execution, and interpretation of data. They have read and approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

This study was conducted with no funding nor sponsorship.

References

1. Wei-Che T, Keng-Yi W, Gen-Min L, et al. Clinical Characteristics of Patients Less than Forty Years Old with Coronary Artery Disease in Taiwan: A Cross-Sectional Study. *Acta Cardiol Sin* 2017;33:233–240.
2. Hosseini SK, Soleimani A, Karimi AA, et al. Clinical features, management and in-hospital outcome of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in young adults under 40 years of age. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;72:71–76.

3. Vasavi C. Study on acute myocardial infarction in young adults in a tertiary care hospital, Guntur. *IJBAMR* 2015;4:510–515.
4. Cole JH, Sperling LS. Premature coronary artery disease: clinical risk factors and prognosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:121–125.
5. Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J* 2005;81:741–745.
6. Bodian M, Sangaré Z, Mingou JS, et al. Myocardial Infarction with Angiographically Normal Coronary Arteries in Young People, About One Case: Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Card Disord Therapy* 1: 202.
7. Matsis K, Holley A, Al-Sinan A, et al. Differing Clinical Characteristics Between Young and Older Patients Presenting with Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ* 2017;26:566–571.
8. Mirza AJ, Taha AY, Khedher BR. Risk factors for acute coronary syndrome in patients below the age of 40 years. *Egypt Heart J* 2018;70:233–235.
9. Maroszyńska-Dmoch EM, Woźakowska-Kapłon B. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults: a single centre study. *Kardiol Pol* 2016;74:314–321.
10. Hamadou B, Thuairé C. Syndrome coronaire aigu du sujet jeune caucasien: à propos de 62 cas. *Pan Afr Med J* 2013;14:116.
11. Ma Q, Wang J, Jin J, et al. Clinical characteristics and prognosis of acute coronary syndrome in young women and men: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol* 2017;228:837–843.
12. Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation* 1986;74:712–721.
13. Rajan B, Prabhakaran K. Risk factors and coronary angiographic profile of very young patients with acute myocardial infarction – a tertiary center experience. *SMJ* 2017;4:92–99.
14. Abed MA, Eshah NF, Moser DK. Risk profile of myocardial infarction in young versus older adults. *Heart Lung* 2018;47:226–230.
15. Arbel Y. When will we learn that smoking is bad? *Heart* 2017;103:572.
16. Tamrakar R, Bhatt YD, Kansakar S, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Adults: Study of Risk factors. *NHJ* 2013;10:12–16.
17. Karim MA, Majumder ASA, Islam KQ, et al. Risk factors and in-hospital outcome of acute ST segment elevation myocardial infarction in young Bangladeshi adults. *BMC Cardiovascular Disorders* 2015;15:73.
18. Andronescu AM, Nechita A, Panaitescu E, et al. Acute Myocardial Infarction in Youngs: Presentation, Treatment and Outcome. *Modern Medicine* 2014;21:252–260.
19. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, et al. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999;99:2737–2741.
20. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805–2809.
21. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, et al. Cocaine and Marijuana Use Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2540–2551.
22. Velibey Y, Sahin S, Tanik O, et al. Acute myocardial infarction due to marijuana smoking in a young man: guilty should not be underestimated. *Am J Emerg Med* 2015;33:1114.e1–1114.e 3.
23. Alkhiary W. Premature Myocardial Infarction: An updated Overview. *Webmed Central Cardiology* 2011;2:WMC002597.
24. Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): It's Time to Face Reality! *Am Heart Assoc* 2018;7:e009635.
25. Raparelli V, Elharram M, Shimony A, et al. Myocardial Infarction With No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients With Premature Presentation. *Can J Cardiol* 2018;34:468–476.
26. Coronel BI, Pais JL, Gil DG, et al Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) according to definitions of 2016 ESC position paper: clinical profile and prognosis. *JACC* 2018;71:A19.
27. Fakhir Nafakhi HA. Coronary angiographic findings in young patients with coronary artery disease. *Intern J Collaborative Res Intern Med Public Health* 2013;5:48–53.
28. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation* 2017;135:1490–1493.

Použití 0/1-h algoritmu s vysoce senzitivní metodou stanovení srdečního troponinu v ambulanci kardiologického oddělení

(Application of 0/1-h high sensitivity cardiac troponin algorithm in the cardiology outpatient department)

Jan Málek^a, Pavel Živný^b, Petr Vojtíšek^a, Jan Matějka^a

^a Kardiologické oddělení, Pardubická nemocnice, Pardubice

^b Oddělení klinické biochemie a diagnostiky, Pardubická nemocnice, Pardubice

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 4. 2019

Přijat: 15. 6. 2019

Dostupný online: 18. 11. 2019

Klíčová slova:

Algoritmus

Infarkt myokardu

Troponin

Vysoce senzitivní stanovení troponinu

SOUHRN

Kontext: Bolest na hrudi patří mezi nejčastější důvody návštěvy pohotovostních ambulancí. Infarkt myokardu (IM) je konečnou diagnózou u menšiny těchto pacientů. Vysoce senzitivní metody stanovení srdečních troponinů a na nich založené algoritmy umožňují rychlou diagnostiku a bezpečné vyloučení IM.

Cíl: Zjistit efektivitu jednohodinového (0/1-h) algoritmu v péči o pacienty s bolestmi na hrudi a popsat základní charakteristiky jednotlivých skupin pacientů.

Metody: Prospektivní sledování pacientů vyšetřovaných pro bolesti na hrudi pomocí 0/1-h algoritmu s hsTnI (ADVIA Centaur TNIH, Siemens Healthineers) v akutní ambulanci kardiologického oddělení. Vyloučení byli pacienti s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) a hemodialyzovaní pacienti. Porovnali jsme zastoupení pacientů ve skupinách algoritmu a jejich základní charakteristiky.

Výsledky: Od 1. 5 do 31. 6. 2018 bylo 0/1-h algoritmem vyšetřeno 135 pacientů. Do skupiny rule-out bylo zařazeno 64 pacientů (47,4 %), do observační skupiny 59 osob (43,7 %) a do skupiny rule-in 12 osob (8,9 %). Infarkt myokardu bez elevací úseku ST (non-STEMI) byl konečnou diagnózou u osmi pacientů (5,9 %), všichni byli zařazeni algoritmem do skupiny rule-in. Negativní prediktivní hodnota testu byla 100 %, pozitivní prediktivní hodnota 75 %. Pacienti zařazení do observační skupiny měli oproti pacientům, u kterých byl vyloučen non-STEMI, více rizikový profil.

Závěry: 0/1-h protokol je efektivní v péči o pacienty s bolestmi na hrudi vyšetřované v ambulanci kardiologického oddělení. Dovoluje rychlé a bezpečné vyloučení IM u poloviny případů.

Pacienti zařazení do observační skupiny, kterých je méně než polovina, mají více rizikových faktorů a měli by být dále došetřeni.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: Chest pain is one of the commonest reasons for emergency department visits. Acute myocardial infarction is diagnosed in minority of these patients. Diagnostic algorithms based on high-sensitivity troponin assays enable fast and safe AMI diagnostics. The aim of the present study is to explore effectivity of one-hour (0/1-h) high sensitivity troponin algorithm in management of patients with chest pain in outpatients department of Cardiology department and to describe subgroups of patients.

Methods: Patients with chest pain presenting to outpatients department of Cardiology department of Pardubice District Hospital were prospectively examined with 0/1-h high sensitivity troponin I (ADVIA Centaur TNIH, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). According to troponin I concentration and its dynamics, they were divided with use of validated algorithm into rule-out, observe and rule-in. Patients with STEMI and on hemodialysis were excluded. We compare subgroups of patients in their basic characteristics.

Results: From 1st May to 31st June 2018 135 patients were prospectively included. Based on hsTnI and 0/1-h algorithm they were divided into three subgroups – rule-out, observe and rule-in. 64 (47.4%) patients were classified to rule-out, 59 (43.7%) to observe and 12 patients (8.9%) to rule-in subgroup. Non-STEMI was diagnosed in 8 patients (5.9%) and all of these were classified as rule-in. Negative and positive predictive value was 100% and 75%, respectively. The observed subgroup had significantly more risk factors than rule-out patients.

Conclusion: Management of chest pain patients with 0/1-h algorithm is effective in the outpatients department.

It enables fast and safe rule-out of AMI in one half of patients. Observed subgroup patients have more risk factors and should be further investigated.

Keywords:

Algorithm

High sensitivity troponin

Myocardial infarction

Troponin

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Málek, Kardiologické oddělení, Pardubická nemocnice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice, e-mail: maalis.jan@gmail.com
DOI: 10.33678/cor.2019.051

Úvod

Bolest na hrudi je jedním z nejčastějších symptomů pacientů vyšetřovaných na akutních ambulancích a urgentních příjmech.¹ Akutní infarkt myokardu je konečnou diagnózou u menšiny těchto pacientů.^{1,2} Základem jeho diagnostiky je detekce zvýšené koncentrace srdečních troponinů a její dynamika.³ V současné době jsou dostupné vysoce senzitivní metody stanovení koncentrace kardiocytospecifických troponinů I a T. Na těchto laboratorních metodách jsou založeny algoritmy, které dovolují časnou diagnostiku infarktu myokardu. Klinické studie prokázaly vysokou efektivitu a bezpečnost takových algoritmů u pacientů s podezřením na infarkt myokardu.^{2,4–7} Použití těchto algoritmů, pokud jsou pro konkrétní biochemickou metodu validovány, je doporučeno Evropskou kardiologickou společností (ESC).⁸

Cílem naší práce bylo zhodnotit efektivitu použití nedávno validovaného jednohodinového (0/1-h) algoritmu se stanovením troponinu I vysoce senzitivní metodou (hsTnI) na akutní ambulanci našeho pracoviště a charakterizovat skupiny pacientů definované algoritmem.

Materiál a metodika

Od 1. 5. do 30. 6. 2018 jsme prospektivně sledovali pacienty vyšetřované pro bolesti na hrudi pomocí 0/1-h algoritmu s hsTnI ADVIA Centaur (Siemens Healthineers), jehož klinické použití bylo validováno v roce 2017.⁹ Tento algoritmus rozděluje pacienty na základě stanovení koncentrace troponinu I vysoce senzitivní metodou do tří skupin. Do „rule-out“ skupiny jsou zařazeni pacienti s koncentrací troponinu I < 6 ng/l a její změnou za jednu hodinu menší než 3 ng/l nebo pacienti s koncentrací troponinu

I < 3 ng/l, pokud je odběr proveden více než tři hodiny od počátku potíží. Skupina „rule-in“ zahrnuje osoby s koncentrací > 120 ng/l nebo změnou hsTnI za jednu hodinu vyšší než 12 ng/l. Osoby nesplňující výše uvedená kritéria jsou zařazeny do observační skupiny (tabulka 1, obr. 1).

Zařadili jsme všechny pacienty s podezřením na akutní infarkt myokardu vyšetřené v akutní ambulanci Kardiologického oddělení Pardubické nemocnice bez ohledu na čas od vzniku potíží. Vyloučeni byli pacienti s elevacemi úseku ST, pacienti přijatí přímo na oddělení bez ambulantního vyšetření a pacienti v pravidelné dialyzační léčbě a pacienti s glomerulární filtrací < 15 ml/min/1,73 m² dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Dekompensace srdečního selhání nebyla vylučovacím kritériem, pokud stav nevyžadoval neodkladný příjem na jednotku intenzivní péče.

Všichni pacienti byli klinicky vyšetřeni a bylo provedeno dvanáctisvodové EKG (svody V₁–V₉ nebyly běžně natáčeny v nepřítomnosti ischemických změn ve standardních svodech), stanovení základních biochemických parametrů, krevního obrazu, D-dimerů a rtg hrudníku. Koncentrace hsTnI byla stanovena při prvním kontaktu s pacientem a podruhé za 60 minut. Péče o pacienta, rozhodnutí o provedení ambulantních vyšetření a hospitalizaci byla ponechána na uvážení ošetřujících lékařů obeznámených s algoritmem. Konečná diagnóza byla stanovena ošetřujícím lékařem na základě výsledků všech provedených vyšetření u daného pacienta a ověřena nezávisle dvěma zkušenými kardiology.

Statisticky byly hodnoceny rozdíly mezi skupinami algoritmu v demografických parametrech, podíl pacientů vyšetřených do tří hodin od počátku potíží (přesný čas od začátku potíží nebyl hodnocen vzhledem k nespolehlivosti a nepřesnosti údajů od pacientů), v EKG parametrech, ve vybraných rizikových faktorech (diabetes mellitus, arteriální hypertenze, kuřáctví) a výskytu ischemické choroby srdeční (ICHS) a srdečního selhání v osobní anamnéze pacientů. Efektivita použití algoritmu byla hodnocena jako podíl pacientů zařazených do definitivních skupin algoritmu (rule-out nebo rule-in). Hodnotili jsme počet hospitalizací a zobrazení koronární anatomie selektivní a CT koronarografií v jednotlivých skupinách.

Statistické hodnocení kategoričkových dat bylo provedeno pomocí Fisherova exaktního testu. Spojité proměnné byly zpracovány pomocí Mannova–Whitneyho testu.

Rule-out	Observační skupina	Rule-in
0 h < 3 ng/l nebo 0 h < 6 ng/l a Δ < 3 ng/l	Ostatní	0 h $\geq$ 120 ng/l nebo $\Delta \geq$ 12 ng/l

Obr. 1 – 0/1-h algoritmus s hsTnI ADVIA Centaur (Siemens Healthineers)

Tabulka 1 – Základní charakteristika souboru

	Rule-out	Observační skupina	Rule-in	p
Věk (roky)	Medián 55, IQR 42–67 ⁺	Medián 75, IQR 61–80	Medián 72, IQR 63–81	⁺ p < 0,001 vs. observační skupina, ⁺ p < 0,001 vs. rule-in
Muži (n; %)	30; 46,9 %	37; 62,8 %	8; 66,7 %	NS
Arteriální hypertenze (n; %)	23; 35,9 % ⁺	43; 72,9 %	6; 50 %	⁺ p < 0,001 vs. observační skupina
Dyslipidemie (n; %)	25; 39,1 % ⁺⁺	37; 62,7 %	8; 66,7 %	⁺⁺ p < 0,05 vs. observační skupina
Diabetes mellitus (n; %)	11; 17,2 %	16; 27,1 %	4; 33,3 %	NS
Kouření (n; %)	27; 42,2 %	16; 27,1 %	2; 16,7 %	NS
Předchozí ICHS (n; %)	9; 14,1 %	26; 44,1 %	1; 8,3 %	NS
Srdeční selhání (n; %)	2; 3,1 %	11; 18,6 %	2; 16,7 %	p < 0,05 vs. observační skupina
Počet RF	1, IQR 1–2 ⁺	2, IQR 1–3	2, IQR 1–2,5	⁺ p < 0,001 vs. observační skupina

ICHS – ischemická choroba srdeční; IQR – mezikvartilové rozpětí; NS – nesignifikantní; RF – rizikový faktor.

Výsledky

V daném období byl 0/1-h algoritmus s hsTnI použit u 135 osob. Do skupiny rule-out bylo zařazeno 64 pacientů (47,4 %), do observační skupiny 59 osob (43,7 %) a do skupiny rule-in 12 osob (8,9 %). Do skupiny rule-out bylo zařazeno 29 pacientů (21,5 %) již na základě prvního odběru troponinu. V rule-out a rule-in skupině bylo 33 pacientů (24,5 %) po prvním odběru troponinu. Po druhém odběru troponinu bylo do skupiny rule-in a rule-out zařazeno 76 pacientů (56,3 %).

Mezi skupinami byl nalezen statisticky významný rozdíl ve věku pacientů (mezikvartilové rozpětí [IQR] rule-out: 42–67 let vs. observační: 61–80 let a vs. rule-in: 63–81 let, $p < 0,001$). V zastoupení pohlaví nebyl významný rozdíl. Z rizikových faktorů byla ve skupině rule-out oproti observační méně častá arteriální hypertenze ($n = 23$; 35,9 % vs. $n = 43$; 72,9 %; $p < 0,001$) a dyslipidemie ($n = 25$; 39,1 % vs. $n = 37$; 62,7 %; $p < 0,001$). Ostatní srovnání zastoupení rizikových faktorů nedosáhla statistické významnosti. Pacienti v rule-out měli ve srovnání s observační skupinou méně často ICHS ($n = 9$; 14,1 % vs. $n = 26$; 44,1 %; $p < 0,001$) a srdeční selhání ($n = 2$; 3,1 % vs. $n = 11$; 18,6 %; $p = 0,0069$) v osobní anamnéze. Počet rizikových faktorů u jednotlivých pacientů byl vyšší v observační skupině oproti pacientům v rule-out (medián 2; IQR 1–3 vs. medián 1; IQR 1–2; $p < 0,001$). Rizikové skóre HEART rostlo od rule-out k rule-in skupině (rule-out $2,5 \pm 1,5$; observační $3,9 \pm 1,4$; rule-in $5,4 \pm 1,5$; $p < 0,001$).

Z EKG parametrů byly častější deprese úseku ST u pacientů v rule-in oproti rule-out skupině ($n = 5$; 41,7 % vs. $n = 4$; 6,3 %; $p = 0,0038$). V observační oproti rule-out skupině jsme častěji zaznamenali blokádu levého Tawarova raménka (LBBB) ($n = 5$; 8,5 % vs. $n = 0$; 0 %; $p = 0,0232$), nově vzniklá LBBB nebyla v souboru zaznamenána. Fibrilace síní byla častější v observační oproti rule-out skupině ($n = 9$; 15,3 % vs. $n = 2$; 3,1 %; $p = 0,0252$), u všech pacientů v observační skupině byla diagnostikována již v minulosti, u obou pacientů v rule-out skupině se jednalo o prvně diagnostikovanou fibrilaci síní. V ostatních sledovaných EKG parametrech se skupiny statisticky významně nelišily (tabulka 2).

Do tří hodin od počátku potíží jsme v celém souboru vyšetřili 35 pacientů (25,9 %), mezi skupinami v tomto ohledu nebyl statisticky významný rozdíl. Hospitalizováni byli nejčastěji pacienti v rule-in a nejméně v rule-out skupině (rule-in $n = 11$; 91,7 % vs. observační $n = 28$; 47,5 % vs. rule-out $n = 10$; 15,6 %; $p < 0,01$). Zobrazení koronární anatomie selektivní nebo CT koronarografií bylo provedeno častěji ve skupině rule-in ($n = 8$; 66,7 %) v porovnání s observační ($n = 18$; 30,5 %; $p = 0,0243$) a rule-out ($n = 20$; 31,3 %; $p = 0,0213$) skupinou. Mezi rule-out a observační skupinou nebyl rozdíl (tabulka 3).

Příčina bolesti byla ve skupině rule-out stanovena jako nekardiální u 53 osob (82,3 %), u jednoho pacienta byla diagnostikována nestabilní angina pectoris (NAP), u dvou stabilní angina pectoris a dva měli plicní embolii. Ve skupině observační byla nekardiální příčina bolesti diagnostikována u 27 pacientů (45,8 %; $p < 0,001$ oproti rule-out), NAP diagnostikována u osmi pacientů, stabilní angina pectoris u tří pacientů, plicní embolie u jednoho pacienta. V observační ani rule-out skupině nebyl zjištěn infarkt myokardu. Ve skupině rule-in byl finální diagnózou non-STEMI u osmi pacientů (66,7 %), jednou byla zjištěna myokarditida. U dvou pacientů byla jako příčina elevace troponinu určena supra-ventrikulární arytmie, u jednoho pacienta pak sepsa.

Negativní prediktivní hodnota testu v našem souboru byla stanovena na 100 %, senzitivita 100 %. Pozitivní prediktivní hodnota testu pak 75 %, specificita (vůči objasnitelné sekundární příčině zvýšení koncentrace troponinu) 97 %.

Diskuse

Vysoce senzitivní metody stanovení koncentrace srdečních troponinů se dostávají do klinické praxe od roku 2009.¹⁰ Od té doby bylo vyvinuto a validováno několik algoritmů k časné diagnostice infarktu myokardu se stanovením koncentrace hsTnI a hsTnT. Založeny jsou na principu detekce dynamiky koncentrace troponinu v krátkém časovém intervalu.¹¹ Druhým základním předpokladem je, že s rostoucí koncentrací troponinu je diagnóza infarktu myokardu pravděpodobnější.¹¹ Algoritmy většinou rozděl-

Tabulka 2 – EKG parametry

	Rule-out	Observační skupina	Rule-in	<i>p</i>
Deprese úseku ST (n; %)	4; 6,3 %*	10; 16,9 %	5; 41,7 %	* $p < 0,05$ vs. rule-in
T negativní (n; %)	12; 18,8 %	15; 25,4 %	5; 41,7 %	NS
LBBB (n; %)	0; 0 %*	5; 8,5 %	0; 0 %	* $p < 0,05$ vs. observační sk.
RBBB (n; %)	3; 4,7 %	3; 5,1 %	0; 0 %	NS
Stimulace komor (n; %)	2; 3,1 %	5; 8,5 %	0; 0 %	NS
Fibrilace síní (n; %)	2; 3,1 %*	9; 15,3 %	2; 16,7 %	* $p < 0,05$ vs. observační sk.

Tabulka 3 – Hospitalizace a zobrazení koronární anatomie

	Rule-out	Observační skupina	Rule-in	<i>p</i>
Hospitalizace (n; %)	10; 15,6 %	28; 47,5 %	11; 91,7 %	$p < 0,001$
CT KG či SKG (n; %)	20; 31,3 %	18; 28,1 %	9; 75,0 %*+*	* $p < 0,05$ vs. observační sk., + $p < 0,05$ vs. rule-in

CT KG – CT koronarografie; SKG – selektivní koronarografie.

lují pacienty podle vstupní koncentrace a její změny do tří skupin (rule-out, observační a rule-in).^{7,11} Některé jsou ale založeny na vysoké negativní prediktivní hodnotě velmi nízké koncentrace troponinu.^{4,12} Někdy je kombinováno stanovení troponinu a rizikového skóre.⁴ Velké klinické studie prokázaly vysokou bezpečnost vyloučení akutního infarktu myokardu těmito algoritmy u pacientů vyšetřovaných na urgentních příjmech.^{5,7,9,13} Pacienti zařazení do skupiny rule-out mají nejen velmi malou pravděpodobnost výskytu diagnózy infarktu myokardu, ale i velmi nízkou krátkodobou a dlouhodobou mortalitu.^{7,9} Naopak mortalita pacientů v observační skupině se podobá pacientům v rule-in skupině.^{9,14} Kromě bezpečného vyloučení infarktu myokardu se potvrdila i vysoká efektivita použití těchto algoritmů. Až 75 % pacientů je možno zařadit do skupiny rule-out či rule-in.^{4,12} Ostatní pacienti zařazení do observační skupiny vyžadují další došetření pomocí dalšího odběru troponinu, zátěžových testů či selektivní koronarografie.¹⁴ Bezpečnost a efektivita jednohodinového algoritmu je zachována i u pacientů s časnou prezentací od začátku potíží.^{7,10}

Naším hlavním zjištěním je potvrzení vysoké efektivitu 0/1-h algoritmu. U poloviny pacientů bylo možné na příjmové ambulanci bezpečně vyloučit infarkt myokardu. Téměř 60 % pacientů bylo zařazeno do rule-out či rule-in, 25 % pacientů dokonce pouze na základě jednoho odběru troponinu. To platí i pro pacienty vyšetřené velmi časně od začátku potíží. Méně než polovina byla na konci algoritmu zařazena do observační skupiny. Pacienti v této skupině jsou, jak vyplývá z našich výsledků, více riziková oproti pacientům v rule-out skupině. V našem souboru byli vyššího věku a měli častěji arteriální hypertenzi, dyslipidemii, srdeční selhání a známou ischemickou chorobu srdeční. Srovnání rule-in s ostatními skupinami nedosáhlo statistické významnosti nejspíše pro malý počet pacientů v rule-in skupině.

Zavedení hsTn do klinické praxe bývá spojeno s obavou z nadužívání neinvazivních testů a selektivní koronarografie. Toto sledování nebylo cílem naší práce. Zobrazení koronární anatomie jsme ale indikovali významně častěji ve skupině rule-in. V obou zbylých skupinách bylo provedeno zhruba u třetiny pacientů. Další analýza, například počtu zátěžových vyšetření a srovnání použití CT a selektivní koronarografie, nebyla provedena vzhledem k nízkému počtu pacientů. Zavedení hsTnT nevedlo ve studii k významnému navýšení počtu pacientů s diagnózou IM.¹⁵ V další studii také nevedlo zavedení troponinů stanovených vysoce senzitivní metodou k vyššímu užívání neinvazivních vyšetření, medikace a bylo spojeno se snížením mortality.¹³

Závěry

Hlavním zjištěním našeho pozorování je, že pomocí 0/1-h algoritmu s hsTnI můžeme efektivně rozdělit pacienty s bolestmi na hrudi dle rizika infarktu myokardu. Více než polovina pacientů je zařazena do rule-out skupiny, která je z krátkodobého i dlouhodobého hlediska nízké riziková.

Z našeho pozorování dále vyplývá, že pacienti v observační skupině mají více rizikových faktorů, a je u nich tedy opodstatněné další došetřování. I na základě našich

zkušeností s použitím 0/1-h algoritmu je zřetelné, že zařazení do skupiny dle algoritmu není synonymem klinické diagnózy.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Literatura

1. Mockel M, Searle J, Muller R, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med* 2013;20:103–108.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 2014;130:2354–2394.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2018;40:237–269.
4. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:996–1012.
5. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, et al. Assessment of the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour Algorithm to Rule-Out and Rule-In Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2016;134:1532–1541.
6. Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting With Potential Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2016;134:547–564.
7. Twerenbold R, Neumann JT, Sørensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:620–632.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
9. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018;64:1347–1360.
10. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
11. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172:1211–1218.
12. Body R, Mueller C, Giannitsis E, et al. The Use of Very Low Concentrations of High-sensitivity Troponin T to Rule Out Acute Myocardial Infarction Using Single Blood Test. *Acad Emerg Med* 2016;23:1004–1013.
13. Chew DP, Zeitz C, Worthley M, et al. Randomized Comparison of High-Sensitivity Troponin Reporting in Undifferentiated Chest Pain Assessment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:542–553.
14. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, et al. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;207:238–245.
15. Corsini A, Vagnarelli F, Bugani G, et al. Impact of high sensitivity Troponin T on hospital admission, resources utilization and outcomes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:148–157.

Nová antidiabetika a kardiovaskulární bezpečnost ve světle klinických studií

(New antidiabetics and cardiovascular safety in the light of clinical trials)

Markéta Ječmenová^a, Jan Václavík^b, Miloš Táborský^b

^a InterMedCare s.r.o., Brno

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 2. 2019

Přijat: 5. 3. 2019

Dostupný online: 19. 11. 2019

Klíčová slova:

Glifloziny

Gliptiny

Infarkt myokardu

Inhibitory DPP-4

Kardiovaskulární bezpečnost

Kardiovaskulární příhody

Renální bezpečnost

Srdeční selhání

SOUHRN

Diabetes mellitus 2. typu je metabolické onemocnění významně zvyšující kardiovaskulární riziko a zároveň jsou pacienti s diabetem ve vyšší míře ohroženi kardiovaskulárními (KV) příhodami, srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin. Tento přehledový článek shrnuje významné klinické studie od UKPDS, DCCT a ACCORD až po nejnovější kardiovaskulární studie s novými skupinami antidiabetik – inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), analoga peptidu 1 podobného glukagonu (GLP-1) a inhibitory sodíko-glukózo-2. typu (SGLT2, glifloziny). U každé studie je diskutováno ovlivnění jednotlivých kardiovaskulárních výsledných ukazatelů a přidružených onemocnění a také případné renální benefity z léčby. Všechny studie s inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT2 a analogy GLP-1 prokázaly non-inferioritu těchto nových léčiv v ovlivnění primárního KV cíle, a tím i jejich kardiovaskulární bezpečnost. Některé nedávné studie s agonisty receptoru pro GLP-1 a inhibitory SGLT2 ale také navíc prokázaly kardiovaskulární protektivitu a vedly ke snížení výskytu KV příhod. Došlo proto ke změnám doporučení Americké diabetologické společnosti (ADA) a Evropské diabetologické společnosti (EASD) pro léčbu pacientů s diabetes mellitus 2. typu. U pacientů s diabetem a již manifestním KV nebo renálním onemocněním by měly být upřednostněny léky ze skupiny inhibitorů SGLT2 a agonistů receptoru pro GLP-1.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is a metabolic disease increasing cardiovascular risk. At the same time, the patients with type 2 diabetes are at a greater risk of cardiovascular events, heart failure and chronic renal disease. This review summarizes clinical trials from UKPDS, DCCT and ACCORD till the most recent trials for the new antidiabetics focused on a cardiovascular safety – DPP4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP-1 analogues. The overview discusses the particular cardiovascular outcomes, comorbidities and potential renal benefits from the treatment. All new antidiabetic agents were non-inferior with respect to primary cardiovascular outcome, thus proved the cardiovascular safety. Moreover, some of the latest studies with GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors proved cardiovascular protectivity and led to a lower rate of cardiovascular events. These findings resulted in changes in the Guidelines of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). The SGLT2 inhibitors and GLP-1 agonists should be preferred in the group of patients with type 2 diabetes with established cardiovascular or renal disease with respect to new evidence.

Keywords:

Cardiovascular events

Cardiovascular safety

DPP4 inhibitors

Gliflozines

Gliptins

Heart failure

Myocardial infarction

Renal safety

Adresa pro korespondenci: MUDr. Markéta Ječmenová, InterMedCare s.r.o., Mendlovo náměstí 17, 603 00 Brno, e-mail: mjecmenova@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.008

Úvod

Diabetes mellitus je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií vznikající v důsledku defektů inzulínové sekrece, poruchy účinku inzulínu v cílových tkáních nebo kombinace obojího.¹

Dlouhodobá hyperglykemie akceleruje rozvoj aterosklerózy, a tím se stává jedním z klíčových faktorů v rozvoji cévních komplikací diabetu. Léčba hyperglykemie je základním kamenem prevence vzniku jak mikrovaskulárních (nefrologických, neurologických a očních komplikací), tak makrovaskulárních komplikací (ateroskleróza koronárních tepen, vznik infarktu myokardu [IM] a cévní mozkové příhody [CMP]). Dalšími rizikovými faktory vzniku těchto komplikací, které se navzájem potencují, zejména u diabetiků 2. typu, jsou také arteriální hypertenze, dyslipidemie, inzulínová rezistence a obezita.^{2,3}

Výskyt obezity a zhoršující se životní styl přispívá k nárůstu incidence diabetu 2. typu. Již samotná obezita je rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Plíživý začátek a chybějící prezentace typickými akutními komplikacemi jako u diabetu 1. typu ztěžuje diagnostiku diabetu mellitus 2. typu (DM2T) a zapříčiňuje „poddiagnostikovanost“ DM2T.⁴ Pacienti hospitalizovaní pro akutní infarkt myokardu mají vysokou prevalenci diabetu, proto řada studií doporučuje screening prediabetu a diabetu pacientů přijatých pro akutní koronární syndrom.⁵

Diabetes mellitus významně zvyšuje kardiovaskulární (KV) riziko dvojnásobně až čtyřnásobně ve srovnání se zdravou populací⁶ a zároveň kardiovaskulární komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí nemocných s diabetem a signifikantně ovlivňují mortalitu a morbiditu těchto pacientů.⁷

Přehled základních studií: DM a kardiovaskulární onemocnění

Již studie UKPDS v roce 1998 prokázala pozitivní vliv těsné kompenzace diabetu na mikrovaskulární komplikace, avšak zdůrazňuje, že k ovlivnění kardiovaskulárního rizika dochází pozvolna a s prodlevou. UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study, 1998) byla první multicentrickou, randomizovanou studií zkoumající účinky intenzivní kontroly diabetu na pacientech s nedávnou diagnózou DM2T. Pacienti byli randomizováni do konvenční a intenzifikované větve a sledováni po dobu deseti let. Výsledkem byl pokles glykovaného hemoglobinu u pacientů s intenzifikovaným režimem (o 11 % během deseti let) ve srovnání s konvenční větví, kde nebyla pozorována signifikantní změna v glykovaném hemoglobinu. Pacienti léčení intenzivním schématem měli méně makrovaskulárních komplikací, ačkoli tento pokles nebyl statisticky významný.⁸

Studie VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial, 2009) také zkoumala vliv těsné kompenzace pacientů s DM2T. Populace, jak již název studie napovídá, se skládala ze starších mužů (průměrný věk 60,4 roku) s průměrným glykovaným hemoglobinem 9,4 % (12,4 mmol/l) a průměrnou dobou trvání onemocnění 11,5 roku. Pacienti byli randomizováni do větve s konvenční a intenzifikovanou léčbou. Studie prokázala přínos těsné kompenzace pro pacienty s krátkou dobou trvání diabetu a s minimálním

vstupním poškozením koronárních tepen (hodnoceno kalciovým skórem).⁹

Studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation, 2009) s gliclazidem, metforminem a inzulínem zahrnovala pacienty s již rozvinutými mikro- i makrovaskulárními komplikacemi. Neprokázala zvýšení rizika nežádoucích účinků těsné kompenzace na mortalitu a incidenci ischemické choroby srdeční (ICHS). Intenzivní kompenzace redukovala výskyt diabetické nefropatie o 20 %.¹⁰

Studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes, 2010) porovnávala intenzivní s konvenční léčbou diabetu, intenzivní vs. standardní terapii arteriální hypertenze a fenofibrát s placebem versus statinovou terapií. V této studii byla předčasně ukončena větev s intenzivně léčenými pacienty pro jejich zvýšenou celkovou mortalitu a mortalitu z KV příčin (v roce 2008). Důvodem bylo nejspíš nevhodné uspořádání studie: dřívější závažné epizody hypoglykemie (jakožto významné riziko mortality) se ve skupině s intenzivní terapií hyperglykemie vyskytovaly třikrát častěji. Celková mortalita byla i v intenzivně intervenované skupině ve studii ACCORD nižší než ve studii UKPDS.¹¹

Intervenční studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1993) testovala hypotézu, zda jsou komplikace DM1T preventabilní a dají-li se oddálit. Navazující observační studie EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, 2005) sledovala po 17 letech výsledky intervencí studie DCCT a komplikace (vč. kardiovaskulárních) v pokročilých stádiích diabetu. Skupina s intenzivní kontrolou glykemie měla o 70 % nižší výskyt mikrovaskulárních komplikací (zejména retinopatie) a v navazující studii EDIC redukcí kardiovaskulárních příhod (IM, anginy pectoris [AP], CMP, úmrtí a revaskularizace) o 42 % ($p = 0,02$) a snížení rizika IM, CMP a úmrtí o 57 % ($p = 0,02$). Naopak příliš agresivní léčba hyperglykemie u diabetiků s pokročilými komplikacemi a již manifestním kardiovaskulárním onemocněním riziko úmrtí z KV příčin zvyšuje, pravděpodobně v souvislosti s výskytem hypoglykemií. Zároveň studie prokázala přetrvávající efekt iniciační intenzifikované terapie v počáteční fázi diabetu i po přerušení intenzifikované léčby, fenomén označovaný jako glykemická paměť.^{12,13}

Výše uvedené studie prokázaly snížení mikrovaskulárních komplikací při intenzivní hyperglykemické léčbě, avšak efekt těsné kontroly glykemie, zejména z důvodu rizika hypoglykemií, na snížení KV a celkového rizika byl považován za rozporuplný. Riziko hypoglykemií dle studie ACCORD zvyšovalo celkovou mortalitu. Na druhou stranu studie DCCT a navazující EDIC prokázaly efekt intenzivní kontroly diabetu jak na mikrovaskulární, tak na makrovaskulární komplikace. Pouze studie UKPDS zahrnovala pacienty s nedávnou diagnostikovaným diabetem, ostatní výše zmíněné studie zahrnuly pacienty s délkou trvání diabetu 9–11 let. Ukázalo se, že je zapotřebí začít s intenzivní léčbou diabetu již od počátku diagnózy DM2T v době, kdy ještě nejsou rozvinuté makrovaskulární komplikace a další rizikové faktory KV komplikací. Pokud zahájíme léčbu DM2T s odstupem času, je možné ovlivnit mikrovaskulární, ale nikoli již tak výrazně makrovaskulární komplikace. Čím dříve začneme s léčbou DM2T, tím větší je šance na snížení kardiovaskulárních rizik.

Nová antidiabetika

Zejména po publikaci výsledků studie ACCORD a metaanalýz klinických studií s rosiglitazonem doporučily regulační úřady (americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv [FDA] a Evropská léková agentura [EMA]) nová pravidla po ověřování bezpečnosti nových antidiabetik. Při výběru vhodného antidiabetika by neměl být zvažován pouze účinek na kontrolu glykémie, ale též účinek na kardiovaskulární riziko, které by nemělo být antidiabetickou léčbou zhoršeno, ale v lepším případě dokonce redukováno společně s kardiovaskulární morbiditou a mortalitou z KV příčin.¹⁴

Gliptiny

Gliptiny inhibují aktivitu dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), enzymu, který rozkládá hormon GLP-1 (peptid 1 podobný glukagonu), jenž je produkován v L-buňkách tenkého střeva.¹⁵ Z tohoto důvodu se tato skupina antidiabetik také nazývá inhibitory DPP-4. Při léčbě gliptiny se zvyšuje koncentrace endogenně produkováného GLP-1 na dvojnásobek až trojnásobek. Výsledkem je znovunastolení fyziologických poměrů v regulaci metabolismu u pacientů s diabetem 2. typu, u nichž byl prokázán defekt inkretinové osy.¹⁶ U gliptinů byl experimentálně pozorován pozitivní KV efekt na zpomalení progresu endotelové dysfunkce, aterogenezi, ovlivnění krevního tlaku, lipidového spektra a celkové kardioprotekce. Realita je ovšem sporná. SPC gliptinů upozorňuje na vyšší opatrnost při užití u pacien-

tů ve funkční třídě NYHA III–IV. Přehled studií s gliptiny je uveden v tabulce 1.

Ve studii **SAVOR-TIMI 53** (saxagliptin, Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus, 2013) byli randomizováni pacienti s DM2T s vysokým rizikem kardiovaskulární příhody nebo ti, kteří již tuto příhodu měli v anamnéze (16 492 osob). Medián trvání diabetu dosahoval 10,3 roku, průměrný vstupní glykovaný hemoglobin byl 8,0 % (10,1 mmol/l). Studie neprokázala zhoršení ani redukcí primárního kompozitního kardiovaskulárního cílového ukazatele (úmrť z KV příčin, IM, CMP), tedy prokázala non-inferioritu.¹⁷ Saxagliptin je asociován se signifikantním zlepšením kontroly glykémie (glykovaný hemoglobin byl na konci nižší o 0,3 %) a redukcí mikroalbuminurie, avšak překvapivým výsledkem byl statisticky významný nárůst hospitalizací pro srdeční selhání (27 %) a vyšší incidence nezávažných hypoglykemií (15,3 % vs. 13,4 %). Výskyt srdečního selhání se však neprojevil na celkovém bezpečnostním profilu a je stále předmětem diskusí. Makrovaskulární komplikace, na rozdíl od mikrovaskulárních – reprezentovaných albuminurií, nebyly ovlivněny nejspíše pro krátkou dobu sledování. Ve srovnání s placebem nebyl pozorován vyšší výskyt akutní pankreatitidy nebo karcinomu pankreatu.^{17–19}

Ve studii **EXAMINE** (alogliptin, EXamination of Cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome, 2013) bylo randomizováno 5 380 pacientů s DM2T s anamnézou nedávné hospitalizace pro

Tabulka 1 – Přehled klinických studií s inhibitory DPP-4

	SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS	CARMELINA	CAROLINA
Lék	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Linagliptin	Linagliptin vs. glimepirid
Publikováno	2013	2013	2015	2018	(2019)
Počet pacientů	16 492	5 380	14 735	6 979	6 042
Medián věku (let)	65,1	61,0	> 50	65,9	64,0
Vstupní glykovaný Hb (%) (mmol/mol)	8,0 % 64	8,0 % 64	8,0 % 64	8,0 % 64	7,2 % 55
Délka sledování (roky)	2,1	1,5	3	2,2	2
Ovlivnění KV cílových ukazatelů					
MACE	–1 %	–4 %	–1	+2 %	–
Úmrtí z KV příčin	+3 %	–21 %	+3 %	–4 %	–
Jakékoli úmrtí	+11 %	–12 %	+1 %	+2 %	–
Infarkt myokardu	–5 %	+8 %	–5 %	+12 %	–
Ischemická cévní mozková příhoda	+11 %	–9 %	–3 %	–9 %	–
Hospitalizace pro srdeční selhání	+27 %*	0	0	–10 %	–
Hospitalizace pro nestabilní AP	+19	–	–10 %	–13 %	–
Ovlivnění jiných než kardiovaskulárních cílových ukazatelů					
Retinopatie	–	–	–	–27 %	–
Nové/zhoršující se onemocnění ledvin	+8 %	0	–	–2 %	–
Hospitalizace pro hypoglykémii	+22 %	–	+13 %		–

AP – angina pectoris; Hb – hemoglobin; KV – kardiovaskulární; MACE – závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda.

* $p < 0,05$ pro inferioritu oproti placebu.

akutní IM nebo nestabilní anginu pectoris (NAP). Medián věku byl 61 let, průměrný glykovaný hemoglobin 8,0 % (10,1 mmol/l). Výsledkem studie bylo splněno kritérium non-inferiority, primární složený kardiovaskulární cílový ukazatel byl v léčené větvi 11,3 % vs. v kontrolní s placebem 11,8 %. Větev s alogliptinem měla snížený glykovaný hemoglobin o 0,36 %. Výskyt nežádoucích účinků (akutní pankreatitida, hypoglykemie) byl v obou větvích stejný, nebyl zaznamenán větší výskyt hospitalizací pro srdeční selhání. Studie byla předčasně ukončena (18 měsíců) pro celkově vysokou incidenci KV příhod (11 %).²⁰

Studie **TECOS** (sitagliptin, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, 2015) neprokázala zvýšení rizika úmrtí z jakékoli příčiny (kardiovaskulárních ani jiných než kardiovaskulárních). Sitagliptin nezvýšil kardiovaskulární riziko, nezvýšil ani výskyt hospitalizací pro srdeční selhání (3,1 % pro obě skupiny). Primární cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin, IM, CMP, hospitalizace pro NAP) byl ve skupině se sitagliptinem dosažen u 11,4 % vs. 11,6 % v placebové skupině. Sekundární složený cílový ukazatel (IM, úmrtí z KV příčin, CMP) potvrdil první výsledek (HR 0,99; 95% CI: 0,89–1,11; $p < 0,001$). Studie tedy potvrdila non-inferioritu v obou případech. Nebylo pozorováno zvýšení hypoglykemických příhod. Ačkoli byl ve skupině se sitagliptinem pozorován zvýšený výskyt akutní pankreatitidy, nebyl statisticky signifikantní. Ve studii nedošlo k ovlivnění celkové mortality (7,5 % vs. 7,3 % v placebové skupině).²¹

Ve studiích **TECOS** stejně jako v **SAVOR-TIMI** a **EXAMINE** tedy byla prokázána kardiovaskulární bezpečnost. Studie **SAVOR-TIMI** ukázala neočekávaný nárůst hospitalizací pro srdeční selhání v saxagliptinové skupině (HR 1,27; 95% CI 1,07–1,51). Ve studii **EXAMINE** byl nesignifikantní nárůst hospitalizací pro srdeční selhání (HR 1,19; 95% CI 0,90–1,58),²² avšak *post-hoc* analýza neprokázala negativní efekt alogliptinu na složený KV cílový ukazatel a hospitalizace z důvodu srdečního selhání (HR 1,00, 95% CI 0,82–1,21) a ani koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP) se v obou skupinách nelišily.²³ Studie **TECOS** tak jasně prokázala, že se nejedná o nežádoucí účinek s class efektem.

Nedávno publikovaná studie **CARMELINA** (linagliptin, Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, listopad 2018) prokázala během svého 2,2letého sledování non-inferioritu v primárním složeném kardiovaskulárním cílovém ukazateli (úmrtí z KV příčiny, nefatální IM, nefatální CMP): 12,4 % vs. 12,1 % placebová skupina (HR 1,02; 95% CI 0,89–1,17; $p < 0,001$). Následující testování pro superioritu nebylo statisticky signifikantní ($p = 0,74$). Studie se zaměřila na pacienty ve vysokém KV riziku a pacienty s chronickým onemocněním ledvin – 74 % účastníků studie (snížená glomerulární filtrace, avšak byli vyloučeni pacienti s terminálním selháním ledvin s mikro- a makroalbuminurií). Pacienti s chronickým onemocněním ledvin byli ve všech předchozích studiích vyloučeni ze studie.²⁴ Sekundárním cílovým ukazatelem studie byly nefrologické komplikace (terminální selhání ledvin, úmrtí z důvodu renálního selhání, pokles v glomerulární filtraci [GFR] o 50 %), které se nelišily u pacientů ve větvi s linagliptinem a placebem (renální složený cílový ukazatel 9,4 % vs. 8,8 % pro placebo). Následující testování

ukázalo rozdílné výsledky ve skupinách dle rozdílné délky trvání diabetu. Progrese albuminurie byla ve skupině s linagliptinem pozorována méně často než ve skupině s placebem (HR, 0,86; 95% CI 0,78–0,95; $p = 0,003$), tento efekt se objevil již ve studiích s jinými inhibitory DPP-4, avšak je diskutováno, zdali není způsoben pouze kontrolou glykemie.²⁵ Studie neprokázala užitek linagliptinu a jeho vliv na sekundární renální kompozitní cílový ukazatel. Hospitalizace z důvodu srdečního selhání se v obou skupinách statisticky významně nelišily (HR, 0,90; 95% CI 0,74–1,08; $p = 0,26$), na rozdíl od studie **SAVOR-TIMI 53**, kde bylo riziko hospitalizace pro srdeční selhání zvýšeno, a podobně jako studie **EXAMINE** a **TECOS** neprokázala žádný efekt na srdeční selhání. Snížení glykovaného hemoglobinu během celé délky studie bylo o 0,36 %, bez zvýšení incidence hypoglykemických událostí (15,9 % vs. 16,4 % placebo). Toto zjištění je zejména důležité pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin.²⁴ Vyšší výskyt hypoglykemií byl dán užíváním sulfonylurey v počátku sledování. Co se týče nežádoucích účinků, ve skupině s linagliptinem byl pozorován větší výskyt numerických pemfigoidů (0,2 % linagliptin vs. 0 % placebo) a potvrzených akutních pankreatitid (0,3 % vs. 0,1 % placebo).²⁶

Stále probíhá studie **CAROLINA** (linagliptin, Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes) testující linagliptin oproti glimepiridu. První výsledky jsou ohlášeny na počátek roku 2019 a očekává se, že dají doporučení ohledně postupu při rozhodování o druhém perorálním antidiabetiku (PAD) po nasazení metforminu.²⁷

Vildagliptin je jediným zástupcem skupiny inhibitorů DPP-4, který nemá velkou randomizovanou studii, není tedy schválen FDA. Má pouze menší studii **VIVID** (Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure, 2018), která zahrnovala 254 pacientů s DM2T. Ve studii nebyl zaznamenán rozdíl v počtu hospitalizací pro srdeční selhání ani rozdíl v hodnotách EF LK, ale byl signifikantně zvýšen end-diastolický objem LK. Bylo prokázáno snížení BNP a vysloveno podezření na možný efekt inhibitorů DPP-4 na metabolismus NAP.²⁸

Analoga GLP-1

Léčba analogy GLP-1 je založena na stimulaci receptoru pro endogenní GLP-1. Účinně snižuje glykemii, je bezpečná z hlediska rizika hypoglykemie, vede též k poklesu hmotnosti, snížení krevního tlaku a zlepšení lipidogramu. Tato skupina léčiv ovlivňuje najednou několik faktorů podílejících se na KV riziku. Přehled studií s analogy GLP-1 je poskytnut v tabulce 2.

Studie **ELIXA** (lixisenatid, Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, 2015) zahrnovala pacienty s vyšším KV rizikem (po akutním koronárním syndromu) a s horší kompenzací diabetu. Lixisenatid ovlivní zejména postprandiální glykemii, patří mezi krátkodobě účinné agonisty GLP-1. Má nižší potenciál snížení glykovaného hemoglobinu než liraglutid, který je považován za tzv. zlatý standard. Léčbou lixisenatidem byla prokázána dobrá KV bezpečnost u pacientů s DM2T a recentní koronární příhodou v anamnéze. Studie prokázala non-inferioritu proti placebo pro kompozitní primární cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin [HR 0,98; 95% CI 0,78–1,22], nefatální

Tabulka 2 – Přehled klinických studií s analogy GLP-1

	ELIXA	LEADER	EXSCEL	SUSTAIN-6
Lék	Lixisenatid	Liraglutid	Exenatid	Semaglutid
Publikováno	2015	2018	2018	2016
Počet účastníků	6 068	9 340	14 752	3 297
Délka sledování (roky)	2,1	3,5	3,2	2,1
Trvání diabetu (roky)	–	12,8	12	13,9
Vstupní glykovaný Hb (%) (mmol/mol)	7,7 % 61	8,7 % 72	8,0 % 64	8,7 % 72
Ovlivnění KV cílových ukazatelů				
MACE	+2 %	–13 %*	–9 %	–26 %*
Úmrtí z KV příčin	–2 %	–22 %*	–12 %	–2 %
Jakékoli úmrtí	–6 %	–15 %*	–14 %	+5 %
Infarkt myokardu	+3 %	–14 %*	–3 %	–26 %
Ischemická cévní mozková příhoda	+12 %	–14 %	–15 %	–39 %
Hospitalizace pro srdeční selhání	–3 %	–13 %	–6 %	+11 %
Hospitalizace pro nestabilní AP	–	–2 %	–	–18 %
Ovlivnění jiných než KV cílových ukazatelů				
Retinopatie	–	+15 %	–	+76 %*
Nové/zhoršující se onemocnění ledvin	–	–22 %*	–	–36 %*

AP – angina pectoris; Hb – hemoglobin; KV – kardiovaskulární; MACE – závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda.

