



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 62 • Číslo | Number 3 • Červenec/Srpen | July/August 2020

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

Cor et Vasa

**Role of transthoracic echocardiography
in the detection of atrial septal aneurysm**

**Serum chemerin correlated to the SYNTAX
score in obese Egyptian patients with CAD**

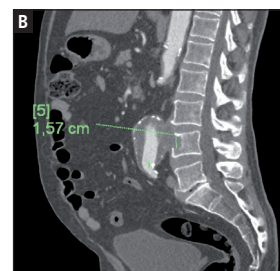
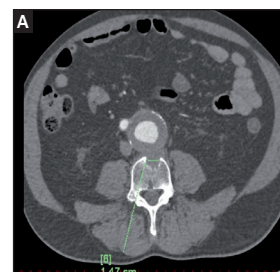
Srdeční transthyretinová amyloidóza

**Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou
kardiomyopatií a indikace ke genetickému vyšetření**

**Příspěvek klinického mikrobiologa
k mezinárodnímu konsenzu EHRA**

**Mezinárodní konsenzus EHRA o tom, jak
předcházet infekcím implantabilních elektronických
srdečních zařízení, diagnostikovat a léčit je**

**Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání
ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání**



CTA of the contained rupture of AAA protruding into the L4 vertebra. (A) Cross-section and (B) transverse-section.

(Novotný R, Janoušek L, Chlupáč J, Sutoris K, Kudla M, Froněk J. Contained rupture of an infected abdominal aneurysm eroding into the L4 vertebra in a patient after aorto-femoral reconstruction. Kazuistika, str. 315–318)

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, pediatrické kardiologie, hypertenze, kardiovaskulární prevence a některé z aspektů intervenční radiologie.

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

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

Príspevky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

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

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

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

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

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

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

Vydavatel

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

Předseda

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Odpovědná redaktorka

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

Inzerce

Bc. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@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, v případě zájmu kontaktujte prosím paní Bc. Denisu Ebelovou: ebelova@kardio-cz.cz

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

Pre-press

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

Tisk

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

Cor et Vasa

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

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

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

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

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

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

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

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

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

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

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

Published 6 times a year (+ supplement)

Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

© 2020, ČKS.

WITH SUPPLEMENT

Kardio

Publisher

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

President

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Managing Editor

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

Advertising information

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

The Publisher does not assume responsibility for the quality and efficacy of any product or service offered in advertisements or any other material of commercial nature.

Pre-press

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

Print

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

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

Michael Aschermann, 2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology, School of Medicine I, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic, e-mail: mascher@vfn.cz

DEPUTY EDITORS

Petr Widimský, Cardiocenter, Charles University Hospital “Royal Vineyards”, Prague, Czech Republic, e-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

Jiří Vítovec, 1st Department of Internal Medicine – 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 Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Třinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Močková , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Třinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Gonçalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
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

ZVÝŠENÝ LDL-C JE JIŽ MINULOSTÍ

PŘIDÁNÍM PŘÍPRAVKU
REPATHA® MAXIMALIZUJTE
ÚČINNOST OD ZAČÁTKU¹



1. SPC Repatha, 14. dubna 2020.

AMGEN
Cardiovascular

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

Repatha
(evolokumab)

Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

Název léčivého přípravku: Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedno předplněné pero obsahuje evolokumabum 140 mg v 1 ml roztoku. **Léková forma:** Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick). **Terapeutické indikace:** Léčba primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšené dyslipidemie u dospělých jako přídavek k dietě, a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu, nebo 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších. Léčba prokázaného aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění u dospělých ke snížení kardiovaskulárního rizika, a to 1. v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich, nebo 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. **Dávkování a způsob podání:** Podává se subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. **Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých:** Doporučená dávka je 420 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 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:** * Sledovatelnost: Má se přehledně zaznamenat název podaného léčivého přípravku a číslo šarže. Porucha funkce jater: Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a evolokumab se má používat s opatrností. Suchý přírodní kaučuk: Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat závažné alergické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V klinických studiích byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem. Při použití kombinace statinu a evolokumabu není nutná úprava dávky statinu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. V těhotenství lze 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 při podávání doporučených dávek jsou 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. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo EU/1/15/1016/003 Datum revize textu:** 14. dubna 2020.