* $p < 0,05$ pro superioritu oproti placebu.

IM, nefatální CMP nebo hospitalizace pro srdeční selhání [HR 0,96; 95% CI 0,75–1,23]). Neměl vliv na jednotlivé součásti složeného primárního a sekundárního cílového ukazatele, nevedla tedy ke snížení KV příhod.²⁹ Dá se tedy říci, že účinek lixisenatidu na mortalitu z kardiovaskulárních příčin je neutrální a blíží se gliptinům.

Druhá studie s inkretinovým mimetikem, **LEADER** (liraglutid, Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, 2018) prokázala snížení KV rizika. Studie byla uspořádána jako non-inferiorní, zaměřena na KV bezpečnost jako podobné morbiditně mortalitní studie s inhibitory DPP-4. Studie sestávala z 9 340 pacientů s DM2T z 80 % po prodělané KV příhodě (tedy v sekundární prevenci) a 20 % pacientů mělo DM2T s dalším KV rizikovým faktorem. Průměrná délka trvání diabetu v době zařazení do studie byla 12 let s průměrným glykovaným hemoglobinem 8,7 % (11,3 mmol/l); 17,9 % pacientů v době zařazení mělo již manifestní srdeční selhání. Podávání liraglutidu v porovnání s placebem vedlo ke snížení glykovaného hemoglobinu o 0,4 %, poklesu hmotnosti o 2,3 kg a snížení systolického krevního tlaku o 1,2 mm Hg. Kombinovaný KV cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální CMP) byl statisticky významně snížen o 13 % ($p = 0,01$). Mortalita z KV příčin celkem poklesla o 22 %, celková mortalita o 15 %. Snížení mikrovaskulárních komplikací bylo zapříčiněno poklesem renálních komplikací o 16 %. Pacienti léčení liraglutidem měli též významně nižší výskyt hypoglykemií než pacienti léčení standardní terapií.³⁰

Studie **EXSCEL** (exenatid, Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, 2018) s galenickou formou exenatidu upravenou pro po-

dávání jedenkrát týdně, prokázala non-inferioritu exenatidu oproti placebu (HR 0,95; 95% CI 0,85–1,07; $p < 0,001$ pro non-inferioritu). Sedmdesát procent pacientů ve studii již mělo anamnézu předchozí KV příhody. Snížení celkové mortality bylo statisticky nevýznamné (6,9 % pro skupinu s exenatidem, 7,9 % pro placebo, HR 0,86; 95% CI 0,77–0,97). Vliv na snížení kardiovaskulárního rizika byl také statisticky nevýznamný (pacienti s exenatidem 11,4 %; 3,7 události na 100 paciento-roků vs. skupina s placebem 12,2 %; 4,0 události na 100 paciento-roků; HR 0,91; 95% CI 0,83–1,00).^{31,32}

Studie **EUREXA** (exenatid, Exenatide Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes, 2012) porovnávala efekt exenatidu s terapií glimepiridem. Exenatid přidáný k nedostatečné monoterapii metforminem vedl u pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s glimepiridem (při současné léčbě metforminem) k 31 % poklesu rizika zhoršení kontroly glykemie (selhání léčby) (HR 0,748; 95% CI 0,623–0,899; $p = 0,002$). Ve srovnání s glimepiridem dosáhlo o 31 % více pacientů léčených exenatidem koncentrace $HbA_{1c} < 7$ % ($< 8,6$ mmol/l). Incidence hypoglykemie byla při léčbě exenatidem ve srovnání s glimepiridem o 46 % nižší. U pacientů léčených exenatidem byl signifikantní pokles tělesné hmotnosti, na jejímž poklesu měl jistě podíl i pokles postprandiálních glykemií při užívání exenatidu. Studie tak jen potvrdila bezpečnostní profil obou léků. Tato studie však nehodnotila kardiovaskulární bezpečnost.³³

Studie **SUSTAIN-6** (semaglutid, Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, 2016) se semaglutidem, který vykazuje 94% shodnost s lidským nativním GLP-1, zahrnovala 4 346 pacientů s DM2T starších 50 let, po KV příhodě nebo starších 60 let

s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Studie prokázala non-inferioritu v primárním kompozitním kardiovaskulárním cílovém ukazateli (manifestace KV příhody – CMP, IM, úmrtí z KV příčin): 6,6 vs. 8,9 % placebo (HR 0,74; 95% CI 0,58–0,95); počty příhod 108 vs. 146; $p = 0,02$ pro superioritu, $p < 0,001$ pro non-inferioritu. K úmrtí z KV příčin došlo u 2,8 % pacientů ve skupině s placebem a u 2,7 % pacientů ve skupině s aktivní léčbou (HR 0,98), k infarktu myokardu v placebové skupině u 3,9 % a při aktivní léčbě 2,9 % a k cévní mozkové příhodě u 2,7 % pacientů (placebo) a 1,6 % pacientů (aktivní léčba).

Dalšími sledovanými ukazateli bylo zhoršení renálních funkcí, které bylo častější v placebové skupině, ale oční komplikace (krvácení do očního bulbu, slepota, nebo stavy vyžadující fotokoagulaci) byly signifikantně častější ve skupině se semaglutidem (HR 1,76, 95% CI 1,11–2,78, $p = 0,02$).

Ve skupině se semaglutidem se snížil krevní tlak o přibližně 2,5 mm Hg. Na konci studie byla hodnota HbA_{1c} snížena o průměrných 1,1 % (dávka 0,5 mg) a 1,4 % (dávka 1,0 mg), v placebové větvi o 0,4 %. Výskyt hypoglykemie se v obou skupinách nelišil. Tělesná hmotnost pacientů klesla v průměru o 3,6 kg (při podávání dávky 0,5 mg semaglutidu), resp. o 4,9 kg (při podávání dávky 1,0 mg semaglutidu), ve srovnání s poklesem o 0,7 kg, resp. o 0,5 kg při podávání placeba. Důvodem k přerušení terapie semaglutidem byly dominantně gastrointestinální příčiny.³⁴

Glifloziny

Glifloziny jsou selektivní inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2. typu (SGLT2), které snižují glykémii omezením renální reabsorpce glukózy a její zvýšenou ex-

kreci močí. Podáváním gliflozinů dochází k poklesu glykovaného hemoglobinu, tělesné hmotnosti i krevního tlaku. Prvním lékem této skupiny uvedeným na trh byl empagliflozin. Přehled studií s glifloziny a jejich základní KV cílové ukazatele jsou shrnuty v tabulce 3.

Výsledky studie **EMPA-REG OUTCOME** (empagliflozin, Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) byly poprvé prezentovány ve Stockholmu v roce 2015 (EASD). Byla to první studie přímo prokazující snížení rizika kardiovaskulárních komplikací u pacientů s DM2T.³⁵ Do té doby byla v provedených studiích zahrnujících pacienty s podobným KV rizikem (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS a ELIXA) prokázána pouze non-inferiorita nových antidiabetik vůči placebu. Studie EMPA-REG OUTCOME prokázala superioritu ovlivnění primárního složeného cílového ukazatele (úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální CMP) (HR v empagliflozinové skupině 0,86; 95% CI 0,74–0,99; $p < 0,001$ pro non-inferioritu a $p = 0,04$ pro superioritu). Sekundární kardiovaskulární cílový ukazatel (primární složený cílový ukazatel plus hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris) byl dosažen u 12,8 % pacientů ve skupině s empagliflozinem a u 14,3 % pacientů v placebové skupině (HR 0,89; 95% CI 0,78–1,01; $p < 0,001$ pro non-inferioritu, $p = 0,08$ pro superioritu). Tedy pacienti ve skupině s empagliflozinem měli o 14 % méně příhod primárního cílového ukazatele, signifikantně nižší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin (o 38 %), úmrtí z jakýchkoli příčin (o 32 %) a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % nižší. Následnou podrobnou analýzou rizika srdečního selhání bylo prokázáno, že se toto riziko snižuje jak u pacientů, kteří před vstupem do

Tabulka 3 – Přehled klinických studií s glifloziny

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS, CANVAS-R	DECLARE-TIMI 58
Lék	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Publikováno	2015	2017	(2019)
Počet pacientů	7 028	10 142	17 150
Délka sledování (roky)	3,1	3,6	5
Průměrný glykovaný Hb při vstupu (%) (mmol/mol)	8,3 % 67	8,2 % 66	8,3 % 67
Délka trvání diabetu (let)		13,5	11
Ovlivnění KV cílových ukazatelů			
MACE	–34 %* (MACE –11 %)	–14 %*	–7 %
Infarkt myokardu	–23 %	–11 %	–11 %
Ischemická cévní mozková příhoda	+18 %	–13 %	+1 %
Úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání	–34 %	–22 %	–17 %*
Úmrtí z KV příčin	–38 %*	–13 %	–2 %
Hospitalizace pro srdeční selhání	–35 %*	–33 %*	–27 %
Úmrtí z jakékoli příčiny	–22 %*	–23 %	–7 %
Ovlivnění jiných než KV cílových ukazatelů			
Složené renální cílové ukazatele	–39 %*	–40 %*	–47 %*
Progrese albuminurie	–38 %*	–27 %*	–

Hb – hemoglobin; KV – kardiovaskulární; MACE – závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda.

* $p < 0,05$ pro superioritu oproti placebu.

studie již měli manifestní srdeční selhání, tak i u těch, kterým bylo srdeční selhání *de novo* diagnostikováno během studie.³⁶ Koncem roku 2015 byla na nefrologickém kongrese prezentována renální data studie EMPA-REG OUTCOME, která kromě již prezentovaného snížení makrovaskulárního rizika prokázala i snížení mikrovaskulárních komplikací. Progrese nefropatie byla snížena o 39 % (HR 0,61; 95% CI 0,53–0,79; $p < 0,001$). Přínos gliflozinů byl pozorován ve všech podskupinách nezávisle na jeho dávce. Nový vznik albuminurie byl snížen o 38 % (HR 0,62; 95% CI 0,54–0,72; $p < 0,001$). Zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu bylo zaznamenáno u 70 z 4 645 pacientů léčených empagliflozinem (1,5 %) vs. u 60 z 2 323 nemocných užívajících placebo (2,6 %) (HR 0,56; 95% CI 0,39–0,79; $p < 0,001$). Úmrtí z KV příčin u pacientů s proteinurií byla také významně snížena, a to o celých 45 %. Riziko zahájení dialýzy bylo sníženo o 55 % (HR 0,45; 95% CI 0,21–0,97; $p = 0,04$). Empagliflozin má tedy mimo snížení KV komplikací také významné renoprotektivní účinky u pacientů s DM2T.³⁵

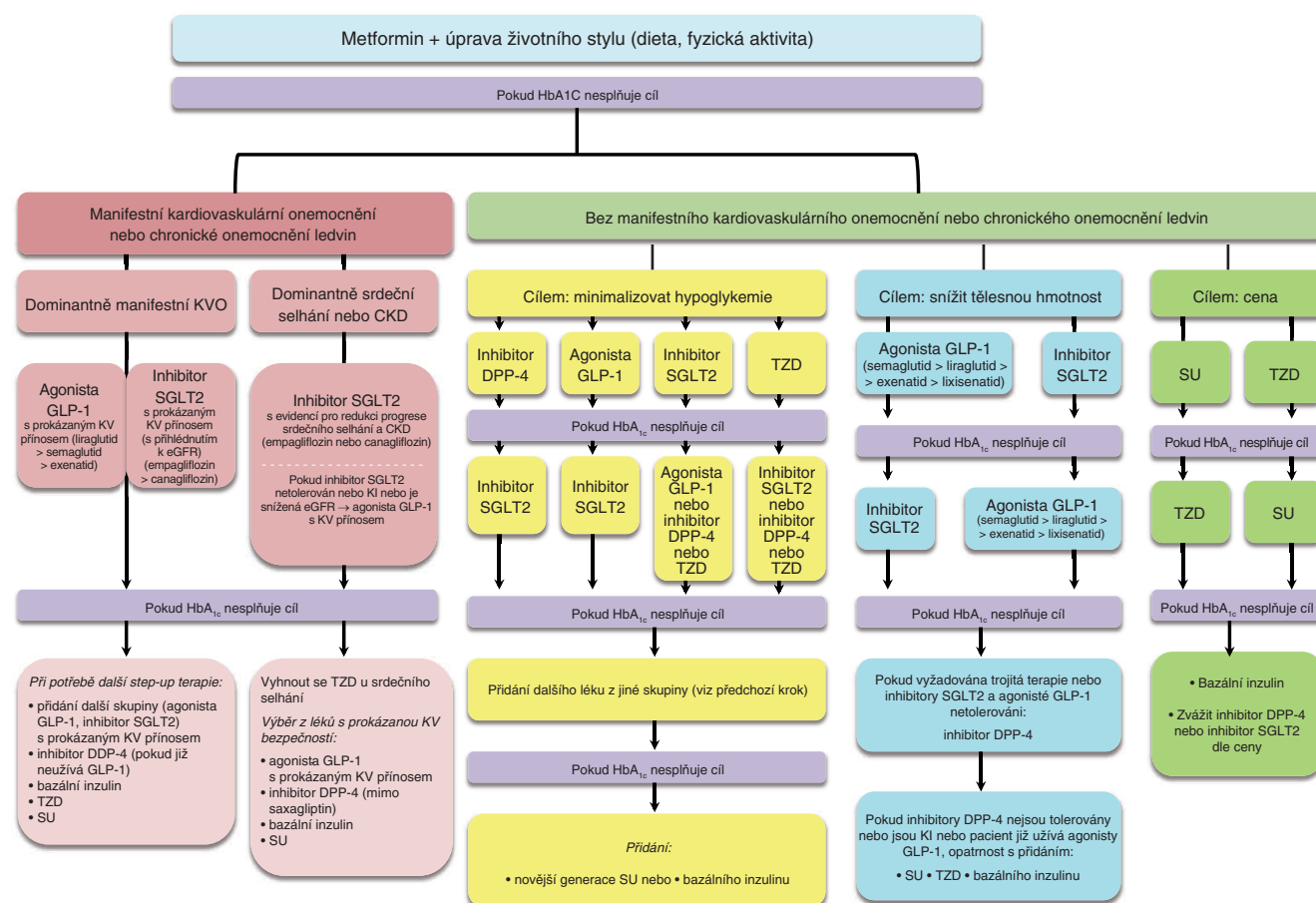
Program CANVAS (Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes, 2017) se skládal ze dvou studií: CANVAS – zaměřující se na KV bezpečnost canagliflozinu oproti placebo a CANVAS-R zkoumající renální dopady canagliflozinu. Do studie byli rekrutováni pacienti s již prodělaným kardiovaskulárním onemocněním (KVO) a pacienti v primární prevenci KVO. Studie prokázala snížení rizika složeného KV cílového ukazatele o 14 % (výskyt u 26,9 vs. 31,5 pacientů na 1 000 paciento-roků, HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97; $p < 0,001$ pro non-inferioritu, $p = 0,02$ pro superioritu), ale nedošlo k ovlivnění jednotlivých složek KV rizika, tedy ani ke snížení mortality z KV příčin. Pacienti užívající canagliflozin měli nižší riziko hospitalizací pro srdeční selhání (16,3 vs. 20,8 pacientů na 1 000 paciento-roků, HR 0,78; 95% CI 0,67–0,91). Renální efekt na snížení albuminurie byl obdobný jako u empagliflozinu a naznačoval přínos canagliflozinu co do progrese albuminurie (HR 0,73; 95% CI: 0,67–0,79), složeného renálního cílového ukazatele včetně úmrtí z renálních příčin (HR 0,60; 95% CI 0,47–0,77). Nežádoucí účinky byly shodné s empagliflozinem – urogenitální infekce v 5 %. Studie popisuje zvýšený výskyt amputací dolních končetin pro diabetickou nohu u pacientů léčených canagliflozinem, a to zejména na úrovni palce nebo metatarsu (6,3 vs. 3,4 pacientů na 1 000 paciento-roků, HR 1,97; 95% CI 1,41–2,74). Příznivý KV účinek byl touto studií poprvé potvrzen u populace diabetiků blížící se reálné populaci.³⁷

Nedávno zveřejněné výsledky studie **DECLARE-TIMI 58** (dapagliflozin, The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58, 2018) s dapagliflozinem oproti placebo porovnávaly vliv na populaci s již prodělanou KV příhodou nebo pacienty s vysokým rizikem KV příhody. Studie zahrnovala 17 160 pacientů, 59,4 % z nich již prodělal KVO. Průměrný glykovaný hemoglobin při vstupu do studie dosahoval 8,3 % (10,6 mmol/l), průměrná délka trvání diabetu 11 let.³⁸ Dapagliflozin měl příznivý efekt na KV rizikové faktory: Pacienti ve větví s dapagliflozinem měli nižší glykovaný Hb během celé studie, průměrný pokles činil 0,42 %, také pokles tělesné hmotnosti byl v průměru o 1,8 kg (95% CI 1,7–2,0), pokles systolického tlaku byl 2,7 mm Hg (95% CI

2,4–3,0) a pokles diastolického 0,7 mm Hg (95% CI 0,6–0,9) – vše výraznější ve skupině s dapagliflozinem oproti placebo. Dapagliflozin splnil kritéria non-inferiority. Skupina s dapagliflozinem měla nižší výskyt úmrtí z KV příčin a hospitalizací pro srdeční selhání oproti placebo (4,9 % vs. 5,8 %; HR 0,83; 95% CI 0,73–0,95; $p = 0,005$). Nižší výskyt cílového ukazatele složeného z úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl dán nižším výskytem hospitalizací pro srdeční selhání v dapagliflozinové skupině (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88), nebyl zaznamenán rozdíl v četnosti úmrtí z KV příčin (HR 0,98; 95% CI 0,82–1,17). Porovnání účinnosti dapagliflozinu v podskupinách s manifestním KV onemocněním (7,8 % dapagliflozin vs. 9,3 % placebo; HR 0,83; 95% CI 0,71–0,98) a v podskupině s mnohočetnými KV rizikovými faktory (2,8 % dapagliflozin vs. 3,4 placebo; HR 0,84; 95% CI 0,67–1,04; $p = 0,99$) vedla k obdobným výsledkům. Dapagliflozin neměl nižší výskyt MACE než placebo (8,8 % vs. 9,4 %; HR 0,93; 95% CI 0,84–1,03; $p = 0,17$). Pokud se podíváme na výsledek MACE v jednotlivých podskupinách, pacienti s prodělanou KV příhodou měli četnost MACE 13,9 % v dapagliflozinové skupině a 15,3 % ve skupině s placebem (HR 0,90; 95% CI 0,79–1,02) a podskupina pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory 5,3 % vs. 5,2 % pro placebo (HR 1,01; 95% CI 0,86–1,20; $p = 0,25$). V celkové populaci studie byla incidence renálního složeného cílového ukazatele 4,3 % ve skupině s dapagliflozinem vs. 5,6 % v placebové skupině (HR 0,76; 95% CI 0,67–0,87). Výskyt úmrtí z jakékoli příčiny se signifikantně nelišil mezi oběma skupinami (6,2 % vs. 6,6 % placebo; HR, 0,93; 95% CI 0,82–1,04). Z nežádoucích účinků zmíníme diabetickou ketoacidózu, která byla častější ve skupině s dapagliflozinem (0,3 % vs. 0,1 %; HR 2,18; 95% CI 1,10–4,30; $p = 0,02$), 80 % pacientů s ketoacidózou užívalo jako výchozí terapii inzulin. Urogenitální infekce byly častější v dapagliflozinové skupině a v některých případech vedly k přerušení užívání dapagliflozinu (0,9 % vs. 0,1 %; HR 8,36; 95% CI 4,19–16,68; $p < 0,001$).

Studie DECLARE-TIMI 58 jako první zahrnovala přes 10 000 pacientů bez manifestního aterosklerotického KVO. Dapagliflozin byl non-inferiorní vůči placebo ve složeném KV cílovém ukazateli (úmrtí z KV příčin, IM, ischemická CMP – MACE), ale neměl signifikantně nižší výskyt MACE oproti placebo. Dapagliflozin zaznamenal nižší výskyt primárních předdefinovaných cílových ukazatelů (složených z úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání) – toto snížení bylo konzistentní napříč četnými podskupinami, což dokazuje, že dapagliflozin může zabránit vzniku KV příhod, zejména hospitalizacím pro srdeční selhání, bez ohledu na anamnézu pacienta, předchozí prodělané KVO nebo předchozí anamnézu srdečního selhání.

Na podkladě předchozích klinických studií se současná doporučení diabetologických společností^{39–41} zaměřila na použití inhibitorů SGLT2 u pacientů s již prodělaným KVO. Dle dat ze studie DECLARE-TIMI 58 se však nabízí použití inhibitorů SGLT2 i u pacientů bez prokázaného KVO v prevenci klinických událostí (hospitalizaci pro srdeční selhání) a pravděpodobně i progrese renálního onemocnění. Z předchozích studií s různými inhibitory SGLT2 vzešla nesourodá data o zvýšeném riziku ischemické CMP, amputací a frakturách,^{35,37,42,43} tyto nežádoucí



Obr. 1 – Léčba hyperglykemie u pacientů s DM2T, převzato z konsensu ADA a EASD 2018, <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>

CKD – chronické onemocnění ledvin; DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GLP-1 – peptid 1 podobný glukagonu; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; KI – kontraindikace; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; SGLT2 – sodíko-glukózový kotransportér 2. typu; SU – sulfonyleurea; TZD – thiazolidindiony.

události však nebyly ve studii DECLARE-TIMI 58 prokázány. Pozorován byl vyšší výskyt ketoacidózy, konzistentní s předchozími studiemi s inhibitory SGLT2.^{37,44}

V kontextu předchozích studií s empagliflozinem a canagliflozinem a výsledků DECLARE-TIMI 58 můžeme vyvodit solidní a konzistentní vliv inhibitorů SGLT2 na prevenci srdečního selhání a renoprotektivitu. Tyto výsledky korelují s mechanismem účinku inhibitorů SGLT2 na ledviny (natriuréza, redukce krevního tlaku, zlepšení reabsorpční schopnosti tubulů, vaskulární compliance a endoteliální funkce).^{35,37,45,46} S ohledem na výsledky předchozích studií s glifloziny se zdá, že léčba inhibitory SGLT2 redukuje pouze mírně MACE u pacientů s prodělaným KVO a nemá vliv na pacienty s mnohočetnými rizikovými faktory pro KVO.³⁷ Toto pozorování přináší nový úhel pohledu oproti předchozím studiím, které ukázaly redukci rizika srdečního selhání a renálních cílových ukazatelů bez ohledu na charakteristiky pacientů. Na rozdíl od studie EMPA-REG OUTCOME neprokázala DECLARE-TIMI 58 snížený výskyt úmrtí z KV příčin nebo úmrtí z jakékoli příčiny oproti placebo. Tento fakt může být dán jednak rozdílnou chemickou strukturou jednotlivých molekul, ale důležitým faktem může být i rozdílné uspořádání studií a větší restriktce náboru pacientů dle clearance kreatininu v před-

chozích studiích. Je totiž známo, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají větší užitek z užití inhibitorů SGLT2, a tak mohlo vyloučení těchto pacientů omezit přínos v podobě nižší mortality.^{47,48} Celková mortalita v placebové skupině byla nižší ve studii DECLARE-TIMI 58 oproti EMPA-REG OUTCOME, což může být zapříčiněno právě rozdílnými studovanými populacemi. Studie DECLARE-TIMI 58 prokázala, že inhibitor SGLT2 dapagliflozin není inferiorní oproti placebo v ovlivnění výskytu KV příhod. Dapagliflozin nevedl k signifikantnímu snížení MACE, ale v širší populaci s DM2T vedl k signifikantně nižšímu výskytu úmrtí z KV příčin a hospitalizací pro srdeční selhání oproti placebo.

Závěr

Nové přípravky v diabetologii významně rozšířily škálu možné antidiabetické terapie, kterou je možné zintenzifikovat terapii DM2T přidáním přípravku k metforminu (step-up terapie). Primárním cílem antidiabetik je snížení glykemie, která má dominantní podíl na rozvoji mikrovaskulárních a akceleraci makrovaskulárních komplikací (aterosklerózy). Diabetes mellitus významně zvyšuje

kardiovaskulární riziko a diabetici jsou také ve vyšší míře ohroženi KV příhodami,⁴⁹ srdečním selháním⁵⁰ a chronickým onemocněním ledvin.⁵¹

Ačkoli výše uvedené studie byly navrženy k průkazu KV bezpečnosti (tedy primárně non-inferiorní oproti placebo), některé prokázaly přínos ve snížení rizika KVO, či dokonce mortality (tedy superioritu oproti placebo). Evidence pro snížení KV rizika u agonistů GLP-1 a inhibitorů SGLT2 byla demonstrována u pacientů s již manifestním KVO, tyto studie neprokázaly efekt (kromě antiglykemického) u pacientů bez KVO.

Na základě dat z těchto multicentrických randomizovaných bezpečnostních studií vznikl nový konsensus Americké diabetologické společnosti (ADA) a Evropské diabetologické společnosti (EASD) ohledně léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu a výběru antidiabetik. Největší změna oproti předchozím doporučením je založena na evidenci KV bezpečnosti a zlepšení jak KV, tak renálních cílových ukazatelů u pacientů s již manifestním KVO a chronickým onemocněním.

Tato nová diabetologická doporučení ADA a EASD⁵² zdůrazňují zvážení anamnézy KVO ve velmi raných stadiích léčby diabetu a dle toho doporučují volit antidiabetika (viz obr. 1). U pacientů s diabetem po již prodělané KV příhodě by měly být upřednostněny léky ze skupiny inhibitorů SGLT2 a agonistů GLP-1, i když ze studií stále není jasné, zda se u přínosu lékových skupin skutečně jedná o class effect. U pacientů s manifestním srdečním selháním tento konsensus doporučuje upřednostnit podávání inhibitorů SGLT2. Dále tento konsensus doporučuje užít glifloziny k redukci progresu chronického onemocnění ledvin. Jsou-li glifloziny kontraindikovány, je doporučováno užít agonisty GLP-1. Více viz obr. 1, převzato z konsensu ADA a EASD 2018.⁵²

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Literatura

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1): S5-S10.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1972–1982.
- Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD. Early mortality from the time of diagnosis of Type 2 diabetes: a 5-year prospective cohort study with a local age- and sex-matched comparison cohort. *Diabet Med* 2007;24:1164–1167.
- Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)* 2014;42:698–702.
- Norhammar A, Mellbin L, Cosentino F. Diabetes: Prevalence, prognosis and management of a potent cardiovascular risk factor. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(3 suppl):52–60.
- The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570–2581.
- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:643–648.
- Duckworth WC, McCarren M, Abraira C, VA Diabetes Trial. Glucose control and cardiovascular complications: the VA Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2001;24:942–945.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
- Riddle MC. Effects of Intensive Glucose Lowering in the Management of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Circulation* 2010;122:844–846.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy. *JAMA* 2003;290:2159.
- Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015;36:2288–2296.
- De Meester I, Durinx C, Bal G, et al. Natural Substrates of Dipeptidyl Peptidase IV. *Adv Exp Med Biol* 2002;477:67–87.
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al.; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obes Metab* 2007;9:194–205.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.
- Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:534.
- Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013;36:2118–2125.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242.
- Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117:24–32.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067–2076.
- Lo C, Toyama T, Wang Y, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD011798.
- Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care* 2016;39:2304–2310.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA* 2019;321:69–79.
- Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARDiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diabetes Vasc Dis Res* 2015;12:164–174.
- McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:8–17.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.

30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
31. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239.
32. Mentz RJ, Bethel MA, Merrill P, et al. Effect of Once Weekly Exenatide on Clinical Outcomes According to Baseline Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the EXSCEL Trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009304.
33. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2270–2278.
34. Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
36. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526–1534.
37. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
38. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes, Obes Metab* 2018;20:1102–1110.
39. American Diabetes Association AD. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S73–S85.
40. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
41. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91–120.
42. Imprialos KP, Boutari C, Stavropoulos K, et al. Stroke paradox with SGLT-2 inhibitors: a play of chance or a viscosity-mediated reality? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:249–253.
43. Khouri C, Cracowski J-L, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes, Obes Metab* 2018;20:1531–1534.
44. Garg SK, Peters AL, Buse JB, Danne T. Strategy for Mitigating DKA Risk in Patients with Type 1 Diabetes on Adjunctive Treatment with SGLT Inhibitors: A STICH Protocol. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:571–575.
45. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26–39.
46. Sattar N, McGuire DK. Pathways to Cardiorenal Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2018;138:7–9.
47. Bloomgarden Z. The kidney and cardiovascular outcome trials. *J Diabetes* 2018;10:88–89.
48. MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Cardio-renal protection with empagliflozin. *Ann Transl Med* 2016;4:409.
49. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2007;298:765.
50. Ahmad FS, Ning H, Rich JD, et al. Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure – Free Survival. *JACC Heart Fail* 2016;4:911–919.
51. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127–1133.
52. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701.

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

ZKŘÁCENÁ 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 tranzitní 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 antikoagulanciem. 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 antikoagulancii. **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 výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení a nejméně 24 hodin před výkony s nízkým rizikem krvácení. Permanentní epidurální nebo intratekální katetry musí být odstraněny nejpozději 5 hodin před podáním první dávky přípravku Eliquis. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancií 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 léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

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

Antikoagulační léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

(Anticoagulation therapy in patients with chronic kidney disease)

Terézia Švarcová^{a,b}, Jiří Veselý^c

^a I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^b Kardiologická a interní ambulance Edumed s.r.o., Náchod

^c Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 24. 5. 2019

Přijat: 10. 6. 2019

Dostupný online: 22. 11. 2019

Klíčová slova:

Clearance kreatininu

Fibrilace síní

Glomerulární filtrace

Chronické onemocnění ledvin

Nová perorální antikoagulantia

SOUHRN

Antikoagulační léčba je již po několika desetiletích jedním ze základních pilířů komplexní péče o pacienty s fibrilací síní. Významná část nemocných s fibrilací síní trpí zároveň chronickým onemocněním ledvin, které významně zvyšuje riziko ischemických cévních mozkových příhod (CMP) a systémové embolizace. Přestože antikoagulační léčba je v prevenci těchto komplikací obecně považována za účinnou a bezpečnou, je zejména v případě výrazné redukce renálních funkcí stále kontroverzní. Oproti tomu u pacientů s mírně a středně redukovanou glomerulární filtrací máme dostatek důkazů z klinických studií, které podporují preferenční používání nových perorálních antikoagulantů (NOAC) před warfarinem. Jednotlivá nová perorální antikoagulantia jsou v doporučeném dávkování i u této narůstající podskupiny pacientů s fibrilací síní oproti warfarinu stejně či více účinná i bezpečná a dabigatran a rivaroxaban vedou ve srovnání s warfarinem i ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace. Pro správný management léčby novými perorálními antikoagulantii je zásadní znalost renální funkce, přičemž vzhledem k uspořádání registračních studií stávající odborná doporučení vycházejí z hodnoty clearance kreatininu (CrCl), která není totožná s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR).

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

For decades, anticoagulation therapy has been a cornerstone of comprehensive management of patients with atrial fibrillation. Chronic renal disease is a common condition in a significant proportion of these patients and increases largely the risk of stroke or systemic embolism. Despite clear benefit of anticoagulation therapy in prevention of these complications, the use of this treatment in patients with seriously reduced renal function is still controversial. Although there is a large body of evidence from clinical trials supporting the treatment with novel oral anticoagulants (NOAC) over warfarin in management of patients with mild or moderate reduction of renal function. In this growing subgroup of patients with atrial fibrillation NOACs are in recommended dosage at least equal or even better than warfarin in safety and effectiveness. The use of dabigatran and rivaroxaban even slows down the decline of glomerular filtration compared to warfarin. According to the registration trials the current NOAC anticoagulation therapy guidelines are based on the use of creatinine clearance (CrCl) which is not identical to estimated glomerular filtration (eGFR). The knowledge of CrCl is crucial for proper management of NOAC anticoagulation therapy.

Keywords:

Atrial fibrillation

Chronic kidney disease

Creatinine clearance

Glomerular filtration

Novel oral anticoagulants

Adresa pro korespondenci: MUDr. Terézia Švarcová, I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: svarcter@fnhk.cz
DOI: 10.33678/cor.2019.049

Klasifikace CKD

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD)¹ je definováno jako abnormalita ledvinové struktury nebo funkce trvající více než tři měsíce s dopadem na zdravotní stav. Již z definice samotné plyne, že se jedná o širokou škálu onemocnění i funkčního postižení ledvin. Stávající CGA klasifikace KDIGO (Kidney Disease – Improving Global Outcome)² proto CKD rozděluje dle tří kategorií – příčiny onemocnění (C cause), stupně albuminurie (A) a glomerulární filtrace (G). Rozdělení dle glomerulární filtrace je široce používáno v praxi i mimo nefrologickou obec, protože glomerulární filtrace vymezuje možnosti užití mnoha farmak a je podstatná pro jejich dávkování. Aktuálně používané dělení CKD do stadií dle glomerulární filtrace demonstruje tabulka 1.

CKD, fibrilace síní a riziko CMP

Výskyt chronického onemocnění ledvin se sníženou glomerulární filtrací má v dospělé populaci narůstající trend. Na jeho častějším výskytu participuje kromě stárnutí populace i s ním spojená narůstající prevalence nejvýznamnějších rizikových faktorů, kterými jsou diabetes mellitus a arteriální hypertenze. U pacientů s fibrilací síní ve srovnání s obecnou populací je výskyt CKD ještě častější.¹ K tomu významně přispívá překrývání rizikových faktorů obou onemocnění. Dalším důvodem je komplexní negativní ovlivnění srdeční činnosti při fibrilaci síní vedoucí až ke kardiální insuficienci, v jejímž důsledku dochází k poklesu renální funkce. Vliv nově vzniklé fibrilace síní na progresi CKD do terminálního ledvinového selhání (end-stage renal disease, ESRD) hodnotila Bansal a spol. na souboru 3 091 pacientů s CKD bez předchozího záchytu fibrilace síní. V průběhu sledování (střední doba 5,9 roku) se fibrilace síní nově objevila u 5,6 % pacientů. Z nich do ESRD dospělo 11,8 /100 sledovaných, zatímco ve zbytku souboru, kde fibrilace síní zachycena nebyla, dospělo do ESRD 3,4/100 sledovaných (HR 3,2; 95% CI 1,9–5,2).³ Kardiální a renální selhání představují zvýšené riziko tromboembolismu obecně. Při mírné renální insuficienci se zvyšuje riziko žilní tromboembolie 2,5×, při těžké renální insuficienci je riziko 5,5× vyšší ve srovnání s populací bez renálního poškození.⁴ Obdobně při CKD narůstá i riziko kardioembolie při fibrilaci síní – pokles glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m² představuje u pacientů s fibrilací síní nezávislý rizikový faktor CMP a systémové

embolie. Americký skórovací systém vycházející ze studie ATRIA zohledňuje renální funkce (1 bod za snížení eGFR a 1 bod za proteinurii),⁵ oproti tomu v Evropě nejvíce používaná skóre CHADS₂ a CHA₂DS₂-VASc renální funkce nezohledňují, přičemž oporou pro tento postup může být práce Banerjee a spol., který na souboru 8 962 pacientů prokázal, že přidání parametru renální insuficience ke skórovacímu systému CHA₂DS₂-VASc hodnocení rizika tromboembolie nezlepšuje prediktivní schopnost této bodovací škály.⁶

Warfarin v prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní a CKD

Významný efekt antikoagulační léčby warfarinem na redukcí výskytu CMP u pacientů s fibrilací síní byl prokázán v celé řadě různě rozsáhlých klinických studií. Metaanalýza dvaceti devíti z nich zahrnující více než 28 000 pacientů publikovaná v roce 2007 ukázala, že standardní dávka warfarinu ve srovnání s dalšími použitými postupy (podávání placeba, kyseliny acetylsalicylové či adjustované dávky warfarinu) vede k poklesu výskytu těchto obávaných příhod o 64 %.⁷ Žádná z těchto prospektivních randomizovaných studií se však cíleně nevěnovala pacientům s renální insuficiencí a zejména u pacientů s významnější poruchou renální funkce máme pro warfarin jen omezená účinnostní a bezpečnostní data. K dispozici máme pouze kohortové studie nebo retrospektivní data, navíc často bez jasného rozlišení, zda proběhla CMP byla hemoragická či ischemická. Tan a spol. v metaanalýze těchto studií neprokázali účinek warfarinu na redukcí CMP u 56 146 dialyzovaných pacientů s fibrilací síní. Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem však ve srovnání s placebem stouply až o 20 %.⁸ Na základě této skutečnosti KDIGO nedoporučuje antikoagulaci warfarinem u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní v rámci primární prevence. Naopak American College of Cardiology (ACC) a American Heart Association (AHA) užití warfarinu v této indikaci doporučují zvážit. Evropská kardiologická společnost (ESC) warfarin u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní v primární prevenci nevylučuje, nicméně upozorňuje na nedostatek důkazů pro danou léčbu.⁹

Nová (přímá) antikoagulancia v prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní a CKD

Novým zlatým standardem antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní se v poslední dekádě stala nová (pří-

Tabulka 1 – Stadia chronického onemocnění ledvin

Stadium	GFR (ml/min/1,73 m ²)	eGFR (ml/s/1,73 m ²)	Komentář
CKD 1	≥ 90	≥ 1,5	Normální hodnoty eGFR (CKD 1) či mírné zhoršení funkce ledvin (CKD 2) – ke stanovení diagnózy CKD je nutný průkaz poškození ledvin
CKD 2	60–89	1–1,49	
CKD 3(A,B)	45–59 (3A) 30–44 (3B)	0,75–0,99 (3A) 0,5–0,74 (3B)	Ke stanovení diagnózy CKD3–CKD5 dostačuje průkaz snížené GFR
CKD 4	15–29	0,25–0,49	
CKD 5	< 15	< 0,25	

CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GFR – glomerulární filtrace.

má) perorální antikoagulancia. Registrační studie byly cíleny na běžnou populaci pacientů s nevalvulární fibrilací síní a díky jejich rozsahu byla získána i poměrně široká data o účinnosti a bezpečnosti této nové léčby u pacientů s méně závažnými formami chronického onemocnění ledvin.

Ve studii RE-LY^{10,11} porovnávající v indikaci SPAF (stroke prevention in atrial fibrillation) dabigatran s warfarinem byla hodnocena renální funkce u 17 951 pacientů třemi metodami vycházejícími ze sérové koncentrace kreatininu – formule podle Cockcrofta a Gaulta, formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Normální renální funkce v této studii měla menšina pacientů. Clearance kreatininu (CrCl) hodnocená metodou podle Cockcrofta a Gaulta ≥ 80 ml/min byla u 32,6 % zařazených pacientů. Odhadovaná glomerulární filtrace ≥ 80 ml/min/1,73 m² metodou MDRD u 19,6 % pacientů a metodou CKD-EPI u 21,6 % pacientů. Clearance kreatininu (Cockcroft a Gault) vyšší než nebo rovnu 50 ml/min a nižší než 80 ml/min mělo 47,6 % pacientů a vyšší než nebo rovnu než 30 ml/min a nižší než 50 ml/min 19,8 % pacientů, přičemž clearance kreatininu nižší 30 ml/min byla vyřazovacím kritériem pro vstup do studie. Snížení renálních funkcí ve studii RE-LY bylo asociováno se zvýšeným výskytem cévních mozkových příhod či systémových embolizací, zvýšeným výskytem velkých krvácení i se zvýšenou celkovou mortalitou. Tento výsledek byl konzistentní při použití všech tří metod stanovení renální funkce. Souhrnně ve srovnání s léčbou warfarinem přinesla léčba dabigatranem v dávkování 110 mg 2x denně obdobný a léčba dabigatranem v dávkování 150 mg 2x denně nižší výskyt CMP či systémových embolizací, přitom nebyla prokázána signifikantní heterogenita v podskupinách definovaných dle úrovně renálních funkcí hodnocených všemi uvedenými metodami. Heterogenita mezi výše definovanými podskupinami pacientů rozdělených dle renální funkce metodou Cockcrofta a Gaulta nebyla prokázána ani při hodnocení výskytu krvácení (p pro interakci 0,6 pro dabigatran 150 mg, resp. 0,06 pro dabigatran 110 mg); oproti tomu při rozdělení pacientů na základě formulí MDRD a CKD-EPI léčba oběma dávkami dabigatranu přinesla signifikantní pokles výskytu velkých krvácení ve skupině s eGFR ≥ 80 ml/min/1,73 m² (p pro interakci $< 0,0061$). K užívání obou hodnocených dávek dabigatranu ve studii RE-LY byli všichni zařazení pacienti randomizováni a oproti registračním studiím s xabany nebyla dávka redukována na základě renální funkce. U pacientů s CrCl < 50 ml/min byl výskyt velkých krvácení při obou dávkách téměř totožný jako při léčbě warfarinem (HR 1,01, resp. 0,99), navíc intrakraniální krvácení redukoval dabigatran v obou dávkách statisticky významně (o 60 % při léčbě dabigatranem 2x denně 110 mg a o 69 % při léčbě dabigatranem 2x denně 150 mg). Výskyt primárního cílového ukazatele (CMP + systémové embolizace) byl přitom v této podskupině při léčbě warfarinem 2,79 %/rok, při léčbě dabigatranem 110 mg 2x denně 2,15 %/rok (HR 0,77, nesignifikantní redukce) a při léčbě dabigatranem 150 mg 2x denně 1,52 %/rok (HR 0,55), přičemž tento pokles již dosáhl statistického významu. Při srovnatelném riziku krvácení byla tedy léčba dabigatranem ve vyšším dávkování u pacientů se středně významnou re-

dukci clearance kreatininu významně účinnější. Ve studii ROCKET-AF^{12,13} porovnávající v indikaci SPAF rivaroxaban s warfarinem byla renální funkce hodnocena všemi metodami jako ve studii RE-LY, nicméně pro zařazení do studie a přiřazení dávky rivaroxabanu bylo používáno stanovení clearance kreatininu metodou Cockcrofta a Gaulta. 11 277 pacientů s clearance kreatininu > 50 ml/min bylo randomizováno k léčbě warfarinem či rivaroxabanem v dávkování 20 mg 1x denně, zatímco 2 950 (20,7 %) pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min bylo randomizováno k léčbě warfarinem či rivaroxabanem v dávkování 15 mg 1x denně. Pacienti s CrCl 30–49 ml/min měli vyšší výskyt CMP i krvácení oproti pacientům s CrCl > 50 ml/min – jednalo se ale o pacienty starší (průměrný věk 79 let vs. 73 let) a méně spolehlivé v užívání studijní léčby. CMP nebo systémová embolie se v této populaci vyskytovaly u 2,32/100 pacientů za rok při léčbě rivaroxabanem 15 mg/den a u 2,77/100 pacientů za rok při léčbě warfarinem (HR 0,84, 95% CI 0,57–1,23). Primární bezpečnostní cílový ukazatel – výskyt velkých krvácení nebo klinicky relevantních malých krvácení – se podobal při léčbě rivaroxabanem i warfarinem (17,82 vs. 18,28/100 pacientů za rok, $p = 0,76$). Nesignifikantně byl redukován výskyt intrakraniálních krvácení (0,71 vs. 0,88/100 pacientů za rok, $p = 0,54$), ale statistické významnosti dosáhla při léčbě rivaroxabanem redukce fatálních krvácení (0,28 vs. 0,74/100 pacientů za rok, $p = 0,047$). Ve studii ARISTOTLE^{14,15} porovnávající u pacientů s fibrilací síní apixaban a warfarin byla renální funkce při vstupu do studie u všech pacientů hodnocena dvěma metodami vycházejícími z hodnoty sérové koncentrace kreatininu (formule dle Cockcrofta a Gaulta a rovnice CKD-EPI). U většiny částí pacientů ($n = 14 884$, 81,8 %) zařazených v Biomarker substudy byla glomerulární filtrace navíc odhadována i na základě měřené sérové koncentrace cystatinu. Pacienti s poruchou funkce ledvin (eGFR ≤ 80 ml/min/1,73 m²) měli vyšší riziko všech kardiovaskulárních příhod. Roční incidence cévních mozkových příhod byla 1,05 % u pacientů s eGFR > 80 ml/min/1,73 m², 1,46 % u pacientů s eGFR > 50 a ≤ 80 ml/min/1,73 m² a 2,39 % u pacientů s eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² při stanovení dle Cockcrofta a Gaulta. Při užití stejné metody byla roční incidence ischemických iktů při snížení eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² oproti pacientům s normální funkcí ledvin (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) více než dvojnásobná (1,70 vs. 0,76 %), celková mortalita více než trojnásobná (7,71 vs. 2,52 %). Téměř trojnásobná byla u pacientů s eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² i incidence velkých krvácení (4,8 % vs. 1,6 %). Asociace mezi zvýšenou incidencí kardiovaskulárních příhod a poklesem funkce ledvin byla prokázána nejen při hodnocení renální funkce dle Cockcrofta a Gaulta, ale i při užití dalších uvedených metod hodnocení eGFR. V subanalýze studie ARISTOTLE byl efekt léčby apixabanem konzistentní i u pacientů s renální insuficiencí. Při hodnocení eGFR metodou CKD-EPI bylo i v podskupině pacientů s eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² při léčbě apixabanem dosaženo statisticky významné redukce výskytu CMP a systémové embolie (HR 0,61, 95% CI 0,39–0,94) a celkové mortality (HR 0,78, 95% CI 0,63–0,96) v porovnání s warfarinem. Ve výskytu velkého krvácení byl signifikantní pokles u všech tří metod stanovení eGFR o 35–52 % v závislosti na použité metodě. Studie ENGAGE AF-TIMI 48¹⁶ hodnotila v indikaci SPAF edoxaban ve dvou základních dávkách

30 a 60 mg 1× denně. Dávka byla redukována na polovinu v případě CrCl 30–50 ml/min, hmotnosti < 60 kg či při užití silných inhibitorů glykoproteinu P. Nižší základní dávka edoxabanu byla v porovnání s warfarinem sice non-inferorní při hodnocení účinnosti (výskyt CMP a systémových embolizací), nicméně byl zachycen trend k nižší efektivitě. Proto v klinické praxi používáme pouze vyšší základní dávku, která prokázala trend k vyšší efektivitě a zároveň byla v celé studii statisticky významně bezpečnější. Renální subanalýza studie ENGAGE AF-TIMI 48¹⁷ se zaměřila pouze na pacienty randomizované k léčbě warfarinem či vyšší dávce edoxabanu. 2 740 (19,5%) ze 14 071 pacientů mělo CrCl 30–50 ml/min, 8 208 (58,3 %) pacientů CrCl > 50 ml/min a ≤ 95 ml/min a 3 123 (22,2 %) pacientů CrCl > 95 ml/min (při hodnocení metodou CKD-EPI ale dosahovalo eGFR > 95 ml/min pouze 6 % pacientů). Pacienti s CrCl 30–50 ml/min byli starší, častěji se jednalo o ženy a měli častěji ischemickou chorobu srdeční ve srovnání se skupinami pacientů s vyšší CrCl. Ve skupinách s CrCl 30–50 ml/min a s CrCl 50–95 ml/min vedla léčba edoxabanem k ne-signifikanční redukci výskytu CMP a systémové embolie oproti warfarinu (HR 0,87, 95% CI 0,65–1,18 pro CrCl 30–50 ml/min, HR 0,78, 95% CI 0,64–0,96 pro CrCl 50–95 ml/min), ve skupině s CrCl ≥ 95 ml/min byla naopak léčba edoxabanem nesignifikančně méně účinná (HR 1,36, 95% CI 0,88–2,10). Celková i kardiovaskulární mortalita byla ve všech třech podskupinách při jednotlivých terapiích srovnatelná. Co se týče velkých krvácení, edoxaban byl ve srovnání s warfarinem statisticky významně lepší ve skupině s CrCl 30–50 ml/min a CrCl > 95 ml/min (HR 0,76, 95% CI 0,58–0,98 pro CrCl 30–50 ml/min a HR 0,60, 95% CI 0,42–0,85 pro CrCl > 95 ml/min). U pacientů s CrCl 50–95 ml/min nebyl signifikantní rozdíl při léčbě edoxabanem a warfarinem. Data z uvedených registračních studií, v nich tvořili pacienti s clearance kreatininu nižší než u 50 ml/min přibližně jednu pětinu sledovaných populací, byla zahrnuta i do metaanalýz porovnávajících nová antikoagulantia s warfarinem. Metaanalýza Ziv Harela¹⁸ zahrnula osm studií, z nichž čtyři reprezentovaly léčbu pacientů s fibrilací síní (dvakrát rivaroxaban versus warfarin, jednou dabigatran versus warfarin a jednou apixaban versus warfarin), v dalších čtyřech studiích byli zahrnuti pacienti s hlubokou žilní trombózou a systémovou embolií. Ve čtyřech studiích v indikaci SPAF (celkový počet pacientů s CrCl 30–50 ml/min 9 693) byl zachycen zřetelný trend k redukci výskytu cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s CrCl ≤ 50 ml/min (NOAC vs. warfarin RR 0,64, 95% CI 0,39–1,04). Výskyt krvácení byl souhrnně hodnocen ve studiích s indikací SPAF i tromboembolická nemoc (10 616 pacientů s CrCl 30–50 ml/min). Ve skupině pacientů léčených NOAC se vyskytovalo velké krvácení trendově méně často (RR 0,89, 95% CI 0,68–1,16). Mírně rozsáhlejší Sardarova metaanalýza¹⁹ deseti studií prokázala na souboru 10 665 pacientů s CrCl 30–49 ml/min signifikantně menší výskyt cévní mozkové příhody a systémové embolie při léčbě NOAC o 28 % ve srovnání s warfarinem (95% CI 0,57–0,92) a současně trend k poklesu velkých a klinicky relevantních malých krvácení při léčbě NOAC versus warfarin o 18 % (95% CI 0,59–1,14). Přestože data o účinnosti a bezpečnosti léčby novými perorálními antikoagulantii u pacientů s fibrilací síní v ESRD z randomizovaných klinických studií zatím nemáme k dis-

pozici, byla již publikována první data z neintervenciho sledování porovnávající u pacientů v hemodialyzačním programu apixaban s warfarinem.²⁰ V souboru 25 523 pacientů ve věku 68,2 ± 11,9 roku sledovaných v letech 2010–2015 užívalo 23 127 warfarin a 2 351 apixaban. Výskyt CMP a systémové embolie byl v obou skupinách obdobný (HR 0,88; 95% CI 0,69–1,12; $p = 0,29$), ale závažná krvácení byla ve skupině léčené apixabanem statisticky významně redukována (HR 0,72; 95% CI 0,59–0,87; $p < 0,001$), přičemž obě užívané dávky apixabanu (5 mg 2× denně a 2,5 mg 2× denně) se ve výskytu velkých krvácení nelišily (p pro interakci 0,99). Pacienti léčení plnou dávkou apixabanu měli v porovnání se skupinou léčenou redukovanou dávkou nižší výskyt CMP a systémové embolizace (HR 0,61; 95% CI 0,37–0,98; $p = 0,04$) i nižší celkovou mortalitu (HR 0,64; 95% CI 0,45–0,92; $p = 0,01$), zároveň byla prokázána i statisticky významně vyšší účinnost plné dávky apixabanu v porovnání s warfarinem (HR 0,64; 95% CI 0,42–0,97; $p = 0,04$ pro CMP a systémovou embolizaci; HR 0,63; 95% CI 0,46–0,85; $p = 0,003$ pro celkovou mortalitu). I přes tyto slibné výsledky zatím není v Evropě léčba žadným z NOAC u dialyzovaných pacientů doporučována, změnu mohou přinést v letošním roce očekávané publikace výsledků studií (AXADIA-AFNET 8, RENAL-AF).

Vliv antikoagulační léčby na renální funkce

Ačkoliv míra schopnosti redukovat výskyt ischemických iktů a systémových embolizací na straně jedné a míra rizika krvácivých komplikací na straně druhé jsou základními parametry pro posuzování přínosu a rizika léčby jednotlivými antikoagulantii, neměly by být parametry jedinými a pozornost bychom kromě jiného měli věnovat i vlivu této léčby na vývoj renálních funkcí. Negativní vliv warfarinu na renální funkce je diskutován již řadu let a vyústil v zavedení termínu warfarinem indukovaná nefropatie (warfarin related nephropathy, WRN). Renální biopsie u této nozologické jednotky prokazuje obstrukci renálních tubulů shluky erytrocytů, která je považována za dominantní patofyziologický mechanismus vedoucí k akutnímu renálnímu selhání. Sergey V. Brodsky a spol. z Ohio State University Medical Center vyšetřili v letech 2005–2009 celkem 15 258 pacientů antikoagulovaných warfarinem a sledovali výskyt warfarinem indukované nefropatie, kterou na základě předchozích prací definovali jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o ≥ 26,5 μmol/l přítomnou v průběhu jednoho týdne po stanovení hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) nad 3,0.²¹ Analyzovali 4 006 pacientů, u kterých došlo k vzestupu INR nad 3,0 a u kterých byla zároveň stanovena sérová koncentrace kreatininu v posledních třech měsících před vzestupem INR nad 3,0 a další hodnota do týdne po takovémto vzestupu. WRN se rozvinula u 33 % pacientů s již přítomným CKD a u 16,5 % pacientů bez CKD. U pacientů, kteří netrpěli chronickým onemocněním ledvin, bylo signifikantně vyšší INR ve skupině s WRN oproti kohortě pacientů bez WRN (INR 4,44 ± 2,48 vs. 4,15 ± 2,5, $p = 0,0009$). Ve skupině postižených chronickou renální insuficiencí nebyl signifikantní rozdíl v průměrném INR. I po třech měsících sledování byla sérová koncentrace kreatininu vyšší ve skupině s WRN nezávisle na přítomnosti CKD.

Riziko vzniku WRN kromě CKD zvyšoval i vyšší věk, hypertenze, diabetes mellitus a chronické srdeční selhání. Jednoroční mortalita u pacientů s WRN byla 1,6× vyšší ve srovnání s pacienty bez WRN (31,1 % vs. 18,9 %). WRN není jediným patogenetickým mechanismem vedoucím ke zhoršení renálních funkcí u pacientů léčených warfarinem – při dlouhodobém užívání se na jejich negativním ovlivnění podílí i blokáda karboxylace matrix proteinu G1a odpovědného za inhibici tvorby vaskulárních kalcifikací, která je závislá na vitaminu K. Nová perorální antikoagulancia díky svému mechanismu účinku nebrání vzniku aktivního matrix proteinu G1a. Nicméně i při jejich používání byly popsány případy akutního renálního poškození s morfolo- gickým nálezem obdobným jako při WRN a v posledních letech byl do praxe zaveden širší pojem anticoagulant-related nephropathy (ARN).²² Přestože v registračních studiích s novými antikoagulancii nebyla tato nozologická jednotka hodnocena, renální funkce v nich byly průběžně sledovány a subanalýzy ze tří studií byly s odstupem po zveřejnění hlavních výsledků rovněž publikovány. V *post-hoc* analýze studie RE-LY²³ bylo hodnoceno 16 490 pacientů se zaměřením na pokles renálních funkcí v čase. Během 30měsíčního sledování byl pokles renálních funkcí při léčbě warfarinem ($\text{GFR } -3,68 \pm 0,24 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) větší než při léčbě dabigatranem $2 \times 110 \text{ mg}$ ($\text{GFR } -2,57 \pm 0,24 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,0009$ vs. warfarin) a dabigatranem $2 \times 150 \text{ mg}$ ($-2,46 \pm 0,23 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,0002$ vs. warfarin). Ve všech léčebných skupinách byl zaznamenán rychlejší pokles renální funkce u diabetiků, mezi pacienty léčenými warfarinem byly pak prediktory rychlejšího poklesu i TTR (time in therapeutic range) $< 65 \%$ a častější hodnotou INR nad 3,0. Analýza vývoje renálních funkcí ve studii ROCKET AF²⁴ byla publikována v roce 2016. Autoři práce hodnotili účinnost a bezpečnost jednotlivých léčebných strategií (warfarin vs. rivaroxaban) u 12 612 pacientů, které rozdělili do skupiny se stabilními a zhoršenými renálními funkcemi, přičemž do druhé skupiny byli přiřazeni všichni pacienti, u kterých v průběhu studie došlo alespoň jedenkrát k poklesu CrCl hodnocené metodou dle Cocrofta a Gaulta o více než 20 %. K uvedenému poklesu došlo u 26 % pacientů léčených rivaroxabanem a u 27 % pacientů léčených warfarinem ($p = 0,09$), přičemž léčba rivaroxabanem vedla k mírnějšímu poklesu CrCl ($-3,5 \pm 15,1 \text{ ml/min}$) v porovnání s léčbou warfarinem ($-4,3 \pm 14,6 \text{ ml/min}$; $p < 0,001$). K poklesu renální funkce došlo častěji u hypertoniků, diabetiků, pacientů po infarktu myokardu či se srdečním selháním. Pacienti se zhoršením renální funkce v průběhu studie měli statisticky vyšší riziko úmrtí z vaskulárních příčin a na rozdíl od pacientů se stabilní renální funkcí měli větší užitek z léčby rivaroxabanem (výskyt CMP a systémových embolizací 1,54/100 pacientů za rok při léčbě rivaroxabanem a 3,25/100 pacientů za rok při léčbě warfarinem, p pro interakci 0,050). Výskyt krvácení byl u pacientů s poklesem renální funkce v obou léčebných skupinách obdobný. Obdobné analýze byla podrobena data získaná ve studii ARISTOTLE.²⁵ Renální funkce byla hodnocena měřením CrCl metodou dle Cocrofta a Gaulta a eGFR metodou CKD-EPI, z nichž byl kalkulován roční pokles renální funkce. Za zhoršení byl na rozdíl od studie ROCKET-AF považován 20% pokles CrCl v průběhu prvního roku po zahájení léčby. eGFR při léčbě warfarinem poklesla o $0,92 \pm 10,27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, při léčbě apixabanem o $1,42 \pm 10,12 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,01$.

Kromě renálních analýz z registračních studií máme již k dispozici i první data o vývoji renálních funkcí při léčbě novými antikoagulancii z reálné praxe. Yao a spol.²⁶ analyzovali přítomnost renálního poškození u 9 769 antikoagulovaných pacientů s fibrilací síní v období 2010–2016. Sledovali výskyt čtyř renálních cílových ukazatelů (pokles eGFR $\geq 30 \%$, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, akutní renální poškození a renální selhání) při léčbě dabigatranem, apixabanem, rivaroxabanem a warfarinem. Na konci dvouletého sledování bylo zjištěno 24,4% kumulativní riziko poklesu eGFR o $> 30 \%$. Zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu se vyskytlo u 4 % pacientů. Akutní renální poškození bylo zjištěno u 14,8 % pacientů a v 1,7 % případů bylo zaznamenáno renální selhání. Ve srovnání s warfarinem NOAC souhrnně statisticky významně redukovala riziko poklesu eGFR o více než 30 % (HR 0,77, 95% CI 0,66–0,89, $p < 0,001$). Došlo k signifikantní redukci výskytu zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu (HR 0,62, 95% CI 0,40–0,95, $p = 0,03$) a akutního renálního poškození (HR 0,68, 95% CI 0,58–0,81, $p < 0,0001$). Při analýze efektu jednotlivých molekul dabigatranu a rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem redukovaly statisticky významně pokles eGFR o $\geq 30 \%$ a akutní renální poškození. Rivaroxaban redukoval významně i zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu. Apixaban v těchto cílových ukazatelech redukoval tyto renální cílové ukazatele pouze statisticky nesignifikantně.

Jak hodnotit renální funkce v klinické praxi

Adekvátní zhodnocení renální funkce je v klinické praxi zásadní z několika důvodů. Prvním je volba správné dávky antikoagulancia. Aktuální guidelines Evropské asociace pro srdeční rytmus (EHRA) z roku 2018²⁷ doporučují v indikaci SPAF dabigatran v dávkování 150 mg či 110 mg $2 \times$ denně u pacientů s clearance kreatininu $\geq 30 \text{ ml/min}$. Rivaroxaban je doporučen v dávce 20 mg $1 \times$ denně při CrCl $\geq 50 \text{ ml/min}$ a v dávce 15 mg při CrCl 15–49 ml/min. Edoxaban podáváme v dávce 60 mg $1 \times$ denně při CrCl $\geq 50 \text{ ml/min}$ (u CrCl $> 95 \text{ ml/min}$ vzhledem k riziku snížené účinnosti jen po pečlivém přehodnocení) a v dávce 15 mg při CrCl 15–49 ml/min. Apixaban dáváme 5 mg $2 \times$ denně při CrCl 30 ml/min a vyšší za předpokladu, že nejsou současně splněna alespoň dvě z tří kritérií pro redukcí dávky (věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost $\leq 60 \text{ kg}$, sérová koncentrace kreatininu $\geq 133 \mu\text{mol/l}$) a v dávce 2,5 mg $2 \times$ denně při CrCl 15–29 ml/min či splnění alespoň dvou ze tří výše uvedených kritérií. Ze znalosti renální funkce vychází i frekvence plánovaných laboratorních kontrol. U mladších pacientů provádíme vyšetření minimálně jedenkrát ročně. U pacientů ve věku ≥ 75 let či fragilních jedenkrát za šest měsíců a u pacientů se známou poruchou renální funkce s CrCl $\leq 60 \text{ ml/min}$ každých x měsíců, kde x odpovídá CrCl (ml/min)/10.

V neposlední řadě musíme znát aktuální renální funkce při plánovaném vysazování NOAC před elektivními výkony. Xabany vysazujeme u pacientů s vysokým rizikem krvácení alespoň 48 hodin před operačním výkonem, u pacientů s nízkým rizikem krvácení při CrCl $\geq 30 \text{ ml/min}$ minimálně 24 hodin před operací a při CrCl 15–29 ml/min alespoň 36 hodin před výkonem. Dabigatran vysazujeme

při CrCl ≥ 80 ml/min alespoň 24 hodin před výkonem při nízkém riziku krvácení a 48 hodin před výkonem při vysokém riziku krvácení. Při nižší CrCl dobu vysazení prodlužujeme – při CrCl 50–79 ml/min na minimálně 36, resp. 72 hodin a CrCl 30–49 ml/min na nejméně 48, resp. 96 hodin v závislosti na riziku krvácení. Přestože pro hodnocení renální funkce je v současné době obecně používán jako preferovaný nástroj odhad glomerulární filtrace ze sérové koncentrace kreatininu metodou CKD-EPI, všechna výše uvedená doporučení hodnocení důležitá pro správný management antikoagulační léčby NOAC vycházejí ze stanovení CrCl metodou dle Cockcrofta a Gaulta. Hodnota clearance kreatininu (ať již exaktně stanovená ze znalosti sérové a močové koncentrace kreatininu a objemu sbírané moči či kalkulovaná ze sérové koncentrace kreatininu, věku, pohlaví a hmotnosti pacienta metodou dle Cockcrofta a Gaulta) se odlišuje od hodnoty glomerulární filtrace (kterou můžeme stanovit přesně radionuklidovými metodami, hodnocením clearance inulinu či rovněž odhadovat ze sérové koncentrace kreatininu za použití rovnice MDRD či CKD-EPI).²⁸ Důvodem je fakt, že kreatinin se vylučuje rovněž tubulární sekrecí. I u zdravých osob je tak clearance kreatininu o 10–20 % vyšší než glomerulární filtrace. Podstatně větší je ale podíl kreatininu vylučovaného tubulární sekrecí u pacientů s poruchou renální funkce, u nichž CrCl přesahuje GFR o 50–100 %, u těžkých forem někdy i více než 100 %. Obě používané metody hodnocení renální funkce (eGFR a CrCl) vycházející ze sérové koncentrace kreatininu stanovují odlišnou entitu a jejich hodnoty se mohou značně lišit – přesto jsou ale v běžné klinické praxi často zaměňovány, což může v případě managementu léčby novými perorálními antikoagulanty vést k chybám v rozhodovacích procesech zejména v případech, že tyto metody stratifikují pacienty do odlišných pásem hodnot renální funkce.

Závěr

Léčba pacientů s fibrilací síní pomocí NOAC prokázala ve srovnání s warfarinem minimálně stejnou či v některých dávkách lepší účinnost při mnohem lepším bezpečnostním profilu. Nová antikoagulancia si tyto atributy zachovávají i u pacientů s renální insuficiencí, což potvrzují četné subanalýzy dat z randomizovaných studií i data z reálné praxe. Existence warfarinem indukované nefropatie a průkaz pozvolnějšího poklesu renálních funkcí při použití některých NOAC by měly vést naše preference při výběru antikoagulační terapie. V praxi je důležité stanovovat CrCl dle Cockcrofta a Gaulta, jejíž hodnota je odlišná od MDRD či CKD-EPI. Vyhneme se tak případnému nesprávnému dávkování NOAC u některých pacientů. K minimalizaci rizika krvácení je nezbytnou součástí léčby pravidelná kontrola renálních funkcí.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

MUDr. Jiří Veselý je členem poradní rady Boehringer Ingelheim a obdržel platby za přednáškovou činnost od společnosti Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bayer a MSD. MUDr. Terézia Švarcová obdržela platby za přednáškovou činnost od společnosti Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bayer a MSD.

Financování

Žádné.

Literatura

1. National Kidney Foundation. NKF KDOQI Guidelines. Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. 2002.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1).
3. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1189–1196.
4. Bauer A, Limperger V, Nowak-Gottl U. End-stage renal disease and thrombophilia. *Hamostaseologie* 2016;36:103–107.
5. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–1369.
6. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, et al. Renal Impairment and Ischemic Stroke Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2079–2087.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
8. Tan J, Liu S, Segal JB, et al. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:157.
9. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:287–294.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
11. Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:A4.E37.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
13. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Campbell J, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
15. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830.
16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
17. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CHT, et al. Impact of renal function on Outcomes With edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016;134:24–36.
18. Harel Z, Scholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between Novel Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:431–442.
19. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, et al. Novel Oral Anticoagulants in Patients With Renal Insufficiency: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Can J Cardiol* 2014;30:888–897.

20. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519–1529.
21. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy in CKD and no-CKD patients. *Kidney Int* 2011;80:181–189.
22. Brodsky SV, Rovin BH, Hebert LA. Anticoagulant related nephropathy. UpToDate 2016. <https://www.uptodate.com/contents/anticoagulant-related-nephropathy>. Navštíveno: 22. 11. 2019.
23. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–2493.
24. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin, Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37–47.
25. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451–460.
26. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–2632.
27. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330–1393.
28. Švarcová T, Veselý J. Antikoagulační léčba u fibrilace síní. Praha: Mladá fronta, 2014.

Nakolik splňujeme v praxi standardy antiagregační léčby v sekundární prevenci infarktu myokardu?

(In what extent we reached the standards of antiplatelet therapy in secondary prevention of myocardial infarction)

Petr König, Otto Mayer jr.

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 22. 8. 2019

Přijat: 14. 10. 2019

Dostupný online: 18. 11. 2019

Klíčová slova:

Antiagregační léčba

Preskripce

Sekundární prevence

Ticagrelor

SOUHRN

Náležitá farmakologická kontrola agregační aktivity krevních destiček je jedním ze základních cílů akutní léčby infarktu myokardu i sekundární prevence. Řadu let je však již prokázáno, že duální antiagregační léčbou založenou na clopidogrelu toho nelze u řady pacientů dosáhnout. Pro své příznivější farmakodynamické vlastnosti představuje ticagrelor daleko vhodnější alternativu, jeho širší preskripci však donedávna bránily především ekonomické důvody. Nedávná data navíc prokázala, že pacienti se sníženou glomerulární filtrací těží z léčby založené na ticagreloru v daleko větší míře než ti se zachovanou normální renální funkcí. Pokusili jsme se analyzovat skutečnou preskripci antiagregancií v České republice a odhadnout, kolik pacientů po infarktu myokardu vlastně spadá do kategorie porušené renální funkce.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Appropriate pharmacologic control of platelet aggregation represents pivotal treatment target in acute phase of myocardial infarction and in secondary prevention. It is evident for several years, that clopidogrel-based dual antiplatelet treatment does not have a suitable efficacy in several patients. Because of more favorable pharmacodynamics properties, ticagrelor represents more appropriate solution, but its extensive use was opposed by an economical reason. Moreover, recent findings show that patients with impaired glomerular filtration benefit from ticagrelor based treatment in a larger extent than those with maintained normal renal functions. We analyzed the prescription data of antiplatelets in the Czech Republic and approximate, how many patients after myocardial infarction showed impaired renal function.

Keywords:

Antiplatelets

Prescription rate

Secondary prevention

Ticagrelor

Antiagregační léčba je základem farmakoterapie v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) a celoživotní léčba kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je u pacientů po akutním koronárním syndromu klíčovým opatřením po již takřka 40 let. Dramatický rozvoj léčby v akutním stadiu infarktu myokardu (IM) na přelomu století, zejména ve smyslu zavedení urgentních angioplastik si však vyžádal extenzivnější zásah do agregace destiček, než umožňuje monoterapie ASA. Standardem se záhy stala tzv. duální protidestičková léčba (DAPT), tj. kombinace ASA (blokující tromboxan-dependentní receptor trombocytu) a clopidogrelu (blokující adenosin-difosfát-dependentní receptor trombocytu, tzv. receptor P_2Y_{12}). Studie CURE prokázala

asi 20% redukci rizika úmrtí z kardiovaskulární příčiny či recidivy kardiovaskulární příhody u pacientů po perkutánní koronární intervenci (PCI) léčených DAPT oproti monoterapii ASA a výsledek byl záhy potvrzen i dalšími studiemi.¹

Lze při duální protidestičkové léčbě vystačit pouze s clopidogrelem?

Přes svůj nesporný přínos clopidogrel zdaleka nemá ideální farmakologické vlastnosti. Především je clopidogrel prodrug a účinnosti dosáhne až dokonce dvojstupňovou

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

DOI: 10.33678/cor.2019.069

biotransformací na aktivní metabolit. Jeho biologická dostupnost po perorálním podání je tedy relativně nízká a biotransformace dependentní na aktivitě enzymatického systému cytochromu P 450 (kromě jiného také geneticky podmíněné polymorfismem 2C19). Clopidogrel také vykazuje vysokou interindividuální variabilitu absorpce ze gastrointestinálního traktu (opět částečně geneticky determinovanou, polymorfismem tzv. ABCB₁ transportního systému). Klinicky si tyto okolnosti v první řadě vynutily nezbytnost poměrně vysoké nasycovací dávky (až osminásobek běžné denní dávky), kterou se snažíme úvodně překonat nízkou biologickou dostupnost clopidogrelu a dosáhnout tak za akutní situace (infarktu myokardu) náležitě rychlého farmakodynamického efektu. Ale i v dlouhodobějším měřítku vede souhra výše popsaných okolností k situaci, že zdaleka ne u všech pacientů dosáhneme náležitého poklesu agregace destiček. Tento fenomén, nazývaný „vysoká agregabilita destiček při léčbě“ („high-platelet aggregability on-treatment“) či někdy (spíše nekorektně) „clopidogrelová rezistence“ byl v některých studiích pozorován až u 40 % léčených pacientů.² Bohužel se také ukázalo, že byl poměrně konzistentně provázen zvýšením rizika úmrtí či nefatální recidivy koronární příhody (v různých souborech přibližně dva- až šestkrát oproti pacientům, kteří při léčbě náležitě snížené agregace destiček dosáhli). Obzvláště obávaným mechanismem je v tomto kontextu tzv. trombóza ve stentu. Přestože část „clopidogrelové rezistence“ lze asi připsat na vrub prosté non-compliance pacientů, přetrvával i za kontrolovaných podmínek (tj. kdy je jistota, že pacient příslušnou léčbu skutečně užil) Posléze se navíc ukázalo, že tento jev není plně překonatelný např. paušálně vyšší nasycovací dávkou³ či zvýšenou udržovací dávkou clopidogrelu u těch pacientů, kde byla nedostatečná redukce agregability destiček po standardní dávce objektivně prokázána.^{2,4} A významnější klinický přínos neprokázalo např. ani genetické testování polymorfismu cytochromu P 450 (protože efekt se opět neukázal být překonatelný dávkou).⁵

Co nám přinesla novější antiagregancia?

Novější generace inhibitorů P2Y₁₂ má již daleko příznivější farmakodynamické vlastnosti a prokazatelně i vyšší přínos z hlediska redukce závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE). Prasugrel je sice podobně jako clopidogrel ještě prodrug, jeho biotransformace je však daleko účinnější a rychlejší. Ve studii TRITON-TIMI 38⁶ byla léčba s prasugrelem spojena s významně nižší incidencí MACE než při konvenční léčbě clopidogrelem. Na druhé straně jeho bezpečnostní profil vyšel o něco méně příznivě a tento přírůstek tak vyžaduje určitou stratifikaci z hlediska rizika. Druhý zástupce inhibitorů P2Y₁₂, tj. ticagrelor, je již přímým inhibitorem (tj. nevyžaduje biotransformaci na účinný metabolit). Ve studii PLATO byla duální léčba ticagrelor plus ASA provázena statisticky významnou přibližně 16% redukcí rizika oproti standardní DAPT založené na clopidogrelu, při zachované bezpečnosti z hlediska rizika krvácení⁷ a tento výsledek potvrdily i další studie. Nedávno publikovaná network meta-analýza⁸ tak zahrnovala již 105 487 pacientů a potvrdila

pro léčbu ticagrelorom signifikantní 16% redukcí MACE oproti léčbě založené na clopidogrelu. U léčby založené na prasugrelu byla potvrzena podobně signifikantní 13% redukce, a pokud se srovnávala obě novější léčiva mezi sebou, nebyl zde prakticky žádný rozdíl z hlediska rizika incidence MACE. Ticagrelor se ale ukázal jako významně potentnější z hlediska redukce rizika trombózy ve stentu (o 26 %) a naznačen je též trend k nižší incidenci velkého krvácení. Pokud tedy posoudíme tzv. čistý klinický přínos („net clinical benefit“), jeví se ticagrelor jako jednoznačně účinnější než clopidogrel a z hlediska bezpečnosti i o něco výhodnější než prasugrel.

Dosti zásadní zpřesňující poznatky pro klinickou praxi přinesla poměrně nedávná subanalýza studie PLATO, jež porovnávala účinnost a bezpečnost z hlediska přítomnosti snížené odhadované glomerulární filtrace (eGFR).⁹ Pacienti se sníženou eGFR, definovanou jako clearance kreatininu (CrCl) < 60 ml/min (dle Cockcroftovy–Gaultovy rovnice či Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]), vykazovali nejenom obecně vyšší riziko MACE či celkové mortality, ale zároveň i významně vyšší efektivitu léčby ticagrelorom oproti clopidogrelu (jednorocní incidence závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody činila 22 vs. 17,3 %, ticagrelor vs. clopidogrel, resp.; což způsobilo asi 23% redukcí rizika pro přístup založený na ticagreloru). Naopak u pacientů s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebyl rozdíl mezi DAPT založenou na ticagreloru nebo na clopidogrelu statisticky významný (vyjádřeno z pohledu testované substance, redukce relativního rizika při léčbě ticagrelorom činila 29 % při CrCl < 60 ml/min [dle MDRD], ale jen 10 % při CrCl ≥ 60 ml/min, *p* pro interakci = 0,02). Tento výsledek je poměrně zásadní ze dvou důvodů. Prvním je, že ukazuje, nakolik závažným může být pro osud pacientů být třeba i marginální snížení glomerulární filtrace, kdy hodnota okolo 60 ml/min obvykle v ošetřujícím lékaři nevzbuzuje větší klinické podezření. Přesto byla již při obvyklé léčbě (tj. ASA + clopidogrel) provázena až takřka trojnásobnou incidencí MACE (včetně fatálních příhod).⁹ Druhou (praktickou) okolností, která z této subanalýzy vyplývá, je, že nám umožňuje (dosti neobvykle) individualizovat pacienty z hlediska přínosu terapie, neboť pacienti s normálními renálními funkcemi pravděpodobně „vystačí“ i se starší (a mnohonásobně levnější) terapií založenou na clopidogrelu, zatímco ti s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² mají poměrně značný užitek z novější terapie ticagrelorom (a pokud u nich použijeme starší přístup, potenciálně je můžeme dosti zásadně ohrozit). Na základě této subanalýzy studie PLATO u nás také došlo k poměrně důležité „politické změně“ v kardiologické péči, neboť zhruba od poloviny roku 2017 je ticagrelor právě u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nově plně hrazen zdravotním pojištěním (bude ještě diskutováno dále).

Jaká je situace v preskripci novějších antiagregancií v klinické praxi?

Jakkoliv relativní výhodnost novější generace P2Y₁₂ je poměrně dlouho prokázána (pro ticagrelor asi osm let, zatímco pro prasugrel dokonce až 11 let),^{6,7} do reálné klinické praxe pronikaly jen velmi neochotně. Takto např. ještě v roce 2013 bylo v celé ČR předepsáno jen 7 904 ba-

lení ticagreloru (Brilique), což znamená, že jej užívalo jen asi 660 pacientů (a tedy takřka 50krát méně než clopidogrel). V dalších letech se situace přece jenom postupně zlepšovala (viz tabulku 1), kdy například v roce 2015 užívalo novější inhibitory P2Y₁₂ (ticagrelor či prasugrel) 2 244 pacientů, zatímco v roce 2017 již 3 309 pacientů (tedy pokud pro zjednodušení budeme předpokládat jednotnou dobu dávkování jeden rok, což samozřejmě neplatí ve 100 % případů). K poměrně zásadnímu nárůstu došlo v posledním roce, kdy počet pacientů, jimž byli předepsáni novější zástupci, již počíná atakovat hranici 6 000 pacientů a tento vzestup jde výhradně na konto ticagreloru (kde můžeme pozorovat až takřka dvojnásobně vyšší preskripci meziročně – viz tabulku 1).

Jakkoliv máme poměrně přesné údaje ohledně počtu vydaných balení, je nejasné, jaký poměr pacientů po akutním infarktu vlastně novější léčbu obdrží. Důvodem je hlavně fakt, že clopidogrel se dnes užívá i v jiných indikacích než po akutním infarktu/revaskularizaci (tj. zejména jako sekundární prevence po ischemické cévní mozkové příhodě), a jak vyplývá z údajů v tabulce 1, tyto indikace aktuálně dokonce převažují a jsou na evidentním vzestupu (např. v posledních dvou letech již clopidogrel užívá v ČR více než 75 000 pacientů, což značně převyšuje počet, který měl být teoreticky indikován pro stav po infarktu myokardu či elektivní revaskularizaci). Pokud ale vyjdeme (na základě dat ÚZIS i některých registrů) z předpokladu roční incidence cca 20 000–22 000 případů infarktu myo-

kardu v České republice, lze dovodit, že v roce 2015 užívalo ticagrelor či prasugrel max. 10 % pacientů, zatím v posledním roce by to mohlo být asi 25 %. Na druhé straně, toto je zřejmě optimistický předpoklad, neboť údaj může být uměle navýšen tím, že ticagrelor/prasugrel se mohou předepisovat i po elektivní perkutánní intervenci (a dále je zkrácen zřejmě i reexportem mimo hranice ČR).

O hlavním důvodu relativně nízké preskripce novější generace inhibitorů P2Y₁₂ netřeba dlouho spekulovat. Je jím bezpochyby mimořádně nešťastné nastavení systému úhrady ticagreloru či prasugrelu, kdy vysoký doplatek pravděpodobně většinu pacientů (resp. spíše již rovnou předepisujících lékařů) primárně odrazoval. Paradoxní na tom je přitom fakt, že jak ticagrelor, tak i prasugrel dlouhá léta spadají do tzv. ochranného limitu, tudíž pacienti jsou sice nuceni do přípravku „investovat“ poměrně vysokou sumu, ale ta je jim záhy pojišťovnou z velké části refundována zpět (při současných pravidlech tak pacient ve věku 65–69 let např. za ticagrelor neutratí fakticky více než 83 Kč měsíčně, zatímco pokud je mu přes 70 let, dokonce jenom asi 42 Kč/měsíc – je celkem evidentní, že obecně se této možnosti využívá nedostatečně). Bohužel ani indikace ticagreloru či prasugrelu v době propuštění není zárukou, že pacient bude přípravek skutečně užívat po celé předepsané období (nejobvykleji jeden rok). Jak jsme zjistili na základě analýzy propouštěcích zpráv pacientů hospitalizovaných ve FN Plzeň pro akutní infarkt myokardu, např. v roce 2016 byl ticagrelor doporučen ve

Tabulka 1 – Změny preskripce inhibitorů P2Y₁₂ (s výjimkou ticlopidinu) v letech 2015–2018 v České republice

	Preskripce ročních dávek (n [%])			
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Celá skupina
2015	64 314 (96,63 %)	760 (1,14 %)	1 484 (2,23 %)	66 559 (100 %)
2016	71 751 (96,47 %)	723 (0,97 %)	1 906 (2,56 %)	74 380 (100 %)
2017	75 901 (95,82 %)	699 (0,88 %)	2 610 (3,30 %)	79 210 (100 %)
2018*	75 069 (92,82 %)	561 (0,69 %)	5 249 (6,49 %)	80 880 (100 %)

Zdroj: databáze marketingových dat IMS

Uvedeny jsou lékárnami vydané roční dávky (tj. celkový počet denních dávek/365); * pro rok 2018 jsou zatím k dispozici data pouze do konce září, příslušné hodnoty byly tedy poměrně navýšeny.

Tabulka 2 – Distribuce kategorií porušené renální funkce u pacientů hospitalizovaných pro infarkt myokardu ve FN Plzeň mezi roky 2013 a 2018*

	Celý soubor	2013	2014	2015	2016	2017	2018
n	2 809	452	478	463	470	471	475
Věk	64,5 (12,4)	64,3 (11,9)	64,6 (12,2)	65,2 (12,4)	63,8 (12,7)	64,6 (12,2)	64,5 (13,1)
Pohlaví	70,3	72,8	68,2	74,1	68,1	70,1	72,0
eGFR _{MDRD} (ml/min/1,73 m ²)	66,1 (19,7)	60,5 (18,0)	62,1 (19,6)	68,2 (19,5)	68,3 (20,2)	69,0 (18,6)	68,4 (20,7)
eGFR _{CKD-EPI} (ml/min/1,73 m ²)	72,5 (23,4)	–	–	71,9 (22,8)	72,6 (23,8)	73,1 (22,2)	72,6 (24,4)
eGFR _{MDRD} < 60 ml/min/1,73 m ²	34,2	45,2	40,1	29,7	30,1	29,2	30,5
eGFR _{CKD-EPI} < 60 ml/min/1,73 m ²	27,6	–	–	28,2	27,2	26,1	28,2
eGFR _{MDRD} < 30 ml/min/1,73 m ²	5,8	6,7	7,9	5,4	5,5	2,8	6,4
eGFR _{CKD-EPI} < 30 ml/min/1,73 m ²	5,6	–	–	5,4	5,9	3,3	7,3
eGFR _{MDRD} < 15 ml/min/1,73 m ²	1,5	1,3	1,7	1,1	1,7	1,1	2,1
eGFR _{CKD-EPI} < 15 ml/min/1,73 m ²	1,7	–	–	1,3	1,7	1,3	2,1

CKD-EPI – výpočet podle standardu Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (v letech 2013–2014 ještě tento standard nebyl ve FN používán, proto hodnota není uvedena); eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; MDRD – výpočet podle standardu Modification of Diet in Renal Disease.

* V souboru jsou zařazeny pouze první hospitalizace pro danou diagnózu během sledovaného období.

146 (30.4 %) případech. Ve skutečnosti ale v celé odpovídající spádové oblasti nebylo ve stejném období vydáno v lékárnách více balení než pro 58 pacientů, tj. reálná preskripce nebyla větší než 11 % (a lze jen doufat, že pacienti byli ambulantně převedeni alespoň na clopidogrel, a nikoliv ponechání zcela bez DAPT).

Vysoká cena a doplatek novější generace inhibitorů P2Y₁₂ dodnes ostře kontrastuje s nulovým doplatkem a dnes již takřka zanedbatelnou cenou clopidogrelu (aktuálně okolo 100 Kč na jeden měsíc). To vedlo k nastolení určité „nezdravé atmosféry“, kdy novější generace těchto léčiv byla zřejmě od počátku považována v podstatě za jakýsi „hodně drahý luxus“ a toto poněkud kontrastuje se situací, jaká panovala v dobách, kdy byl do terapie zaváděn clopidogrel (tehdy také pouze jen originální a podobně drahý), s jehož nutností v podobě DAPT rozhodně nikdo (jak ze strany indikujících lékařů, tak poskytovatelů zdravotní péče a pojistitelů) nepolemizoval. Přitom zavedení novější generace inhibitorů P2Y₁₂ lze z hlediska očekávatelného přínosu považovat za kvantitativně dosti podobný krok, jakým bylo zavedení DAPT založené na clopidogrelu. Metaanalýza roku 2015 porovnávala jednotlivé režimy antiagregační léčby a zjistila, že nutný počet léčených pacientů k zabránění jedné závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody („number-needed-to-treat, NNT) je dosti podobný (resp. dokonce nižší), pokud porovnáme DAPT s ticagrelorom oproti DAPT s clopidogrelem (tj. NNT = 66) a pokud DAPT s clopidogrelem oproti monoterapii s ASA (NNT = 98) [10]. Podobně také již výše zmíněná metaanalýza z roku 2017 uzavřela, že redukce rizika MACE je velmi podobná, pokud porovnáme ticagrelor oproti clopidogrelu (HRR = 0,85) a pokud clopidogrel oproti placebu (HRR = 0,88) (resp. tedy porovnáme DAPT založenou na těchto režimech).⁸

V neposlední řadě také nutno ještě zmínit fakt, že již doporučení ESC pro léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací úseku ST z roku 2011¹¹ (!) považovala novější generaci inhibitorů P2Y₁₂ za léky první volby, zatímco clopidogrel byl rezervován pro pacienty, kteří „nemohou z jakéhokoliv důvodu tuto léčbu užívat“. Jakkoliv ekonomické aspekty (preference pacienta) jsou asi obhájitelným důvodem, tento fakt by z formálního hlediska měl přinejmenším zaznít v propouštěcí zprávě (a naopak ho lze těžko použít v případě, že lék je u konkrétního pacienta plně hrazen ze zdravotního pojištění).

Nakolik by měla ovlivnit preskripci ticagreloru nová pravidla úhrady?

Jak již bylo řečeno výše, zhruba od poloviny roku 2017 je ticagrelor po akutním koronárním syndromu či koronární revaskularizaci plně hrazen po dobu jednoho roku v případě, že pacient vykazuje sníženou eGFR (tj. < 60 ml/min/1,73 m²). Toto pravidlo je navíc poměrně benevolentně nastaveno, protože jako určující uznává nejnižší hodnotu zaznamenanou během hospitalizace (tedy včetně přechodného „propadu“ eGFR, často pozorovaného např. v souvislosti s provedenou koronarografií). V naší analýze jsme se pokusili odhadnout, kolika pacientů hospitalizovaných pro akutní koronární syndrom se toto

pravidlo týká (a splní tedy podmínku pro plnou úhradu ticagreloru). Celkem jsme ve FN Plzeň identifikovali mezi lety 2013–2018 3 308 pacientů (o průměrném věku 64,9 roku, 71,1 % žen) hospitalizovaných pro akutní koronární syndrom (infarkt myokardu s elevací úseku ST [STEMI] i infarkt myokardu bez elevací úseku ST [non-STEMI]), z tohoto souboru jsme ovšem vyřadili 408 pacientů s pozdější indikací ke koronárnímu bypassu a dalších 91 pacientů, kteří zemřeli během hospitalizace. Celkově tak bylo v souboru nalezeno asi 34 % pacientů s přinejmenším středně sníženou eGFR (tj. grade 3 dle klasifikace KDQI či výše) – pokud jako východisko použijeme nejnižší zaznamenanou hodnotu dle standardu MDRD (MDRD) (tabulka 2). Při použití výpočtu dle standardu CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) byla zjištěna prevalence o něco málo nižší a v průměru činila asi 28 % – vzhledem k tomu, že odborné nefrologické společnosti aktuálně preferují tento standard, lze tuto zjištěnou prevalenci považovat zhruba za podíl pacientů, kteří v sekundární prevenci po infarktu myokardu splňují kritérium pojišťoven pro plnou úhradu ticagreloru. Kromě toho jsme ještě obdobný výpočet provedli naopak s maximální (tedy „nejlepší“) hodnotou eGFR a zjistili, že prevalence osob s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² by poklesla k 21,2 % při použití rovnice MDRD či k 17,9 % při použití standardu CKD-EPI. U zhruba jedné třetiny primárně identifikovaných pacientů tedy renální funkce kolísají okolo hranice 60 ml/min, zřejmě díky tendenci k určité obnově během hospitalizace (protože dosti podobný výsledek jsme získali, pokud jsme použili poslední hodnotu během hospitalizace). Co se týče kritérií plné úhrady, toto ale na výsledku nic nemění (a jak již bylo řečeno, určující je nejnižší zaznamenaná hodnota).

Závěry pro praxi

Preskripce novější generace antiagregancií (zejména v podobě ticagreloru) zatím zdaleka nedosahuje náležitého optima. Zejména pacienti se sníženou renální funkcí evidentně výrazněji těží z léčby ticagrelorom, oproti staršímu clopidogrelu, a dle našich dat zhruba čtvrtina až třetina pacientů již spadá do této kategorie. Jakkoliv většina těchto subjektů vykazovala pouze středně sníženou eGFR a řada z nich navíc jen v návaznosti na zátěžovou situaci, představovanou proběhlým infarktem a následnou koronární angiografií, představuje již skupinu s výrazně zvýšeným aditivním rizikem recidivy kardiovaskulární příhody, včetně té fatální. Díky změně úhradové politiky prakticky odpadla hlavní bariéra preskripce ticagreloru u těchto pacientů, a po formální stránce lze tedy říci, že pokud u nich použijeme inferiorní clopidogrel, neléčíme tyto pacienty podle náležitého terapeutického standardu. Samozřejmě i u pacientů s „normální“ renální funkcí je díky svým lepším farmakodynamickým vlastnostem ticagrelor relativně výhodnější a měli bychom k němu přistoupit minimálně za situací, kdy individuální riziko pacienta z jakéhokoliv důvodu považujeme empiricky za zvýšené (a samozřejmě v případě, kdy je objektivně prokázána „rezistence na clopidogrel“). I u těchto pacientů je totiž ekonomický aspekt díky tzv. ochrannému limitu minimalizován.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Vlastní data zahrnutá do práce byla získána v rámci řešení grantu AZV 29520A.

Literatura

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
2. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–1105.
3. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942.
4. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215–1223.
5. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA* 2011;306:2221–2228.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
7. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320–1328.
8. Shah R, Hwang I, Nayyar M, et al. Relative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome: An Updated Network Meta-Analysis of Randomized Trials In. *J Am Coll Cardiol* 2016;41.
9. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
10. Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiplatelet Agents for Prevention of Major Cardiovascular Events and Leg Amputations in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0135692.
11. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, 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* 2011;32:2999–3054.

Fibrilace síní v kardiologické praxi – zaměřeno na amiodaron

(Atrial fibrillation in a cardiological practice – focused on amiodarone)

Jana Petrová, Karel Dvořák, Radim Kryza

Kardioplus s.r.o., Ostrava

Interní oddělení, Městská nemocnice Ostrava, Ostrava

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 11. 2019

Přijat: 12. 11. 2019

Dostupný online: 20. 11. 2019

Klíčová slova:

Amiodaron

Fibrilace síní

Nežádoucí účinky

Keywords:

Amiodarone

Atrial fibrillation

Side effects

SOUHRN

Autoři uvádějí své vlastní zkušenosti s perorálním podáváním amiodaronu u pacientů trpících fibrilací síní. Uvádějí stručný přehled metabolismu amiodaronu, doporučeného dávkování a nežádoucích účinků. Při podávání nízkých dávek a pečlivém sledování považují amiodaron za bezpečné a vysoce účinné antiarytmikum. © 2019, ČKS.

ABSTRACT

Authors submit their own experiences with peroral using of amiodarone by patients who are suffering from an atrial fibrillation. They present a brief overview of metabolism of amiodarone, its registered dosage and side effects. By using very low doses and careful monitoring amiodarone is considered as a safe and effective antiarrhythmic.

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější arytmií, prevalence v populaci dosahuje až 3 %, její výskyt narůstá s věkem a je významnou příčinou ischemických mozkových příhod, srdečního selhání, demence a předčasné úmrtnosti. V posledních dvou dekádách byla zaslouženě věnována největší pozornost nefarmakologické terapii FS, především katetrizační ablací a chirurgické léčbě fibrilace síní.^{1–3}

Antiarytmická farmakoterapie je však nadále a pravděpodobně i v budoucnu bude významnou součástí komplexního postupu v prevenci a léčbě fibrilace síní z následujících důvodů:

- zatím nelze a v dohledné době pravděpodobně nebude možno ošetřit katetrizační ablací všechny pacienty s indikací vzhledem k epidemickému výskytu fibrilace síní;
- u části pacientů katetrizační ablace selhává nebo není indikována;
- někteří pacienti preferují přístup „rate control“ a nepreferují si invazivní zákrok.

Při volbě antiarytmika i dávkování je nutno pečlivě zvážit možné nežádoucí účinky. Antiarytmická terapie může

být příčinou závažných komorových arytmií i orgánových poškození.¹

Stálým mementem zůstává dvojité zaslepená studie CAST z roku 1991. U pacientů se závažnou ischemickou chorobou, komorovými arytmiemi a srdeční slabostí došlo po podání antiarytmika (encainid, flecainid) paradoxně k významně vyšší úmrtnosti z arytmiických příčin než v placebové skupině.⁴

Jedním z nejúčinnějších antiarytmik široce používaným po celém světě je amiodaron. Jeho molekula obsahující jód je podobné struktury jako tyrozin. Patří do skupiny III. antiarytmik dle klasifikace Vaughana Williamse, blokuje převážně draslíkový, ale i sodíkový kanál, prodlužuje interval QT na EKG a refrakterní periodu. V organismu se amiodaron metabolizuje několika cestami převážně přes cytochrom P 450, což může vést, při současném podání s léky jako digoxin, warfarin, simvastatin i dalšími, v kardiologii často užívanými k interakci a elevaci plazmatické koncentrace, a tím k většímu výskytu nežádoucích účinků.

Amiodaron i jeho metabolit desamiodaron, který je rovněž antiarytmicky účinný, je vylučován téměř výhradně žlučí, vylučování ledvinami je zanedbatelné.

Podání amiodaronu bývá spojováno s pestrými paletami nežádoucích účinků. Příčinou může být kumulace, na které se podílí extrémně dlouhý biologický poločas, až 60 dnů, nebo nepřiměřeně vysoké dávkování, také i zásah do metabolických procesů, jak je tomu u štítné žlázy. Amiodaron se ukládá v parenchymatózních orgánech, v tukové tkáni, ze kterých se pomalu uvolňuje. Snížení plazmatické koncentrace je rychlejší. Amiodaron snižuje sekreci kreatininu, což vede ke zvýšení plazmatické koncentrace, ale neovlivňuje glomerulární filtraci a nevede k poškození ledvin.⁵⁻⁸

Amiodaron jako jeden z mála široce používaných léků nemá za sebou žádnou větší studii hodnotící jeho účinnost a bezpečnost. Největší studie SAFE-T srovnávající amiodaron s placebem a sotalolem měla jen 665 pacientů a byli rozděleni na skupiny užívající amiodaron, sotalol a placebo v poměru 2 : 2 : 1. Při vysokém dávkování byla konverze na sinusový rytmus i doba udržení sinusového rytmu identická jak u amiodaronové větve, tak sotalolové a výrazně převyšovala tyto parametry ve skupině placebové.⁹

Amiodaron je schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) jen pro podání v případech život ohrožujících arytmií. Přesto je široce používán u fibrilace síní i v USA.⁹

Na trh byl amiodaron uveden v roce 1961 firmou Labas jako lék na anginu pectoris. Zavedení amiodaronu do širší arytmiologické praxe je spojeno se jménem jihoamerického lékaře Rosenbauma v roce 1976.¹⁰ Koncem sedmdesátých let se antiarytmický potenciál amiodaronu začal využívat i u nás. První praktické zkušenosti s podáním amiodaronu uvedl v roce 1981 spoluautor tohoto sdělení.¹¹

V odborné kardiologické veřejnosti panují rozdílné názory na podání amiodaronu a někdy i opodstatněné obavy z nežádoucích účinků. Rozhodli jsme se proto uvést vlastní zkušenosti z ambulantního pracoviště, kde poměrně často podáváme amiodaron. Podáváme spíše nízké dávky, nesetkáváme se běžně s tak závažnými a tak častými nežádoucími účinky, jak je uváděno v literatuře.⁵

Sestava našich nemocných je malá, spíše jen ilustruje nízký výskyt nežádoucích účinků a dobrý klinický efekt.

Metoda

Prostudovali jsme dokumentaci všech unikátních pacientů, kteří v letech 2013 až 2016 byli vyšetřeni v naší kardiologické ambulanci a kteří měli fibrilaci síní (paroxysmální, perzistentní nebo permanentní) v době vyšetření nebo prokazatelně v nedávném období, obvykle do tří měsíců před vyšetřením. Bližšímu rozboru jsme podrobili skupinu pacientů s fibrilací síní léčenou amiodaronem.

Hodnotili jsme, jaký úspěch mělo podání amiodaronu při farmakologické konverzi a v prevenci recidivy arytmií. Retrospektivně jsme posuzovali výskyt nežádoucích účinků. Všimli jsme si rovněž antikoagulační terapie u našich pacientů.

U všech pacientů užívajících amiodaron po dobu nejméně jednoho měsíce bylo standardně prováděno laboratorní vyšetření na funkci štítné žlázy, klinické vyšetření

nejméně jedenkrát za tři měsíce, včetně EKG, všichni pacienti měli provedeno transthorakální echokardiografické vyšetření. Jícnová echokardiografie byla prováděna jen výjimečně ve spolupráci s lůžkovým kardiologickým oddělením. Vyšetření jaterních testů bylo provedeno u nemocných s klinickým podezřením na hepatopatii. Rtg vyšetření plic a srdce bylo provedeno jen u symptomatických pacientů s dušností či kašlem. Dále jsme hodnotili korigovaný interval QT, výskyt sinoatriálních, atrioventrikulárních bloků či komorových arytmií. Holterovské monitorování jsme prováděli jen v případě klinické indikace.