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

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

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

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

SC-CZ-AMG145-00035

Date of preparation: April 2020 – CZ-P-145-1116-040642(8)(a1)

Obsah | Contents

Svazek | Volume 62

Číslo | Number 3

Původní sdělení | Original research articles

- Role of transthoracic echocardiography in the detection of atrial septal aneurysm and intracardial shunts of PFO type in ambulatory practice**
J. Pavlovič, J. Rubáčková Popelová, M. Mates 251
- Serum chemerin correlated to the SYNTAX score in obese Egyptian patients with coronary artery disease**
N. Hassanin, Y. Sharaf, M. Al-Anany, E. Faisal 257

Přehledové články | Review articles

- Srdeční transthyretinová amyloidóza**
R. Aiglová, M. Táborský, P. Flodrová, A. Schee 267
- Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou kardiomyopatií a indikace ke genetickému vyšetření**
J. Bonaventura, A. Krebsová, V. Zoubková, P. Votýpka, P. Peldová, J. Petřková, J. Kautzner, M. Macek Jr., J. Veselka 272

Úvodník | Editorial

- Příspěvek klinického mikrobiologa k mezinárodnímu konsenzu EHRA**
M. Kolář 279

Odborná stanoviska | Expert consensus statements

- Mezinárodní konsenzus European Heart Rhythm Association (EHRA) o tom, jak předcházet infekcím implantabilních elektronických srdečních zařízení, diagnostikovat a léčit je. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností**
M. Táborský, J. Kautzner, P. Neužil, M. Fedorco, H. Wünschová L. Šedivá, J. Pyszek, T. Skála, J. Láta, M. Novák, M. Kozák, L. Křivan, V. Gloger, D. Břečka, M. Kolář 281
- Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání**
F. Málek, V. Melenovský, J. Krejčí, A. Linhart, M. Táborský, L. Špinarová, J. Vítovec, J. Špinar, R. Pudil, P. Ošťádal, I. Málek, T. Paleček, J. Veselý 309

Kazuistiky | Case reports

- Contained rupture of an infected abdominal aneurysm eroding into the L4 vertebra in a patient after aorto-femoral reconstruction**
R. Novotný, L. Janoušek, J. Chlupáč, K. Sutoris, M. Kudla, J. Froněk 315
- Aortoezofageální píštěl jako fatální komplikace dilatované descendentní aorty v terénu chronické aortální disekce**
K. Blechová, J. Knot, A. Szabó 319

Acute lower limb ischemia secondary to diffuse peritonitis P. Berek, I. Kopolovets, V. Sihotsky	325
Acute ECG ST-segment elevation as infero-lateral myocardial infarction in a patient with pulmonary embolism P. Dogan, M. Gul, S. Inci	329
Patent foramen ovale and paradoxical coronary artery embolism: rare event with great clinical relevance C. Morabito, M. Scarano, E. Genovesi, V. Vaccaro, G. Lateral, P. Crea, G. Dattilo, M. Casale	332
Usefulness of Sacubitril/Valsartan in reduction of atrial fibrillation burden in a patient with ICD delivering inappropriate therapies. A new possibility? M. Casale, M. Mezzetti, M. Gigliotti De Fazio, M. Morelli, L. Caccamo, P. Busacca, G. Dattilo	336

Kardio Příloha I Supplement

Osobnosti

Eulogy: Professor Milan Šamánek, DrSc, FESC (*09.05.1931 †29.04.2020) – legend from the East J. Marek, J. Janoušek, S. Tůma	341
---	-----

Ze života společnosti

K životnímu jubileu prof. MUDr. Jindřicha Špinara, CSc., FESC J. Vítovec	343
--	-----

Zpráva o knize

Richard Češka a kolektiv: Interna J. Petrášek	344
---	-----

Na obálce tohoto čísla:

CTA of the contained rupture of AAA protruding into the L4 vertebra. (A) Cross-section and (B) transverse-section.
(Novotný R, Janoušek L, Chlupáč J, Sutoris K, Kudla M, Froněk J. Contained rupture of an infected abdominal aneurysm eroding into the L4 vertebra in a patient after aorto-femoral reconstruction. *Kazuistika, str. 315–318*)

SEZNAM INZERENTŮ



Amgen s.r.o.,
Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1
www.amgen-edukace.cz



Herbacos Recordati s.r.o.
Štrossova 239, 530 03 Pardubice
<https://www.recordati.cz/>



Medtronic Czechia s.r.o.
Prosek Point, Budova B, Prosecká 852/66, 190 00 Praha 9
www.medtronic.com
www.medtronic.com/1MillionRevealPatients
www.TYRX.com



Pfizer, spol. s r.o.,
Stroupežnického 3191/17, 150 00 Praha 5
www.pfizerpro.cz/eliquis

Role of transthoracic echocardiography in the detection of atrial septal aneurysm and intracardial shunts of PFO type in ambulatory practice

Jan Pavlovič^{a,b,c}, Jana Rubáčková Popelová^b, Martin Mates^d

^a Outpatient Clinic IP Pavlova, Prague

^b Department of Heart Surgery, Complex Heart Center, Na Homolce Hospital, Prague

^c Hořovice Hospital, Hořovice

^d Department of Cardiology, Complex Heart Center, Na Homolce Hospital, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 10. 9. 2019

Revised: 11. 2. 2020

Accepted: 12. 2. 2020

Available online: 3. 7. 2020

Klíčová slova:

Aneurysma septa síní

Kontrastní echokardiografie

Okludér

PFO

SOUHRN

Cíl: Tato studie hodnotí použitelnost transtorakální echokardiografie (TTE) jako screeningové metody k detekci aneurysmatu septa síní na souboru pacientů vyšetřených v období jednoho roku.