U části pacientů s perzistentní fibrilací síní, u kterých nebyla z nejruznějších důvodů indikována elektrická kardioverze, jsme prováděli ambulantně pokus o farmakologickou verzi amiodaronem. Neužívali jsme však tak vysokých dávek, jak je doporučováno v literatuře a jaké u nás užíval v roce 1985 prof. Lukl.^{1,12}

Podávali jsme amiodaron v dávce 400 až 600 mg denně po dobu sedmi až deseti dnů u nově zjištěné fibrilace síní nebo u recidivy fibrilace síní u pacientů léčených propafenonem nebo sotalolem. Všichni pacienti byli antikoagulováni a všichni měli před konverzním pokusem provedeno echokardiografické vyšetření. Pokud nedošlo k úpravě rytmu, ponechávali jsme amiodaron obvykle v dávce 200 mg denně a pokračovali jsme v antikoagulační léčbě, pokud byla indikace a souhlas pacienta, před provedením elektrické kardioverze. Parenterálně jsme amiodaron u ambulantních podmínek nepodávali.

Po úspěšné konverzi srdečního rytmu jak medikamentózní, tak elektrické, jsme pro prevenci recidivy fibrilace síní obvykle pokračovali v podávání amiodaronu. Až na výjimky jsme nepřekročovali dávku amiodaronu 1 000 mg týdně (po dobu pěti dnů, 200 mg denně), a pokud nedošlo v průběhu jednoho až tří měsíců k recidivě fibrilace síní, snižovali jsme týdenní dávku na 800 až 600 mg (výjimečně 400 mg týdně). Jen u části nemocných jsme „bezarytmický“ průběh ověřovali EKG holterovským monitorováním. Prevenci jsme hodnotili jako neúspěšnou, pokud došlo k recidivě fibrilace do jednoho měsíce po konverzi.

Vznik tyreopatie jako nejčastějšího nežádoucího účinku jsme hodnotili podle hodnoty TSH (tyreotropního hormonu). Hodnotu jsme vyšetřovali nejdříve za měsíc od podání amiodaronu a v případech delšího podávání nejméně jednou ročně, případně častěji při klinických příznacích hypotyreózy či hypertyreózy.

Výsledky

V období od 1. 1. 2013 do 31. 12. 2016 bylo v kardiologické ambulanci léčeno 2 911, z toho 251 pacientů s diagnózou fibrilace síní (8,6 %) (tabulka 1).

Někteří pacienti měli více antikoagulačních režimů (tabulka 2).

Kontrola rytmu u pacientů s amiodaronem bez recidivy fibrilace síní byla úspěšná u 50 pacientů (53,8 %), brzká recidiva fibrilace do jednoho měsíce byla zaznamenána u deseti pacientů (10,8 %) (tabulka 3).

Udržovací dávka ke kontrole rytmu < 1 000 mg týdně byla dostatečná u 41 pacientů (44,1 %) (tabulka 4).

Tabulka 1 – Podání amiodaronu dle jednotlivých typů fibrilace síní

Typ fibrilace	Počet	Podíl z FS (%)	AMD	Podíl (%)
Paroxysmální	117	46,6 %	58	49,6 %
Perzistentní	120	47,8 %	31	25,8 %
Permanentní	14	5,6 %	4	28,5 %

AMD – amiodaron; FS – fibrilace síní.

Podskupinu dlouhodobě perzistentní fibrilace síní nebylo možno retrospektivně vyhledat.

Tabulka 2 – Antikoagulační či antitrombotická terapie u pacientů s FS

Antitrombotikum	Počet	Podíl (%)
VKA (warfarin)	159	63,0 %
NOAC	36	14,8 %
LMWH	10	3,9 %
Kyselina acetylsalicylová či clopidogrel	46	18,3 %

LMWH – nízkomolekulární heparin; NOAC – nová perorální antikoagulační; VKA – antagonisté vitamínu K.

Tabulka 3 – Nežádoucí účinky terapie amiodaronem (93 pacientů)

Nežádoucí účinek	Počet	Podíl (%)
Tyreotoxikóza	6	6,5 %
Hypotyreóza	15	16,1 %
Bradykardie	5 (jednou nutnost KS)	5,4 %
Plicní fibróza	1	1,1 %
Intolerance	1	1,1 %
Prodloužení intervalu QT	12 (2)	11,2 (1,86) %

KS – kardiostimulátor.

Tabulka 4 – Léčebný přístup

Přístup	Počet	Podíl (%)
Kontrola frekvence	118	46 %
Kontrola rytmu	131	52,0 %
RFA	5	2 %

RFA – radiofrekvenční ablace.

Diskuse

Naše retrospektivní hodnocení je nutno chápat jen jako sondu do běžné kardiologické praxe. Naším cílem nebylo a ani nám nedovolovalo objektivně posoudit účinnost amiodaronu ve srovnání s jinými antiarytmiky. U řady pacientů jsme byli s terapií amiodaronem úspěšní a dařilo se nám úspěšně konvertovat fibrilaci síní a udržet sinusový rytmus i několik let. Stejně tak jako v několika menších studiích byl amiodaron shledán účinnější v prevenci recidivy fibrilace síní než sotalol, propafenon či chinidin.^{12–14}

Přestože je amiodaron ověřený mnohaletými bohatými zkušenostmi, jeho zásadním nedostatkem je skutečnost, že chybí velká, nejlépe multicentrická studie, která by dala odpověď na řadu otázek týkající se léčby: jaký je bezpečnostní profil, jaká jsou nejvýhodnější léčebná

schémata, jaké komplikace můžeme očekávat v závislosti na dávkování, jaké laboratorní parametry bychom měli sledovat a v jakých intervalech, jaký význam má určování plazmatických koncentrací amiodaronu, do jaké míry jsou nežádoucí účinky reverzibilní, zda se liší účinnost amiodaronu dle typu síňové arytmie (nízkofrekvenční nebo hrubovlnná fibrilace, flutter síní eventuálně síňová tachykardie), jaké jsou indikace použití u srdečního selhání a dalších přidružených onemocnění (největší provedené studie SAFE-T a CTAF tyto mezery nevyplňovaly).^{9,13}

Hlavní indikací pro naše pacienty byla prevence recidivy fibrilace síní po elektrické či farmakologické konverzi rytmu a prevence četnosti atak fibrilace síní u paroxysmální fibrilace síní.

Zaznamenali jsme relativně nízký výskyt nežádoucích účinků, což pravděpodobně souvisí s dávkovacím schématem.

Před farmakologickou kardioverzí má předcházet podobná třítydenní antikoagulační příprava jako před elektrickou kardioverzí. Rozporná je situace je u paroxysmální fibrilace síní, kdy často pacienti přicházejí s anamnézou fibrilace a mají sinusový rytmus. V těchto případech bývá tendence podat preventivně antiarytmikum a současně zahájit antikoagulační terapii již při první návštěvě.

Nejobávanějším nežádoucím účinkem antiarytmik je proarytmogenní efekt. Ten se může projevit záchvatovitou komorovou tachykardií s obrazem torsade de pointes nebo náhlou smrtí. Při více než 35letém podávání amiodaronu jsme při nízkém dávkování nezaznamenali žádné úmrtí, které by mohlo být spolupodmíněno podaným amiodaronem. Rovněž jsme nezaznamenali ani torsade de pointes, ke kterému často docházelo v dřívějších dobách při pokusu o léčbu chinidinem nebo lidoflazinem, který se již dlouhou dobu nepoužívá. Uvádí se, že předzvěstí závažné komorové arytmie může být i prodloužení korigovaného intervalu QT. U našich pacientů jsme významné prodloužení korigovaného intervalu QT zaznamenali jen ojediněle (1,86 % případů). Poměrně časté byly bradykardie, eventuálně sinoatriální (SA) a atrioventrikulární (AV) blokády, které vedly k přerušení terapie a v ojedinělých případech k indikaci trvalé kardiostimulace.

Nejčastějším nežádoucím účinkem byl rozvoj tyreopatie. Zvláště hypotyreózy vyžadující trvalou substituční terapii. Její výskyt však při náležité substituci nepůsobí nutnost přerušit podávání indikované terapie amiodaronem. Méně častá bývala tyreotoxikóza a její léčení vyžadovalo podání tyreostatik ve spolupráci s endokrinologem a namísto je trvalé přerušení terapie.

Za nejzávažnější nežádoucí účinek je považována plicní fibróza. V naší sestavě se vyskytla jen jednou. Po ukončení terapie amiodaronem a náležité léčbě ve spolupráci s pneumologem došlo k regresii plicních změn a ústupu

dušnosti nemocného. V počátcích amiodaronové éry, kdy byly podávány vysoké dávky amiodaronu, byla častá „post-amiodaronová plíce“ (ve 2 až 17 % případů).^{5,6}

Poslední studie uvádějí její výskyt pouze při dlouhodobém podávání denních dávek přesahujících 300 mg denně nebo 400 mg denně po dobu dvou měsíců u disponovaných jedinců.^{5,10} V metaanalýze zaměřené na účinek amiodaronu v prevenci náhlého úmrtí po srdečním infarktu zahrnující 6 553 pacientů byla incidence plicní fibrózy < 1 %.¹⁶ V léčbě se osvědčují kortikoidy, doživotní vynechání amiodaronu. Terapie bývá většinou úspěšná.^{5,10}

Jaterní toxicita má výskyt < 1 % a obvykle ustupuje spontánně po vynechání amiodaronu.

Depozita v rohovce se vyskytují prakticky u všech pacientů léčených delší dobu amiodaronem. Jsou patrná při očním vyšetření štěrbinovou lampou, obvykle neinterferují s visem a resorbují se plně po přerušení léčby. Neuritida optického nervu se vyskytuje vzácně.

Kožní příznaky jsou v přímé závislosti na expozici slunečním paprskům, kdy amiodaron zvyšuje citlivost kůže, dochází k rychlému opálení i spálení zvláště při opakované expozici. Dochází k bronzovému zabarvení kůže, jež odeznívá jen pozvolna a někdy zanechává trvalejší kožní změny zvláště v obličeji.

Dávkování je uváděno v širokém rozmezí v závislosti na indikaci, zda se jedná o konverzní pokus nebo o preventivní udržovací dávku a zda v minulosti došlo k selhání farmakoterapie fibrilace síní. V nedávných guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2016 je doporučeno zahájit podávání amiodaronu v dávce 600 mg denně po dobu čtyř týdnů, poté snížit na čtyři týdny na 400 mg/den, pak podávat udržovací dávku 200 mg denně.¹ Profesor Lukl v roce 1985 podával 1 000 mg amiodaronu denně po dobu 14 dnů a u skupiny 24 nemocných dosáhl konverze rytmu v 92 %.¹²

Při dávkování je třeba zohlednit dlouhý biologický poločas. I při nízkém dávkování, zvláště pak při interakci s jinými přípravky, může dojít ke kumulaci léčiva. Při prevenci recidivy fibrilace síní jsme nepřekračovali dávku 200 mg denně a často k udržení sinusového rytmu dostačovaly dávky 100 mg denně. U dlouhodobého podávání je vhodné laboratorně kontrolovat plazmatickou koncentraci amiodaronu. Důvodem však by nemělo být dle výše uvedeného dosáhnout dolní hranice uváděného léčebného rozmezí, ale vyloučit kumulaci. Dávkování je zatím nutno řídit především klinickým efektem. V případě, že je cílem konvertovat elektricky i déletrvající fibrilaci síní, ukazuje se výhodné předléčit nemocného amiodaronem minimálně týden i déle před plánovanou kardioverzí jako prevenci brzké recidivy po zákroku. Také to umožňuje, jak se domníváme, použití nižších dávek elektrického výboje.

Z hlediska dlouhodobé terapie jsou jistě nezanedbatelné interakce s dalšími zvláště kardiologickými léky. Amiodaron zvyšuje plazmatickou koncentraci digoxinu, při podávání warfarinu prodlužuje protrombinový čas, při podávání statinů se může zvyšovat výskyt myopatií. Nezanedbatelné je i zvýšení koncentrace sildenafilu.⁶

Podáváním spolu s dalším antiarytmikem se může zvýšit proarytmogenní pohotovost, proto je nelze považovat za vhodné. Výhodou amiodaronu ve srovnání s jinými antiarytmiky (u nás používaný sotalol a propafenon) je mož-

nost použití i v případech strukturálního poškození srdce a u srdečního selhání.

Pro prevenci nežádoucích účinků je nutné pečlivé klinické vyšetření, časté kontroly zvláště v prvních týdnech po zahájení terapie amiodaronem, podrobné hodnocení EKG, rtg plic a srdce v prvních měsících po zahájení terapie a vždy v případech dušnosti nebo kašle, laboratorní testování jaterních funkcí, funkce štítné žlázy nejméně v šestiměsíčních intervalech.³

V posledních letech je cílem vyhnout se nežádoucím účinkům při terapii amiodaronem. Proto byl do běžné praxe zaveden přípravek dronedaron s molekulou obdobnou amiodaronu, která však neobsahuje jód, jenž je považován za příčinu některých nežádoucích účinků amiodaronu.

Největší z provedených studií byla placebem kontrolovaná studie DAFNE. Byl zde potvrzen preventivní účinek na vznik recidivy fibrilace síní u pacientů po elektrické kardioverzi.¹⁷ V roce 2008 však byla publikována studie ANDROMEDA, kde u pacientů ve stadiu srdečního selhání došlo po podání dronedaronu k vyššímu výskytu úmrtí z arytmiických příčin a byla zhodnocena vyšší celková mortalita než v placebové skupině. Studie byla předčasně ukončena.¹⁸ Z tohoto vyplývá jednoznačný závěr, že dronedaron na rozdíl od amiodaronu je v případech srdečního selhávání kontraindikován. Naše zkušenosti s dronedaronem jsou skromné a domníváme se, že dronedaron zatím většího použití u našich pacientů nebude dosahovat.

Parenterální použití amiodaronu u fibrilace síní s rychlou komorovou akcí s průvodním srdečním selháním nebo u komorové tachykardie vyžaduje nemocniční zázemí a přesahuje hranice našeho sdělení.

Závěr

Amiodaron je nesporně zatím nejúčinnějším perorálním antiarytmikem, které máme k dispozici. Je používán v ambulantním provozu v prevenci recidivy fibrilace síní po farmakologické nebo elektrické úpravě rytmu i jako doplněk léčby po katéetrové ablaci nebo v předlčení před elektrickou kardioverzí. Smysl má i jeho použití jako doplňku terapie po implantaci defibrilátoru k prevenci častějších komorových arytmií a také v případě prevence či léčby fibrilace při kardiokirurgickém zákroku. Nežádoucí účinky při odpovídající indikaci, při pečlivém sledování a po užití nízkých dávek jsou málo časté. Domníváme se oprávněně, že tyto nežádoucí účinky jsou méně časté i méně závažné než u jiných užívaných antiarytmik.

Základním požadavkem před zahájením jakékoli farmakoterapie, a zvláště to platí pro antiarytmika, je především posouzení její bezpečnosti. Až další v pořadí je posouzení její účinnosti, způsobu podání a očekávaného léčebného účinku.¹

U amiodaronu chybí velká randomizovaná studie, takže nemáme validní a jednoznačné odpovědi na řadu otázek týkajících se účinnosti, způsobu dávkování, nežádoucích účinků, jejich závažnosti a jejich léčby.

Na podkladě vlastního retrospektivního rozboru souboru 93 pacientů léčených v kardiologické ambulanci amiodaronem v průběhu 4 let, literárních i vlastních dlou-

hodobých zkušeností považujeme amiodaron při nízkém dávkování za bezpečné a vysoce účinné antiarytmikum.

Poděkování

Autorka by na tomto místě ráda vyslovila poděkování primáři MUDr. Karlu Dvořákovi (1939–2019) za jeho celoživotní dílo pro českou kardiologii, odborný a lidský vzor, který pro ni představoval.

Literatura

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;38:2893–2962.
2. Fiala M. Katérová ablace fibrilace síní v prevenci mozkové cévní příhody. *Interv akut Kardiol* 2017;2:71–74.
3. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drug on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2015;10:816–822.
4. Echt D, Liebson P, Mitchell L, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial. *New Engl J Med* 1991;324:781–788.
5. Siddoway L. Amiodarone: Guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician* 2003;67:2189–2196.
6. Connolly S. Evidence-Based analysis of Amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025–2034.
7. Latini R, Tognoni G, Kates R. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984;2:136–156.
8. Pollak P, Sharma A, Carruthers S. Creatinine elevation in patients receiving amiodarone correlates with serum concentration. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:125–127.
9. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Sotalol, Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;353:1861–1872.
10. Rosenbaum M, Chiale P, Halpren M. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976;38:934–938.
11. Dvořák K. Practical experiences with administration of Cordarone in prevention, treatment and therapy of refractory supraventricular and ventricular arrhythmias in ambulatory practice. Symposium by Krka Pharmaceutical n.s.o., Prague, 1981.
12. Lukl J, Řezáčová M, Černošek B, et al. Užití amiodaronu v léčbě mihání síní odolného proti digoxinu. *Vnitř Lék* 1985;31:177–181.
13. Roy D, Talic M, Dorian P, et al. Amiodaron to prevention recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:913–920.
14. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al. Effect of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results a comparative study and 2-year follow up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054–1059.
15. Kochiadakis C, Ikoumenidis N, Marketou M, et al. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of the recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000;86:151–154.
16. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417–1427.
17. Touboul P, Brugada J, Cappucci A, et al. Dronedronarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481–1487.
18. Kober L, Torb-Pedersen C, McMurray J, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–2687.



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 zvýšena na 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 diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Duální blokáda RAAS: • Léčba přípravkem Entresto nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE 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, příjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby přípravkem Entresto, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyváжена oproti riziku objemového přetížení. Porucha funkce ledvin: Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie:** Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** U pacientů léčených přípravkem Entresto byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání přípravku Entresto ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost 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, Fabbri L M. Breakthroughs in internal and respiratory medicine. The Lancet Respiratory Medicine; Vol. 3; 2015; 600–602.

Novartis s. r. o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

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



NOVARTIS

Shrnutí nových poznatků v léčbě srdečního selhání: farmakologická, nefarmakologická léčba a péče o nemocné.

Zpráva ze setkání expertů Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – 2019

(Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Czech version)

Jindřich Špinar^a, Lenka Špinarová^a, Filip Málek^b, Ondřej Ludka^a, Jiří Vítovec^a

^a I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^b Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Autoři původního textu v plném znění:¹ Petar M. Seferovic, Piotr Ponikowski jménem Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 9. 2019

Přijat: 14. 10. 2019

Dostupný online: 12. 11. 2019

© 2019 The Authors

European Journal of Heart Failure © 2019 European Society of Cardiology

Úvod

Evropská kardiologická společnost (ESC) vydala během posledních 25 let několik doporučení pro léčbu srdečního selhání (HF), poslední v roce 2016. Příští doporučené postupy nevyjdou dříve než v roce 2021. Vzhledem k množství nových dat, která byla od roku 2016 publikována, se Asociace srdečního selhání (HFA) při ESC rozhodla shrnout poslední poznatky z této oblasti v níže uvedeném textu. Tento dokument je zprávou z pracovního setkání HFA konaného v lednu 2019 ve Frankfurtu a nemá být aktualizací doporučených postupů ani odborným stanoviskem, ale spíše klinickým návodem shrnujícím konsenzuální názory odborníků na nedávný vývoj v této oblasti. Uvádí důkazy z klinických studií, které tyto závěry podporují, některé praktické poznámky, shrnuje rovněž nové oblasti výzkumu a jejich význam pro další vývoj péče o pacienty s HF. Vyhýbá se reinterpetaci doporučených postupů již obsažených v doporučeních ESC/HFA z roku 2016.

Farmakoterapie

Inhibitory SGLT2 (glifloziny)

Doporučení

Doporučení z roku 2016 uvádějí, že léčba empagliflozinem **by měla být zvážena** u pacientů s diabetem mellitus (DM) 2. typu s cílem předcházet vzniku HF nebo jej oddálit nebo prodloužit délku života.

Konsenzus expertů z roku 2019 je, že rovněž podávání canagliflozinu nebo dapagliflozinu **by mělo být zváženo** u pacientů s DM 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním (KVO) nebo s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem s cílem předcházet vzniku HF nebo hospitalizacím pro HF nebo je oddálit.

V současné době není zatím možno vydat specifické doporučení pro použití inhibitorů sodíko-glukózového ko-transportéru 2 (sodium glucose co-transporter 2, SGLT2) u pacientů s již diagnostikovaným HF.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.068

Podporující důkazy. U pacientů s DM 2. typu a prokázaným HF bylo ve studii EMPA-REG OUTCOME porovnání podávání empagliflozinu s placebem. U pacientů užívajících empagliflozin bylo zjištěno 30% snížení celkové mortality, 38% snížení mortality z KV příčin a 35% snížení hospitalizací pro HF. Poté byly obdobné nálezy snížení počtu hospitalizací pro HF získány ve studii DECLARE-TIMI 58 také pro dapagliflozin a v programu CANVAS pro canagliflozin. V nedávno publikované studii CREDENCE, která zařazovala pacienty s vysokým KV rizikem a lehkým až středně závažným chronickým onemocněním ledvin (CKD), vedlo podávání canagliflozinu ke snížení počtu hospitalizací pro HF o 39 % ($p < 0,001$) a úmrtí z KV příčin o 22 % ($p = 0,05$).

Odborníci se shodují, že existuje dostatek důkazů umožňujících považovat vliv inhibitorů SGLT2 na snížení počtu hospitalizací pro HF u pacientů s DM 2. typu za skupinový účinek.

Analýza primárních cílových ukazatelů v podskupinách výše uvedených studií prokázala obecně stejný relativní přínos u pacientů s preexistujícím HF i bez něj, což naznačuje, že u pacientů s HF by mohl být absolutní přínos vyšší vzhledem k vyššímu vstupnímu riziku. V post-hoc analýze

studie DECLARE-TIMI 58 bylo zlepšení některých parametrů významnější u pacientů s HF se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) ve srovnání s pacienty s HF se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF). Klinické studie s podáváním inhibitorů SGLT2 u pacientů s HF (HFrEF nebo HFpEF) s DM 2. typu i bez něj jsou uvedeny v tabulce 1.

Praktické poznámky. Inhibitory SGLT2 jsou používány pro léčbu DM 2. typu. Po zahájení léčby inhibitory SGLT2 dochází k poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) v průměru o 3–5 ml/min/1,73 m², ale dlouhodobý pokles eGFR se zpomaluje. Riziku urogenitálních infekcí při léčbě inhibitory SGLT2 lze předcházet lepší hygienou. Pacienti by měli být upozorněni na riziko těchto komplikací.

Směry dalšího vývoje. U pacientů s DM 2. typu je rozvoj nového HF častý a je spojen s vyšší mortalitou. Je třeba analyzovat podskupiny provedených studií s inhibitory SGLT2 a ověřit jejich vliv na rozvoj nového HF u pacientů, kteří HF vstupně neměli. Musíme si počkat na výsledky klinických studií u pacientů s diagnostikovaným HFrEF a HFpEF (s DM 2. typu při vstupním vyšetření i bez něj), než bude možno se vyjádřit k indikaci inhibitorů SGLT2 v léčbě samotného HF, nejen DM 2. typu.

Tabulka 1 – Osmnáct probíhajících studií s inhibitory SGLT2 u nemocných se srdečním selháním

Inhibitor SGLT2	Název studie	Primární cílový ukazatel	Typ srdečního selhání	Počet nemocných
Empagliflozin	EMPEROR-Preserved	Doba do úmrtí z KV příčin nebo první hospitalizace pro srdeční selhání	HFpEF	Asi 5 500
	EMPEROR-Reduced	Doba do úmrtí z KV příčin nebo první hospitalizace pro srdeční selhání	HFrEF	Asi 3 350
	EMPERIAL-Reduced	Změna v šestiminutovém testu chůzí	HFrEF	300
	EMPERIAL-Preserved	Změna v šestiminutovém testu chůzí	HFpEF	300
	Empire HF	Změna v NT-proBNP	HFrEF	189
	SUGAR	End-systolický objem a napětí	HFrEF	130
	NCT03753087	Změna v šestiminutovém testu chůzí	HFpEF	100
	NCT03332212	Změna v poměru PCr/ATP	HF	86
	ELSI	Obsah sodíku v kůži	HFrEF	84
Dapagliflozin	EMBRACE-HF	Změna v plicním diastolickém tlaku	HF	60
	DAPA-HF	Doba do úmrtí z KV příčin nebo první hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěvy nemocnice pro srdeční selhání	HFrEF	4 744
	DELIVER	Doba do úmrtí z KV příčin nebo první hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěvy nemocnice pro srdeční selhání	HFpEF	Asi 4 700
	PRESERVED-HF	Změna v NT-proBNP	HFpEF	320
	DETERMINE-Reduced	Změna v šestiminutovém testu chůzí	HFrEF	300
	DETERMINE-Preserved	Změna v šestiminutovém testu chůzí	HFpEF	400
Sotagliflozin	DEFINE-HF	Změna v NT-proBNP	HFrEF	263
	SOLOIST-WHF	Doba do úmrtí z KV příčin nebo první hospitalizace pro srdeční selhání	EF LK < 50 %	4 000
Ertugliflozin	ERTU-GLS	End-systolický objem a napětí	HF	120

ATP – adenosintrifosfát; EF LK – ejekční frakce levé komory; HF – srdeční selhání; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; KV – kardiovaskulární; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; PCr – kreatinfosfát.

Canakinumab

Doporučení

Není k dispozici dostatek důkazů k vydání doporučení pro podávání canakinumabu u pacientů s HF.

Podporující důkazy. Ve studii CANTOS bylo randomizováno 10 061 pacientů s prodělaným infarktem myokardu a zvýšeným C-reaktivním proteinem k podávání canakinumabu nebo placeba. Ve skupině s canakinumabem bylo zjištěno snížení počtu hospitalizací pro HF a složeného cílového ukazatele (hospitalizace pro HF a mortalita pro HF) závislé na dávce. Stejný účinek byl popsán v podskupině s HF čítající 2 173 pacientů (21,6 %).

Směry dalšího vývoje. Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) neschválil podávání canakinumabu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHs).

Sacubitril/valsartan

Podávání sacubitril/valsartanu je **doporučeno** jako náhrada za inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II, (ARB) u ambulantních pacientů s HFrEF, kteří jsou symptomatictí i při optimální farmakoterapii pomocí ACEI (ARB), beta-blokátorů a antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA), za účelem snížení rizika úmrtí a hospitalizace pro HF. Zahájení léčby sacubitril/valsartanem spíše než podávání ACEI nebo ARB **může být zváženo** u pacientů hospitalizovaných s nově vzniklým HF nebo dekompenzovaným chronickým HF s cílem redukovat krátkodobé riziko nežádoucích příhod a zjednodušit léčbu (není nutná nejprve upittrace ACEI a pak výměna za sacubitril/valsartan). Protože je u těchto pacientů již zvýšené riziko nežádoucích příhod, není nutno před zahájením léčby sacubitril/valsartanem kontrolovat koncentrace natriuretických peptidů. Ambulantní pacienti s HFrEF by měli mít před zahájením léčby zvýšené plazmatické koncentrace natriuretických peptidů.

Dle sekundární analýzy studie PARADIGM-HF vedlo podávání sacubitril/valsartanu ke zlepšení přežívání. Ve srovnání s enalapilem snižovalo jeho podávání incidenci DM vyžadujícího podávání inzulínu a u pacientů užívajících MRA snižovalo incidenci hyperkalemie. Při podávání sacubitril/valsartanu byl pokles eGFR nižší. Při této léčbě docházelo častěji k hypotenzi. Léčení pacienti však stále z léčby sacubitril/valsartanem měli užitek. Ve studii PIONEER-HF byli pacienti s HFrEF hospitalizováni pro nové nebo zhoršené chronické HF nejprve stabilizováni a poté randomizováni buď k podávání sacubitril/valsartanu, nebo enalaprilu. Pokles natriuretických peptidů (NT-proBNP) byl po čtyřech a osmi týdnech výraznější ve skupině dostávající sacubitril/valsartan. Výskyt zhoršení renálních funkcí, hyperkalemie, symptomatické hypotenze a angioedému se nelišil mezi skupinami, ale ve skupině užívající sacubitril/valsartan bylo zaznamenáno méně nežádoucích příhod souvisejících s HF. V otevřené studii TRANSITION byli pacienti s HFrEF hospitalizovaní pro zhoršení HF randomizováni k zahájení léčby sacubitril/valsartanem buď před propuštěním (zahájení ≥ 24 h po hemodynamické stabilizaci), nebo po propuštění (zahájení léčby do 14 dnů po propuštění). Ukazatele bezpečnosti léčby byly v obou skupinách srovnatelné. Významná část pacientů zařazených do studie PIONEER-HF a studie TRANSITION neužívala před zahájením léčby sacubitril/valsartanem ani ACEI,

ani ARB. Parametry bezpečnosti byly obdobné i u pacientů dosud neužívajících ACEI a ARB. Další výsledky z probíhajících studií zahrnujících HFpEF (PARAGON-HF) a dysfunkci levé komory po infarktu myokardu (PARADISE-MI) mohou dále rozšířit indikace pro podávání sacubitril/valsartanu.

Léčiva vázající draslík

U pacientů se srdečním selháním (HF) a postižením ledvinových funkcí (CKD) i bez něj **může být** při léčbě hyperkalemie **zváženo** podávání patiomeru a zirkonium cyklosilikátu sodného (ZS-9). U vybraných nemocných může tato léčba umožnit podávání MRA a dalších inhibitorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) ve vyšších dávkách, ale není jasné, zda to ovlivní jejich prognózu.

Kromě již publikované studie PEARL-HF byla publikována nová data z analýzy podskupiny pacientů studie AMETYST-DN, kteří měli HF a užívali inhibitory RAAS. Patiomer byl podáván 52 týdnů, vedl k udržení normokalemie a byl dobře tolerován. Výsledky byly obdobné u pacientů s mírnou a středně závažnou hyperkalemií. Pro látku ZS-9 nejsou u pacientů s HF k dispozici nová data. Výsledky u podskupiny nemocných s HF ve studii AMBER nebyly dosud publikovány. V nedávné době byla zahájena menší studie (PRIORITIZE HF) s podáváním ZS-9 u pacientů s HF s cílem umožnit léčbu inhibitory RAAS. Dále probíhá velká studie zabývající se vlivem patiomeru na morbiditu a mortalitu (DIAMOND).

Podávání diuretik při městnání (kongesci)

Od roku 2016 nebyla v této oblasti publikována žádná nová data, která by vyvolala změnu doporučení pro podávání diuretik. Nedávno bylo vydáno odborné stanovisko HFA zaměřené zejména na klinické otázky týkající se podávání diuretik. V současné době probíhá několik klinických studií: ADVOR (acetazolamid), TRANSFORM-HF (torasemid vs. furosemid), EMPA-RESPONSE-AHF (empagliflozin u akutního HF) a studie srovnávající metolazon s hydrochlorothiazidem (NCT03574857). Je rovněž třeba posoudit možnosti podávání furosemidu subkutánně pomocí pacientem ovládané pumpy.

Farmakoterapie srdečního selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu (mid-range)

U pacientů se srdečním selháním s ejekční frakcí ve středním pásmu (HFmrEF), tzn. s EF LK 40–49 % nebyla dosud provedena žádná prospektivní klinická studie. Všechny analýzy a doporučení vycházejí z post-hoc analýzy studií provedených u HFrEF a/nebo HFpEF, které zahrnovaly i pacienty nyní klasifikované jako HFmrEF.

Beta-blokátory u HFmrEF

Podávání beta-blokátorů je **možno zvážit** u ambulantních nemocných se symptomatickým HFmrEF a sinusovým rytmem s cílem snížit riziko celkové mortality a mortality z KV příčin. Provedená metaanalýza hodnotila individuální data pacientů z 11 velkých klinických studií u HF porovnávajících beta-blokátory s placebem. Podávání beta-blokátorů vedlo u pacientů s HFmrEF a sinusovým rytmem ke snížení rizika celkové mortality a mortality z KV příčin, ale nesnížilo riziko první hospitalizace z KV příčin, ani složeného cílového ukazatele úmrtí z KV příčin a hospitalizace.

Beta-blokátory tyto primární a sekundární cílové ukazatele neovlivnily ani u pacientů s HFmrEF a fibrilací síní.

Candesartan u HFmrEF

Podávání candesartanu je možno zvážit u ambulantních nemocných se symptomatickým HFmrEF k snížení počtu hospitalizací pro HF a rizika úmrtí z KV příčin.

U podskupiny nemocných ve studii CHARM s EF LK 40–49 % snižoval candesartan výskyt primárního cílového ukazatele (úmrtí z KV příčin a riziko hospitalizace pro HF), dále snižoval riziko první hospitalizace i riziko opakované hospitalizace. Neovlivnil však celkovou mortalitu, ani samotnou mortalitu z KV příčin.

Spironolacton u HFmrEF

Podávání spironolactonu je možno zvážit u ambulantních nemocných se symptomatickým HFmrEF (pokud není kontraindikován) s cílem snížit riziko hospitalizace z KV příčin a hospitalizace pro HF. Provedená post-hoc analýza studie TOPCAT ukázala, že u podskupiny nemocných s EF LK 44–49 % vedlo podávání spironolactonu ke snížení primárního cílového ukazatele (úmrtí z KV příčin, hospitalizace pro HF nebo zresuscitovaná srdeční zástava), což bylo dáno zejména redukcí mortality z KV příčin. Další data u pacientů s HFmrEF přinesou probíhající studie SPIRIT-HF a SPIRRIT. Spironolacton má své uplatnění také u nemocných se špatně kontrolovanou hypertenzí.

Intravenózní podání železa u HFmrEF

Dostupná data nejsou dostatečná. Nedostatek železa je u pacientů s HF, nezávisle na EF LK, spojen s těžšími příznaky, horší kvalitou života a horšími klinickými výsledky. Epidemiologická data podporují potřebu pátrat u pacientů s HF (bez ohledu na EF LK) po nedostatku železa, pokud je koncentrace hemoglobinu < 14 g/dl. Očekáváme výsledky studií s intravenózním podáváním železa u pacientů s HFrEF (IRONMAN, AFFIRM-AHF, FAIR-HF2, HEART-FID) a HFpEF (FAIR-HFpEF). V dosud provedených studiích byl podáván komplex hydroxidu železitého s karboxymaltózou. Není zatím jasné, který test je k potvrzení nedostatku železa nejvhodnější a zda je dlouhodobá intravenózní suplementace železa bezpečná a přínosná.

Tafamidis u pacientů s transthyretinovou amyloidózou *Doporučení*

U starších nemocných se symptomatickým HF je třeba zvážit screening transthyretinové amyloidózy (ATTR), a to zejména u nemocných se zachovanou EF LK (HFpEF) (bez hypertenze) nebo u nemocných s podezřením na hypertrofickou nebo restriktivní kardiomyopatii nebo s degenerativní aortální stenózou a tloušťkou mezikomorového septa > 12 mm.

Podávání tafamidisu by mělo být zváženo u pacientů se symptomatickým HF a potvrzenou ATTR (jak vrozenou, tak senilní) za účelem zlepšení tolerance zátěže a kvality života, snížení rizika hospitalizace z KV příčin a mortality. Toto doporučení je omezeno na nemocné, kteří splňují zařazující a vyřazující kritéria pro studii ATTR-ACT. Tato kritéria zahrnují potvrzení amyloidových depozit v biotickém materiálu srdeční nebo jiné tkáně (např. aspirovaný tuk, sliznice zažívacího ústrojí, slinné žlázy nebo kostní dřeň).

Praktické poznámky. Vzhledem k vysoké prevalenci nerozpoznané ATTR u starších pacientů s HF, zejména s HFpEF s aortální stenózou nebo bez ní, je třeba se zaměřit na její vyhledávání. Neinvazivní radioizotopové vyšetření zjednodušuje diagnostiku a může se do budoucna stát preferovaným screeningovým a diagnostickým vyšetřením. Hlavní překážkou pro rozšíření této specifické léčby je její vysoká cena.

Směry dalšího vývoje. V současné době jsou vyvíjeny nové selektivní stabilizátory transthyretinu (např. AG10) a zeslabovače genu *TTR*. Plně podporujeme snahu o snížení vysoké ceny této léčby.

Rivaroxaban v léčbě srdečního selhání

Doporučení

Přidání rivaroxabanu 2× 2,5 mg denně k léčbě kyselinou acetylsalicylovou **může být zváženo** u ambulantních pacientů s ICHS a chronickým HF ve funkční třídě NYHA I/II s EF LK > 30 % s cílem snížit riziko cévní mozkové příhody (CMP) a úmrtí z KV příčin. U nemocných s chronickým HF, kteří byli nedávno pro HF hospitalizováni nebo jsou ve funkční třídě NYHA III/IV, není léčba rivaroxabanem doporučena, jelikož u těchto nemocných nebyl přínos prokázán.

Praktické poznámky. Velká část pacientů s pokročilým HF má nevalvulární fibrilaci síní (FS). Příslušná doporučení ESC uvádějí, že by tito pacienti měli užívat přímá perorální antikoagulantia (DOAC), avšak dávka rivaroxabanu 2× 2,5 mg denně není pro prevenci tromboembolických komplikací u pacientů s FS dostatečná.

Směry dalšího vývoje. Klinické studie nám poskytují náhled na dopad cévních komplikací na klinické výsledky pacientů s různými formami HF v různém stadiu. Přínos a bezpečnost podávání kyseliny acetylsalicylové u pacientů s HF nejsou objasněny a měly by být předmětem dalších studií. Zřejmý trend k redukcí mortality při podávání samotného rivaroxabanu ve srovnání se samotnou kyselinou acetylsalicylovou a jeho non-inferiorita ve srovnání s kombinovanou léčbou by měly být dále upřesněny.

Fixní kombinace v léčbě srdečního selhání

Doporučení

Nejsou k dispozici dostatečná data, která by vedla k vydání nových doporučení.

Podporující důkazy. Postupné nasazení kombinace léků modifikujících průběh srdečního selhání vede k progresivnímu zlepšení prognózy pacientů s HFrEF. Podávání fixní kombinace léků zlepšuje adherenci k léčbě (compliance) a klinické výsledky u pacientů s hypertenzí, ale u HF nebylo takové zlepšení dosud prokázáno.

Směry dalšího vývoje. Řada doporučených léčiv není v klinické praxi využívána dostatečně a v cílových dávkách. Zjednodušení medikace a snižování počtu tablet je vítáno pacienty i lékaři a pomáhá zlepšit adherenci k léčbě.

Postupy zlepšující adherenci k doporučené farmakoterapii u HF

Doporučení

Nejsou k dispozici dostatečná data, která by vedla k vydání nových doporučení.

Podporující důkazy. V doporučených postupech ESC z roku 2016 se uvádí, že u pacientů s HFrEF je doporuče-

no zavádění multidisciplinárních programů s cílem zlepšit adherenci k doporučené léčbě, a tím snížit riziko hospitalizace pro HF a celkovou mortalitu i mortalitu z KV příčin. Doporučené postupy ESC navrhují rámec k poskytování multidisciplinární, důkazy podložené péče, která zlepšuje kvalitu života a prognózu nemocných s HFrEF. Adherence k doporučeným postupům stále není optimální z mnoha důvodů, včetně nedostatečné edukace pacientů i lékařů, nedostatku personálu, neochoty nemocných užívat více léků, nežádoucích účinků a ceny léčiv. Podstatná část nemocných s HF nedostává adekvátní léčbu v dostatečných dávkách a je u nich indikována implantace přístrojů bez předchozí optimalizace farmakoterapie.

Směry dalšího vývoje. Je potřeba navrhnout další praktické strategie zlepšující adherenci k doporučeným postupům. Ty by měly být založeny na multidisciplinárních programech, centrech pro léčbu HF, jasných schématech pro odesílání pacientů, telemedicině (domácí monitorace, implantabilní systémy pro monitoraci tlaku v plicích a v levé síni), synchronizované edukaci pacientů a zdravotnického personálu, standardizaci péče, kontrole kvality a hodnocení péče. K dosažení tohoto cíle může pomoci také zřizování superspecializovaných center, jako jsou např. nedávno definovaná centra pro léčbu pokročilého HF.

Nefarmakologická léčba srdečního selhání

Implantabilní kardioverter-defibrilátor

Doporučení

Nejsou k dispozici nové důkazy, které by pozměnily doporučení z roku 2016 pro implantaci implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD) u pacientů s HFrEF a ICHS.

Pracovní skupina se domnívá, že **lze zvážit možnost neimplantovat** ICD u pacientů s HFrEF neischemické etiologie, kteří jsou starší 70 let nebo mají těžkou symptomatologii (NYHA III/IV) nebo mají přidružená onemocnění omezující životní prognózu (např. závažné plicní onemocnění nebo chronické onemocnění ledvin stadia 4–5), a tudíž je pravděpodobné, že zemřou z jiné příčiny, než je náhlá srdeční smrt (NSS).

Podporující důkazy. Randomizovaná studie provedená u pacientů se symptomatickým HF neischemické etiologie a EF LK $\leq 35\%$ (DANISH) neprokázala snížení celkové mortality po implantaci ICD v rámci primární prevence i přesto, že došlo ke snížení počtu náhlých úmrtí.

Praktické poznámky. U mladších pacientů (např. mladších 70 let) je implantace ICD doporučena, pokud je úmrtí z jiných příčin než NSS v následujících pěti letech nepravděpodobné (předpokládané snížení mortality v následujících pěti letech je až 5 %).

Směry dalšího vývoje. Je třeba provést více studií porovnávajících samotnou srdeční resynchronizační léčbu (SRL) a SRL spojenou s defibrilátorem (např. RESET-CRT – NCT03494933).

Ablace fibrilace síní

Doporučení

U pacientů s HF a symptomatickou fibrilací síní **může být zvážena** izolace plicních žil, pokud jsou paroxysmy FS i přes optimální farmakoterapii a přístrojovou léčbu špatně tolerovány.

Neselektivní ablace atrioventrikulárního (AV) uzlu doplněná o implantaci spíše biventrikulárního kardiostimulátoru než konvenčního kardiostimulátoru **může být zvážena**, pokud paroxysmy FS vedou k závažným symptomům a izolace plicních žil nebyla úspěšná nebo není možná.

Izolace plicních žil pro perzistující FS **může být zvážena** u pacientů s HFrEF, kteří mají implantovaný přístroj (ICD, SRL nebo kardiostimulátor; prevence bradykardie), pokud je obnovení a udržení sinusového rytmu pravděpodobné. Izolace plicních žil má nižší úspěšnost u pacientů s deletujícími arytmií a významnou dilatací síní.

Neselektivní ablace AV uzlu **není doporučena** u pacientů s FS léčených SRL, kteří mají dobře kontrolovanou srdeční frekvenci, protože nebyla prokázána superiorita neselektivní ablace nad farmakoterapií.

Podporující důkazy. Podávání antikoagulační léčby by mělo pokračovat i po nastolení sinusového rytmu, protože riziko rekurence FS je vysoké. U pacientů se symptomatickou paroxysmální FS a HF volíme spíše strategii kontroly rytmu.

Žádná zásadní studie nehodnotila přínos izolace plicních žil nebo neselektivní ablace AV junkce u pacientů s HF. Pokud je však zřejmá souvislost mezi paroxysmy FS a významným zhoršením symptomů, které přetrvávají i při optimální léčbě, měla by být zvážena izolace plicních žil nebo, pokud selže, neselektivní ablace AV junkce.

Praktické poznámky. Antiarytmika by měla být podávána pouze ke kontrole rytmu u symptomatické paroxysmální FS. Izolace plicních žil může být pro pacienta vhodnější než podávání amiodaronu. Ablace je určena zejména pro pacienty s paroxysmální FS, kde paroxysmy FS vedou ke zhoršování obtíží navzdory optimální léčbě. Neselektivní ablace AV junkce by měla být navržena až jako poslední možnost. U pacientů se SRL se snažíme udržet sinusový rytmus a preferujeme ablací FS.

Směry dalšího vývoje. Je třeba provést sérii randomizovaných studií u pacientů s HF srovnávající podávání bradykardizující léčby s izolací plicních žil (a/nebo neselektivní ablací AV junkce) u paroxysmální FS, u perzistující FS a u pacientů se SRL.

MitraClip

Doporučení

U pacientů s HF a sekundární (funkční) mitrální regurgitací je **doporučeno** odeslání do kardiocentra, kde multidisciplinární tým rozhodne o další léčbě.

U pacientů s HFrEF, kteří splňují zařazovací kritéria studie COAPT, **může být zváženo** zmenšení mitrální regurgitace pomocí MitraClipu.

Podporující důkazy. Studie MITRA-FR a COAPT.

Praktické poznámky. O intervenční léčbě by měl rozhodovat multidisciplinární tým zahrnující specialistu na léčbu HF, intervenčního kardiologa, echokardiografistu a kardiochirurga. Před zvážením intervence je třeba optimalizovat farmakoterapii.

Směry dalšího vývoje. V současné době probíhá studie Reshape-HF2 (NCT02444338), která bude mít delší dobu sledování než dosud provedené studie.

Léčba syndromu centrální spánkové apnoe

U pacientů s HF a podezřením na syndrom spánkové apnoe, u kterých zvažujeme léčbu pozitivním přetlakem, je

doporučeno podstoupit specializované vyšetření ve spánkové laboratoři, aby bylo možno popsat mechanismus pacientovy spánkové apnoe, zejména zda se jedná spíše o obstrukční nebo centrální formu. U pacientů s predominantně centrální spánkovou apnoe (CSA) a současným HFrEF nejsou k dispozici data prokazující, že léčba CSA zlepšuje prognózu pacienta s HF. Léčba CSA by měla být u pacientů s HF vždy pečlivě zvažována a doporučena pouze, pokud je CSA symptomatická, přesvědčivě prokázána a jsou splněny indikace pro tuto léčbu. V tomto případě je vhodnější vyhnout se léčbě pozitivním přetlakem. Jako alternativa **může být zvažena** stimulace frenického nervu (PNS). U pacientů s HFrEF a predominantní CSA byl ve studii SERVE-HF pozorován nárůst mortality, proto je před zahájením léčby pozitivním přetlakem nutné rozpoznat, zda pacient nemá převážně centrální formu. Provádění PNS bylo schváleno FDA v roce 2018 a v řadě evropských zemí je rovněž hrazeno zdravotními pojišťovnami. Před vydáním pozitivních doporučení je třeba provést další studie.

Modulace srdeční kontrakce

Modulace srdeční kontrakce (CCM) **může být zvažena** u pacientů s HFrEF (EF LK 25–45 %) a úzkým komplexem QRS (< 130 ms) za účelem zlepšení tolerance zátěže, kvality života a zlepšení příznaků HF. Léčba CCM je v současné době schválena ve Spojených státech i v Evropě. Je v plánu studie hodnotící účinek této léčby na morbiditu a mortalitu.

Mechanické srdeční podpory

Pro vydání nových doporučení není k dispozici dostatek důkazů. Pokud je u pacienta s pokročilým srdečním selháním zvažována implantace levostranné srdeční podpory HeartMate, **měla by být zvažena** spíše než podpora HeartMate II implantace podpory HeartMate III. Použití srdeční podpory HeartMate III bylo ve studii MOMENTUM 3 spojeno s lepším dvouletým přežitím a nižším výskytem nežádoucích příhod.

Péče o nemocné a životospráva

Multidisciplinární programy pro péči o nemocné se srdečním selháním

Jak již bylo uvedeno v guidelines ESC pro HF z roku 2016, **je doporučeno**, aby pacienti s HF byli zařazováni do multidisciplinárních programů určených pro péči o tyto nemocné. Tyto programy ať už probíhající v domácím prostředí, nebo ambulantní formou mohou zlepšit klinické výsledky. Jsou rovněž podporovány postupy zahrnující selfmonitoraci a léčbu vedenou pacientem.

Příjem kuchyňské soli (sodíku)

Pro přínos úpravy příjmu soli na klinický stav ambulantních nebo hospitalizovaných nemocných nejsou dostupná nová zásadnější data.

Kardiorehabilitace

U pacientů s HFrEF **je doporučeno**, aby byli zařazeni do kardiorehabilitačních programů zahrnujících fyzický trénink, jež vedou ke snížení rizika hospitalizace pro HF.

Telemedicína

Telemonitorace obdobným způsobem jako ve studii TIM-HF2 **může být zvažena** u pacientů s HF s cílem snížit riziko opakovaných hospitalizací z KV příčin nebo pro HF a úmrtí z KV příčin. Studie TIM-HF2 prokázala, že dálková monitorace zahrnující domácí měření hmotnosti, krevního tlaku, EKG a hodnocení zdravotního stavu ve strukturovaném systému s nonstop podporou, dostupností lékaře a úpravou léčby podle získaných dat snížila podíl dní ztracených z důvodu neplánované hospitalizace (zejména pro HF) nebo úmrtí. Tato studie rovněž znamenala u pacientů randomizovaných k telemonitoraci pokles celkové mortality. Domácí monitorace může být využívána ke zlepšení edukace nemocných a jejich motivace a rovněž k poskytování péče, která však musí být přizpůsobena zavedeným zdravotním opatřením. Dálková monitorace by neměla být neosobní. Stejně jako u jiných intervencí je třeba dostatečně posoudit poměr nákladů a přínosů.

Souhrn a výhled do budoucnosti

Od data, do něhož byly výsledky klinických studií zahrnuty do posledních doporučených postupů ESC pro léčbu srdečního selhání, uplynuly přibližně tři roky a více než další dva roky uplynou do zveřejnění příštích guidelines (v roce 2021). Tato zpráva ze setkání expertů HFA při ESC nám umožňuje shrnout významné pokroky ve farmakoterapii, intervenční léčbě, implantaci přístrojů a péči o nemocné týkající se HF. Jak již bylo dříve uvedeno, tato zpráva nemá být aktualizací doporučených postupů, ani odborným stanoviskem.

Jednotlivá doporučení jsou založena na důkazech pocházejících z velkých studií publikovaných od roku 2016 včetně studií hodnotících inhibitory SGLT2 u DM 2. typu, implantaci MitraClipu u funkční mitrální regurgitace, ablaci FS u HF, podávání tafamidisu u transthyretinové amyloidózy, rivaroxabanu u HF, implantaci ICD u HF neischemické etiologie a telemonitoraci u HF. Zpřesnit naše doporučení v dalších oblastech nám pomohly rovněž výsledky nových menších studií a aktualizovaných metaanalýz.

Během následujících dvou let do uveřejnění plánovaných doporučených postupů v roce 2021 očekáváme v řadě těchto oblastí data z nových studií.

Literatura*

1. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Failure 2019; doi:10.1002/ehjhf.1531

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

Idarucizumab administration in a patient with incarcerated bowel hernia

Ersin Doğanözü^a, Ilker Sahin^a, Emir Karacaglar^b, Senem Has Hasirci^c, Mehmet Zeki Buldanlı^d

^a Department of Cardiology, Çankırı State Hospital, Kirkevler Mahallesi, Kastamonu Caddesi, 18100 Merkez/Çankırı Merkez/Çankırı, Turkey

^b Department of Cardiology, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara Hospital, Fevzi Çakmak Cd. 10. Sk. No:45, Bahçelievler Ankara, Turkey

^c Yenimahalle State Hospital, Department of Cardiology, Yeni Batı Mah., 2026. Caddesi, 2367 Sokak No:4, 06370 Batıkent Yenimahalle/Ankara, Turkey

^d Çankırı State Hospital, Department of General Surgery, Kirkevler Mahallesi, Kastamonu Caddesi, 18100 Merkez/Çankırı Merkez/Çankırı, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 6. 7. 2018

Received in revised form: 1. 9. 2018

Accepted: 21. 9. 2018

Available online: 25. 11. 2019

Klíčová slova:

Antidota

Antikoagulancia

Fibrilace síní

SOUHRN

Fibrilace síní představuje celosvětově nejčastější poruchu srdečního rytmu. V léčbě fibrilace síní se používají perorální antikoagulancia. Vzhledem k jejich vyšší účinnosti a bezpečnosti ve srovnání s klasickou léčbou warfarinem se častěji podávají přímá perorální antikoagulancia. Absence antidota k většině perorálních antikoagulancií nové generace do jisté míry ztěžuje jejich použitelnost v klinické praxi. Látka idarucizumab, která byla nedávno uvedena na trh, se používá k rušení účinku dabigatranu v případech letálního krvácení nebo při akutních chirurgických a invazivních výkonech. Zatím je nicméně k dispozici pouze málo údajů o její účinnosti a bezpečnosti u geriatrických pacientů. V této kazuistice popisujeme případ úspěšného použití idarucizumabu u geriatrického nemocného s uskřinutou ventrální kýlou.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common rhythm disorder worldwide. Oral anticoagulants are used in the treatment of atrial fibrillation. Non-vitamin K oral anticoagulants have been used more often because of the fact that they are more effective and safer than conventional warfarin therapy. The absence of antidote in the majority of new generation oral anticoagulants leads to some difficulties in clinical usage. Idarucizumab, a recently introduced drug, is used in reversing the dabigatran effect in cases of lethal bleeding or acute surgery and invasive procedures. However, little data are available on the efficacy and safety of idarucizumab in geriatric patients. Here, we present a case of the successful administration of idarucizumab in a geriatric patient with incarcerated bowel hernia.

Keywords:

Anticoagulants

Antidotes

Atrial fibrillation

Address: Ersin Doğanözü, MD, Department of Cardiology, Çankırı State Hospital, Kirkevler Mahallesi, Kastamonu Caddesi, 18100 Merkez/Çankırı Merkez/Çankırı, Turkey, e-mail: ersindoganozu@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.09.008

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is one of the leading causes of stroke worldwide. Oral anticoagulant (OAC) therapy is reported to prevent a majority of ischaemic strokes in patients with AF and facilitate in reducing mortality.¹ The anticoagulant effect of warfarin, a traditional OAC used to prevent stroke, can be quickly reversed in case of bleeding or urgent surgeries. The most common reason to terminate warfarin therapy are bleeding events, high monitoring efforts and dose adjustment. Recently, the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) has rapidly increased,² offering suitable warfarin substitution for stroke prevention in patients with AF. Among NOAC's, only dabigatran, a direct thrombin inhibitor, has a specific antidote to reverse anticoagulant effect. Recently, the use of idarucizumab has been initiated in cases of lethal bleeding or acute surgical settings to reverse the dabigatran effect.³

Here, we present a case of a successful administration of idarucizumab to reverse the dabigatran effect in a patient who required urgent surgery because of incarcerated bowel hernia.

Case report

An 84-year-old woman with constipation and abdominal pain was admitted to our emergency service. She was constipated for four days and had experienced the abdominal pain for 24 h. Her medical history comprised hypertension, diabetes and chronic AF. The cardiac examination was unremarkable, except for arrhythmic heart beats. Electrocardiogram revealed rate-controlled narrow-complex AF. She had been consuming diltiazem (60 mg once a day) and dabigatran (110 mg twice a day). Her laboratory findings were normal, except for the coagulation parameters. In addition, her INR was 1.4 (aPTT: 41.1 s and PT: 18.1 s). Her creatinine clearance was 53 ml/min/1.73 m². We suspected to incarcerated hernia on physical examination. Abdominal tomography was performed to confirm diagnosis and exclude mesenteric ischemic event. Based on these findings, the patient was diagnosed with incarcerated bowel hernia. Accordingly, we scheduled an urgent surgery. She took the last 110 mg dabigatran dose 6 h before the surgery, and idarucizumab (2× 2.5 mg) was administrated in 10 min. Lastly, the patient underwent abdominal surgery after 100 min.

We performed the combined spinal-epidural block, and the surgery lasted for 75 min. Notably, we did not perform intestinal resection. We encountered no bleeding complication during the surgery. After the operation, her INR was 1.3 (aPTT: 22.6 s and PT: 17.2 s). After post-operative two days, the patient was discharged without any complication and with the prescription of dabigatran (110 mg twice a day).

Discussion

As the number of users of NOAC has increased, the need for the reversal of the anticoagulant effect of NOACs is anticipated to increase. Although NOACs are more fre-

quently used in geriatric patients, these are not adequately represented in NOAC trials because of low number of elderly participants and some exclusion criteria (etc. presence of a severe heart-valve disorder, increased the risk of hemorrhage, a creatinine clearance of less than 30 ml per minute).⁴ If creatinine clearance is normal, the termination of the dabigatran effect is anticipated within 12–24 h after the last dose.⁵ A study has recommended delaying elective surgeries for a minimum of 12–24 h to reduce the bleeding risk.² However, some clinical situations, including lethal bleeding, urgent surgeries or urgent interventions, necessitate the use of specific reversal agents for a quick reversal of the anticoagulant effect of NOACs. Our patient underwent combined spinal-epidural block anaesthesia and a successful abdominal surgery without any bleeding complication after the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran under idarucizumab administration.

Conclusion

This case highlights the efficacy and safety of idarucizumab in urgent settings and the importance of selecting an anticoagulant with a specific antidote in daily clinical practice. Nevertheless, more studies accumulating real-life data are warranted to develop specific anticoagulation reversal protocols.

Conflict of interest

None declared.

Funding body

None.

Ethical statement

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

Informed consent

We have informed consent from the patient for publication of the case and we are grateful to the patient and her family for their cooperation. We also declare that there is no image or clue that will enable her identity to come out.

References

1. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European ESC Guidelines 2955 cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365–3376.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–1507.
3. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–520.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012;14:803–869.
5. Stöllberger C, Ulram A, Bastovansky A, Finsterer J. Traumatic fatal cerebral haemorrhage in an old patient with a history of multiple sclerosis under dabigatran: a case report and review of the literature. *J Geriatr Cardiol* 2015;12:83–87.

Giant cardiac hydatid cyst mimicking coronary artery disease: imaging assessment. A report of two cases

Fagouri Rim^{*,a}, Hala Fennich^{*,a}, Loubna Mahfoudi^b, Fadwa Lachhab^b, Ayoub El Amri^c, Nawal Doghmi^a, Mohamed Cherti^a, Said Moughil^b

^a Cardiology B Department of CHU Ibn Sina Rabat, Morocco

^b Cardiothoracic Surgery B Department of CHU Ibn Sina Rabat, Morocco

^c Department of Anaesthesiology of the Cardiothoracic Surgery B, CHU Ibn Sina Rabat, Morocco

* Authors participating equally in this paper: manuscript preparation and literature search.

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 23. 10. 2018

Accepted: 21. 1. 2019

Available online: 25. 11. 2019

Klíčová slova:

Echinokoková (hydatidová) cysta

Komplikace

Srdeční

Zobrazování

SOUHRN

S echinokokovou (hydatidovou) cystou v srdci se lze setkat ve velmi vzácných, ojedinělých případech jako s onemocněním se smrtelnými komplikacemi. Popisujeme dva případy pacientů přijatých s bolestí na hrudi a abnormálním EKG záznamem na podkladě obří cystické léze v levé srdeční komoře. I když je echokardiografie velmi citlivý a snadno dostupný diagnostický nástroj, vyšetření jsme dále zpřesnili pomocí různých zobrazovacích metod umožňujících dokonalejší seznámení s morfologickými charakteristikami útvaru i zúžení možností v diferenciální diagnóze. Dosud bylo popsáno málo případů tohoto postižení, kdy byly jako vyšetřovací metody použity transthorakální echokardiografie, magnetická rezonance srdce, výpočetní tomografie se zesíleným kontrastem, koronární výpočetní tomografická angiografie a peroperační jícnová echokardiografie pro vedení chirurgického výkonu.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Cardiac hydatid cyst is an extremely rare and uncommon localization of the hydatid disease with deadly complications. We report 2 cases admitted for chest pain and abnormal ECG due to a giant cardiac cystic lesion implanted in the left ventricle. Even though echocardiography is a very sensitive and accessible diagnostic tool, we deepened the investigation using all different imaging modalities for a better approach of the morphological features and specificities of each technique and narrowing the differential diagnosis. Only few cases have been fully illustrated through: TTE, cardiac MRI, contrast-enhanced computed tomography, cardiac computed tomography angiography and per-operative transesophageal echocardiography which guided the surgical procedure.

Keywords:

Cardiac

Complications

Hydatid cyst

Imaging

Introduction

Cystic echinococcosis; known as hydatid disease; is a human and animal endoparasitic infestation that can reach all organs. Cardiac involvement is a rare condition, responsible of multiple and life-threatening complications. We present here 2 cases of giant cardiac cysts interesting the left ventricle (LV) through all different cardiac imaging modalities.

Case 1

The first case is a 32-year-old male patient, with a history of lung surgery due to hydatid cysts at the age of 26 and 29. He was admitted to our hospital with complaints of recurrent chest pain increasing on exertion and decreasing by rest since 3 months, which had been aggravated for 1 month. Cardiovascular examination was unremarkable. The electrocardiogram (ECG) showed inverted T waves in V₁ to V₆ leads. The transthoracic echocardiography (TTE)

Address: Fagouri Rim, MD, Cardiology B Department, CHU Maternité Souissi Rabat, Morocco, e-mail: rim.fagouri@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.039

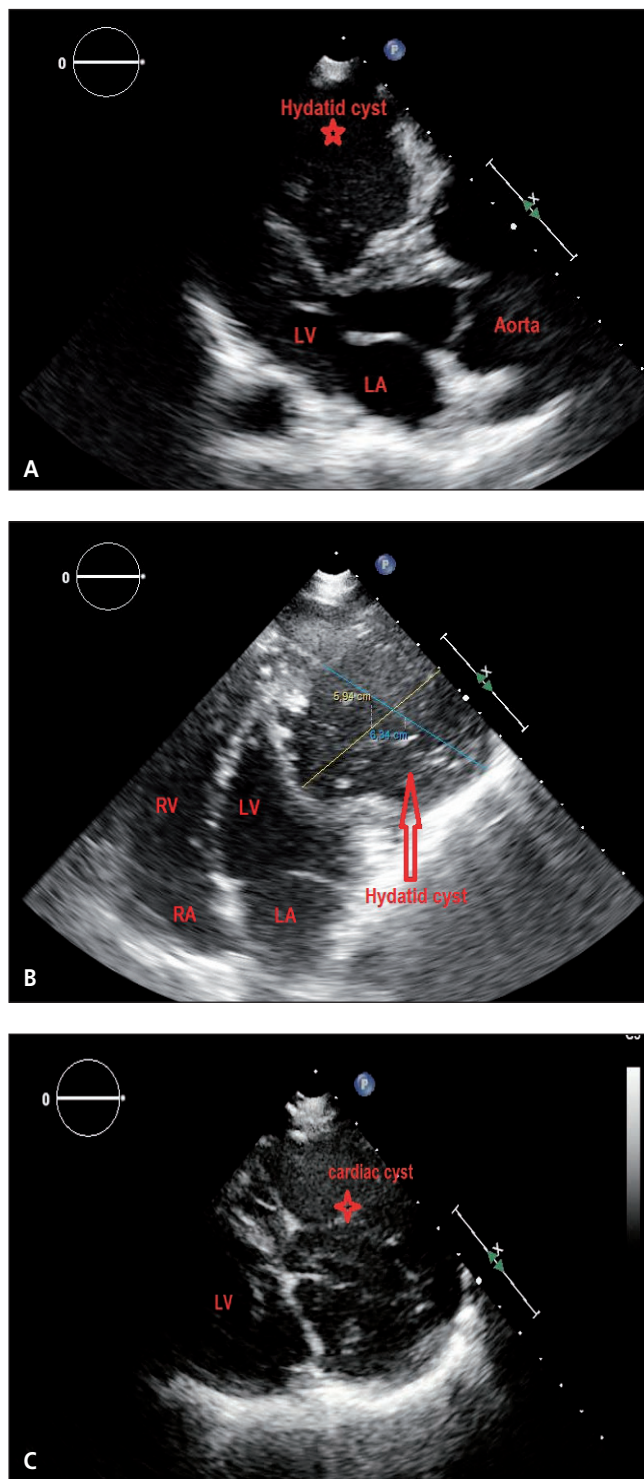


Fig. 1 – Transthoracic echocardiography showing the cardiac hydatid cyst in (A) parasternal long axis view, (B) with a size of 59 mm x 63 mm in four chambers view. (C) This heterogenic cyst is localized at the antero-lateral wall in short axis view.

revealed a heterogenic well circumscribed mass lesion of 59 mm X 63 mm in diameter originating from the LV wall budging into the cardiac chamber without any LV outflow tract obstruction (Fig. 1). To confirm the diagnosis, cardiac magnetic resonance imaging (MRI) was performed and identified encapsulated mass with a size of 92 mm X 78 mm and extended on 55 mm (Fig. 2) consistent with

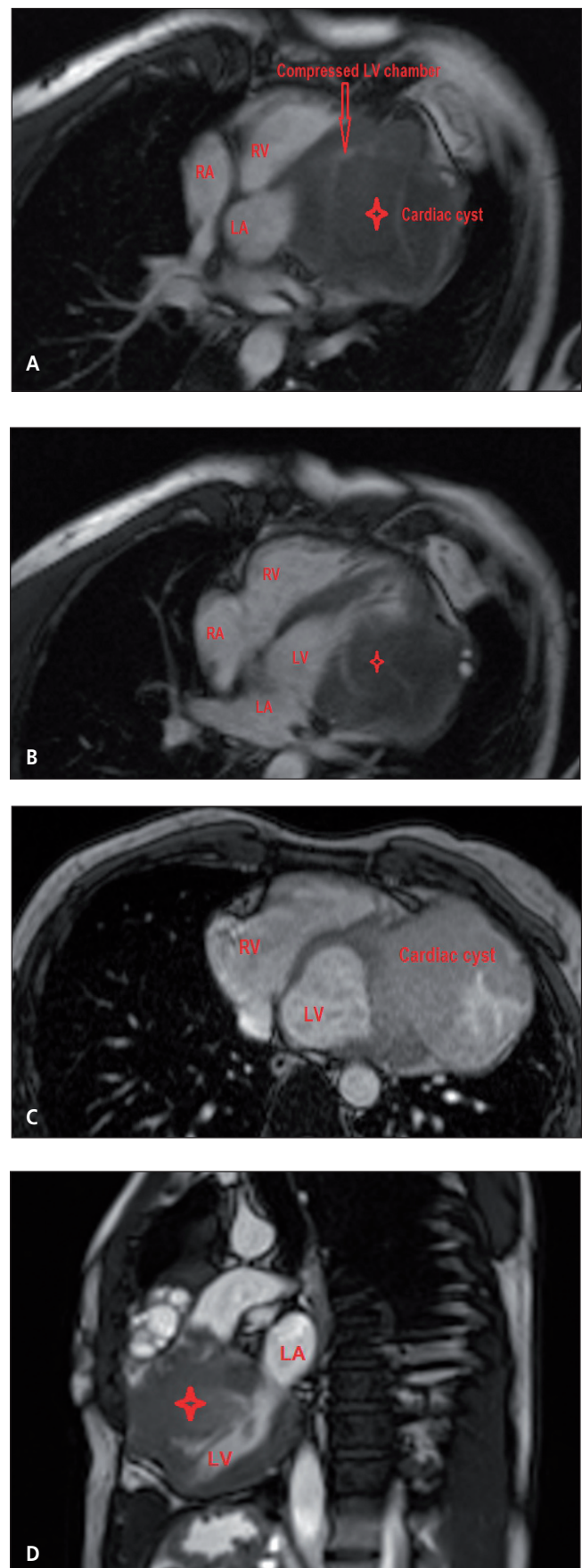


Fig. 2 – Cardiac MRI displaying the huge cyst compressing the LV chamber (A, B, D) containing calcifications (C).

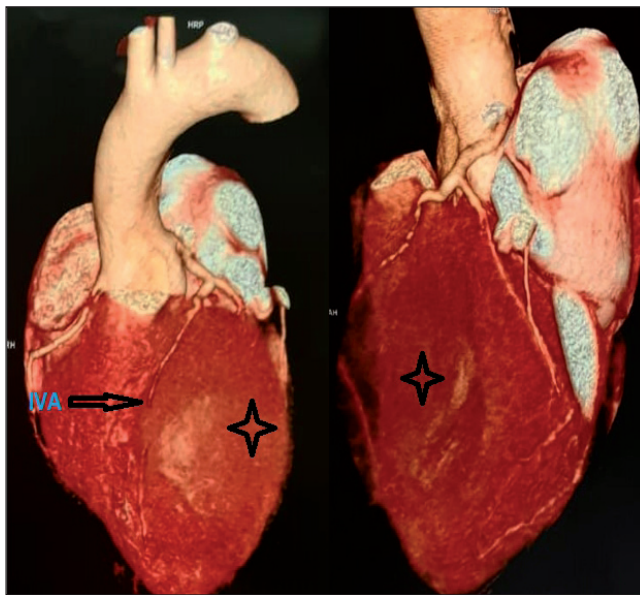


Fig. 3 – 128-slice computed tomography angiography (CCTA) using volume rendering technique showing the anatomic relationship of the cyst with the coronary arteries.

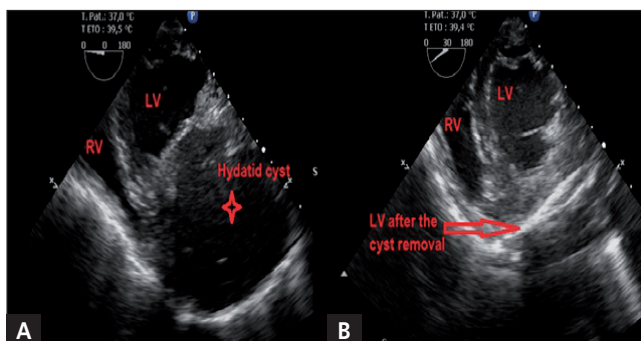


Fig. 4 – Transgastric short axis view in the transesophageal echocardiography demonstrating the LV before (A) and after the cyst resection (B).

hydatid cyst localized at the antero-lateral wall of the LV. The cardiac computed tomography angiography displaying no coronary arteries compression with local thinning of the mid antero-lateral segment (Fig. 3). The patient underwent surgical excision and the per operator transesophageal echocardiography confirmed the previous findings (Fig. 4). The patient recovered uneventfully and pursued Albendazole therapy.

Case 2

A 46-year-old female patient with a history of an episode 2 months ago of retrosternal chest pain, radiating to left shoulder associated with profuse sweating, lasting over one hour. Episodes of similar but less severe pain occurred often for the previous 2 weeks. Her ECG showed QS in lateral leads with inverted T waves in V_1 to V_6 . TTE demonstrated a huge heterogenic mass protruding into the cardiac chambers with a dense texture. The identification of the cardiac localization, the extent and the size

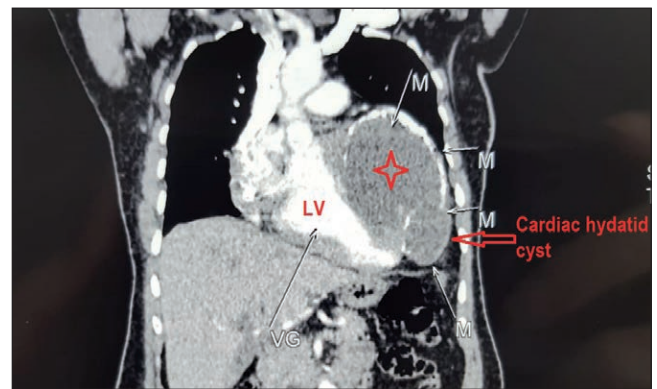


Fig. 5 – Coronal image of contrast-enhanced computed tomography showing non-enhancing multiloculated cardiac cyst in the LV with calcifications.

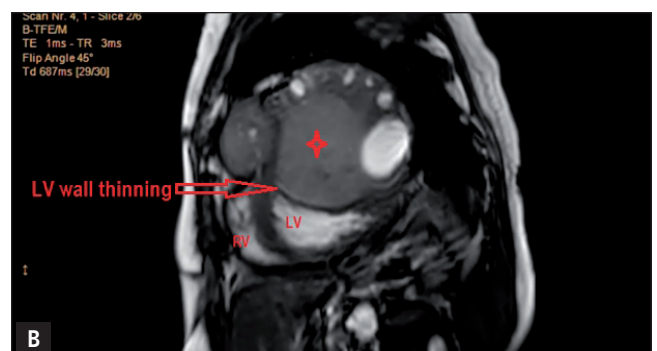
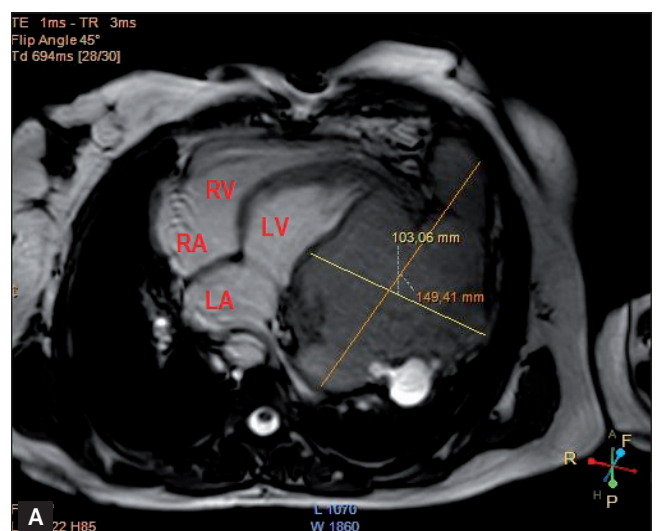


Fig. 6 – The measurement (A) of the cyst in cardiac MRI and the thinning of the LV antero-lateral wall (B).

of this lesion were difficult via TTE. A contrast-enhanced computed tomography (CT) was subsequently performed which showed a huge and multiloculated cardiac cyst with partially calcified walls originating from the LV (Fig. 5). We completed with an MRI that confirmed the previous finding in the antero-lateral wall of the LV with a size of 149 mm × 103 mm (Fig. 6). The patient refused surgery and any invasive cardiac procedures including coronary angiography. One month after her discharge, she died suddenly and we believe due to the cyst rupture.

Discussion

Echinococcosis is a zoonosis parasitic infection that is endemic in certain areas where it remains a major health problem.¹ This tissue infestation in human being is caused by the larva of *Echinococcus granulosus* when it is accidentally swallowed. They can reach multiple organs via systemic circulation. The most commonly involved are the liver and the lung in 90%.² The liver is affected through portal vein and acts as a filter. It can bypass the liver, carried to the lungs via the inferior vena cava. The cardiac involvement is a rare, according to the world health organisation data: 0.03% to 1.1% of all hydatid cyst cases.³ The coronary circulation is the main pathway by which the larvae reach the heart, but also, the infestation can occur via the pulmonary vein or by direct contact with the hydatid cysts in the liver or the lung.⁴ The left ventricle is more frequently affected (55%) because it has the richest and the most abundant coronary blood supply and a great myocardial mass for optimal conditions to the development of the parasite.⁵ The clinical presentation is non-specific and may vary according to the localization, the number and the size of the cysts. If the hydatid cyst is not located in a specific and critical anatomic site, it grows slowly between the cardiac fibres and usually remains asymptomatic. Once the cyst is large enough to compress the adjacent structures such as "the coronary micro vessels" disturbing the blood flow; as we believe happened in both cases and since we had no sign of extrinsic compression on the coronary arteries of patient 1; it may simulate coronary artery disease (CAD). During the cysts growth and enlarging, they are pushed toward either the epicardium or the endocardium, depending on which is the weaker side of the cardiac wall. The left sided hydatid cysts have usually a subepicardial localization⁶ and then more likely to mimic CAD while compressing the epicardial vessels. Other compressive symptoms have been reported: dyspnea and palpitation due to low cardiac output, ventricular outflow tract obstruction and complete heart block.⁷ The most feared complication is rupture of the cyst into the pericardial cavity or into the cardiac chambers leading to anaphylactic shock and systemic or pulmonary embolism. Although serologic tests are important for the diagnosis, the false-negative are possible.⁸ TTE is the diagnostic modality of choice. Contrast-enhanced CT and MRI remain valuable tools and provide specific information about the extent, the anatomic relationships of the cyst and define the morphologic features. They help to exclude differential diagnosis like: ventricular aneurysm and cardiac tumors. Only few reported the importance of Real-time TOE as a fundamental modality to guide the excision for optimal access, and limit damage of the heart structures especially for giant cysts as in case 1.⁹ A precise removal through surgical enucleation is the treatment of choice. The operative technique depends on the localization of the cyst, and

whether using cardio-pulmonary bypass or operating on beating heart.¹⁰

Conclusion

In endemic areas, investigations for systemic cysts must be performed. Even if serologic tests are negative, the imaging modalities give us early diagnosis and valuable information about the lesion and its relation to other structures for successful surgery.

Acknowledgements

The authors wish to thank the physicians in radiology department of CHU Ibn Sina Rabat for their assistance and intellectual discussion.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethical statement

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

Appendix A. Supplementary data

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

References

1. Charfeddine S, Mallek S, Gueldiche M, et al. A huge cardiac hydatid cyst: An unusual cause of chest pain revealing multivisceral hydatidosis in a young woman. *J Saudi Heart Assoc* 2015;27:286–291.
2. Tabesh H, Tafti HA, Ameri S. Unusual Presentation of Interventricular Hydatid Cyst: A Case Report. *Iran J Public Health* 2015;44:130–133.
3. Yaya-Loo HJ, Montalvo GR, Vivas GV. Uncommon Localizations of Echinococcosis: Primary Cerebral and Cardiac Hydatid Cyst. *Ann Clin Pathol* 2017;5:1106.
4. Tekin AF, Durmaz MS, Dagli M, et al. Left ventricular hydatid cyst mimicking acute coronary syndrome. *Radiol Case Rep* 2018;13:697–701.
5. Dursun M, Terzibasoglu E, Yilmaz R, et al. Cardiac hydatid disease: CT and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:226–232.
6. Kaplan M, Demirtas M, Cimen S, Ozler A. Cardiac Hydatid Cysts with Intracavitary Expansion. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1587–1590.
7. Shah S, Agrawal V, Patel K. Rare case of interventricular septum hydatid cyst causing significant LV outflow tract obstruction. *Int J Recent Sci Res* 2018;7:69–70.
8. Mohsen T, El Baharry N, Maree T, Akl ES. Cardiac echinococcosis of the interventricular septum in early childhood: report of two cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:e14ee16.
9. Jain PK, Malik V, Divya A, Hote M. Interventricular septal hydatid cyst: Transesophageal echocardiography as a therapeutic tool during bypass. *Ann Card Anaesth* 2015;18:421–424.
10. Yilmazkaya B, Yondem OZ, Gürkahraman S, et al. Direct approach to hydatid cyst of the interventricular septum. *Tex Heart Inst J* 2009;36:174–176.

Third degree atrioventricular block as a rare complication of Graves' thyrotoxicosis

Michal Širanec, Sudheera Magage, Martin Válek, Josef Marek, Jan Šimek, Jan Bělohávek, Miroslav Pšenička, Aleš Linhart

2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 11. 2018

Accepted: 2. 2. 2019

Available online: 25. 11. 2019

Klíčová slova:

Asystolie

Atrioventrikulární blokáda III. stupně

Gravesova–Basedowova choroba

Sinusová tachykardie

Tyreotoxikóza

SOUHRN

Kompletní atrioventrikulární (AV) blokáda představuje vzácnou, avšak život ohrožující komplikaci tyreotoxikózy. V literatuře bylo dosud popsáno pouze několik případů s nejistou kauzální souvislostí s hypertyroidním stavem. Vzhledem k nedostatku údajů nepanuje absolutní shoda ohledně reverzibility této abnormality AV převodu, a tedy i nutnosti implantace trvalého kardiostimulátoru.

V naší kazuistice popisujeme případ 35leté pacientky, u které se nově diagnostikovaná Gravesova–Basedowova tyreotoxikóza poprvé manifestovala synkopou při kompletní AV blokádě. V úvodu hospitalizace došlo ke spontánní obnově AV převodu v poměru 1 : 1, což vedlo k výrazné sinusové tachykardii s frekvencí 150/min, která byla symptomatická bolestmi na hrudi, prekolapsovým stavem a vedla k rozvoji srdečního selhání v důsledku hyperkinetické cirkulace.

Další komplikací byla epizoda asystolie při recidivě úplné AV blokady bez náhradního rytmu s nutností dvouminutové kardiopulmonální resuscitace a emergentní dočasné transvenózní kardiostimulace. Při léčbě tyreostatiky a kortikosteroidy se po 48 hodinách stabilizoval srdeční rytmus se sklonem k sinusové tachykardii. Další průběh byl již nekomplikovaný, včetně dobré tolerance léčby beta-blokátorem. Komplexní vyšetření (včetně magnetické rezonance srdce) neprokázalo žádnou jinou příčinu vysvětlující kompletní AV blokádu. Zvažovanou implantaci trvalého kardiostimulátoru pacientka odmítla. V následujících třech měsících sledování již nebyla recidiva AV blokady zaznamenána.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Complete atrioventricular (AV) block is a rare but life-threatening complication of thyrotoxicosis. In the literature, only a few cases with uncertain causal link to hyperthyroid status have been described so far. Because of the lack of data, there is no clear consensus on the reversibility of AV conduction abnormality and hence on the need for permanent pacemaker implantation.

In the case report, we describe a case of a 35-year-old woman with newly diagnosed Graves' thyrotoxicosis complicated by syncope due to complete AV block. Upon admission to hospital, a spontaneous recovery of the AV conduction with 1 : 1 ratio occurred, resulting in significant sinus tachycardia with a heart rate of 150 bpm, which manifested by chest pain and pre-collapse state and led to the development of heart failure due to hyperkinetic circulation. Further complication was an asystole caused by a recurrence of complete AV block without occurrence of escape rhythm, with the need of a 2-minute cardiopulmonary resuscitation and emergency temporary transvenous pacing. After 48 hours of thyrostatic and corticosteroid treatment, the heart rhythm stabilized, with a tendency to sinus tachycardia. The further course was uncomplicated, including a good beta-blocker tolerance.

A comprehensive examination (including cardiac magnetic resonance) did not show any other cause explaining the complete AV block. The patient refused permanent pacemaker implantation which was considered. During the next 3-month follow-up, a recurrence of AV block did not occur.

Keywords:

Asystole

Graves' disease

Sinus tachycardia

Third degree atrioventricular block

Thyrotoxicosis

Address: MUDr. Michal Širanec, 2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, e-mail: Michal.Siranec@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.040

Case report

A 35-year-old woman, active smoker, with a history of hepatitis B in childhood, otherwise without serious comorbidities, was admitted to the coronary care unit after an episode of syncope.

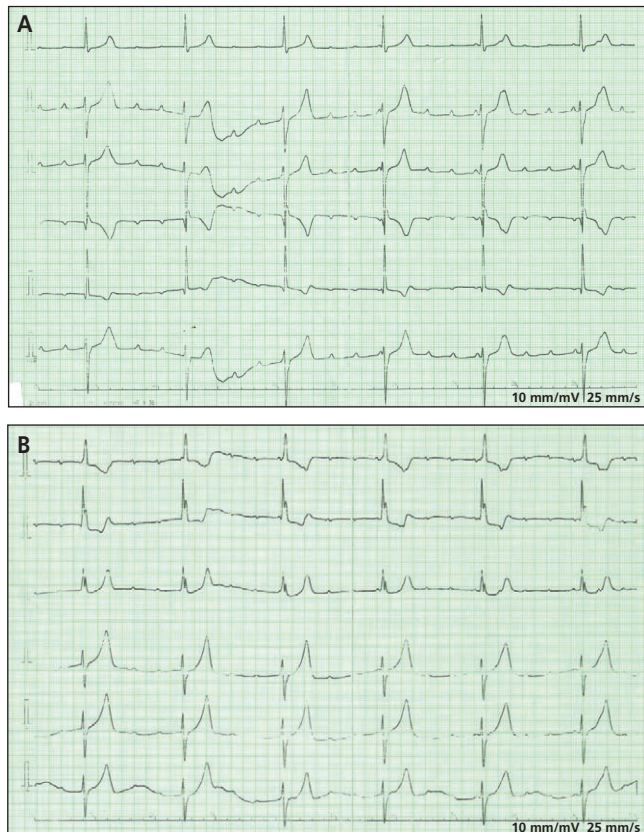


Fig. 1 – ECG on admission: (A) limb leads, (B) precordial leads. Sinus tachycardia with an atrial rate of 150 bpm and third degree AV block with infra-Hisian escape rhythm and ventricular rate of 36 bpm (RBBB and LAFB morphology), probably from the area of left posterior fascicle.

An electrocardiogram (ECG) upon admission showed sinus tachycardia with an atrial rate of 150 bpm and infra-Hisian third degree AV block with a ventricular rate of 36 bpm and morphology of right bundle branch block (RBBB) and left anterior fascicular block (LAFB; Fig. 1). The patient was normotensive, eupnoeic, and slightly anxious. Physical examination revealed mild exophthalmos and systolic murmur (grade III/VI) over the precordium. Shortly after admission, a spontaneous recovery of the AV conduction with 1 : 1 ratio occurred, resulting in significant sinus tachycardia with a heart rate of 150 bpm and morphology of left bundle branch block (LBBB; Fig. 2), which manifested by chest pain and pre-collapse state. A few minutes later, recurrence of complete AV block without escape rhythm (Fig. 3) occurred, leading to asystole with loss of consciousness, with the need of a 2-minute cardio-pulmonary resuscitation during which sinus rhythm with third degree AV block and ventricular escape rhythm was recovered. Emergency temporary transvenous pacing was performed and the patient remained intermittently dependent on ventricular pacing for the next 48 hours, but was completely hemodynamically stable.

Laboratory examination revealed severe autoimmune hyperthyroidism (Graves' thyrotoxicosis) with an extremely low level of thyroid stimulating hormone (TSH), elevated free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), and TSH receptor antibodies (TRAK). The diagnosis was also supported by a history of tremor, excessive sweating, weight loss, and palpitations in the few months preceding admission to hospital. Other laboratory results showed mildly elevated inflammatory markers (however, without evidence of any source of infection), mild hypokalaemia, metabolic acidosis, elevated NT-proBNP, lactate, and liver tests (Table 1). Antithyroid (thiamazole) and glucocorticoid treatment was initiated. Heart rhythm was stabilized, with a tendency to sinus tachycardia with a heart rate of 130 bpm, prolonged AV conduction, and morphology of incomplete RBBB. Tachycardia and hyperkinetic circulation led to development of heart failure (present clinical signs and laboratory findings). Consequently, beta-blocker therapy was initiated and carefully up-titrated

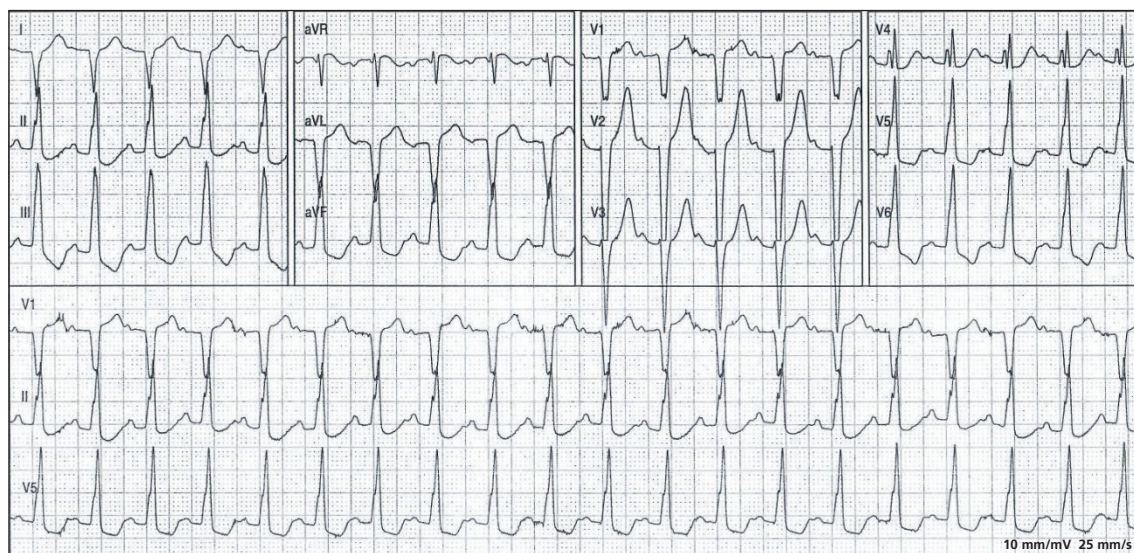


Fig. 2 – ECG shortly after admission – sinus tachycardia with a rate around 150 bpm and LBBB morphology.

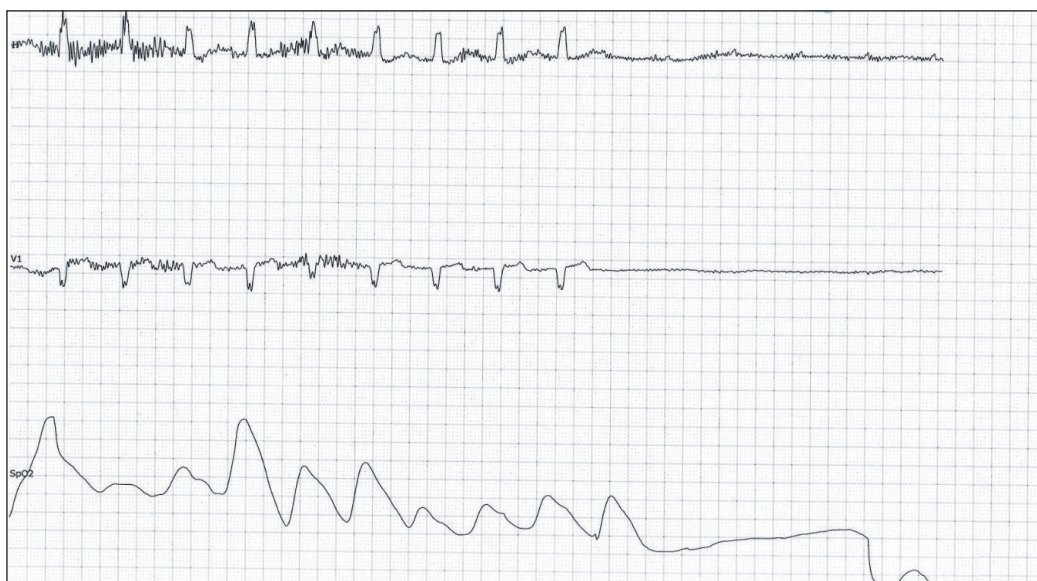


Fig. 3 – Two ECG leads and pulse oxymetry curve – sinus tachycardia followed by an asystole due to complete AV block without escape rhythm.

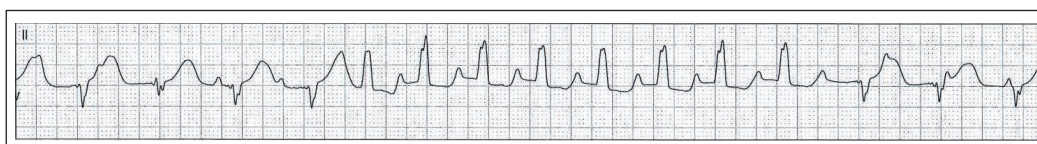


Fig. 4 – One ECG lead from cardiac monitor – initially third degree AV block with junctional rhythm of 75 bpm, further spontaneous recovery of 1 : 1 AV conduction ratio with a rate around 130 bpm and LBBB morphology, and eventually complete AV dissociation with escape rhythm.

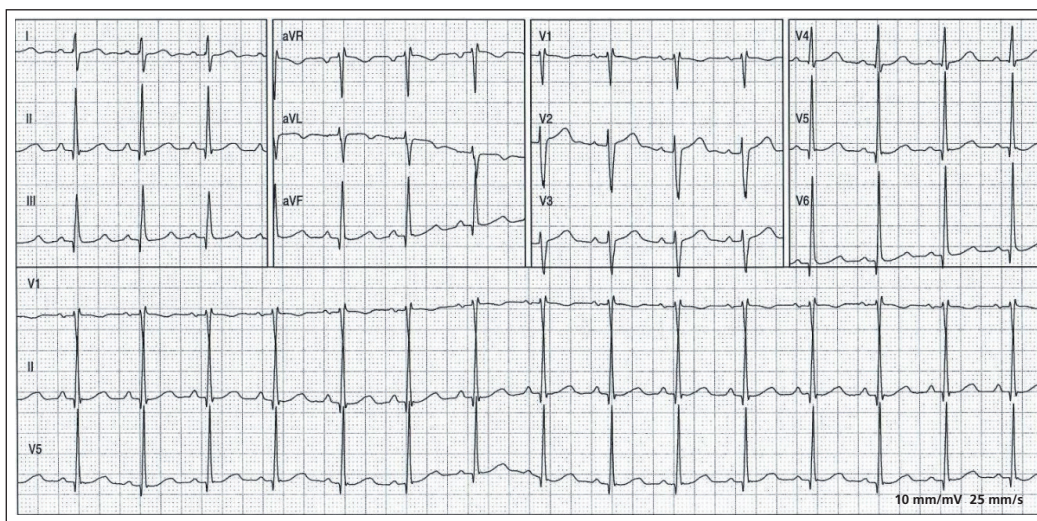


Fig. 5 – ECG before hospital discharge – sinus rhythm with a rate of 95 bpm and incomplete RBBB morphology.

to the dose of 5 mg of bisoprolol daily with good effect and tolerance. Echocardiography detected moderate mitral and tricuspid regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. Since AV block is an atypical manifestation of thyrotoxicosis, cardiac magnetic resonance imaging was also performed to rule out another coincidental heart disease. No signs of myocarditis or any other serious pathology were found. Systolic function of

both ventricles was normal and both atria were mildly enlarged. There was no bradyarrhythmia recurrence on the established treatment. On her own request, the patient was discharged on the 12th day of hospitalization to the outpatient care. Permanent pacemaker implantation was rejected by the patient. At three-month follow-up, the patient had no recurrent syncope, and a stable sinus rhythm persisted.

Table 1 – Abnormal admission laboratory test results

Laboratory marker	Value	Reference range
Sodium	133 mmol/L	137–146 mmol/L
Potassium	3.6 mmol/L	3.8–5.0 mmol/L
Chloride	94 mmol/L	97–108 mmol/L
Gamma-glutamyl transferase	2.46 μ kat/L	0.14–0.68 μ kat/L
Alkaline phosphatase	2.88 μ kat/L	0.66–2.20 μ kat/L
C-reactive protein	43.3 mg/L	0.0–5.0 mg/L
pH	7.248	7.350–7.440
Lactate	4.8 mmol/L	0.50–2.00 mmol/L
High-sensitive troponin I	29.7 ng/L	0.0–11.6 ng/L
NT-proBNP	2763 ng/L	0–125 ng/L
TSH	0.004 mIU/L	0.500–4.900 mIU/L
ft3	22.1 pmol/L	3.4–6.3 pmol/L
ft4	71.4 pmol/L	10.0–18.7 pmol/L
TRAK	13.24 IU/L	0.00–1.75 IU/L
Anti-TPO	136 kIU/L	0–60 kIU/L
Anti-TG	401.3 kIU/L	0,0–60,0 kIU/L

Anti-TG – anti-thyroglobulin; anti-TPO – antithyroid peroxidase antibodies; ft3 – free triiodothyronine; ft4 – free thyroxine; NT-proBNP – N-terminal pro B-type natriuretic peptide; TRAK – TSH receptor antibodies; TSH – thyroid stimulating hormone.

Discussion

Hyperthyroidism is a common endocrinological disease with the prevalence of 1.2–1.6% (0.5–0.6% overt and 0.7–1.0% subclinical). Its most common cause is, as in our case, Graves' disease, which is typical for women aged 30–60 years.^{1–3} It is an organ specific autoimmune disease in which circulating antibodies stimulate TSH receptors, and lead to thyroid hyperplasia and pathological overproduction of thyroid hormones.⁴ These hormones have pleiotropic effects on the cardiovascular system. Indirect effects include increased sensitivity to adrenergic stimulation and increased expression of adrenergic receptors in a number of tissues.^{5,6} Direct effects on myocardial cells constitute of increased adenosine transport into myocardial cells and its phosphorylation, as well as the activation of membrane Na⁺/K⁺-ATPase and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, which together with increased synthesis of myosin heavy chain alpha isoform contribute to increased myocardial contractility.^{7,8} Clinical manifestations include sinus tachycardia, systolic hypertension with widened pulse pressure, and chest pain which may occur in patients with known coronary atherosclerosis as well as in young patients with normal coronary arteries. This can be caused by increased metabolic demands of the myocardium but also by coronary spasms.^{9,10} Longstanding, untreated thyrotoxicosis can result in a development of congestive heart failure due to hyperkinetic circulation and an accentuation of regurgitant valve disease.^{11,12} These conditions were quite typically manifested in the described patient.

Besides common sinus tachycardia, atrial tachycardia and atrial fibrillation, as a consequence of rapid depolar-

ization and repolarization, shortening of action potential duration and refractory period of atrial myocardium and AV node, are present in 6 to 12% of patients (even in the subclinical form of hyperthyroidism).^{13–15} In contrast, AV block in thyrotoxicosis is very rare and paradoxical. In the literature, only few case reports have been described so far, and there is only one study which associated AV block with direct autoimmune involvement of the cardiac conduction system.¹⁶ In other studies, AV block was explained by a different factor such as electrolyte imbalance (hypercalcaemia, hypokalaemia), infection, or digoxin administration.^{17–22}

There is a wide spectrum of potential aetiologies of complete AV block,²³ but in our case clear triggering factor other than thyrotoxicosis was not detected. Mildly abnormal laboratory results were not able to explain AV block. Infectious focus despite mild elevation of inflammatory parameters was not confirmed. The AV block was already present before the administration of any medication. Not even imaging methods, including cardiac magnetic resonance, showed signs of structural myocardial involvement. The diagnosis of thyrotoxicosis as an underlying cause of AV block was also supported by the fact that antithyroid treatment led to the resolution of the AV conduction abnormality.

Knowing the aetiology of AV block plays a role in distinguishing the reversible and irreversible cause and the subsequent determination of the treatment strategy, i.e. the pacemaker implantation. Complete AV block can lead to prolonged asystole, ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation triggered by bradycardia, and may be the cause of sudden cardiac death. Other negative consequences are associated with bradycardia itself, which can lead to development of heart failure with low cardiac output and consequently to multiorgan dysfunction. According to the European Society of Cardiology and European Heart Rhythm Association guidelines, permanent pacemaker implantation is indicated in patients with third degree AV block, not only for symptom improvement but also for prognostic reasons – to reduce the recurrence of syncope and prevent sudden death. This, however, applies to patients with irreversible causes of AV block. In patients with reversible causes of AV block, permanent pacemaker implantation is not recommended.²⁴

Thyroid disease is considered to be a potentially reversible cause of AV block, although opinions are not always consistent. One study followed 50 patients with thyropathy (21 with hyperthyroidism) and second or third degree AV block. Persistent or recurrent AV block was found in 40 patients (18 with hyperthyroidism), who consequently underwent permanent pacemaker implantation.²¹ However, one of the limitations of this study was a very short follow-up period (21 days). Since sinus rhythm recovery can occur after prolonged euthyroid state, it is not possible to draw conclusions about the causal link between AV block and hyperthyroidism.

In our case of a young female patient, the decision whether to implant permanent pacemaker or not was not unequivocal. Nevertheless, the patient strictly refused the pacemaker implantation.

Treatment of Graves' disease is based on antithyroid drugs (ATD), and on glucocorticoids in addition to ATD

in case of severe thyrotoxicosis or thyroid storm. The effect of thyroid hormones on the cardiovascular system is suppressed by beta-blockers. Beta-adrenergic blockade is recommended in all symptomatic patients, particularly in those with a resting heart rate over 90 bpm or coexistent cardiovascular disease to suppress tachycardia, tremor, and anxiety. The following beta-blockers are used: nonselective beta-blocker propranolol, which can inhibit conversion of T4 to T3 at high doses (40 mg 4 times daily), selective beta-blockers atenolol, bisoprolol, metoprolol, and in the case of thyrotoxic crisis parenterally administered esmolol.^{1,2} Calcium channel blockers verapamil and diltiazem can be used as an alternative in case of beta-blocker contraindication. However, the use of beta-blockers in patients with advanced AV blockade (even if only intermittent) has to be carefully considered due to their negative dromotropic effect. Nevertheless, there was no worsening of AV conduction disorder in our case. During the 12-day hospitalization, treatment consisting of antithyroid drug, glucocorticoids, and beta-blocker led to a complete stabilization of the heart (sinus) rhythm and heart failure sign regression.

Conclusion

Complete atrioventricular blockade is a prognostically significant heart rhythm disorder. In order to determine the treatment it is necessary to clarify the underlying cause. The presented case shows third degree AV block with syncope as a rare complication of Graves' thyrotoxicosis. Opinions on the optimal management, including permanent pacemaker implantation and especially its timing, differ because of insufficient data on the extent of reversibility of AV blockade with adequate antithyroid treatment.

Conflict of interests

None declared.

References

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:167–186.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26. Ahead of print. <http://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
3. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1552–1565.
4. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501–509.
5. Bayliss RI, Edwards OM. Urinary excretion of free catecholamines in Graves' disease. *J Endocrinol* 1971;49:167–173.
6. Carvalho-Bianco SD, Kim BW, Zhang JX, et al. Chronic cardiac-specific thyrotoxicosis increases myocardial beta-adrenergic responsiveness. *Mol Endocrinol* 2004;18:1840–1849.
7. Smolenski RT, Yacoub MH, Seymour AM. Hyperthyroidism increases adenosine transport and metabolism in the rat heart. *Mol Cell Biochem* 1995;143:143–149.
8. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990;88:626–630.
9. Resnekov L, Falicov RE. Thyrotoxicosis and lactate-producing angina pectoris with normal coronary arteries. *Br Heart J* 1977;39:1051–1057.
10. Choi YH, Chung JH, Bae SW, et al. Severe coronary artery spasm can be associated with hyperthyroidism. *Coron Artery Dis* 2005;16:135–139.
11. Reynolds JL, Woody HB. Thyrotoxic mitral regurgitation: a probable form of intrinsic papillary muscle dysfunction. *Am J Dis Child* 1971;122:544–548.
12. Cavros NG, Old WD, Castro FD, Estep HL. Case report: reversible mitral regurgitation and congestive heart failure complicating thyrotoxicosis. *Am J Med Sci* 1996;311:142–144.
13. Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838–842.
14. Valcavi R, Menozzi C, Roti E, et al. Sinus node function in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:239–242.
15. Freedberg AS, Papp JG, Williams EM. The effect of altered thyroid state on atrial intracellular potentials. *J Physiol* 1970;207:357–369.
16. Fatourehchi V, Edwards WD. Graves' disease and low-output cardiac dysfunction: implications for autoimmune disease in endomyocardial biopsy tissue from eleven patients. *Thyroid* 2000;10:601–605.
17. Kramer MR, Shilo S, Hershko C. Atrioventricular and sinoatrial block in thyrotoxic crisis. *Br Heart J* 1985;54:600–602.
18. Stern MP, Jacobs RL, Duncan GW. Complete heart block complicating hyperthyroidism. *JAMA* 1970;212:2117–2119.
19. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:39–55.
20. Ortmann C, Pfeiffer H, Du Chesne A, Brinkmann B. Inflammation of the cardiac conduction system in a case of hyperthyroidism. *Int J Legal Med* 1999;112:271–274.
21. Ozcan KS, Osmonov D, Erdinler I, et al. Atrioventricular block in patients with thyroid dysfunction: prognosis after treatment with hormone supplementation or antithyroid medication. *J Cardiol* 2012;60:327–332.
22. Yusoff K, Khalid BA. Conduction abnormalities in thyrotoxicosis – a report of three cases. *Ann Acad Med Singapore* 1993;22:609–612.
23. Barra SNC, Providencia R, Paiva L, et al. A review on advanced atrioventricular block in young or middle-aged adults. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:1395–1405.
24. Táborský M, Kautzner J. Summary of the 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2014;56:e57–e74.

ZVÝŠENÝ LDL-C JE JIŽ MINULOSTÍ

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



Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

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

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

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

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

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

SC-CZ-AMG145-00035

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

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

1. SPC Repatha, květen 2018.

AMGEN

Cardiovascular

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

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

 **Repatha**[®]
(evolocumab)

Rychle progredující demence v mladém věku jako první příznak paradoxní embolizace

(Rapidly progressive early onset dementia as the first symptom of paradoxical embolism)

Jurij Talanov, Tomáš Roubíček, Jindřich Kupec, Rostislav Polášek

Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 3. 2019

Přijat: 3. 4. 2019

Dostupný online: 21. 11. 2019

Klíčová slova:

Demence v mladém věku

Paradoxní embolizace

Patentní foramen ovale

SOUHRN

Nejčastější příčinou demence u mladších pacientů je Alzheimerova choroba. Na druhém místě je pak vaskulární demence, jejíž nejčastější formou je multiinfarktová demence. Ta je definována jako kognitivní porucha vyplývající z mnoha lézí a infarktů v bílé a šedé hmotě mozku, příčinou kterých jsou okluze v mozkových tepnách a arteriolách. Jednou ze vzácných příčin kardioembolizačních cévních mozkových příhod je paradoxní embolizace při patentním foramen ovale (PFO). V naší kazuistice prezentujeme případ 41letého muže s rychle progredující demencí s multiinfarktovým poškozením mozku nejspíše při opakované paradoxní embolizaci, u kterého bylo PFO diagnostikováno až v důsledku masivní plicní embolie s mobilním trombem prolabujícím do levé síně. Pacient byl léčen chirurgickou embolektomií a suturou PFO s následnou antikoagulační terapií. U syndromu demence s časným začátkem je zásadní rozpoznání potenciálně reverzibilních příčin. Mezi takové patří právě paradoxní embolizace u PFO, která by měla být cíleně vyloučena v časných stádiích onemocnění.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

The most common cause of dementia in younger patients is Alzheimer's disease followed by vascular – most often multi-infarct dementia. Multi-infarct dementia is defined as a cognitive disorder caused by multiple lesions and infarctions in grey and white matter of the brain caused by occlusions of the arteries and arterioles. One of the possible causes of cardioembolic stroke is paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale (PFO).

We present a case of a 41-year-old man with rapidly progressive dementia with multi-infarct brain damage likely due to paradoxical embolism. He was diagnosed with PFO only after massive pulmonary embolism with mobile thrombus protruding to the left atrium. The patient was treated with a surgical embolectomy and suture-mediated PFO closure followed by anticoagulation therapy. In early onset dementia, it is crucial to recognize potentially reversible causes. One of them is aforementioned paradoxical embolism in patients with PFO which should be purposefully excluded in early stages of the disease.

Keywords:

Early onset dementia

Paradoxical embolism

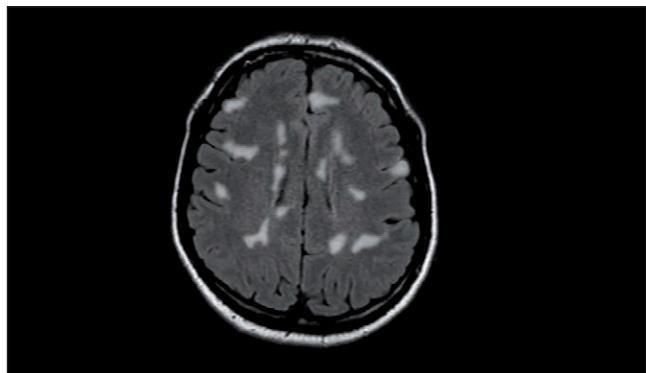
Patent foramen ovale

Úvod

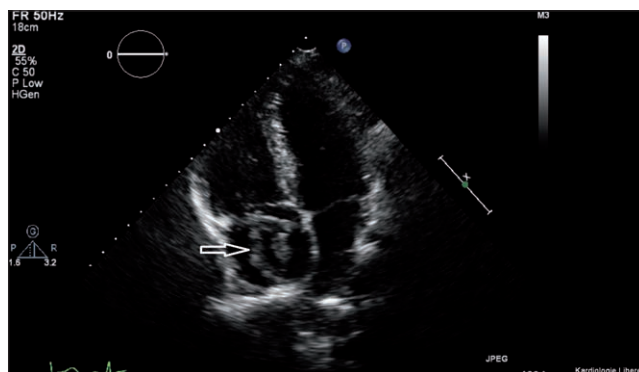
Syndrom demence je označován za epidemii 21. století. Počet pacientů je celosvětově odhadován na 44 milionů a očekává se, že do roku 2050 bude až trojnásobný, což představuje závažný socioekonomický problém. Ačkoli se ve většině případů jedná o onemocnění lidí starších 65 let, výjimkou není manifestace u pacientů mladších – tzv. early onset dementia.¹ Nejčastější příčinou demence u mladších pacientů je Alzheimerova choroba, na druhém místě pak vaskulární demence, jejíž nejčastější formou je multiinfarktová demence. Ta je definována jako kognitivní porucha vyplývající z mnoha lézí a infarktů v bílé a šedé hmotě mozku, příčinou kterých jsou okluze v mozkových tepnách a arteriolách. Jednou z možných příčin kardio-embolizačních cévních mozkových příhod je paradoxní embolizace při patentním foramen ovale (PFO).^{2–4}

Kazuistika

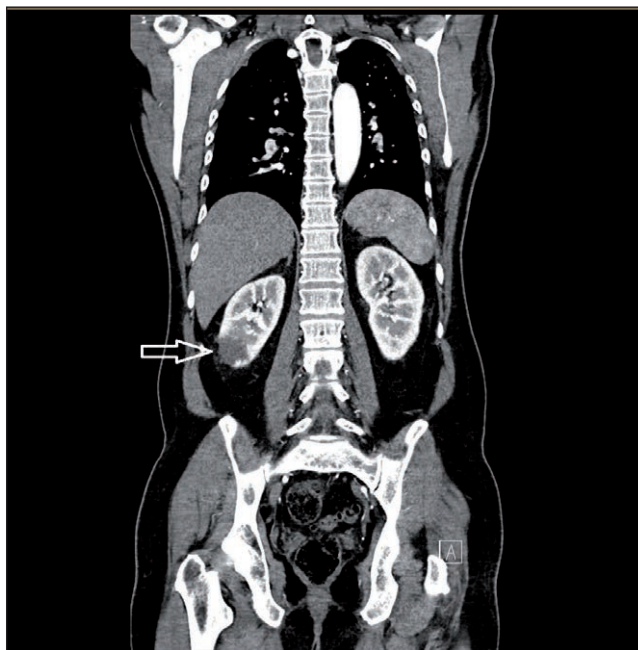
Jednačtyřicetiletý muž, bez chronických interních onemocnění, byl od roku 2014 sledován praktickým lékařem a psychiatrem pro středně těžkou depresivní poruchu. V roce 2016 došlo k náhlému zhoršení symptomů deprese, navíc pacient popisoval i nové symptomy jako dušnost a palpitace. CT mozku a následná vyšetření (transthorakální echokardiografie, holterovské EKG a spirometrie) neodhalila žádnou organickou příčinu a pacient byl nadále léčen pro anxiózně-depresivní syndrom. Změna farmakoterapie (citalopram byl vyměněn za venlafaxin) vedla ke zlepšení klinického stavu. V roce 2017 v posledních třech měsících před příjmem do nemocnice došlo k dalšímu zhoršení kognitivních funkcí. Objevily se poruchy krátkodobé paměti, zhoršovala se pozornost a pacient nebyl schopen plánování a řešení běžných denních činností, přestal chodit do zaměstnání, nedbal na osobní hygienu a měl problémy se sebeobsluhou. Do nemocnice byl přijat po synkopě. Stav byl vzhledem k popsáním okolnostem (křeče a následná dezorientace) vstupně vyhodnocen jako pravděpodobně proběhlý epileptický záchvat. Na urgentním příjmu byl pacient již při vědomí a hemodynamicky stabilní. Neurologické vyšetření nezaznamenalo závažný motorický deficit, pacient jevil známky středně těžké demence (Mini-Mental State Examination 16b/30). Provedeno nativní CT a MR vyšetření mozku s nálezem vícečetného



Obr. 1 – MR vyšetření mozku s nálezem vícečetného subkortikálního a kortikálního ložiskového poškození



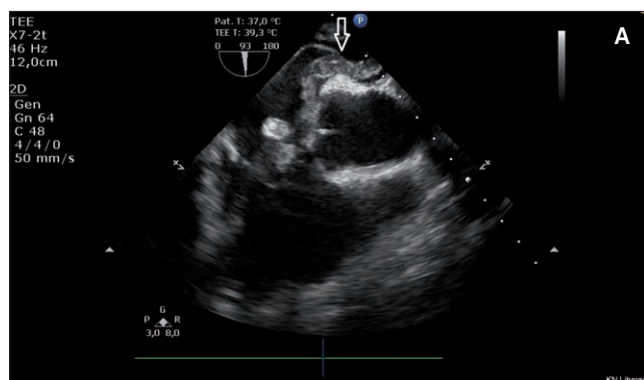
Obr. 2 – Mobilní trombus v pravé síni – TTE



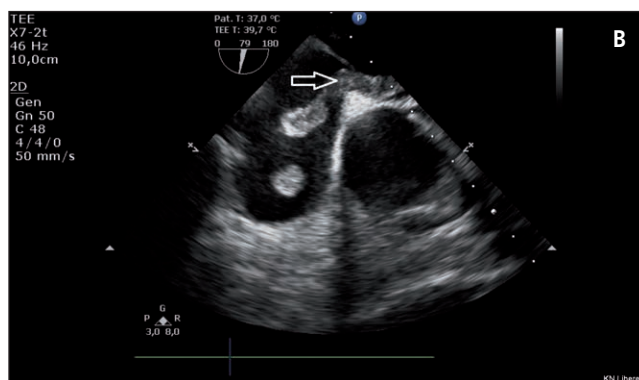
Obr. 3 – Následek systémové embolizace – infarkt pravé ledviny

ho subkortikálního a kortikálního ložiskového poškození (obr. 1). Žádná z lézí nejevila charakter čerstvého ischemického či hemoragického mozkového infarktu.

Následně na urgentním příjmovém oddělení, během transthorakálního echokardiografického vyšetření byla zjištěna přítomnost velkého mobilního trombu v pravé síni (obr. 2). CT angiografie hrudníku a břicha prokázala rozsáhlou bilaterální plicní embolii se známkami plicní hypertenze a infarkt pravé ledviny (obr. 3). Dále bylo doplněno transezofageální echokardiografické vyšetření, které kromě přítomnosti mobilního trombu v pravé síni odhalilo také jeho zaklínění a prolabování do levé síně přes PFO (obr. 4A, 4B). Pacient byl neprodleně přeložen na kardiokirurgické pracoviště, kde byla provedena chirurgická trombektomie, byly odsáty tromby z obou větví plicnice a provedena sutura PFO. Výkon proběhl bez komplikací a pacient byl po osmi dnech poté přeložen zpět na naše pracoviště, kde za hospitalizace a poté ambulantně pokračoval v rehabilitaci. U pacienta byla indikována trvalá antikoagulační léčba. Po roce sledování nedošlo k dalšímu zhoršení kognitivních funkcí. Pacient je nadále odkázán na trvalou pomoc druhé osoby.



Obr. 4 – (A) Trombus zaklíněný v PFO – TEE



Obr. 4 – (B) Trombus zaklíněný v PFO – TEE

Diskuse

Demence je klinický syndrom, který se projevuje kognitivním deficitem, jenž je natolik závažný, že zasahuje do společenského a pracovního života člověka. Demence je bez ohledu na příčinu provázána změnami osobnosti, poruchou myšlení, plánování, paměti, vyjadřování a schopností rozeznávat lidi a předměty. Jde o zhoršení kognitivních a exekutivních funkcí vedoucí k úplné nebo částečné ztrátě soběstačnosti a závislosti na druhé osobě.⁵

Nověji je demence v literatuře označována jako velká neurokognitivní porucha, nicméně pro zjednodušení bude v tomto článku užíváno starší pojmenování „demence“. Demence u mladých pacientů (young onset dementia) je definována jako demence, která se manifestuje před 65. rokem života. Tato arbitrární hranice byla zvolena spíše z psychosociálních důvodů než z neurobiologických příčin.⁶ V námi popsaném případě nejde o klasickou multiinfarktovou demenci, která typicky začíná ve věku od 60 do 75 let a je spojena s rizikovými faktory typickými obecně pro ischemickou cévní mozkovou příhodu, jako je věk, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, ateroskleróza a dyslipidémie.² Kognitivní deficit pacienta z naší kazuistiky byl způsoben nejspíše opakovanými mozkovými infarkty a mikroinfarkty kardioembolizační etiologie mechanismem paradoxní embolizace při foramen ovale patens, z nichž některé mohly mít silentní průběh a pravděpodobně až jejich kumulativní efekt způsobil klinicky manifestní kognitivní deficit. Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je třetí nejčastější kardiovaskulární onemocnění a zahrnuje hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE). Celková roční incidence TEN je 100–200 nemocných na 100 000 obyvatel.⁷ PE je jednou z hlavních příčin mortality, morbidity a hospitalizací v Evropě.⁸ Zdrojem plicní embolie je nejčastěji HŽT, která ve studii s použitím venografie jako referenční diagnostické metody byla nalezena u 70 % pacientů s prokázanou PE.⁹

Ve 4 až 18 procentech případů jsou u pacientů s akutní PE echokardiograficky prokázány tranzitorní tromby v pravostranných srdečních oddílech. Tento náález je specifickým ukazatelem dysfunkce pravé komory srdeční a také potenciálním zdrojem fatální embolizace do plicnice. V případě současné přítomnosti patentního foramen ovale (PFO) může dojít k paradoxní embolizaci do velkého krevního oběhu.¹⁰ „PFO není pravý defekt mezišišť-

vé přepážky, ale jedná se o fyziologickou variantu, kdy je mezi vývojovými vrstvami mezišišťové přepážky (septum primum a septum secundum) přítomen drobný kanál variabilního tvaru. PFO má v neselektované populaci prevalenci 17 až 27 %.“ Za normálních okolností je PFO neprůchodné nebo může být přítomen hemodynamicky nevýznamný levoprávní zkratový tok. Při trvalém (prekapilární formy plicní hypertenze) nebo přechodném (Valsalvův manévr či kašel) zvýšení tlaku v pravé síni vzniká pravolevý zkrat. Tímto mechanismem, stejně jako v případě pacienta v naší kazuistice, může dojít k přesunu trombu z oblasti pravé síně do levé síně a dále pak do systémového oběhu.¹¹ Zlatým standardem v detekci PFO je transesofageální echokardiografie (TEE). Při podezření na paradoxní embolizaci je nutný průkaz pravolevého zkratu. Větší zkrat lze zachytit i pomocí barevného dopplerovského mapování (CFM), avšak k detekci menšího zkratového toku se využívá speciálních echo-kontrastních látek, například hydroxyethyl škrobu nebo směsi fyziologického roztoku se vzduchovými bublinami. Během TEE je podána echo-kontrastní látka intravenózně, a to v klidových podmínkách i během provokačních manévrů (Valsalvův manévr, kašel), které způsobí zvýšení tlaku v pravé síni dokumentované vyklenutím mezišišťové přepážky směrem do levé síně. Při průkazu pravolevého zkratu by mělo dojít k průniku kontrastu kanálem PFO z pravé do levé síně během tří srdečních cyklů do úplného vymizení vyklenutí mezišišťové přepážky. Tato metoda umožňuje i semikvantitativní posouzení zkratu, kdy průnik více než dvaceti mikrobublin do levé síně znamená relativně velký pravolevý zkrat. Pokud se kontrastní látka objeví v levé síni později, a to do pátého srdečního cyklu, je nutné pomýšlet i na plicní arteriovenózní malformaci. Výhodou této metody je fakt, že k dosažení dobré vizualizace lze podání kontrastní látky i několikrát opakovat. TEE umožňuje posouzení dalších rizikových faktorů paradoxní embolizace, a to morfologii PFO, závažnost pravolevého zkratu, přítomnost Chiariho sítky nebo Eustachovy chlopně. Přesnější měření rozměru defektu síňového septa umožňuje trojrozměrná TEE. Periprocedurální TEE je bezpodmínečnou nutností při perkutánním nebo chirurgickém uzavěru PFO.¹² Existují i alternativní metody detekce pravolevých zkratů, jako například transkraniální ultrazvukové cévní vyšetření nebo transthorakální kontrastní echokardiografie, ale jejich výtěžnost a použitelnost v běžné praxi oproti TEE je zatím nedostačující.

Při rutinním TTE vyšetření, a to i u pacientů s plicní embolií, je často opomíjena diagnostika spontánního nebo provokovaného pravolevého zkratu při PFO nebo jiné intrakardiální zkratové vady s rizikem paradoxní embolizace. V běžné praxi se příliš často nedaří přímo zachytit trombus, který z pravé síně prochází přes PFO a je vizualizován i v levé síni, kdy není pochybnosti o mechanismu paradoxní embolizace, zvláště jsou-li detekována emboligenní ložiska v orgánech systémového oběhu. V případě kryptogenní ischemické cévní mozkové příhody (CMP) a současné přítomnosti PFO mluvíme o předpokládaném mechanismu vzniku CMP pouze jako o „možné paradoxní embolizaci“, kdy není prokázáno onemocnění intrakraniálních mozkových tepen či intrakardiální trombóza ani arteriální zdroj embolizace. Avšak v dostupné literatuře byla popsána řada studií prokazujících souvislost mezi kryptogenní ischemickou CMP a nálezem PFO, dále byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt PFO v populaci mladších pacientů s kryptogenní ischemickou CMP.^{4,13,14} U pacientů s akutní PE se současným výskytem PFO může docházet vlivem paradoxní embolizace i ke klinicky němým (silentním) mozkovým infarktům, jejichž citlivější detekci umožňuje magnetická rezonance (MR) mozku.¹⁵ Obzvláště vhodné podmínky k průniku trombotických hmot přes PFO u pacientů s akutní plicní embolií nastávají při přetížení pravé komory, kdy zvýšení tlaku v pravostranných srdečních oddílech je podkladem hemodynamických podmínek umožňujících pravolevý zkrat.¹⁶ V práci Konstantinides et al. byla přítomnost PFO s pravolevým zkratem u pacientů s akutní PE spojena s dvojnásobně vyšším rizikem hospitalizační mortality a s více než pětinašobně vyšším rizikem ischemické CMP.¹⁷ Podstatou sekundární prevence ischemické CMP je snaha zamezit recidivě onemocnění. Tato opatření mohou velmi výrazně ovlivnit celkovou prognózu, a to především u mladších pacientů, kteří většinou nejsou zatíženi závažnými přidruženými onemocněními. V rámci sekundární prevence u pacientů s PFO a kryptogenní ischemickou CMP bylo zkoumáno použití okluderů PFO ve srovnání s farmakoterapií (antiagulační a antiagregační terapie). Dle výsledků tří randomizovaných multicentrických studií CLOSURE I, PC Trial a RESPECT nebyla jasně prokázána signifikantní redukce rekurentních embolických příhod ve skupině pacientů po uzávěru PFO oproti skupině pacientů léčených medikamentózně.^{18–20} Avšak následná metaanalýza prokázala statisticky významný benefit ve skupině po uzávěru PFO [21]. Jasnější odpověď na tuto otázku poskytly výsledky studií CLOSE a REDUCE, zabývající se uzávěrem PFO u mladších nemocných ve věkové skupině od 18 do 60 let po prodělané kryptogenní CMP. Bylo prokázáno statisticky významné snížení rizika recidivy CMP při uzávěru PFO okluderem a následné antiagregační terapii oproti pouhé antiagregační terapii. Nicméně u 5 % pacientů byl uzávěr PFO spojen se zvýšeným rizikem vzniku fibrilace síní.²² Indikace k uzávěru PFO u pacientů s kryptogenní CMP je tedy stále předmětem diskusí. Stále tady platí, že návrh terapie v rámci sekundární prevence u pacienta po kryptogenní CMP s přítomností PFO musí být individualizován a často je zapotřebí konsensu mezi kardiologem, kardiochirurgem, neurologem a případně i hematologem. Strategie léčby samotné plicní embolie se odvíjí od velikosti rizika časného úmrtí stanoveného stratifikací pa-

cientů dle určených prognostických ukazatelů. Na jedné straně jsou pacienti s plicní embolií s nízkým rizikem časného úmrtí, které léčíme antikoagulancii, na druhé straně jsou pacienti s plicní embolií s vysokým rizikem časného úmrtí s projevy hemodynamické nestability vyžadující reperfuzní trombolytickou terapii nebo chirurgickou embolektomii. Chirurgická embolektomie může být zvážena u pacientů s tromby v pravostranných srdečních oddílech nasedajících na mezisíňové septum v oblasti PFO. Ve prospěch chirurgické embolektomie u pečlivě vybraných pacientů svědčí i fakt, že v posledních desetiletích došlo k výraznému zlepšení výsledků této metody, a to díky rostoucímu pokroku v chirurgické technice a pooperační péči.²⁴ Velmi slibné výsledky publikovali Leacche a spol., kdy ve skupině 47 nemocných, kteří podstoupili chirurgickou embolektomii, byla zaznamenána pouze 6% celková hospitalizační mortalita.²⁵ Pro srovnání uvádíme, že dle výsledků souboru nemocných operovaných na konci šedesátých let minulého století již s použitím mimotělního oběhu dosahovala hospitalizační mortalita chirurgické embolektomie 50 %.²⁶ U našeho pacienta byla indikována chirurgická léčba, kdy byly odstraněny trombotické hmoty z plicnice a srdečních oddílů a následně během téhož chirurgického výkonu provedena sutura PFO. Echokardiografická kontrola po roce neprokázala významnou plicní hypertenzi či jinou závažnou patologii.

Závěr

U syndromu demence s časným začátkem je zásadní rozpoznání potenciálně reverzibilních příčin. Mezi takové patří právě paradoxní embolizace u PFO, která by měla být cíleně vyloučena v časných stádiích onemocnění.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Financování

Žádné financování.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že jejich práce byla realizována podle etických standardů.

Informovaný souhlas

Pacient souhlasil s publikací.

Literatura

1. Prince MJ. The Global Impact of Dementia 2013–2050, (2013). <https://www.alz.co.uk/research/G8-policy-brief>. Navštíveno 10. 2. 2019.
2. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol* 2012;47:816–824.
3. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013;80:844–866.
4. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440–445.
5. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian

- conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:S2.
6. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, et al. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol* 2010;9:793–806.
 7. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370–372.
 8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–764.
 9. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891–899.
 10. Widimský J. Diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Cor Vasa* 2013;55:e497–e509.
 11. Popelová J. Otevřené foramen ovale a paradoxní embolizace. In: Popelová J. Vrozené srdeční vady v dospělosti. Praha: Grada Publishing, 2003:53–62.
 12. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:1–42.
 13. Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262–2268.
 14. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;2:11–12.
 15. Clergeau MR, Hamon M, Morello R, et al. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke* 2009;40:3758–3762.
 16. Goliszek S, Wiśniewska M, Kurnicka K, et al. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res* 2014;134:1052–1056.
 17. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946–1951.
 18. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991–999.
 19. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al.; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083–1091.
 20. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al.; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092–1100.
 21. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:907–917.
 22. Kottoor SJ, Arora RR. Cryptogenic Stroke: To Close a Patent Foramen Ovale or Not to Close? *J Cent Nerv Syst Dis* 2018;10:1179573518819476.
 23. 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.
 24. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033–3073.
 25. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1018–1023.
 26. Samoukovic G, Malas T, deVarennes B. The role of pulmonary embolectomy in the treatment of acute pulmonary embolism: a literature review from 1968 to 2008. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:265–270.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Ze života společnosti

Osobnosti

Z kongresů, konferencí, symposií

Zpráva o knize

Abstrakta odborných akcí

80. narozeniny primáře MUDr. Jiřího Spáčila, CSc.



Na den 17. října připadají narozeniny primáře MUDr. Jiřího Spáčila CSc., které v letošním roce představují mimořádné a těžko uvěřitelné jubileum – osmdesátiny.

Ze životopisu primáře Spáčila vyplývá, že se narodil v Praze v lékařské rodině, jeho otec působil dlouhodobě jako obvodní lékař ve čtvrti Modřany a také jeho sestra byla doktorka. Otcův příklad měl určitě vliv na volbu jeho profesního zaměření. Po maturitě nastoupil na Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze a v roce 1962 promoval. Jeho první místo po promoci mu bylo úředně přiděleno na tzv. umístěnku do Okresní nemocnice v Mostě. Po nástupu vystřídal různá pracoviště, ale rozhodující bylo jeho zařazení na interní oddělení, vedené primářem J. Ulrichem. U tohoto uznávaného klinika získal základní internistickou erudici a složil pak atestaci v oboru vnitřního lékařství. Na základě výsledku konkurzu byl v roce 1966 přijat na místo sekundárního lékaře v Ústavu pro choroby oběhu krevního v Praze-Krči. Přestup na prestižní pracoviště vedené prof. Brodem, nasměroval MUDr. Spáčila ke kardiovaskulární problematice, o kterou měl už během studií zájem a které zůstal věrný po celou dobu své další profesní kariéry. V krčském Ústavu pro choroby oběhu krevního, který se stal po roce 1972 součástí IKEM, byl zařazen do angiologické skupiny, vedené MUDr. Jiřím Linhartem, DrSc., a doc. MUDr. Ivo Přerovským, DrSc. V mimořádném prostředí tohoto pracoviště prohloubil své znalosti kardiologie a angiologie, takže se stal jedním z vedoucích odborníků v této problematice v naší zemi. Kandidátská disertační práce MUDr. Spáčila, kterou obhájil v roce 1976, byla zaměřena na diagnostiku a léčbu kritické končetinové ischemie.

Další zásadní změna v životě MUDr. Spáčila se odehrála v roce 1978. Opustil Kliniku kardiologie IKEM, vedenou tehdy prof. Fabiánem, přešel na III. interní kliniku FVL UK

a VFN, vedenou prof. Pacovským, a stal se krajským odborníkem pro kardiologii. Na proslulé III. interní klinice VFN pak působil po celou další dobu své pracovní činnosti a po roce 1989 až do roku 2001 toto pracoviště řídil z pozice primáře.

Vedle klinické činnosti byl primář Spáčil po celou dobu vysoce aktivní v rámci České lékařské společnosti JEP, především v jejím odvětví, týkajícím se kardiologické a angiologické odbornosti. V jejím rámci se podílel na aktivitách Angiologické sekce a Pracovní skupiny angiologie. Od vzniku České angiologické společnosti v roce 1993 byl opakovaně zvolen do jejího výboru a až do roku 2012 zastával střídatě funkci vědeckého sekretáře nebo místopředsedy.

Mimořádným způsobem se zasloužil o budování sítě angiologické péče v naší zemi a o výchovu nové generace angiologů. Po založení subkatedry angiologie ILF v roce 1999 se stal jejím prvním vedoucím a jeho zásluhou vznikla koncepce postgraduálního vzdělávání v angiologii, která se stala od roku 2004 atestačním oborem. Osobně vedl školicí programy zaměřené na diagnostiku a léčbu cévních onemocnění a zpracoval angiologickou problematiku jednak do učebních textů pro studenty lékařské fakulty, jednak jako spoluautor monografií Vnitřního lékařství, vydaných prof. Klenerem, a Farmakoterapie vnitřních nemocí prof. Markem. Od roku 1996 opakovaně zpracovával a koordinoval přednáškový program pro Angiologická sympozia s postgraduální problematikou, organizovaná každoročně Českou angiologickou společností.

Opomenout nelze ani působení MUDr. Spáčila v České lékařské komoře (ČLK), kde od jejího vzniku až do roku 2018 zastával funkci předsedy oborové komise pro angiologii a současně byl i členem předsednictva ČLK na Praze 2.

Primář Spáčil celým svým profesním životem může sloužit jako příklad, že lze úspěšnou vědeckou a klinickou kariéru dělat takzvaně slušně. I když velkou část života prožil v minulém režimu, nenechal se svést k politickému angažování nebo jiným praktikám, vždy vystupoval korektně a čestně a takový zůstává i nyní. V době, kdy oslavuje výročí, stále klinicky pracuje ve své ordinaci, která je nedaleko od lékařské fakulty, kde působil. Jeho rozsáhlá publikační aktivita se rozšiřuje o další položky. Nevynechává také příležitost, aby se aktivně zúčastnil angiologických sjezdů, jeho přednášky často odhalují přehlížený klinický problém nebo se týkají celospolečensky závažného tématu.

*Milý Jirko,
dovol, abych Ti za všechny bývalé i nyníjší spolupracovníky k letošnímu jubileu pogratuloval a popřál, aby všechno dobré, co Tě v životě potkalo, pokračovalo v plné míře i v dalších letech a všechna negativa aby se Ti vyhýbala.*

Karel Roztočil



Prof. MUDr. Ivo Dvořák, DrSc. – nekrolog



Vážené kolegyně, vážení kolegové,
s velkou lítostí Vám oznamujeme, že ve čtvrtek 31. října 2019 zemřel těsně před svými 91. narozeninami náš dlouholetý kolega a bývalý přednosta II. interní kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně prof. MUDr. Ivo Dvořák, DrSc.

Je neuvěřitelné, že zde pracoval celkem 52 let. Prof. MUDr. Ivo Dvořák, DrSc., emeritní profesor Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, se narodil 13. listopadu 1928 v Jehnicích u Brna. Svou odbornou dráhu začal studiem na Lékařské fakultě tehdejší Univerzity J. E. Purkyně v Brně v letech 1948–1953. Po tříletém úspěšném působení v anatomickém ústavu pod vedením vynikajícího odborníka a pedagoga prof. MUDr. et RNDr. Karla Žlábků se rozhodl pro klinický obor a v roce 1956 nastoupil na II. interní kliniku. Na novém pracovišti od počátku plně využil svých zkušeností z teoretického ústavu při řešení hlavně kardiologické problematiky – klinicko-patologické korelace změn koronárního řečiště u nemocných po infarktu myokardu, které podstatně přispěly ke specifikaci a zavedení syndromologické jednotky, tzv. intermediárního koronárního syndromu.

V letech 1963–1967 působil v Tunisu jako primář interního oddělení a krátkodobě i jako ředitel Oblastní nemocnice v Gafse. Tam navázal celoživotní přátelství s několika francouzskými kolegy, kteří si jeho odborných znalostí, jazykových schopností i kamarádského vystupování nesmírně cenili a mnohokrát ho poté v Brně navštívili.

Po návratu do vlasti začal budovat na II. interní klinice Laboratoř preventivní kardiologie, jedno z prvních pracovišť podobného typu u nás. Po boku prof. Dvořáka zde pracovali další dva vynikající odborníci, kteří se věnovali funkční kardiologii prof. MUDr. Miloš Štejf, DrSc., FESC, a prof. MUDr. Pavel Bravený, CSc. Mezi priority patřilo zavedení zátěžové polygrafie s analýzou systolických časových intervalů v hodnocení funkce levé komory srdeční. Tomuto velmi náročnému vyšetření se tehdy věnovalo jen několik pracovišť v Evropě. Profesor Dvořák se svým týmem počátkem 80. let minulého století začal, na tehdejší dobu velmi odvážně, prosazovat časnou rehabilitaci nemocných po infarktu myokardu na základě telemetrického sledování. Prioritně u nás vypracoval a zavedl izome-

rický zátěžový test handgripem k odhalení časných stadií hypertenze a ke kontrole její léčby.

Profesor Dvořák byl na svém pracovišti od roku 1972 dlouholetým vedoucím studentské vědecké a odborné činnosti (SVOČ). V průběhu následujících 20 let prošlo klinikou 35 studentů, kteří vesměs získali nejvyšší umístění ve fakultních, celostátních i mezinárodních soutěžích. K dnešnímu dni jsou tři z nich univerzitními profesory, tři docenty, řada z nich je primáři a špičkovými specialisty v interních oborech.

V letech 1991–1996 stál prof. Dvořák v čele II. interní kliniky. Během celého svého působení získal řadu univerzitních i celostátních ocenění za dlouholetou vědeckou i pedagogickou činnost, zejména za velmi úspěšné vedení studentské vědecké a odborné činnosti.

Po ukončení aktivní činnosti jako přednosta kliniky ještě dlouhou dobu působil jako emeritní profesor na svém pracovišti, kde měl díky nynějšímu vedení kliniky v čele s prof. MUDr. Miroslavem Součkem, CSc., vždy vlídné a bezpečné zázemí.

Neméně obdivuhodná je i sportovní činnost prof. Dvořáka, který byl celý život příkladem řeckého „kalokagathia“ (tj. přeneseně „krása duše i těla“). Byl úspěšným hokejovým brankářem a vynikajícím házenkářem. Házenou hrál aktivně na různých úrovních až do svých 55 let, kdy se mu splnil sen – hrát v jednom mužstvu se svým synem, který je rovněž lékařem. Za svého působení v Tunisu (při své nesmírně náročné odborné práci a v tamním klimatu vnitrozemí severní Afriky) sestavil a vytrénoval z místních mladíků házenkářské mužstvo, s nímž jako aktivně hrající trenér vyhrál Tuniský pohár. Jeho pomoc tuniskému zdravotnictví i sportovní činnost ocenil osobně i tehdejší prezident Tunisu Burgiba.

Profesora Ivo Dvořáka znají jeho bývalí studenti SVOČ i generace jeho kolegů a kolegů na II. interní klinice FN u sv. Anny v Brně jako nesmírně pracovitěho lékaře s velkým nadšením pro klinický výzkum. Těmito vlastnostmi uměl „nakazit“ i své vnímavé spolupracovníky. Pod jeho vedením na II. interní klinice vyrostl celý tým schopných mladších vědeckých pracovníků, asistentů a docentů, kteří spolu s prof. Dvořákem úspěšně reprezentovali odbornou úroveň našeho pracoviště. Za jeho působení se II. interní klinika stala důstojným reprezentantem a pokračovatelem brněnské internistické školy, založené prof. MUDr. Rudolfem Vanýskem, DrSc., a prof. MUDr. Emilem Sieberem.

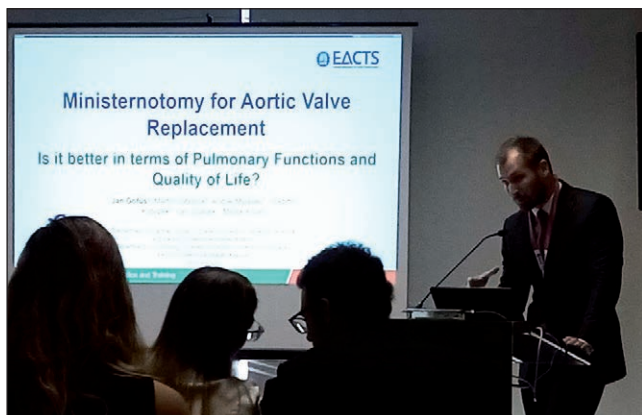
Z osobních vlastností prof. Dvořáka si vedle nezdolného životního elánu, vitality a dobrých organizačních schopností ceníme také jeho až „buldočího“ zanícení pro prosazování nových koncepcí, neutuchajícího smyslu pro humor a vysoce kolegiálního a přátelského vztahu k jeho spolupracovníkům.

Jsem přesvědčen, že všichni, kdo jsme pana profesora Dvořáka poznali, měli možnost s ním spolupracovat a přátelit se s ním, budeme vždy na něho vzpomínat s obdivem, úctou a láskou.

*Čest jeho památce,
doc. MUDr. Mojmír Blaha, CSc.*

Správa z kongresu – 33rd EACTS Annual Meeting 2019 v Lisabone

Ján Gofus



Prezentácia výsledkov našej štúdie

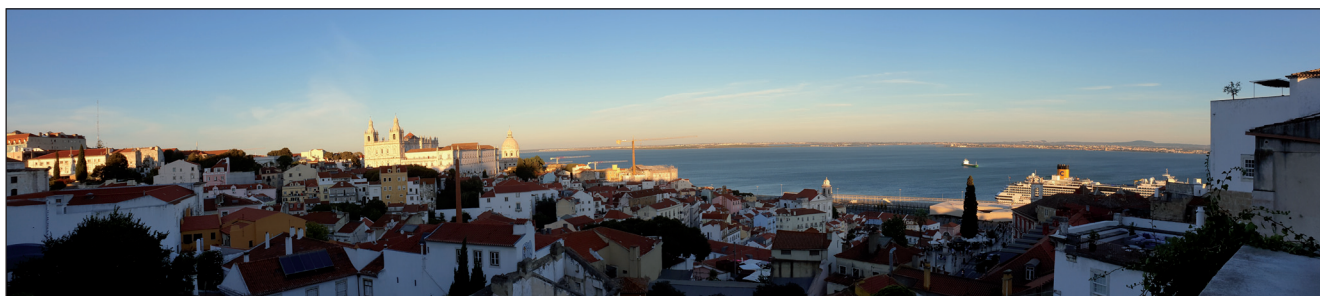
V posledný deň kongresu, v sobotu 5. 10., som na stretnutí prezentoval predbežné výsledky našej štúdie zameranej na porovnanie ministernotomie a štandardnej sternotomie u náhrady aortálnej chlopne z hľadiska pľúcnych funkcií a kvality života. Prezentácia bola súčasťou bloku „Work in Progress“, kde rezidenti mali možnosť predniesť výsledky ich prebiehajúcich štúdií. Celkovo kongres hodnotím veľmi pozitívne a som presvedčený, že získané informácie budú mať prínos do praktického života na pracovisku.

MUDr. Ján Gofus,
Kardiochirurgická klinika, Lékařská fakulta
v Hradci Králové Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice
Hradec Králové, Hradec Králové,
e-mail: jan.gofus@fnhk.cz

V dňoch 3. – 5. októbra 2019 som mal možnosť sa vďaka cestovnému grantu ČSKVCH zúčastniť na európskej kardiochirurgickej konferencii – EACTS Annual Meeting v Lisabone. Na prestížnom stretnutí ponúkli experti z celého sveta veľké spektrum prednášok zameraných na rôzne oblasti kardiochirurgie a hrudnej chirurgie. Celým stretnutím sa niesla spomienka na Leonarda da Vinciho z dôvodu 500. výročia úmrtia uznávaného génia. Ja sám som sa zúčastnil na sekciiach venovaných výkonom na aortálnej chlopni (záchovným operáciám, náhradám, TAVI), koronárnej chirurgii, protokolu ERAS, chirurgickej liečbe atriálnej fibrilácie. Za zmienku stoja dobre organizované a dynamické sekcie „Rapid Response“, kde boli krátke príspevky prezentujúcich striedané väčším priestorom na aktívne diskusie. Pre rezidentov bol pripravený praktický program pod vedením predovšetkým nemeckých, britských a amerických chirurgov, napr. WetLab o záchovných operáciách mitrálnych chlopní alebo o koronárnej chirurgii, ktorého som sa tiež zúčastnil.



Belémska veža



Panoráma Lisabonu



Jaromír Šimša a kol.: Lexikon operačních výkonů

Praha: Maxdorf, 2018, 856 s.

Vydání první, formát 271 × 212 × 61 mm, vázaný výtisk, barevný.

ISBN 978-80-7345-452-4.

Cena: 1 346 Kč.

Lexikon je definován jako naučný slovník většího významu – soupis odborných dat. Právě tím je tato referovaná kniha. Obsahově se týká popisů technik operačních výkonů. A protože internisté, a kardiologové zvláště se vyjadřují k indikaci nejrozumnějších operačních výkonů, je žádoucí, aby o nich byli (alespoň rámcově) informováni. Z tohoto důvodu přinášíme zprávu o tomto Lexikonu operačních výkonů také v našem časopise. Hlavním autorem je profesor MUDr. Jaroslav Šimša, Ph.D., přednosta Chirurgické kliniky 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice. Na napsání této knihy se ale podílela řada významných chirurgů.

Odborný text je rozdělen do dvou celků: na část obecnou (64 s.), složenou ze 12 kapitol, a část speciální (758 s.), složenou ze 16 kapitol. Do obecné části byly zařazeny tyto kapitoly: 1. Úvod (1 s.), 2. Chirurgické výkony a jejich komplikace (8 s.), 3. Zobrazovací metody (4 s.), 4. Předoperační vyšetření (2 s.), 5. Farmakoterapie před chirurgickým výkonem v celkové anestezii (4 s.), 6. Celková anestezie (7 s.), 7. Svodná anestezie (4 s.), 8. Výživa v období operace (3 s.), 9. Předoperační příprava (3 s.), 10. Pooperační péče (3 s.), 11. Laparoskopické operace (3 s.) a 12. Jednodenní chirurgie (7 s.).

Do části speciální pak byly zařazeny: 13. Chirurgie (105 s.), 14. Dětská chirurgie (39 s.), 15. Úrazová chirurgie (63 s.), 16. Ortopedie (31 s.), 17. Neurochirurgie (65 s.), 18. Hrudní chirurgie (47 s.), 19. Chirurgie prsu (7 s.), 20. Kardiochirurgie (21 s.), 21. Cévní chirurgie (49 s.), 22. Gynekologie (53 s.), 23. Urologie (63 s.), 24. ORL (37 s.), 25. Plastická a rekonstrukční chirurgie (52 s.), 26. Chirurgie ruky (19 s.), 27. Stomatologie (191 s.), 28. Oční lékařství (47 s.) a 29. Transplantace (23 s.).

Následují přehled použitých zkratk (2 s.), seznam obrázků (14 s.), medailon hlavního autora (1 s.). Textovou část knihy zakončuje rejstřík (10 s.).

Do kapitoly Kardiologie je zařazena 20. Kardiochirurgie, 21. Cévní chirurgie, část kapitoly 29. Transplantace a mimotělní oběh. Tyto čtyři oblasti mají rozsah 90 stran. Zařazena je chirurgická léčba ischemické choroby srdeční (ICHs), chlopenních vad a obliterující aterosklerózy periferních tepen a transplantace srdce. Jejich zpracování bylo svěřeno pracovníkům pražského IKEM.

Ačkoliv počet autorů byl veliký, podařilo se zabránit opakování informací a protirečení. Text je psán dobrou češtinou, a i když úsporným slohem, je plně srozumitelný. Neomezuje se jen na slovní popis, ale je bohatě ilustrován; napočítal jsem celkem 733, většinou kvalitních, barevných obrázků. Udrží si velmi dobrou informační úroveň.

Titul je v našem písemnictví mimořádný, tento „soupis odborných dat“ musel být pro hlavního autora velmi náročný, zaslouží si proto naše uznání.

Knihu vydalo nakladatelství Maxdorf a její, jistě velmi náročné výrobě, věnovalo příkladnou péči.

Komu knihu doporučit?

Knihu jistě najde svoje čtenáře napříč takřka všemi specializacemi medicíny. Určitě by neměla chybět v osobních odborných knihovnách lékařů chirurgických oborů. Poskytne ale neocenitelné informace lékařům interních oborů a anesteziologům, jejichž nemocní se budou muset podrobit chirurgické léčbě.

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

XVII. konference České asociace akutní kardiologie

Hotel Thermal, Karlovy Vary, 8.–10. 12. 2019

ÚSTNÍ SDĚLENÍ – LÉKAŘI

■ STAV DALŠÍ PÉČE O PACIENTY PO AKUTNÍM KORONÁRNÍM SYNDROMU A PO KORONÁRNÍ REVASKULARIZACI – STUDIE CZECH EUROASPIRE V

Bruthans J¹, Mayer O², Šulc P¹,
Mlíková Seidlerová J²

¹ Praha, ² Plzeň

Cíl: Zjistit, jak jsou v praxi implementována současná doporučení sekundární prevence ICHS.

Soubor a metodika: Retrospektivně vybrání pacienti, muži a ženy ve věku < 80 let, z regionu Praha 4 a Plzeň-město, hospitalizovaní pro akutní koronární syndrom a/nebo katetrizační nebo chirurgický revaskularizační výkon v IKEM nebo ve FN Plzeň. Data získána z hospitalizační dokumentace pacienta a z následného ambulantního vyšetření 6–24 měsíců po hospitalizaci.

Výsledky: Vybráno 624, vyšetřeno 406 respondentů. Dále kouřilo 20 % pacientů. 44,8 % bylo obézních (BMI > 30), centrálně obézních (obvod pasu ≥ 102 cm u mužů, ≥ 88 cm u žen) 71,4 %. Krevní tlak > 140/90 mm Hg mělo 55,1 % pacientů. Zvýšený LDL cholesterol (> 1,8 mmol/l) mělo 63,5 % pacientů, 93,1 % pacientů bylo léčeno hypolipidemiky, ale doporučených hodnot bylo dosaženo jen u 38,6 % léčených hypolipidemiky. Kardiovaskulární rehabilitaci podstoupilo pouze 3,8 % pacientů. Diabetes (známý a nově diagnostikovaný) vykazovalo 41,2 % respondentů, prediabetes dalších 23,4 %. Pouze malá část pacientů dodržovala doporučená nefarmakologická opatření v sekundární prevenci, zejména fyzickou aktivitu.

Závěr: U pacientů v sekundární prevenci ICHS se dále zvýšila prevalence obezity. Farmakoterapie je v sekundární prevenci používána ve vysokém procentu, u více než poloviny pacientů ale není dosahováno doporučených hodnot krevního tlaku, lipidového a glycidového metabolismu. Nadále je neuspokojivá implementace zásad zdravého životního stylu. V evropském srovnání je prevalence obezity, diabetu a nedostatečné fyzické aktivity v ČR výrazně nadprůměrná. Sekundární prevenci ICHS po hospitalizaci pro ACS a/nebo koronární revaskularizaci je třeba zahájit, včetně kardiovaskulární rehabilitace a v plném rozsahu medikace, již během iniciální hospitalizace.

Studie podpořena Agenturou medicínského výzkumu MZ ČR (grant č. 17-29520A).

■ PERIPROCEDURÁLNÍ DISEKCE AORTY PŘI PRIMÁRNÍ PCI U NEMOCNÉ S TĚŽKOU KYFOSKOLIÓZOU – KAZUISTIKA

Coufal Z, Slabák M, Šťastný J

Zlín

Pacientka s těžkou kyfoskoliózou a CHOPN byla referována k urgentní koronarografii a primární PCI pro STEMI inferoseptálně.

Z pravé a. radialis byla provedena pouze koronarografie ACD. ACS bylo nutno z důvodu extrémně výrazného vinutí aorty zobrazit cestou levé a. radialis. Zjištěn uzávěr ve středním segmentu ACD. Při sondáži ACD koronárním vodičem dochází k rozsáhlé disekci tepny a opakované fibrilaci komor s nutností defibrilace. Disekce ACD progreduje na vzestupnou aortu. Druhým koronárním vodičem se naštěstí daří sondovat „true“ lumen ACD. S podporou koaxiálního katétru Guideliner je uzávěr ACD vyřešen implantací dvou lékových stentů. V proximální segmentu ACD je patrna reziduální disekce s přechodem na aortu s intimálním flapem, proto zde implantován další lékový stent. Dále je již pacientka oběhově i rytmicky stabilní, depo kontrastu v ascendentní aortě je konstantní.

S ohledem na těžkou kyfoskoliózu by případný kardiologický výkon nebyl možný stejně jako endovaskulární řešení, postupováno dále konzervativně, proto i CTAG nebyla provedena. Pacientka byla po třech dnech observace na koronární jednotce přeložena na spádové interní oddělení s duální antiagregací (DAPT) ASA + ticagrelor.

Po třech měsících byla nemocná (stále na DAPT) hospitalizována na spádovém interním oddělení pro bolesti na hrudi a dušnost, vyloučeny akutní koronární syndrom, plicní embolie i disekce aorty bez bližší specifikace. Při zhodnocení rizika a řádném zhodnocení anamnézy (anamnéza bolestí jen přechodná, bez recidivy) jsme rekoronarografii odmítli provést a nemocnou vrátili zpět na referující interní oddělení. Nemocná po sedmi měsících od komplikované intervence stále žije a dle informace od praktického lékaře má jen minimální potíže.

Kazuistika je podložena obrazovou dokumentací.

■ VLIV VA ECMO NA HEMODYNAMIKU AKUTNĚ DEKOMPENZOVANÉHO CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Hála P, Mlček M, Ošťádal P, Popková M, Janák D,
Bouček T, Lacko S, Kudlička J, Neužil P, Kittnar O

Praha

Venoarteriální (VA) ECMO je rozšířenou metodou léčby oběhové dekompenzace. V experimentech byla tato pod-



pora aplikována zatím pouze u akutní srdeční slabosti nebo zdravého oběhu. Cílem naší experimentální práce je popis vlivu zvyšujícího se mimotělního průtoku (EBF) na práci levé komory (LK) u dekompenzovaného chronického srdečního selhání.

Chronické srdeční selhání bylo indukováno na prasečím modelu protokolem s dlouhodobou rychlou kardiostimulací. Následně bylo zavedeno VA ECMO u pěti zvířat. Při stupňovitě zvyšovaném mimotělním průtoku (od minimálního průtoku do 5 l/min) byly měřeny hemodynamické parametry pomocí plicnicového a impedančního PV katétru umístěného v dutině LK, orgánově specifická perfuze a oxygenace.

Chronická tachykardie vedla k dekompenzovanému srdečnímu selhání s průměrným srdečním výdejem $2,5 \pm 0,15$ l/min, maximálním tlakem v LK 38 ± 9 mm Hg a dilatací levé komory na 174 ± 33 ml. Při zvyšování EBF byl pozorován postupný nárůst maximálního tlaku v LK až na 65 ± 6 mm Hg a zvýšení středního aortálního tlaku (pro oba $p < 0,01$). Dále se průtok mozkem zvýšil o 127 % a saturace mozku vzrostla o 30 %. Na druhou stranu parametry práce ukazují na zvyšování nároků na funkci LK: end-diastolický objem vzrostl z 174 ± 33 na 200 ± 32 ml a práce LK vzrostla z $1\,434 \pm 941$ na $1\,892 \pm 1\,036$ mm Hg * ml (vše $p < 0,05$).

Uvedené experimentální výsledky jsou porovnatelné s klinickými zkušenostmi a ukazují, že nadměrný mimotělní průtok VA ECMO má negativní vliv na práci dekompenzované levé komory po chronickém selhání. Mimotělní průtok by tak měl být nastaven s ohledem nejen na tkáňovou perfuzi, ale i na parametry LK.

■ HODNOCENÍ ODPOVĚDI NA OBJEM POMOCÍ ULTRAZVUKOVÝCH PARAMETRŮ KAROTICKÉHO PRŮTOKU U PACIENTŮ SE SRDEČNÍM SELHÁNÍM NEBO S KARDIOGENNÍM ŠOKEM

Janotka M, Krüger A, Vondráková D, Naar J, Neužil P, Ošťádal P

Praha

Úvod: V odhadu responzivnosti na volum (VR) u kriticky nemocných preferujeme testy reverzibilně zvyšující preload před podáním velkých objemů tekutin. Nová data naznačují v tomto použitelnost ultrazvukového vyšetření (UZ) průtoku v karotických tepnách (PKT). Dat ale není mnoho a pro pacienty se srdečním selháním nebo v kardiogenním šoku (KŠ) nejsou žádná.

Cíl: Snažili jsme zjistit korelaci mezi změnou tepového objemu po tekutinové výzvě a parametry PKT. Následně jsme se pokusili zjistit hraniční hodnoty parametrů PKT svědčící pro VR.

Metoda: Provedli jsme 29 měření u 25 pacientů se srdečním selháním nebo KŠ na umělé plicní ventilaci. VR byla definována jako zvýšení tepového objemu (SV) o ≥ 10 % po podání 250 ml 5% albuminu během tří minut. Změny SV byly měřeny pomocí pulse contour analysis monitoru nebo echograficky. U všech pacientů jsme z bezpečnostních důvodů nejprve vyšetřili VR pomocí jiných dynamic-

kých parametrů (pasivní leg raise test [PLR], stroke volume variation [SVV]) a statických parametrů (echografie, UZ plic, Swanův katétr). Pokud testy svědčily pro neresponzivit a podání objemu se zdálo nebezpečné, pak jsme test objemem neprovedli a pacient byl považován za nerespondéra. Z parametrů PKT byla hodnocena dechová změna maximální rychlosti toku (V_{max}), změny doby systolického toku (CFT [corrected carotid flow time]) a karotického průtoku (CBF, carotid blood flow) po PLR.

Výsledky: Průměrná EF LK byla 35 %. Lineární regresí byl nalezen vztah mezi relativní změnou tepového objemu po tekutinové výzvě a změnou V_{max} , CFT i CBF s $p = 0,001$, $p = 0,003$ a $p = 0,006$. Dle ROC analýzy nacházíme hraniční hodnoty změn karotických parametrů svědčících pro VR. A to $\geq 14,2$ % (100% senzitivita, 83% specifita) pro V_{max} , 10,7 % (67% senzitivita, 94% specifita) pro CFT a 18,5 % (92 % senzitivita, 94% specifita) pro CBF.

Závěr: I když se jedná o malý soubor pacientů, naše data naznačují použitelnost UZ karotid v hodnocení VR u pacientů se srdečním selháním.

■ EKG U PACIENTŮ PO MIMONEMOCNÍČNÍ ZÁSTAVĚ OBĚHU (OHCA)

Karásek J¹, Boušková K², Pospíšil R², Seiner J¹, Strýček M¹, Polášek R¹

¹ Liberec, ² Praha

Úvod: EKG je jednoduchá metoda dostupná i v přednemocniční péči a je rutinně používána v managementu OHCA.

Cíl: Stanovit incidenci různých patologií EKG po OHCA a určit jejich senzitivitu a specifitu pro akutní koronární syndromy (AKS) a porovnat jejich výpovědní hodnotu bezprostředně po zástavě a při přijetí do nemocnice.

Metoda: Observační retrospektivní studie z dat prospektivního registru OHCA.

Výsledky: Celkem zařazeno 146 pacientů po OHCA s EKG bezprostředně po ROSC a po příjmu do nemocnice. Elevace úseku ST jsou přítomny u 52 % pacientů po ROSC a diagnóza STEMI je potvrzena u 65,8 % (senzitivita 66 %, specifita 96 % pro STEMI), AKS je potvrzen u 68,4 %, signifikantní ICHS u 91,7 % koronarografovaných a PCI je provedena u 73,3 % koronarografovaných. V nemocnici přetrvávají elevace úseku ST u 36 % pacientů, diagnóza STEMI je potvrzena u 75,5 % (senzitivita 75 %, specifita 89 % pro STEMI), AKS potvrzen u 75,5 %, signifikantní ICHS u 93,2 % koronarografovaných a PCI provedena u 77,3 %. LBBB se vyskytuje u 9,6 % po OHCA, resp. 11,6 % v nemocnici a má nízkou senzitivitu a specifitu pro STEMI a AKS. Deprese úseku ST se vyskytují u 24,8 % po OHCA a u 27,8 % v nemocnici, jejich senzitivita a specifita pro AKS je nízká. AKS má 36,1 %, resp. 45,7 %, signifikantní ICHS 79,2 %, resp. 80,6 % a PCI provedeno u 52,4 %, resp. 51,6 %. Normální EKG má pouze 5,5 % po OHCA a 6,85 % v nemocnici. AKS má 50 % po ROSC, resp. 0 % při příjmu (senzitivita vyloučení AKS při příjmu 100 %, specifita 56 %).

Závěr: Elevace úseku ST mají pro diagnózu STEMI u OHCA nesignifikantně vyšší senzitivitu, pokud přetrvávají po příjmu, nicméně u obou skupin elevací úseku ST

je vysoká incidence významné ICHS a PCI. Elevace ST po OHCA mají vysokou specifitu. Normální EKG po OHCA má nízkou výpovědní hodnotu s překvapivě vysokým výskytem AKS, normální křivka po příjmu vylučuje AKS se 100% senzitivitou.

■ PORANĚNÍ SDRUŽENÁ S KPR: MECHANICKÁ VS. MANUÁLNÍ MASÁŽ

Karásek J¹, Blanková B¹, Doubková A², Pitašová T², Bartes T², Nahálka D², Adámek T¹

¹ Liberec, ² Praha

Úvod: Resuscitace mechanickými přístroji není na základě randomizovaných studií rutinně doporučována. Jedním z možných vysvětlení výsledků je poranění v souvislosti s mechanickou KPR.

Cíl: Porovnat poranění po KPR v pitevních nálezech u pacientů resuscitovaných manuálně a pomocí mechanických přístrojů, stanovit možný podíl traumatu na vlastním úmrtí bez ohledu na příčinu zástavy.

Metoda: Retrospektivní multicentrická studie pitevních nálezů pacientů zemřelých po KPR, traumatické zástavy byly vyřazeny. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin: mechanická a manuální KPR. K objektivizaci závažnosti poranění bylo použito skórování Abbreviated Injury Scale Scoring.

Výsledky: Původně zařazeno 704 pacientů, po vyřazení traumat jako příčin zůstalo 630 pacientů. Manuální KPR byla užitá u 559 pacientů, u 64 potom mechanická. Oba soubory se nelišily ve věku, pohlaví, laické KPR a kardiální etiologii zástavy. Mechanická resuscitace trvala signifikantněji déle ($p = 0,0005$). Obě skupiny se významně nelišily v četnosti poranění hrudních cév, plic, srdce, perikardu, pleury, břicha, jater ani sleziny. Celkem bylo poranění popsáno u 80 %, resp. 87,5 %, nejčetnější bylo poranění hrudního skeletu – 85,5 %, resp. 87,5 %. Medián nejzávažnějšího postižení byl u obou skupin 3 – středně závažné poranění bez statistického rozdílu, rovněž New Injury Severity Score bylo bez rozdílu – medián 13 (malá pravděpodobnost úmrtí na úraz). Pokud porovnáme manuální resuscitaci pouze s přístrojem LUCAS II, výsledky jsou obdobné, jen je u resuscitace přístrojem signifikantně vyšší výskyt poranění perikardu.

Závěr: Incidence a závažnost poresuscitačních traumat na základě pitevních nálezů se významně neliší při porovnání manuální a mechanické resuscitace, mechanická resuscitace je signifikantně delší a u resuscitace LUCAS II je vyšší poranění perikardu bez vlivu na celkovou závažnost poranění.

■ ZRANĚNÍ SPOJENÁ S KPR: JEJICH INCIDENCE, ZÁVAŽNOST A POROVNÁNÍ VYBRANÝCH SKUPIN NA ZÁKLADĚ PITEVNÍCH NÁLEZŮ

Karásek J¹, Blanková B¹, Nahálka D², Bartes T², Pitašová T², Doubková A², Adámek T¹

¹ Liberec, ² Praha

Úvod: Problematika poranění v souvislosti s KPR nebyla od výrazného posílení laické resuscitace studována.

Cíl: Popsat četnost a závažnost poranění z pitevních nálezů pacientů po KPR.

Metoda: Multicentrická studie, retrospektivní analýza pitevních nálezů pacientů po KPR. Byla popsána postižení jednotlivých orgánových soustav a objektivizace závažnosti poranění byla provedena pomocí Abbreviated Injury Scale a New Injury Severity Score (NISS).

Výsledky: Analyzováno 701 pitevních protokolů, byly vyřazeny traumatické zástavy a zařazeno bylo celkem 628 pacientů (muži 80,4 %, medián věku 67 let, mimonemocniční zástavy 89,2 %, laická KPR 56,8 %, kardiální etiologie 78,2 %). Poranění žebor bylo nalezeno u 94,6 %, plic u 9,9 %, sterna u 62,4 %, mechanická KPR 11,5 %, poranění jater u 2,5 % a sleziny u 1,8 %. Medián nejzávažnějšího poranění byl 3 – středně závažné poranění a medián NISS 13 – nízké riziko úmrtí na poranění. U mimonemocničních zástav byla vyšší incidence poranění pleury a hrudních cév bez vlivu na celkovou závažnost poranění v porovnání s nemocničním. Pacienti resuscitovaní laicky měli srovnatelný výskyt poranění a jejich závažnosti jako pacienti jen s profesionální resuscitací, taktéž mechanická resuscitace byla srovnatelná s manuální a ženy jsou signifikantně starší, četnost jejich poranění je srovnatelná, ale závažnost poranění je signifikantně vyšší. Pacienti s život ohrožujícím poraněním se v profilu nelišili od těch bez zranění, ti se závažným poraněním měli významně vyšší kardiální etiologii zástavy.

Závěr: Incidence poresuscitačních traumat z pitevních nálezů je vysoká, ale velmi závažných jsou pouze 3 %. Nejvyšší incidenci má poranění skeletu, zejména žebor. Není rozdíl, zda jsou pacienti resuscitováni laicky či pomocí mechanické KPR proti standardní. Ženy mají stejnou četnost poranění jako muži, ale významně závažnější podle NISS.

■ KÓMA PERZISTUJÍCÍ 72 HODIN PO MIMONEMOCNIČNÍ OBĚHOVÉ ZÁSTAVĚ U PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH TEPLTNÍ MANAGEMENT PREDIKUJE NEPŘÍZNIVÝ NEUROLOGICKÝ STAV ZA ŠEST MĚSÍCŮ

Kleissner M, Šramko M, Kettner J, Kautzner J

Praha

Úvod: Včasná prognostikace u komatózních pacientů po mimonemocniční oběhové zástavě (OHCA; out-of-hospital cardiac arrest) může zásadně pomoci v terapeutickém rozhodování a informování rodiny postiženého.

Cíl: Popsat vývoj neurologického stavu selektované populace pacientů po OHCA, kteří zůstávají v kómatu třetí den hospitalizace.

Metody: Z našeho souboru 204 konsekutivních přeživších po OHCA, kteří podstoupili teplovní management a u nichž jsme měli k dispozici šestiměsíční kontroly, jsme analyzovali 73 subjektů (36 %) s perzistujícím kómatem po 72 hodinách od OHCA s vysazenou analgo-sedací. Zhodnotili jsme jejich neurologický stav po šesti měsících pomocí škály CPC (Cerebral Performance Category).



Výsledky: Ze 73 pacientů s perzistujícím kómatem třetí den po OHCA měl příznivý neurologický stav po šesti měsících (CPC 2) pouze jeden pacient (1 %). Ostatních 72 nemocných (99 %) mělo buď špatný neurologický stav, anebo v průběhu sledování zemřelo: CPC 3: 2 (3 %), CPC 4: 8 (11 %), CPC 5: 62 (85 %). Přítomnost kómatu po 72 hodinách měla následující predikci pro nepříznivý neurologický výsledek za šest měsíců: senzitivitu 86 %, specifitu 99 %, pozitivní prediktivní hodnotu 99 % a negativní prediktivní hodnotu 91 %.

Závěr: Perzistující kóma u pacientů bez sedace po 72 hodinách od OHCA silně koreluje s nepříznivým střednědobým neurologickým stavem, nezávisle na jiných klinických proměnných. Tato informace může pomoci při rozhodování o rozsahu léčby.

■ ZEVNÍ AUTOMATICKÝ MASÁŽNÍ SYSTÉM U ZÁSTAVY OBĚHU, KOMPLIKACE A PITEVNÍ NÁLEZY

Krüger A, Syrůček M, Ošťádal P, Janotka M, Naar J, Vondráková D, Neužil P

Praha

Úvod: Použití automatizované zevní srdeční masáže dává záchranářům možnost věnovat se ostatním činnostem spojeným s kardiopulmonální resuscitací. Získávají tak potřebný čas k nezbytně nutným úkonům včetně možnosti zavedení extrakorporálního oběhu u refrakterní zástavy oběhu.

Soubor a metodika: V našem souboru máme celkem 36 nemocných, kteří byli masírováni zevním automatickým systémem LUCAS II (Physio-Control, Lund, Švédsko). Sledovali jsme komplikace zevní srdeční masáže – fraktura žeber, krvácení do hrudníku a perikardu, ruptura sleziny a jater. Posuzovali jsme nemocné se zástavou oběhu v nemocnici (IHCA) a mimo nemocniční prostředí (OHCA). Ve spolupráci s patologií byly hodnoceny pitevní nálezy zemřelých.

Výsledky: Průměrný věk nemocných v našem souboru byl 62 let. Nemocniční zástavy (IHCA) tvořily 55 % souboru, vstupní hodnota laktátu byla $11,57 \text{ mmol/l} \pm 4,25$, vstupní pH $6,94 \pm 0,22$. Pozorovali jsme signifikantně vyšší rizika komplikací v podobě hemothoraxu a hemo-perikardu ve skupině OHCA než u IHCA ($p < 0,05$). Riziko ruptury jater a sleziny bylo také mírně vyšší ve skupině OHCA, ne však signifikantně ($p > 0,05$). Fraktury žeber nebyly v obou skupinách rozdílné. V pitevním protokolu ve skupině IHCA byla celková hmotnost srdce signifikantně vyšší ($725 \text{ g} \pm 73$ vs. $483 \text{ g} \pm 25$; $p < 0,05$), stejně tak i celková hmotnost plic ($2152 \text{ g} \pm 152$ vs. $1482 \text{ g} \pm 216$; $p < 0,05$). Hmotnost jater, mozku a ledvin v obou skupinách nebyla rozdílná.

Závěr: Aplikací zevního automatizovaného masážního systému získáváme čas a prostor k dalším nezbytným úkonům během oběhové zástavy. V našem souboru jsme pozorovali vyšší rizika komplikací ve skupině OHCA. Pitevní nálezy ukázaly vyšší celkovou hmotnost srdce a plic ve skupině nemocničních zástav oběhu.

■ PŘÍČINY HOSPITALIZACE PRO SRDEČNÍ SELHÁNÍ U PACIENTŮ NA OPTIMÁLNÍ MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBĚ, VČETNĚ SACUBITRIL/VALSARTANU (ARNI). ROČNÍ RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA

Novák A

Ústí nad Labem

Na základě posledních aktualizovaných guidelines pro léčbu srdeční slabosti by měl mít pacient s ejekční frakcí nižší než 40 % nasazenu optimální medikamentózní léčbu, bez ohledu na to, zda je sledován internistou, ambulantním kardiologem nebo ve specializované ambulanci pro srdeční slabost. U 105 prvních našich pacientů léčených sacubitril/valsartanem během jednoho a půl roku (11/2017–6/2019) jsme provedli analýzu příčin hospitalizací pro zhoršení srdeční slabosti. Sledovanou skupinu za toto roční období jsme rozdělili na pacienty s ischemickou chorobou srdeční, dilatační kardiomyopatií, pacienty se srdeční slabostí a hypertenzí a fibrilací síní. Ve skupině s ischemickou chorobou srdeční dva pacienti zemřeli při hospitalizaci, u obou šlo ale o pacienty s pokročilou srdeční slabostí a EF < 20 % při nasazení ARNI, ve skupině s dilatační kardiomyopatií byl jeden pacient hospitalizován pro dušnost IV. stupně při paroxysmu rychlé fibrilace síní. Druhý také pro recidivu fibrilace síní, ale nebyl hospitalizován, úprava farmakoterapie řešena opakovanými ambulantními kontrolami včetně bedside echokardiografie i při domácích návštěvách (Lumify). Ve skupině pacientů s permanentní fibrilací síní byli dva pacienti hospitalizováni pro dušnost IV. stupně, z toho jeden opakovaně pro recidivující pleurální výpotek. Průměrný věk sledovaného souboru byl 70,4 roku, žen 29 %, průměrná EF 33 %.

Závěr: Počet hospitalizací pro srdeční selhání byl relativně nízký, dva pacienti zemřeli, ale šlo o pacienty s již pokročilou srdeční slabostí. Současná fibrilace síní nebo její recidiva je obávanou a prognosticky nepříznivou komplikací, v literatuře také označována jako „devil complication“. Optimální medikamentózní léčba včetně sacubitril/valsartanu by měla být nasazena včasné, zejména u pacientů se sinusovým rytmem.

■ SPONTÁNNÍ DISEKCE VĚNČITÉ TEPNY

Paďour M, Bělohávek J, Kovárník T, Linhart A

Praha

Spontánní disekce věnčité tepny (SDVT) je relativně vzácným, ale závažným onemocněním způsobujícím často akutní koronární syndrom (AKS) u mladých žen. Jde o patofyziologicky odlišnou situaci od AKS způsobených aterosklerózou (AS). V našem sdělení předkládáme současný pohled na klinickou manifestaci a angiografické třídění SDVT. Představujeme modalitu léčby v závislosti na angiografickém obraze a klinické situaci, které jsou odlišné od vžitých algoritmů léčby AKS u AS postižení věnčitých tepen. Ve sdělení chceme diskutovat možnosti využití intravaskulárního ultrazvuku a optické koherentní tomografie v situaci SDVT. Závěrem předvedeme obrazovou kazuistiku pacientky se SDVT.

■ CO JE NOVÉHO V PROBLEMATICE ŽILNÍCH VSTUPŮ?

Polák M

Mladá Boleslav

Problematika žilních vstupů je i nadále aktuálním problémem napříč všemi obory. V České republice je leaderem v této problematice Společnost pro porty a permanentní katétrů (SPPK). Členy této společnosti jsou lékaři i sestry různých odborností (internista, intenzivista, radiolog, kardiolog, chirurg, onkolog, anesteziolog, pediatr atd.), a to jak z ČR, tak i ze Slovenska. O významu společnosti svědčí skutečnost, že SPPK byla přijata jako jediná v postkomunistických zemích do mezinárodní společnosti WoCoWa. Přednáška pojednává o novinkách v této problematice u tzv. A-DIVA (adult-difficult intravenous access) pacienta, a to především o místě žilního vstupu, typu katétru a způsobu zavádění a navigace uložení hrotu katétru. Krátce se dotkne i způsobu fixace katétrů a jejich ošetřování. Na závěr přednášky je zmíněn i ekonomický aspekt používání nových technik.

■ DEKANYLACE VA ECMO POMOCÍ CÉVNÍCH UZÁVĚROVÝCH SYSTÉMŮ

Sikora J, Nešpor D, Ondrášek J, Němec P, Fila P, Ćorek R

Brno

Úvod: V souvislosti s rozvojem strukturálních intervencí na srdci i endovaskulárních intervencí na aortě došlo k rozvoji uzávěrových cévních systémů, které výrazně snížily potřebu chirurgické preparace cévních přístupů. U vpichů větších než 10 F se ale většina z těchto technik opírá o naložení stehů nebo změření hloubky punkce v úvodu vlastní procedury (tzv. preclose postup). U odložené dekanylace ECMO kanyl zavedených punkčně z třísla však tyto možnosti nemáme, přitom by bylo výhodné použít tyto techniky, a eliminovat tak nutnost chirurgické revize třísla v celkové anestezii u povšechně kompromitovaných pacientů.

Soubor: V období IX/2018–IX/2019 bylo v CKTCH Brno zrušeno periferní VA ECMO u 22 pacientů, z toho se u 16 pacientů jednalo o punkčně zavedené ECMO. Polovina pacientů byla dekanylována chirurgicky (šest pacientů s primárně chirurgicky zavedeným ECMO, jeden pacient po chirurgické revizi třísla, jeden pacient s plánovanou úpravou konfigurace na VV ECMO a tři pacienti podle rozhodnutí chirurga). U zbylých 11 pacientů byl proveden pokus o dekanylacii použitím uzávěrových cévních systémů (Proglide, Angioseal a Exoseal) v případě arteriálních kanyl a pomocí Z-stehu u venózních kanyl.

Závěr: Z 11 pokusů o dekanylacii ECMO jich osm bylo dlouhodobě úspěšných, ve dvou případech byla nutná okamžitá chirurgická revize třísla, v jednom případě byla potřeba odložená trombektomie pro akutní ischemii dolní končetiny.

Diskuse: Dekanylace punkčně zavedeného periferního VA ECMO kombinací cévních uzávěrových systémů a Z-stehu je při vědomí potenciálních komplikací a správné selekci pacientů perspektivním postupem.

■ MONITORACE LAKTÁTU V PŘEDNEMOCNIČNÍ NEODKLADNÉ PÉČI. „NUTNOST, NEBO LUXUS?“

Sviták R, Kos Z

Karlovy Vary

V období 2015–2018 byli ve studii šok – laktát sledováni nemocní s diagnózou šokového stavu, kteří z místa záslahu jsou transportováni ZZS Plzeňského kraje na Emergency KARIM FN Plzeň a následně hospitalizováni na KARIM. Základním kritériem pro zařazení: symptomatologie šoku zhodnocením vitálních funkcí – krevní tlak, srdeční a dechová frekvence, pulsní oxymetrie, mentální stav. U intervenční skupiny: měření laktátu v čase T1 T2; při hodnotě laktátu > 3,5 mmol/l (T1) je zahájena agresivní léčba: ventilace, objemová náhrada, event. farmakologická podpora oběhu. Kontrolní skupina: léčena zvyklým způsobem na podkladě klinického vyšetření bez měření laktátu. Randomizace do intervenční nebo kontrolní skupiny je dle poslední číslice výzvy k výjezdu (sudá vs. lichá) určené záchranné službě dispečinkem. U obou skupin v intenzivní péči hodnoceny parametry: APACHE II, SOFA, laktát a jeho normalizace, morbidita a komplikace, délka umělé plicní ventilace, délka hospitalizace, kvalita života před přijetím a při propuštění, mortalita. Výsledky: do studie zařazeno 44 nemocných (24 intervenční skupina, 20 kontrolní skupina). Mezi oběma skupinami je významný rozdíl v mortalitě (1 vs. 19 nemocných). Průměrné hodnoty laktátu T1 vs. T2 v intervenční skupině: 7,32 vs. 5,84 mmol/l zachycují příznivý trend poklesu hodnot laktátu v přednemocniční neodkladné péči. Již úvodní výsledky ve skupině s intervencí jsou spojeny s možností přežití bez následného postižení při důsledném dodržování pracovního postupu.

Závěr: Předpokládáme, že přednemocniční měření sérové koncentrace laktátu a agresivní léčba okultního šoku v PNP může příznivě ovlivnit rozvoj orgánové dysfunkce, morbiditu, délku hospitalizace a mortalitu nemocných v těžkém stavu. Projekt nabízí ověření účinnosti časné identifikace nemocných vyžadujících agresivní léčbu v PNP pomocí relativně jednoduché diagnostické metody: monitorace sérové koncentrace laktátu.

■ ECPR A ULTRAZVUKEM NAVIGOVANÉ PUNKCE POHLEDEM MLADÉHO KARDIOLOGA – JEDINÁ CESTA DO BUDOUCNOSTI

Špaček R, Branny P, Škňouřil L

Třinec

Úvod: Ultrazvukem navigované punkce cév se v posledních letech stávají standardem na mnoha pracovištích. Evidence na podporu tohoto trendu je solidní, a proto řada odborných společností považuje tento postup za „state-of-the-art“. Kanylace tříselných cév u ECPR je velmi specifickou problematikou vyžadující rychlost, přesnost a zkušenost. Data pro podporu použití real-time ultrazvukové navigace u ECPR neexistují.



Cíl: Podat přehled zkušeností mladého kardiologa s prováděním ECPR za pomoci ultrazvukem navigovaných punkcí bezprostředně před kardiologickou atestací a po ní. S pomocí obrazové a video dokumentace poukázat na jednotlivé aspekty tohoto postupu a na nutnost předchozího intenzivního tréninku v neresuscitačních podmínkách.

Soubor: Všichni pacienti kanylování výše uvedeným lékařem v rámci ECPR, s pomoci ultrazvukem navigovaných punkcí mezi lety 2017 a 2019.

Výsledky: Za udané období bylo nalezeno celkem 11 ECPR splňující výše uvedená kritéria – 1 v roce 2017, 3 v roce 2018 a 7 v roce 2019. Asistujícím při kanylaci byl vždy buďto druhý lékař, nebo instrumentářka kardiokirurgie. ECMO kanylace byla úspěšná v 10 případech, jeden pacient zemřel pro opakovaně neúspěšnou kanylaci femorální žíly. U nemocných po úspěšné kanylaci nebyla zaznamenána závažná komplikace spojená s procedurou. Z našeho souboru přežili 4 pacienti (36 % – jednou OHCA a třikrát IHCA) s normálním neurologickým výsledkem, všichni jsou k tomuto dni naživu.

Závěr: Dle výsledků a osobních zkušeností se ultrazvukem navigované punkce při ECPR jeví jako nadějná metoda, která však zasluhuje předchozí intenzivní trénink při neresuscitačních kanylacích. Tento postup je vhodný především pro mladší lékaře, kteří nemají předchozí zkušenosti s kanylací třísel bez UZ v rámci invazivní kardiologie či jiného oboru.

■ INFLUENZA B KOMPLIKOVANÁ ARDS A AKUTNÍ MYOKARDITIDOU S ROZVOJEM VÝZNAMNÝCH KALCIFIKACÍ MYOKARDU LEVÉ KOMORY

Špaček R, Pös R, Koza M, Škňouřil L, Hanák R

Třinec

Úvod: Influenza B zpravidla patří mezi méně závažné původce chřipky. Prezентujeme kazuistiku mladého muže, u nějž naopak měla influenza B těžký průběh s rozvojem ARDS a akutní myokarditidy, s následným vznikem významných kalcifikací myokardu levé komory.

Popis kazuistiky: 32letý nemocný byl hospitalizován ve spádové nemocnici pro rychle progredující dušnost, nutnost UPV a hospitalizace na ARO. Pro i nadále insuficientní oxygenaci pod obrazem těžké formy ARDS přeložen na naše pracoviště – při překladu hlášena pozitivita PCR na influenzu B, započata kauzální terapie. Při přijetí obtížná ventilace, septický šok, echokardiograficky dysfunkce LK s EF 30 % patrně v rámci akutní myokarditidy – rozhodnuto o kanylaci VA ECMO, zvolen femoro-axilární přístup. Posléze pozvolná stabilizace stavu, pro renální selhání CVVHD. Za tři dny konverze na VAV ECMO a následující den na VV ECMO, hemodynamické zlepšení. Stav komplikován plegií levé horní končetiny na vrub intracerebrálního hematomu parietálně vpravo – po vysazení heparinu stabilizace. Zhruba po týdně od přijetí echokardiograficky a následně i na CT verifikace významných kalcifikací myokardu levé komory. Sedmnáctý den od přijetí ECMO ex., intenzivní rehabilitace, weaning a překlad do spádové nemocnice. Na ambulantních kontrolách poté opětov-

ně viditelné kalcifikace v myokardu, postupné zlepšení EF LK na 45 % dle MR provedené rok po hospitalizaci.

Závěr: Kazuistika popisuje komplikovaný případ chřipky typu B. Rozvoj významných kalcifikací myokardu po proběhlé myokarditidě je popisován velmi vzácně a prognóza takového nemocného je velmi různorodá.

■ EFEKT URGENTNÍ, ULTRAZVUKEM NAVIGOVANÉ UNILATERÁLNÍ BLOKÁDY GANGLION STELLATUM U OBĚHOVĚ NESTABILNÍCH PACIENTŮ S ARYTMICKOU BOUŘÍ

Šramko M, Peichl P, Stojadinovič P, Kautzner J

Praha

Úvod: Ultrazvukem navigovaná blokáda ganglion stellatum (BGS) je jednoduchý léčebný výkon, který může potlačit pohotovost k srdečním arytmiím. Existuje však málo dat o přínosu BGS v akutní péči u pacientů s arytmií (AB).

Cíl: Cílem práce bylo posoudit efekt urgentní unilaterální BGS u hemodynamicky nestabilních pacientů s AB.

Metodika: Hodnotili jsme klinický průběh u deseti konsektivních pacientů, kteří podstoupili urgentní BGS pro AB v období 12/2018 až 10/2019 (muži: n = 10, věk: 66 ± 9 let, ischemická/neischemická kardiomyopatie: n = 6/4, ejekční frakce levé komory: 20 ± 5 %). Všichni pacienti měli refrakterní setrvalé nebo incesantní komorové tachykardie (CL 390–545 ms). Arytmie recidivovaly i přes intravenózní léčbu amiodaronem, hlubokou sedací a overdrive stimulací 90–110/min. Levostranná BGS byla provedena pomocí 0,5% bupivakainu pod ultrazvukovou kontrolou (Vivid, GE Healthcare).

Výsledky: Nevyskytly se žádné trvalé komplikace BGS. U jednoho pacienta s přetrvávající AB po katetrizační ablací došlo po BGS během několika minut k vymizení arytmií. Tento efekt přetrvával dva týdny, během kterých byla provedena úspěšná stereotaktická radioablace. U dalších tří pacientů arytmie vymizely během 2–4 dnů po BGS a tento efekt přetrvával až tři měsíce. Efekt BGS u těchto pacientů však nelze hodnotit izolovaně, protože současně s BGS byli pacienti syčeni amiodaronem. U dalšího jednoho pacienta došlo po BGS k signifikantnímu snížení četnosti komorových tachykardií, což umožnilo jeho oběhovou stabilizaci a úpravu koagulačních parametrů před provedením úspěšné epikardiální katetrizační ablace. U zbývajících pěti pacientů nebyl pozorován žádný efekt BGS na potlačení AB.

Závěr: Ultrazvukem navigovaná BGS je bezpečný výkon proveditelný u lůžka pacienta, který může u hemodynamicky nestabilních nemocných s AB akutně potlačit recidivující komorové tachykardie.

■ REGENERACE MYOKARDU. UPDATE 2019

Vojáček J

Hradec Králové

Možnost regenerace kardiomyocytů je dlouhodobě předmětem výzkumu na tkáňových kulturách, na zvířeti a v klinice.

Experimentální práce. U dospělých savců schopnost regenerovat myokard je velmi omezená. V roce 2000 Anversa se svojí skupinou prezentoval možnost přeměny myších kmenových buněk v kardiomyocyty, výskyt primitivních kardiomyocytárních kmenových buněk a regeneraci myokardu po infarktu. Později tato skupina dokumentovala možnost regenerace kardiomyocytů u lidí pomocí měření úrovně izotopů uhlíku ^{14}C v srdcích osob věku 2 až 78 let, to mělo porovnat výskyt ^{14}C v myokardu mladších osob se staršími osobami vystavenými větší radioaktivitě v důsledku nadzemního jaderného testování v padesátých letech minulého století. V roce 2018 bylo odvoláno toto sdělení a dalších 31 publikací v důsledku falšování dat, byla pozastavena probíhající randomizovaná studie.

Možnost regenerace myokardu u lidí. Výzkum omezen možností experimentů u lidských tkání. Několik studií hodnotilo intrakoronární aplikaci kmenových buněk u nemocných po rekanalizaci infarktové věnčité tepny při přetrvávající poruše kinetiky levé komory. Zlepšení ejekční frakce a remodelace levé komory byly pozorovány ve většině, ale ne ve všech studiích. Rozsah zlepšení kolísá mezi studiemi a přínos buněčné terapie kmenovými buňkami nebyl výrazný.

Konsensus skupiny expertů z roku 2017. Po oproštění od vyfabrikovaných experimentů a shrnutí dosavadních prokazatelných dat o možnostech regenerace kardiomyocytů za různých okolností, skupina uzavírá, že buněčná léčba oproti všem dosud proběhlým kontroverzím zůstává velice nadějnou metodou pro obnovení poškozené srdeční svaloviny. Jsou potřeba další molekulární, translační a klinické studie, aby byla definována optimální zdrojová buněčná linie, metoda podání a základní mechanismy účinku. Jsou uvedeny konkrétní směry dalšího výzkumu.

■ PROGNOSTICKÉ HODNOTY NEURON-SPECIFICKÉ ENOLÁZY (NSE) U NEMOCNÝCH PO SRDEČNÍ ZÁSTAVĚ (SZ) VE VZTAHU K POHLAVÍ A INICIÁLNÍMU RYTMU

Vondráková D, Krüger A, Janotka M, Naar J, Neužil P, Ošťádal P

Praha

Úvod: NSE je aditivní prognostický ukazatel u nemocných po SZ. Údaje o prognostickém významu NSE v závislosti na pohlaví a iniciálním rytmu doposud nejsou k dispozici. **Cíl práce:** Porovnat prognostický význam NSE u mužů a žen a porovnat prognostický význam NSE u skupiny nemocných s iniciálním defibrilovatelným (S) a nedefibrilovatelným rytmem (NS) v prvních čtyřech dnech po SZ.

Metody: Analyzovali jsme data z registru nemocných po SZ mimo nemocnici, kteří byli léčeni endovaskulární terapeutickou hypotermií. NSE jsme stanovovali 1., 2., 3. a 4. den po SZ. Klinické výsledky byly hodnoceny podle CPC, a to 30. den po SZ.

Výsledky: V souboru bylo 271 nemocných po SZ, 28 % bylo žen (F) a 72 % mužů (M). F a M skupina byla srovnatelná podle věku, ROSC, vstupní hodnoty laktátu a přežití s CPC 1–2. Plocha pod křivkou ROC (AUC) v 1. den byla 0,78 ($p < 0,001$)

ve skupině F a 0,74 ($p < 0,001$) ve skupině M. V 2. den AUC byla 0,85 ($p < 0,001$) u F a 0,92 ($p < 0,001$) u M. Den 3 AUC 0,86 ($p < 0,001$) u F, zatímco u M jsme zjistili nejvyšší hodnotu AUC (0,94, $p < 0,001$). Nejvyšší hodnotu AUC u F jsme našli 4. den po SZ (0,93, $p < 0,001$), u mužů byla AUC 0,91 ($p < 0,001$). 201 nemocných (74 %) mělo (S) a 70 nemocných (26 %) mělo (NS) vstupní rytmus. Pacienti ve skupině S byli mladší, častěji muži, s nižší vstupní hodnotou laktátu, a měli lepší neurologický výsledek; ROSC byl srovnatelný v obou skupinách. AUC 1. den byla 0,70 ($p < 0,001$) ve skupině S a 0,86 ($p < 0,001$) ve skupině NS. AUC 2. den byla 0,92 ($p < 0,001$) pro skupinu S a 0,84 ($p < 0,001$) pro skupinu NS. Den 3 AUC byla 0,95 ($p < 0,001$) v S a 0,84 ($p < 0,001$) ve skupině NS. Čtvrtý den AUC byla 0,93 ($p < 0,001$) u S a 0,90 ($p < 0,001$) u NS.

Závěr: Naše výsledky ukazují na rozdíly v prognostických hodnotách NSE v závislosti na pohlaví a iniciálním rytmu po SZ. Vyšší prognostický přínos měření NSE (zvláště 2. a 3. den) byl pozorován u mužů a u pacientů se S rytmem.

POSTERY – LÉKAŘI

■ FUNKČNÍ HODNOCENÍ MIKROCIRKULACE U TAKO-TSUBO KARDIOMYOPATIE – PILOTNÍ STUDIE

Brázdil V, Hudec M, Poloczek M, Štípal R, Jeřábek P, Boček O, Kaňovský J, Chvátařová E, Kadlecová V, Kala P

Brno

Úvod: Tako-tsubo kardiomyopatie (TTC) představuje akutní stav v kardiologii imitující akutní infarkt myokardu. Patogeneze TTC nebyla doposud objasněna, nicméně je známo, že zásadní roli při jejím vzniku hraje aktivace sympatiky. Ačkoliv je zvýšená aktivace sympatického nervového systému prokázána, stále není znám přesný mechanismus, kterým nadbytek katecholaminů postižení srdce způsobuje. Jedna z teorií popisuje vliv katecholaminů na koronární mikrocirkulaci.

Metodika a cíl práce: Do studie bylo zařazeno deset žen s diagnózou TTC. U všech subjektů jsme provedli koronarografii s doplněním funkčního hodnocení makro- a mikrocirkulace dvou hlavních větví levé koronární tepny. Hodnoceny tedy byly následující parametry: frakční průtoková rezerva (FFR RIA, RC), koronární průtoková rezerva (CFR RIA, RC) a index myokardiální rezistence (IMR RIA, RC). Získané výsledky byly porovnány s hodnotami ve zdravé populaci.

Výsledky: Hodnoty frakční průtokové rezervy byly ve všech případech v obou vyšetřovaných tepnách v normě (FFR RIA: $0,92 \pm 0,04$; FFR RC: $0,98 \pm 0,046$). Měření koronární průtokové rezervy prokázalo patologické hodnoty v povodí obou koronárních tepen u devíti z deseti pacientek (CFR RIA: $1,9 \pm 1,197$; CFR RC: $1,75 \pm 0,742$). Měření indexu myokardiální rezistence odhalilo abnormální hodnoty u pěti z deseti případů pro RIA ($31,03 \pm 18,515$) a u tří z deseti pro RC ($23,8 \pm 17,86$).

Závěr: Pilotní studie potvrdila nález nonobstruktivních hodnot pro koronární makrocirkulaci, které vylučují funkčně



významnou stenózu v hlavních epikardiálních tepnách jako patofyziologickou příčinu TTC. Na druhé straně měření koronární mikrocirkulace prokázala patologické hodnoty u významného počtu jedinců. Naše studie tedy poukazuje na možný podíl postižení koronární mikrocirkulace při vzniku TTC a její další výzkum se jeví jako cesta k upřesnění patofyziologických mechanismů vzniku tohoto onemocnění.

■ ÚSPESNÝ MANAŽMENT MASÍVNEJ PERIKARDIÁLNEJ TAMPONÁDY POČAS KORONÁRNEJ INTERVENCIE

Brozmannová D, Baldovský L, Balková S, Hlinomaz O, Liška D, Michalka P, Sumbal J, Vulev I

Bratislava

Úvod: Perforácia koronárnej artérie je zriedkavou, avšak obávanou komplikáciou v katetrizačnej sále, ktorá môže viesť k perikardiálnej tamponáde. Hemoragická perikardiálna tamponáda je život ohrožujúcim stavom, ktorý vyžaduje neodkladnú perikardiocentézu a okamžitú multidisciplinárnu spoluprácu.

Metóda: Autori demonštrujú kazuistiku 78-ročného hypertonika s permanentnou fibriláciou predsiení (FA), ktorý absolvoval selektívnu koronarografiu z dôvodu opakovaných kardiálnych dekompenzácií. Koronárna angiografia odhalila 80 %-nú stenózu proximálnej časti ramus interventricularis anterior (RIA). Počas intervencie po nafúknutí balóna dochádza k ruptúre koronárnej artérie s rýchlym vývojom masívnej kardiálnej tamponády. Pri okamžitej perikardiocentéze bola autotrasfundovaná krv z perikardu cez femorálnu venu so simultánnou snahou o reparáciu poškodennej artérie.

Výsledky: Perforácia bola ošetrená použitím koronárneho stentgraftu. Pacient bol prechodne observovaný na Anesteziologicko-resuscitačnom oddelení za frekventných echokardiografických kontrol. S odstupom niekoľkých hodín dochádza k opakovanej hemodynamickej instabilite pri rastúcom perikardiálnom výpotku, bola indikovaná emergentná rekoronarografia. Odhalili sme leak v spodnej časti stentgraftu, ktorý bol ošetrený naložením ďalších dvoch stentgraftov s optimálnym angiografickým efektom. Celkovo bolo autotrasfundovaných 2 100 ml krvi. Počas procedúry bola 2x realizovaná elektrická defibrilácia z dôvodu komorovej fibrilácie. Napriek preexistujúcej FA, ktorá bola hodnotená ako permanentná, bol nastolený sínusový rytmus, ktorý pretrvával 48 hodín.

Záver: Autotransfúzia perikardiálnej krvi je život zachraňujúcim výkonom pri masívnej hemoragickej tamponáde. Koronárne stentgrafty sú v prípade ruptúry koronárnej artérie pri vhodnej anatómii metódou voľby.

■ ANALÝZA PACIENTŮ PŘIJATÝCH PRO KARDIOGENNÍ ŠOK NA KARDIOLOGICKÁ LŮŽKA FN HK ZA ROK 2017

Dokoupil J, Hřečko J, Pelouch R, Pudil R

Hradec Králové

Fakultní nemocnice Hradec Králové představuje terciární centrum zdravotnické péče pro 550 tis. obyvatel Králo-

véhradeckého kraje a současně je jedinou nemocnicí pro obyvatele města (90 tis. obyvatel).

Cílem práce bylo retrospektivně analyzovat data pacientů přijatých za rok 2017 na lůžko akutní péče I. interní kardiologické kliniky s rozvojem kardiogenního šoku do 24 hodin před překladem nebo po přijetí.

V roce 2017 bylo na naší klinice hospitalizováno 3 413 pacientů, z nichž u 403 bylo důvodem přijetí akutní srdeční selhání. K rozvoji kardiogenního šoku došlo u 30 pacientů (21 mužů, 9 žen), průměrný věk byl $71,4 \pm 11,9$ roku a průměrná délka hospitalizace byla 6,8 dne. Nejčastější příčinou vedoucí k rozvoji kardiogenního šoku byl infarkt myokardu s elevací úseku ST (15 pacientů, 50 %) a progresí chronického srdečního selhání (8 pacientů, 27 %). Průměrná hodnota ejekční frakce (EF) LK byla 33 ± 18 % a 65 % pacientů mělo EF LK < 40 %. Koronarografie byla provedena u 19 pacientů (63 %), u 14 z nich byla současně nutná intervence na tepnách. Šest pacientů (20 %) mělo významné postižení kmene nebo tří cév. Metoda orgánové podpory (ECMO) byla využita u dvou pacientů a nutnost invazivní plicní ventilace u poloviny všech nemocných. Jako vazoaktivní podpora byl nejčastěji používán noradrenalin (26 pacientů, 87 %) a levosimendan (4 pacienti, 13 %), dobutamin byl využit u 16 pacientů (53 %). Hospitalizační mortalita byla 63 % (19 pacientů), jednorocní mortalita byla 67 % (20 pacientů). Kardiogenní šok představuje závažné onemocnění s vysokou hospitalizační mortalitou a prognóza pacientů závisí na časném rozpoznání příznaků a identifikaci vyvolávajících příčin.

Práce byla podpořena projektem Progres Q40/03.

■ DELŠÍ ČASOVÁ PRODLEVA OD SRDEČNÍ ZÁSTAVY DO ZAHÁJENÍ KOMPRESÍ HRUDNÍKU VEDE K SNÍŽENÍ EFEKTIVITY GOAL-DIRECTED KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE

Hála P¹, VanZalen J², Prater A², Popková M¹, McCracken B², Tiba M², Hsu C², Bartlett R², Rojas-Pena A², Neumar R²

¹ Praha, ² Ann Arbor

Časová prodleva od srdeční zástavy do zahájení kompresí hrudníku (čas „no-flow“) hraje významnou roli v úspěšnosti restituce oběhu. Úkolem této práce bylo hodnocení vlivu času „no-flow“ na efektivitu goal-directed kardiopulmonální resuscitace (CPR) u protražované srdeční zástavy.

Hypotéza: Efektivita goal-directed CPR klesá se zvyšujícím se časem „no-flow“.

Byl použit zvířecí model (prasečí) CA s neléčenou komorovou fibrilací trvající 4 a 8 minut (skupiny CA-4 a CA-8, n = 5/skupinu). Následně byla zahájena goal-directed CPR do celkové doby 40 minut. Postupně byla aplikována ruční a mechanická komprese hrudníku za použití chlopně dýchacího okruhu ITD (impedance threshold device) s cílem dosáhnout pEtCO₂ > 20 mm Hg a v daných intervalech podány bolusy adrenalinu s cílem dosáhnout diastolického arteriálního tlaku > 35 mm Hg. V průběhu celého protokolu byly zaznamenávány hemodynamické parametry

a porovnávány mezi oběma skupinami pomocí nepárového t-testu.

Diastolický arteriální krevní tlak byl v úvodu před CA 58 $\pm$ 18 a 57 $\pm$ 13 (pro skupiny CA-4 a CA-8) a stabilně klesal během goal-directed CPR. U skupiny s kratším časem „no-flow“ (CA-4) dosahoval statisticky vyšších hodnot v průběhu celého protokolu ($p < 0,04$) a současně u této skupiny byla výraznější reakce na podávaný adrenalin (max. vzestup o 23 vs. 11 mm Hg). Prokrvení mozku vnitřní karotickou arterií (vztažené k výchozí hodnotě) bylo také vyšší po kratším čase „no-flow“ v průběhu protokolu ($p < 0,006$). PETCO_2 setrvalo nad stanovenou hranicí po 36 % celkového času u CA-4 a pouze po 16 % u CA-8 ($p < 0,001$).

Je obecně uznáváno, že delší čas „no-flow“ u srdeční zástavy zhoršuje úspěšnost obnovy oběhu. Pozorované rozdíly při testovaném čtyřminutovém časovém rozdílu v prodlevě zahájení kompresí od srdeční zástavy toto potvrzují. Také odpověď krevního tlaku na podanou standardní dávku adrenalinu byla vyšší u skupiny s kratší prodlevou.

■ VZÁCNÝ SOUBĚH ISCHEMICKÉ CMP A STEMI ÚSPĚŠNĚ LÉČENÝCH SYSTÉMOVOU TROMBOLÝZOU

Helánová K, Fendrychová V, Bohatá Š, Hlásenský J, Lokaj P, Jura R, Kala P, Pařenica J

Brno

Úvod: Souběh výskytu infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) a ischemické cévní mozkové příhody způsobené aterotrombotickým procesem je vzácný a prezentace úspěšně léčeného případu chybí.

Popis případu: Kazuistika popisuje případ 56leté pacientky s trombotickou cévní mozkovou příhodou, která se klinicky prezentovala levostrannou hemiparézou, dysartrií, neglect syndromem a STEMI, které se vyvinuly téměř současně. Primárně se vyvinuly neurologické příznaky, proto byla iniciálně vyšetřena v nejbližším iktovém centru bez katetizační laboratoře. CT angiografie zobrazila okluzi pravé zadní mozkové tepny; EKG a echokardiografie, které byly provedeny kvůli rozvíjející se bolesti na hrudi, odhalily STEMI přední stěny. Pacientka byla léčena systémovou intravenózní trombolýzou a zároveň převezena do komplexního kardiiovaskulárního centra.

Během podání trombolýzy bolesti na hrudi a elevace úseku ST ustoupily, neurologické symptomy ustoupily částečně. Po šesti dnech byla zahájena duální protidestičková terapie a provedena koronarografie. Culpit léze byla 70% aterosklerotická stenóza RIA ošetřená PCI s implantací stentu. Podání trombolytické léčby se ukázalo jako nejrychlejší a zároveň úspěšná metoda léčby dvou nestabilních aterosklerotických plaků způsobujících trombotickou okluzi koronární i mozkové cirkulace. Kardioembolická etiologie potíží byla nepravděpodobná vzhledem k přítomnosti aterosklerotických lézí v místech obou uzávěrů, předchozí kardiiovaskulární a neurologické nestabilitě (dodatečně zjištěné příznaky NAP a předchozí TIA), nepřítomnosti trombu v oušku levé síně a absenci fibrilace síní.

Závěr: V éře moderních revaskularizačních postupů může být intravenózní trombolýza, pro léčbu STEMI komplikovanou ischemickou CMP, metodou volby.

■ TAKO-TSUBO KARDIOMYOPATIE PŘI HEMORAGICKÉ PERIKARDITIDĚ

Hermanová S, Novák M, Rezek M, Seménka J

Brno

Pětasedmdesátiletá žena byla přijata akutně pro dva týdny progredující dušnost. V laboratoři nález NT-proBNP 2 142 ng/l, D-dimery 0,68 mg/l, CRP 4,2 mg/l, troponin 120 ng/l. Na rtg hrudníku známky městnání v malém oběhu, srdeční stín masivně rozšířený do obou stran, kostofrenické úhly zastřené. Na EKG stimulovaný rytmus. Při přijetí provedeno akutní echokardiografické vyšetření, kde zjištěn cirkumkardiální výpotek, hemodynamicky středně významný (ZS 20 mm, PS 14 mm, EF LK 55 %), iniciálně bez známek srdeční tamponády. Diagnosticky uzavíráno jako perikarditida v kombinaci s levostrannou kardiální dekompenzací. Krátce po přijetí došlo k progresi stavu se vznikem plicního edému, na echokardiografii srdce bez progresu výpotku. V rámci diferenciální diagnostiky perikardiálního výpotku doplněno CT hrudníku, kde potvrzeny známky kardiálního městnání až počínajícího plicního edému, perikardiální výpotek šíře 15 mm denzity hemoragického výpotku. Po aplikaci parenterálních diuretik, zavedení neinvazivní plicní ventilace dochází ke stabilizaci stavu pacientky. Zvažováno i opožděné trauma od stimulační elektrody, které se nepotvrdilo. Na kontrolní echokardiografii srdce zjištěna jasná porucha kinetiky hrotu, obraz tako-tsubo kardiomyopatie (TTKMP), EF LK 40 %. Doplněna koronarografie – bez aterosklerotického postižení tepen. Po opětovném zhodnocení parametrů perikardiálního výpotku přistoupeno k perikardiocentéze. Z apikálního přístupu vypunktováno 350 ml hemoragického výpotku jednorázově, následně ponechán drén na spád – dalších 160 ml spíše serózní tekutiny. Postupně dochází ke klinickému zlepšení stavu pacientky, dle kontrolní echokardiografie srdce bez perikardiálního výpotku a pacientka propuštěna do ambulantní péče. O dva týdny později při ambulantní kontrole trvá obraz TTKMP s mírným zlepšením kontraktility apikálního segmentu, EF LK 50 %. Za další dva týdny již dobrá funkce LK s EF 65 %. Pacientka nadále dispenzarizována.

■ NEČEKANÝ NÁLEZ U PACIENTKY S BOLESTMI NA HRUDI

Chládková P, Hlinomaz O, Hnát T

Brno

Jedná se o případ 36leté pacientky, která byla akutně vyšetřena pro atypické bolesti na hrudi dne 28. 8. 2018. Doposud sledována pouze s talasemií minor. V rodinné anamnéze bikuspidální chlopeč u otce. Byl proveden CT (výpočetní tomografie) tripple rule out protokol, kde byl normální nález, v laboratorních hodnotách srdeční troponin I (cTnI 17...53 ng/l), doporučen ambulantní po-



stup. Další den 29. 8. 2018 pacientka opět přichází pro bolesti na hrudi podobného charakteru, na EKG elevace úseku ST 1–1,5 mm ve svodech V_2 – V_3 , s dynamikou cTnI (500...5 000...10 000...16 000 ng/l). EKG s tendencí k regresi nálezu, klinicky měnlivá symptomatologie. Provedeno druhé čtení původní CT koronarografie, kde zjištěna nepřehledná oblast distální ramus interventricularis anterior (RIA), proto doplněna koronarografie, kde patrný kompletní uzávěr ve střední části RIA na podkladě spontánní koronární disekce (SCAD), léze ošetřena aplikací dvou lékových stentů (DES). Echokardiograficky zjištěna lehká systolická dysfunkce levé komory s ejekční frakcí 45 %, s poruchou kinetiky především hrotu, distální části interventrikulárního septa a přední stěny. Další průběh hospitalizace bez komplikací s postupnou regresí bolesti, propuštěna do ambulantní péče na zavedené medikaci. Pro pozitivní rodinnou a osobní anamnézu zahájeno došetřování pro nemoci pojiva a hyperkoagulačních stavů. Zjištěna mutace faktoru V Leiden, zdravý homozygot, MTHFR. Současně pacientka podstoupila i vyšetření magnetickou rezonancí (MR), angiografií 3. 6. 2019, kde zjištěna fibromuskulární dysplazie brachiálních tepen, intrakraniální aneurysma 6 × 9 mm pravé kavernózní karotické arterie. Doporučeno intervenční řešení, které však pacientka odmítla. Pacientka dále bez potíží, doporučeno kontrolní MR za šest měsíců, následně každý rok.

■ AKUTNÍ DISEKCE AORTY U PACIENTA PO TAVI PODMÍNĚNÁ ONEMOCNĚNÍM POJIVA

Komorová Z, Groch L, Seménka J, Sitar J

Brno

TAVI se stává stále častější metodou terapie významných aortálních vad u pacientů s vysokým operačním rizikem konvenční chirurgické náhrady a na základě randomizovaných studií i u pacientů se středním, a dokonce i nízkým operačním rizikem. S narůstajícím počtem výkonů se objevují komplikace předvídatelné i neočekávané.

U osmaosmdesátiletého muže s hemodynamicky významnou aortální stenózou (gradient 83/43 mm Hg, AVA 0,8 cm², AVAi 0,5 cm²/m²), EuroSCORE II 7,94 % bylo indikováno provedení TAVI transkaterálním přístupem. Výkon proběhl bez komplikací, pacientovi byla implantována chlopeč typu CoreValve EVOLUT R 34. Kontrolní aortografie dokumentují optimální usazení chlopeč, bez významného paravalvulárního leaku, bez známek aortální disekce. Echokardiograficky po výkonu optimální efekt. Po výkonu byl pacient hospitalizován na lůžku intenzivní kardiologické péče, oběhově stabilní, probuzený do kvalitního vědomí. S odstupem přibližně osmi hodin od ukončení výkonu pacient uvádí bolesti LDK s objektivními známkami akutní ischemie. Na CTAG se ukazuje patrná disekce DeBakey typu I začínající od horního okraje stentu, postihující celou aortu a přecházející až na pánevní tepny a tepny DKK. Ještě na CT pracovišti dochází k zástavě dechu a oběhu, neprodleně je zahájena reanimace, na monitoru PEA, echokardiograficky tamponáda, za CPR indikována a provedena emergentní punkce perikardu, ale přes provedená akutní opatření a léčbu se nedaří obnovit krevní cirkulaci a pacient zmrírá. Při sekci je nápadná ztenčená stěna úvodních cca 7 cm ascendente aorty a při histo-

logickém vyšetření je nalezen obraz degenerativní choroby pojiva s depozity kyselých mukopolysacharidů – incipientní cystická medionekróza.

Degenerativní přestavba stěny cévy na podkladě idiopatické cystické medionekrózy může vést ke zvýšení rizika závažné komplikaci TAVI – disekci aorty. Diagnostika této poruchy pojiva je histologická, její přítomnost tedy představuje nepředvídatelné, naštěstí málo časté riziko TAVI procedury.

■ PŘÍNOS COPEPTINU A CRP K DIAGNOSTICE AKUTNÍ MYOKARDITIDY MIMIKUJÍCÍ AKS V MLADÉ POPULACI

Pařenica J, Ganovská E, Helánová K, Jarkovský J, Kala P, Marcinechová K, Hledíková R, Šmerdová M, Lokaj P, Litnerová S

Brno

Akutní myokarditida mimikující akutní infarkt je relativně častým onemocněním přívadějším mladé pacienty do nemocnice pro bolesti na hrudi. Podle doporučení ESC (position statement 2013) by měla být u všech vyloučena ischemická choroba srdeční (selektivní koronarografií nebo CT angiografií). Je velmi omezené množství informací o možnostech rozlišení AKS a akutní myokarditidy pomocí biomarkerů. Cílem naší práce bylo posoudit biomarkery potenciálně dostupné v klinické praxi k diagnostice akutní myokarditidy v populaci pacientů do 50 let.

Vyhodnotili jsme 88 pacientů s akutní myokarditidou a kontrolní skupinu 115 pacientů s AKS, kteří byli vyšetřeni pro bolesti na hrudi do 12 h od vzniku potíží. Diagnóza myokarditidy byla založena na klinickém obrazu, EKG, zvýšené hodnotě troponinu, negativní koronarografii a potvrzena nálezem MR. Byly vyhodnoceny odběry při přijetí. Pacienti s AKS měli významně nižší hodnoty CRP (4,1 vs. 33,7; $p < 0,001$), troponinu (160 vs. 420; $p = 0,03$) a trend k nižším hodnotám procalcitoninu (0,07 vs. 0,10; $p = 0,054$), naopak měli významně vyšší hodnoty copeptinu (53 vs. 5,4; $p < 0,001$) a MR pro ADM (0,73 vs. 0,47; $p < 0,001$), srovnatelné hodnoty NT-proBNP (555 vs. 353). Kombinace nízké hodnoty copeptinu ($< 5,5$) a vyšší hodnoty CRP při přijetí (> 17) identifikuje část pacientů, u kterých můžeme vyloučit AKS jako příčinu potíží.

Závěr: U části mladých pacientů, kde je klinické podezření na akutní myokarditidu, může kombinace pozitivní hodnoty troponinu, nízké vstupní hodnoty copeptinu a vyšší hodnoty CRP jednoznačně vyloučit jako příčinu AKS.

■ SIMULTANEOUS PERCUTANEOUS UNLOADING OF LEFT VENTRICLE DURING VENO-ARTERIAL ECMO IN REFRACTORY CARDIOGENIC SHOCK

Pazderník M¹, Gramegna M², Morosin M², Azzu A², Rosenberg A², Trimlett R², Davies S², Ledot S², Price S²

¹ Prague, ² London

Introduction: Effective unloading of left ventricle (LV) might mitigate negative side effects of increased afterlo-

ad in V-A ECMO patients. However, whether the addition of intra-aortic balloon pump (IABP) or Impella to VA-ECMO improves outcomes in patients with refractory cardiogenic shock (CS) is still unclear.

Methods: We retrospectively reviewed patients treated for refractory CS with VA-ECMO between January 2018 and May 2019. The primary outcome was all-cause mortality within 30 days of VA-ECMO implantation. Secondary outcomes included incidence of major ischemic and bleeding episodes, renal replacement therapy (RRT), and haemolysis. Outcomes were compared between the VA-ECMO cohort and VA-ECMO + percutaneous unloading device (Impella or IABP).

Results: One hundred-one patients were identified: 62 VA-ECMO alone and 39 VA-ECMO + percutaneous unloading (15× Impella, 24× IABP). Thirty-day all-cause mortality was not significantly different in the unloading group (49% vs 47%; $p = 0.849$). No difference between secondary outcomes was observed, except for haemolysis, which was greater in unloading group (26.3% vs 8.9%; $p = 0.02$). V-A ECMO vs V-A ECMO + unloading of LV complications were as follows: ischaemic stroke 5.3% vs 1.7%, $p = 0.31$; intracerebral bleeding 10.5% vs 1.7%, $p = 0.052$; renal replacement therapy 74.4% vs 66.1%, $p = 0.38$; lower limb/foot ischaemia 21.1% vs 16.7%, $p = 0.59$; mesenteric ischaemia 5.3% vs 6.7%, $p = 0.78$; life threatening or severe bleeding 23.7% vs 37.7%, $p = 0.15$; moderate bleeding 34.2% vs 32.8%, $p = 0.88$.

Conclusion: Addition of Impella or IABP to VA-ECMO did not decrease all-cause mortality at 30 days in patients with refractory cardiogenic shock. We observed an increased incidence of haemolysis, however, unloading of LV did not affect safety profiles as compared with VA-ECMO alone.

■ VLIV PRŮTOKU VA ECMO NA ELEKTRICKOU IMPEDANCI PLIC U MODELU AKUTNÍHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Popková M, Kurišćák E, Hála P, Janák D, Hrachovina M, Bělohlávek J, Ošťádal P, Neužil P, Kittnar O, Mlček M

Praha

Úvod: Distenze levé komory srdeční a následně až vznik plicního edému jsou často diskutované komplikace veno-arteriální membránové oxygenace (VA ECMO) u pacientů se závažným srdečním selháním. Elektrická impedanční tomografie (EIT) je neinvazivní zobrazovací metoda využívaná pro monitoring distribuce ventilace. Při vhodné filtraci je však schopna odlišit také drobné změny související se zvýšením objemu tekutin v plicích. Cílem studie bylo na experimentálním modelu akutního srdečního selhání (HF) sledovat změny elektrické impedance související se změnami objemu tekutin v plicní tkáni při zvyšujícím se průtoku VA ECMO.

Metodika: Experimenty probíhaly na prasečích modelech v celkové anestezii ($n = 5$, 54 kg). Parametry umělé plicní ventilace a infuze tekutin byly v průběhu protokolu konstantní. Elektrická impedance byla měřena EIT pásem s 32 elektrodami a hodnocena v krocích po jednom litru VA

ECMO v rozsahu 1–4 l/min. Data byla zpětně analyzována fázovou a frekvenční filtrací v prostředí MATLAB tak, aby byl zahrnut pouze region plic. Protokol se zvyšujícím se průtokem ECMO byl aplikován nejprve na zdravou a po indukci srdečního selhání i na selhávající cirkulaci. Jako model srdečního selhání byl využit akutní ischemický model indukovaný okluzí koronární tepny (RIA).

Výsledky: S postupným zvyšováním průtoku VA ECMO od 1 do 4 l/min jsme u zdravé cirkulace nezaznamenali významnou změnu hrudní impedance ani středního arteriálního tlaku (MAP). Na druhou stranu u modelu srdečního selhání se MAP zvýšil o 40 % ($p < 0,01$) a elektrická impedance plic klesla o 3,1 % ($p < 0,01$).

Závěr: Snížení elektrické impedance plic při zvýšeném průtoku VA ECMO pouze u srdečního selhání může být vzhledem ke konstantním ventilačním parametrům interpretováno jako zvyšující se objem tekutin v plicích. EIT se zdá být vhodnou metodou pro monitoring a hodnocení objemu tekutin v plicích při terapii VA ECMO.

■ RUPTURA VOLNÉ STĚNY U PACIENTKY S TAKO-TSUBO SYNDROMEM

Seménka J, Groch L, Hlinomaz O, Rezek M, Sítar J, Žampachová V

Brno

Úvod: Tako-tsubo syndrom (TTKMP) je diagnostikován přibližně až u 2 % pacientů s podezřením na AKS. Přednostně postihuje postmenopauzální ženy a obecně je považován za onemocnění s velmi dobrou prognózou (95 % případů se upraví do osmi týdnů). Mortalita je udávána mezi 1–3,2 %. Etiologie je velmi heterogenní a patofyziologický mechanismus stále nejasný, spouštěcím momentem může být stres jakékoliv etiologie a charakteru (psychický, jiné závažné onemocnění apod.).

Kazuistika: 73letá pacientka byla přivezena k akutní koronarografii pro bolesti na hrudi a přítomné elevace úseku ST v apikální oblasti. Koronarografické vyšetření ukazuje difúzní aterosklerózu bez hemodynamicky významných stenóz, při ventrikulografii nalézáme rozsáhlou poruchu kinetiky distálně 2/3 LK. Krátce po přijetí na ICCU dochází k náhlé zástavě oběhu, zahájena ALS, na akutní echokardiografii tamponáda, přes urgentní perikardiocentézu a drenáž se nedaří obnovit oběh, trvá asystolie. Při sekci prokázána ruptura volné stěny v oblasti srdečního hrotu, kde i makroskopické známky akutního infarktu myokardu, které verifikovány i histologicky. Na histologických vzorcích z oblasti středních srdečních segmentů jsou známky kompatibilní s tako-tsubo kardiomyopatií (zvlněné kardiomyocyty, fokální neutrofilní celulizace).

Závěr: TTKMP je považována za onemocnění s velmi dobrou prognózou, nicméně u části pacientů může mít i fatální následky. Resuscitace v úvodu výrazně zhoršuje pacientovo přežití – iniciální významná deprese funkce LK s potřebou podávání vazopresorů a inotropik zhoršuje hemodynamický status pacienta, obzvláště v návaznosti na spouštěcí jak kardiální (zde drobný apikální infarkt), tak nekardiální onemocnění (iktus, nádorové onemocnění, rozsáhlé chirurgické zákroky, respirační selhání, seps apod.).



■ PLICNÍ EMBOLIE S TROMBY V PRAVÉ KOMOŘE A TROMBÓZOU VENA CAVA INFERIOR

Syrovátka P, Hozman M, Novotná M, Veinfurtová A, Schee A

Karlovy Vary

Prezentujeme kazuistiku 61letého hypertonika, diabetika 2. typu na PAD, dvakrát po plicní embolii v anamnéze, recentně po artroskopii pravého kolene (vysadil kumarin, bridge LMWH, ale neaplikoval po výkonu) přijat na interní oddělení pro bilaterální plicní embolii. Čtyřdenní anamnéza kašle a dušnosti, bolesti v levém hemithoraxu, již 3. recidiva TEN. Laboratorně CRP 300..180..75, NT-proBNP 79, D-dimery 13 313. Echokardiografie s nálezem dobré funkce PK, patrné rozsáhlé tromboemboly přes RVOT do plicnice a suspekce na trombózu i vena cava inferior. Doplněno CT břicha s nálezem rozsáhlé trombózy vena cava inferior, rozvíjejícího se plicního infarktu levého dolního laloku. Konzultace kardiologického pracoviště, neindikována chirurgická embolektomie, překlad na JIP, podána systémová trombolýza. Kontrolní echokardiografie již s vymizením trombů, bez poruchy funkce PK. Třetí den přeložen na interní oddělení, zahájena kumarinizace, analgetapie pleuritických bolestí, antibiotika nepodávána. Klinický průběh byl dále nekomplikovaný a pacient propuštěn s účinným INR do péče ambulantních specialistů s plánem dovyšetření trombofilie.

■ CO PREDIKUJE EFEKTIVITU ANESTETICKÉ BLOKÁDY GANGLION STELLATUM V LÉČBĚ MALIGNÍ BOUŘE?

Špaček R, Jiravský O, Hudec M, Fismol J, Škňouřil L

Třinec

Úvod: Maligní arytmiická bouře (MB) je akutním stavem, jenž zasluhuje sofistikovaný přístup. Masivní aktivace sympatiku, takřka vždy spojená s MB, zvyšuje riziko vzniku dalších arytmií. Anestetická blokáda ganglion stellatum (BGS) za účelem snížení sympatického tonu v oblasti myokardu začíná být standardem v léčbě MB v mnoha centrech.

Cíl: Identifikovat prediktory efektivity BGS u pacientů s MB.

Soubor: Analyzovali jsme náš soubor pacientů – BGS byla mezi březnem 2017 a prosincem 2018 na našem pracovišti provedena u 31 nemocných s MB.

Výsledky: Průměrná ejekční frakce levé komory byla 27 % ($\pm$ 9 %), 74 % pacientů trpělo ischemickou KMP. Nejčastějším typem arytmiie byla monomorfní KT, a to u 71 % pacientů, následovaná polymorfní KT u 13 % nemocných. Z celého souboru 19 pacientů nemělo po BGS jakoukoliv další arytmiu („respondéři“), zatímco zbylých 12 mělo alespoň jednu komorovou arytmiu během následujících sedmi dní („non-respondéři“) – u tří z těchto 12 navíc počet arytmií neklesl o více než 50 %. V multivariální analýze věk, pohlaví ani chronická terapie amiodaronem nepredikovaly efektivitu BGS. Jediným významným prediktorem efektivity BGS byla přítomnost Hornerovy triády po výko-

nu – viditelná byla u 52,6 % respondérů a 16,6 % non-respondérů ($p = 0,002$).

Závěr: Přítomnost Hornerovy triády po blokáde ganglion stellatum je nejsilnějším prediktorem respondérství na tuto terapii. Tento závěr je v rozporu s některými literárními daty, kde právě přítomnost Hornerovy triády je považována za periprocedurální komplikaci, a ne známku korektně provedené blokády. Na druhou stranu je možné, že ale ve skutečnosti ukazuje, že sympatická vlákna inervující myokard byla blokována. Protože stále neexistuje spolehlivá metoda, která by potvrdila, že sympatická vlákna inervující myokard byla při BGS ovlivněna, je možné, že procedura často selhává z důvodu instilace anestetika do nevhodného místa.

ÚSTNÍ SDĚLENÍ – SESTRY

■ RIZIKOVÁ PERKUTÁNNÍ KORONÁRNÍ INTERVENCE KMENE LEVÉ SRDEČNÍ TEPNY S MECHANICKOU PODPOROU OBĚHU IMPELLA CP Z POHLEDU SESTRY

Alzaydeh A, Mochová V, Myšková J, Ošťádal P

Praha

Úvod: Impella je skupina mechanických srdečních podpor od společnosti Abiomed. Řadí se do kategorie krátkodobých, nepulsatilních srdečních podpor. V našem sdělení se budeme zabývat zkušeností z našeho pracoviště s Impellou CP, která se kromě pacientů v kardiogenním šoku také využívá při rizikových koronárních intervencích.

Popis případu: Výkon byl proveden u pacienta se srdečním selháním s těžkou dysfunkcí LK, s indikací k perkutánní koronární intervenci (PCI) kmene levé srdeční tepny (ACS) a ramus interventricularis anterior (RIA), u kterého byl kontraindikován kardiologický výkon. U pacienta byla provedena příprava stejná jako ke katetrizačnímu výkonu, pacient byl při vědomí a plně spolupracující. Po kanylaci arteria radialis dx a arteria femoralis dx proběhla kontrola ACT pro požadované antikoagulační hodnoty. Dalším krokem byla konfigurace a nasazení monitorovací jednotky, poté následovalo vlastní zavedení katétru Impella CP do levé komory pod skiaskopickou kontrolou. Monitorovací jednotka navádí lékaře i asistující sestry přes jednotlivé kroky nutné k úspěšnému zahájení srdeční podpory. Po startu podpory lékaři přistupují k PCI a zavedení stentů. Během výkonu se pečlivě sledují hemodynamické parametry a podle potřeby upravuje průtok systémem Impella. Po ukončení intervence byl průtok systémem snížen na minimum, následovala kontrola ACT před explantací katétru Impella. Následně byl katétr odstraněn. Pacient výkon s podporou Impella CP dobře toleroval; po výkonu byl předán na KJ k následné péči – byl kontinuálně hemodynamicky monitorován, perfuze pravé dolní končetiny byla sledována pomocí tkáňové oxymetrie.

Závěr: Využití mechanické srdeční podpory (Impella CP) při PCI u rizikových pacientů zajišťuje jejich hemodynamickou stabilitu a představuje pro ně menší zátěž než

kardiochirurgický výkon. Překážkou pro častější použití tohoto systému je jeho vysoká cena.

■ BANDÁŽ AORTY METODOU EXOVASC®

Glücková M, Dokoupilová P, Karas J, Zezulková A

Olomouc

Úvod: Seznámení nelékařských pracovníků s metodou ExoVasc®, kdy chirurg pevně obalí kořen aorty a část vstupné aorty speciální polymerovou sítí, která brání dalšímu rozšiřování kořene aorty.

Metody se využívá především u pacientů se specifickou poruchou genetické informace, jejímž typickým příkladem je Marfanův syndrom. Během tohoto druhu postižení aorty dochází velmi často k dilataci jejího kořene. Z dlouholetých zkušeností je známo, že je u těchto pacientů zvýšené riziko disekce, které představuje kritický a život ohrožující stav.

Popis případu: Kazuistika popisuje případ mladého muže s laboratorně diagnostikovaným Marfanovým syndromem, který podstoupil výše zmíněný výkon jako prevenci sekundárních komplikací na naší klinice v loňském roce. Po několikahodinovém operačním výkonu jsme si převzali pacienta na kardiochirurgickou jednotku intenzivní péče. Zde v jednotlivých pooperačních dnech zachycujeme velmi rychlou rekonvalescenci z ošetrovatelského hlediska.

Závěr: Tato relativně nová metoda má mnoho výhod. Zvyšuje nejen kvalitu života, ale zároveň nebrání případnému kardiochirurgickému výkonu.

ExoVasc® prezentuje využití moderních materiálů v medicíně a zajišťuje ochranu i prevenci život ohrožujících stavů.

Literatura: Rubáčková Popelová J, et al., Vrozené srdeční vady v dospělosti. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2018, 584 s.

Internetové zdroje: <http://www.marfanek.cz/userfiles/files/3/1478605368.pdf> – staženo 21. 7. 2019

■ EXTERNÍ ELEKTRICKÁ KARDIOVERZE – JAK JI PROVÁDĚT NEJLÉPE?

Hetclová D, Hutýra M, Zezulková A

Olomouc

Externí elektrická kardioverze (EKV) patří v současné době mezi standardní výkony v léčbě fibrilace síní (FS). Její provedení je spojeno s důkladnou přípravou pacienta s ohledem na snížení možných rizik spojených s analgosedací či defibrilací. Na našem pracovišti provádíme okolo 200 EKV ročně. Cílem naší práce bylo stanovit nejvhodnější způsob vedení kardioverze, a tím maximalizovat bezpečnost a úspěšnost výkonu.

Metody: Šetření bylo prováděno na I. interní klinice kardiologické u 150 pacientů a bylo zaměřeno na pacienty se zjištěnou FS. Užívaná léčiva k provedení analgosedace byla podávána ve třech srovnatelných skupinách ve standardizované síle – etomidát, propofol, etomidát + alfentanil. Sledovali jsme délku trvání analgosedace dle užitých anestetik, a to i ve vztahu ke konzumaci alkoholu, dále vliv anestetik na krevní tlak, vnímání bolesti

a v neposlední řadě i jejich nežádoucí účinky jako nauzeu, myoklonické pohyby aj. Defibrilace se prováděla pomocí bifázického výboje s užitím pádel nebo pomocí multifunkčních nalepovacích elektrod. Velikost prvního výboje byla vždy 100 J, následně dle potřeby 200 J až 360 J.

Výsledky: Efektivita u ukončení perzistující FS byla dosažena u 86 % pacientů. Prokázali jsme, že propofol je spojen s kratší dobou sedace ($p = 0,039$) a užívání alkoholu nemá vliv na délku sedace. Potvrdil se fakt, že etomidát je nejvhodnější pro skupinu pacientů s kardiovaskulárním onemocněním z důvodu minimálního vlivu na hemodynamické parametry. U podání defibrilačního výboje byl zjištěn nižší výskyt popálenin v místě přiložení multifunkčních nalepovacích elektrod ($p = 0,0002$).

Závěr: EKV je bezpečná metoda, kterou lze uskutečnit ambulantně, bez nutnosti hospitalizace pacienta. Je ale nezbytné věnovat pozornost adekvátní analgosedaci tak, aby se potlačily nežádoucí účinky a zachoval se maximální komfort pro pacienta podstupujícího tento výkon.

■ BALONKOVÁ ANGIOPLASTIKA PLICNICE

Lexová Š, Jansa P, Heller S

Praha

Plicní hypertenze je hemodynamický stav definovaný zvýšením středního tlaku v plicnici na 25 mm Hg a více. Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) představuje chronickou komplikaci akutní plicní embolie, kdy perzistující organizované trombotické obstrukce plicních cév a současně periferní cévní remodelace při anomální angiogenezi, porušené fibrinolýze a endoteliální dysfunkci vedou k prekapilární plicní hypertenzi, tlakovému zatížení pravé komory srdeční a posléze k pravostrannému srdečnímu selhání a případnému úmrtí. Vyskytuje se u 2–4 % pacientů, kteří přežijí akutní plicní embolii.

Léčebnou metodou volby u CTEPH je chirurgická plicní endarterektomie (PEA). Předpokládá chirurgickou dostupnost organizovaných trombotických hmot. Balonková angioplastika plicnice (BPA) představuje terapeutickou alternativu v přísně selektovaných situacích u nemocných nevhodných k PEA pro příliš periferní postižení nebo pro neúnosné operační riziko, případně u pacientů s reziduální plicní hypertenzí po PEA.

Specializovaná péče o nemocné s CTEPH je v ČR soustředěna do Kardiocentra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Chirurgický program PEA je zde rozvíjen od roku 2004, dosud bylo operováno více než 340 pacientů. Program BPA byl zahájen v roce 2016, dosud bylo do konce roku 2018 provedeno 80 výkonů.

■ KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE PACIENTA S ICD – NA CO JE TŘEBA MYSLET?

Navrátilová M, Janota T, Šípková A, Horálková E, Radvanovská V

Praha

Implantovaný kardioverter-defibrilátor (ICD) efektivně brání náhlé zástavě oběhu na podkladě fibrilace komor



nebo komorové tachykardie. Standardně je v současnosti generátor impulsů sloužící i jako jedna elektroda implantován vlevo infraklavikulárně a minimálně jedna elektroda je zavedena transvenózně (T-ICD) nebo epikardiálně v průběhu operace srdce indikované z jiného důvodu k hrotu pravé komory. V poslední době jsou stále častěji indikovány tzv. subkutánní kardiovertery (S-ICD). Na rozdíl od T-ICD je pulsní generátor typicky implantován na levé straně hrudníku vedle hrudní klece a elektroda je implantována těsně pod kůží nad hrudní kost. Využívány jsou zejména tam, kde implantace standardního T-ICD není vhodná nebo možná z různých důvodů, jako je infekce, stenózy cévy při opakovaných implantacích a není potřeba funkce stimulátoru. Tento způsob implantace má však svoje specifika. Generované výboje jsou až pětikrát silnější než u T-ICD. V případě, že dojde k resuscitaci, mohou být masírující zachránci vystaveni velmi nepříjemným výbojům s napětím až 130 voltů.

Kardiopulmonální resuscitace by měla být prováděna zásadně z pravé strany postiženého, tedy z druhé strany než je implantovaný defibrilátor. Tato poloha snižuje velikost výboje, kterému může být vystaven zachránce, cca na polovinu oproti resuscitaci z levé strany. V případě potřeby může být k inhibici přístroje využit silný magnet. Izolaci zachránce zlepšuje několik vrstev rukavic nebo silnější gumové rukavice. „Bzučák“ ICD vestavěný za účelem varování uživatele před docházející baterií, může také varovat masírujícího zachránce před případným výbojem.

Sdělení poukazuje na specifika S-ICD v případě KPR. Diskutována je i problematika deaktivace ICD u pacienta v terminálním stadiu onemocnění.

■ SDÍLENÍ PŘEDSTAV A ÚVAH O LÉČBĚ SE SESTROU ZLEPŠUJE PÉČI

Navrátilová M, Janota T

Praha

Charakter komunikace uvnitř pracovních týmů představuje sociálně-psychologický faktor, který může významně ovlivňovat úspěšnost léčby, spokojenost nemocného, sestry i lékařů. Spolupráce lékařů a sester v péči o nemocné se zdá být samozřejmostí. Úroveň této spolupráce však může být velice rozdílná. Často jsou odlišné představy sestry a lékaře o prioritách péče, o přáních nemocného, o jeho psychickém rozpoložení. Důležité je proto sdílet nejen vyšetřovací a léčebný plán, ale i představy o tom, proč neresuscitovat, neintubovat, dělat nebo nedělat nějaké náročnější vyšetření, indikovat či neindikovat u nemocného operaci atd. Sestra tráví s nemocným podstatně více času. Získává s nemocným jiný kontakt než lékař a někdy i jiné informace. Nemocný se často zdráhá polemizovat s lékařem o navržených postupech, ale rád je diskutuje se sestrou. Sestra může nemocného motivovat ke spolupráci, která vázne, přinášet lékaři informaci o psychosomatické kondici z hlediska sestry atd. Otázkou je, jak nastavit organizaci práce a komunikace, aby vše fungovalo k maximálnímu prospěchu nemocného, ale i ke spokojenosti sestry, která tak může vnímat význam své práce.

■ PREVALENCE CTO U PACIENTŮ S REFRAKTERNÍ MIMONEMOCNICNÍ SRDEČNÍ ZÁSTAVOU

Soukupová B

Praha

Refrakterní srdeční zástava je stav, kdy u nemocných se srdeční zástavou nedochází k obnově spontánní cirkulace – ROSC (return of spontaneous circulation) Příčina zástavy oběhu je z 80 % kardiální. Po úspěšné resuscitaci u pacientů s mimonemocnicní zástavou oběhu (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) je doporučována časná selektivní koronarografie (SKG). Nejčastějším nálezem je onemocnění tří tepen.

Chronický uzávěr věnčité tepny (chronic total occlusion, CTO) je definován jako kompletní uzávěr koronární tepny bez antegrádního průtoku prokázaného nebo předpokládaného trvání déle než tři měsíce. CTO je dokumentováno u přibližně 20 % nemocných s indikací ke koronarografii pro suspektní ischemickou chorobu srdeční (ICHS). Perkutánní koronární intervence (PCI) chronických uzávěrů věnčité tepny vede ke zlepšení symptomů a kvality života, zlepšení funkce levé komory, je alternativou chirurgické revaskularizace a pravděpodobně zlepšuje prognózu pacientů.

V našem centru od roku 2012 do roku 2018 byla provedena emergentní SKG po srdeční zástavě u 502 pacientů, z toho 136 (35 %) pacientů mělo chronický kolateralizovaný uzávěr jedné nebo více věnčitých cév nejčastěji v povodí pravé věnčité tepny.

Závěr: CTO je u pacientů se srdeční zástavou velmi častý a je častější u pacientů s dlouhou srdeční zástavou. Léčba lézí CTO tak potenciálně může snižovat riziko srdeční zástavy.

■ PROBLEMATIKA KOMUNIKACE U PACIENTŮ V ANALGOSEDACI

Šloufová D, Lazebníková H, Stočesová J, Hromádka M, Rokyta R

Plzeň

Komunikace slouží jako prostředek k navázání kontaktu a propojení s okolním světem. Náš výzkum se zaměřil na problematiku komunikace s rodinou u nemocných v analgoosedaci hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče. Cílem naší práce byla snaha o nalezení oblasti, ze které mají rodinní příslušníci pacientů největší strach a obavy.

Sběr dat byl proveden prostřednictvím strukturovaného rozhovoru, který obsahoval 20 otevřených otázek. Bylo osloveno celkem osm respondentů, z toho dva odmítli a dva vážně onemocněli. Rozhovory probíhaly v období od listopadu 2018 do února 2019 v domácím prostředí respondentů.

Analýzovali jsme rozhovory s rodinnými příslušníky zaměřené na identifikaci obav, které vnímali při verbální a neverbální komunikaci s nemocnými po zástavě oběhu na umělé plicní ventilaci během hospitalizace na kardiologické jednotce intenzivní péče. Největší obavy

vycházely z neznalosti neverbální komunikace a úzkosti z přístrojů, které pacienta obklopovaly.

■ UZÁVĚR OUŠKA LEVÉ SÍNĚ JAKO ŘEŠENÍ KRVÁCENÍ PŘI NUTNÉ ANTIKOAGULAČNÍ TERAPII

Weberová Z, Kala P, Poloczek M, Vičíková I

Brno

Kazuistika: Řešení komplikace u pacienta s perzistentní fibrilací síní na trvalé antikoagulační terapii novými antikoagulanty se silným, nárazovým krvácením z hemoroidů a výrazným poklesem hemoglobinu. Při hospitalizaci pro postrátovou anémii byl indikován katetrizační uzávěr ouška levé srdeční síně.

Podpořeno z grantu AZV 15-29565A.

POSTERY – SESTRY

■ CO JÁ PRO TEBE? CO TY PRO (MĚ) SEBE?

Březinová L, Dvořáková Š

Olomouc

Úvod: V tomto šetření jsme se zaměřili na odpovědnost pacientů s AIM ke svému zdraví po ukončení hospitalizace.

Cíl: Zjistit, do jaké míry jsou pacienti schopni změnit své zlozvyky po jednom roce od akutního infarktu myokardu. Sledovanou oblastí bylo kouření a snížení tělesné hmotnosti.

Výsledek: Do našeho šetření bylo zahrnuto 110 pacientů hospitalizovaných v průběhu roku 2018 ve FN Olomouc, na I. interní klinice – oddělení akutní kardiologie s diagnózou AIM. Z šetření vyplynulo, že před AIM nekouřilo 58 pacientů (52,7 %) ze 110, 52 pacientů (47,3 %) před AIM denně kouřilo. Šetřením bylo dále zjištěno, že po AIM začalo znovu kouřit osm pacientů (15,4 %) z 52 do jednoho měsíce, devět pacientů (17,3 %) do půl roku, jeden pacient (1,9 %) do roka, a 33 pacientů (63,5 %) po prodělaném infarktu myokardu NEKOUŘÍ DOSUD.

Z 52 pacientů, kteří před AIM kouřili, snížilo svoji tělesnou hmotnost 13 pacientů (25 %), ideální hmotnost mělo 19 pacientů (36,5 %) a 20 pacientům (38,5 %) se nepodařilo svou tělesnou hmotnost snížit.

Snížit původní tělesnou hmotnost se podařilo 21 pacientům (36,2 %) z těch, kteří před AIM nekouřili, 22 pacientů (37,9 %) mělo ideální hmotnost a 14 pacientům (24,1 %) se nepodařilo zhubnout.

Závěr: Dle statistiky každoročně přibližně 400 000 lidí v ČR přestane kouřit. Mnozí díky všudypřítomné protikuřácké kampani, mnozí bohužel až na podkladě vlastní zkušenosti v podobě ohrožení svého zdraví AIM.

Problematika nadváhy, ev. obezity je téma skloňované ve všech pádech nejen v ČR, ale prakticky ve všech vyspělých zemích. Jedná se o nelehký boj každého jednotlivce.

Toto téma se o to více týká i pacientů po AIM, jejichž situace je tím obtížnější, že po odložení poslední cigarety se ručička váhy téměř vždy přirozeně posune směrem nahoru.

Edukace v oblasti prevence vzniku AIM nadále zůstává tím nejobtížnějším úkolem zdravotnického personálu.

■ LOKÁLNÍ TROMBOLÝZA Z POHLEDU SESTRY

Juračková B, Novotná Š

Brno

Hluboká žilní trombóza je onemocnění postihující obě pohlaví napříč celým věkovým spektrem s četností cca 160/100 000 obyvatel. V terapii zpravidla vystačíme s podáním antitrombotických léků v injekční či perorální formě. Komplikované formy postihující proximální řečiště končetin (například v případě dolních končetin nad tříselný vaz) nebo případy rezistentní ke konvenční terapii vyžadují invazivnější přístup, lokální trombolýzu. Popisujeme princip metody a v kazuistice se věnujeme pacientce s proximální hlubokou žilní trombózou s projevy flegmázie, kdy úvodními symptomy byly bolesti zad. Shrnujeme možné komplikace, kontraindikace a výhody využití kavalního filtru. Práce nás provází několikadenní hospitalizací pacientky na kardiologické JIP, kdy přes komplikovaný průběh bylo dosaženo optimálního výsledku.

■ SPÁNKOVÁ APNOE V KARDIOLOGII

Rabelová K, Dvořáková Š, Hetcllová D, Kubová K, Hutýra M, Přechek J

Olomouc

Úvod: Spánková apnoe je definována jako výskyt apnoických nebo hypopnoických zástav dechu ve spánku, které trvají deset a více sekund a opakují se více než pětkrát za hodinu. Nejčastější poruchou dýchání ve spánku je obstrukční spánková apnoe (OSA). Prevalence spánkové apnoe v populaci je udávána 5–8 %. V případě rezistentní arteriální hypertenze je OSA přítomna až u 50 % pacientů.

Cíle: Naše šetření probíhalo ve dvou obdobích, 1/2017–12/2017 a 1/2018–12/2018. Zaměřili jsme se na pacienty s arteriální hypertenzí a naším cílem bylo odhalit nebo vyloučit syndrom spánkové apnoe.

Výsledky: Celkem bylo polygrafickým přístrojem NOXT 3 vyšetřeno v obou letech 100 pacientů. V roce 2017 bylo z celkového počtu vyšetřovaných pacientů diagnostikováno 26 % pacientů trpících OSA, v roce 2018 pak došlo k nárůstu diagnostikovaných pacientů na 59 %. V současné době je ze sledovaného vzorku léčeno domácím přístrojem CPAP 41 pacientů.

Závěr: Vyšetření spánkové apnoe patří na naší klinice mezi základní vyšetřovací metody a je nedílnou součástí péče o pacienty s kardiovaskulárním onemocněním.



■ SYSTÉMOVÁ TROMBOLÝZA Z POHLEDU SESTRY

Staňková P, Kolísková K

Brno

Plicní embolie je stav, kdy dochází k uvolnění sraženiny z žilního řečiště (dolních končetin či malé pánve) a jejich vmetení do a. pulmonalis a jejích větví. V nejzávažnějších stavech se přistupuje k podání systémové trombolýzy. Účinnou látkou je altepláza. Kontraindikace

podání jsou například nedávné chirurgické výkony, kraniotrauma či krvácivé stavy. Po podání trombolýzy se v léčbě zpravidla pokračuje heparinem či nízkomolekulárním heparinem, následně perorálními antikoagulancii. Popisujeme případ kardiogenního šoku na podkladě masivní plicní embolie se synkopou provázenou úrazem hlavy, kdy podání systémové trombolýzy z vitální indikace vedlo k oběhové stabilizaci pacienta. Krvácivé komplikace byly naštěstí málo závažné a byly zvládnuty konzervativně. Práce je bohatě dokumentována včetně alternativ terapie.

SEZNAM INZERENTŮ



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



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



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

Veletrhy Brno — 17.–20. května

20
20

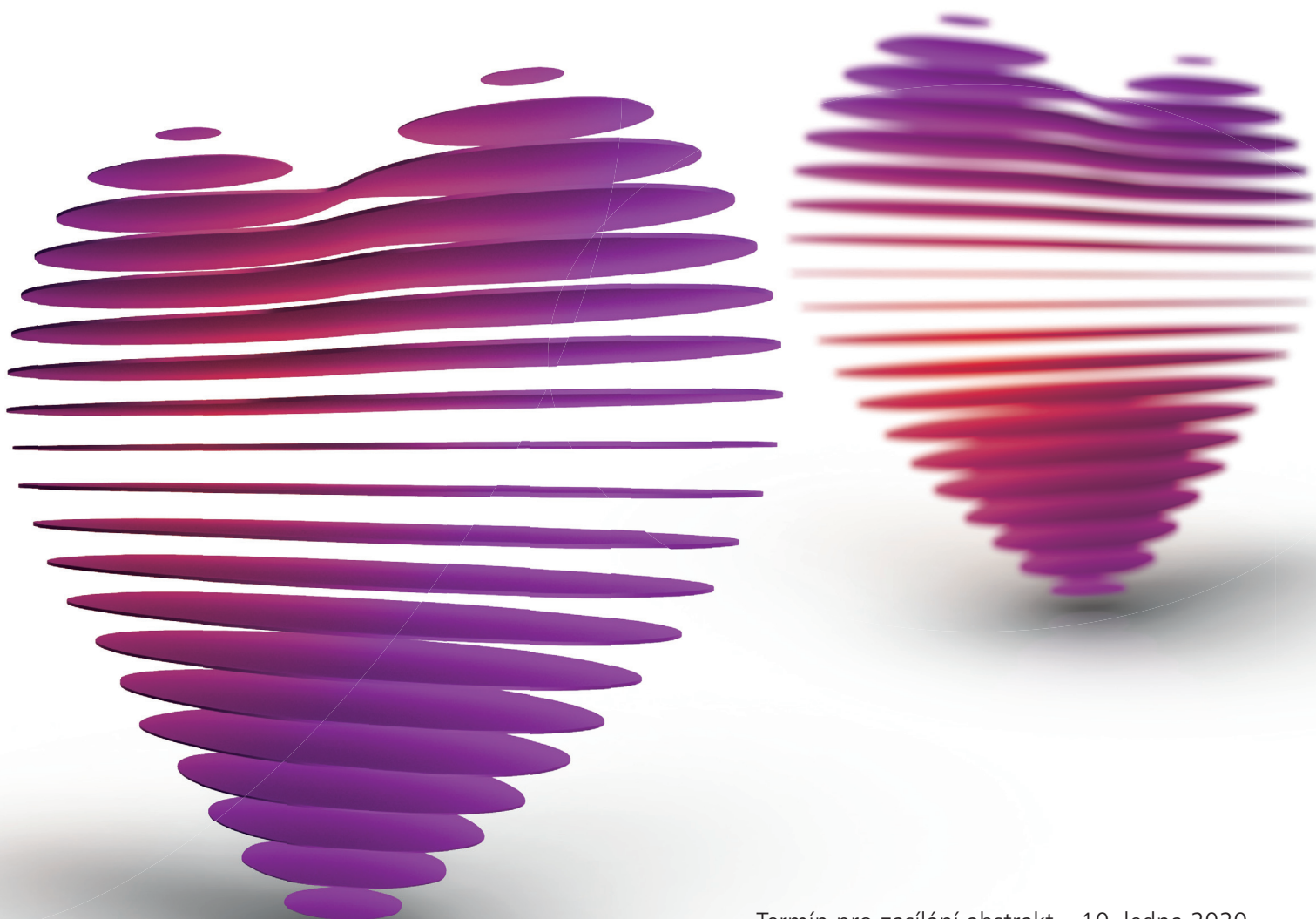
B | R | N | O |



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

XXVIII.

VÝROČNÍ SJEZD ČESKÉ
KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI



Termín pro zasílání abstrakt – 10. ledna 2020
Termín pro registraci předem – 25. dubna 2020

Více informací na www.cksonline.cz