Metodika: V období od ledna 2019 do ledna 2020 bylo ambulantně echokardiograficky vyšetřeno 769 pacientů. U 87 % z těchto pacientů s dobrou nebo velmi dobrou vyšetřitelností byla posouzena přítomnost aneurysmatu septa síní (ASA). Pokud bylo nalezeno ASA a pacient projevil zájem, byla provedena kontrastní transtorakální echokardiografie (CTTE).

Výsledky: Nalezli jsme 80 pacientů s ASA, z nichž 37 podstoupilo kontrastní vyšetření. 34 z nich bylo pozitivních na přítomnost pravolevého zkratu. Kolem 18 % pacientů s ASA mělo symptomy z možné nebo pravděpodobné kardioembolizace. Ti, jejichž symptomy byly suspektní z kardioembolizace, byli léčeni protidestičkovými léky (n = 6) nebo implantací okludéru a protidestičkovou léčbou (n = 2).

Závěry: Dle této studie je prevalence ASA kolem 10 % v běžné kardiologické populaci. Podíl intrakardiálních zkratů na úrovni septa síní ve skupině pacientů s ASA byl téměř 90 %. V našem vzorku pacientů s ASA bylo kolem 18 % pacientů se symptomy z možné nebo pravděpodobné paradoxní embolizace. Na základě těchto výsledků doporučujeme zhodnotit přítomnost ASA během každého echokardiografického vyšetření a u každého pacienta s ASA provést nějakou formu kontrastního vyšetření. Všichni symptomatictí pacienti by měli podstoupit transezofageální echokardiografii (TEE) a kontrastní transezofageální echokardiografii (CTEE).

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Aims: This study evaluates the usage of TTE as a screening method to detect ASA as is demonstrated on the population of patients examined within the period of one year.

Methods: From January 2019 to January 2020, 769 patients underwent TTE on outpatient basis. 87% of these with either good or very good image quality were analyzed for the presence of ASA. In the presence of ASA, and in the case of patient's interest, CTTE was performed.

Results: We have identified 80 patients with ASA out of which 37 underwent contrast examination. 34 of these were positive for the presence of R-L shunt. Around 18% of patients with ASA exhibited symptoms, which were likely or possibly of embolic origin. Those, whose symptoms were suspicious of cardioembolism were treated with antiplatelet medication (n = 6) or PFO occluder together with antiplatelet medication (n = 2).

Conclusion: According to this study the prevalence of ASA is around 10% in the general cardiologist's population. The proportion of interatrial shunting, detected by CTTE, in the group of patients with ASA was nearly 90%, which is significantly higher than in most of the works published to date. The percentage of patients with possible or probable cardioembolic symptoms was around 18%.

On the basis of these results we suggest to assess the presence of ASA during every echocardiographic examination and to perform some form of contrast examination in all patients with ASA. All symptomatic patients should undergo TEE-CTEE.

Keywords:

Atrial septal aneurysm

Contrast echocardiography

Occluder

PFO

Address: MUDr. Jan Pavlovič, Outpatient Clinic IP Pavlova, Legerova 56, 120 00 Prague 2, e-mail: janpavlovic@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.013

Introduction

Patent foramen ovale (PFO) is, with the prevalence of approximately 25%,¹ a common abnormality of the heart and it is often found together with atrial septal aneurysm (ASA). However, the data about prevalence of ASA vary quite a lot in different publications (its range is between 1,9 and 10%)²⁻⁵ and so do the data on prevalence of interatrial shunting in the presence of ASA (see Discussion). There is also no unity in the definition of ASA, and the criteria used in the literature are arbitrary. In our area, the most often used definition is that of Hanley et al. from the year 1985 – i.e. excursions of atrial septum of at least 15 mm (Fig. 1).⁶ Other authors use the definition of 10 mm excursions or more.⁷ Mügge et al.⁴ used cut-off criteria similar to those reported in an autopsy study by Silver and Dorsey,⁷ i.e. a protrusion of the aneurysm >10 mm beyond the plane of the atrial septum into either the right or left atrium, in the series of cases of ASA diagnosed by transesophageal echocardiography (TEE).

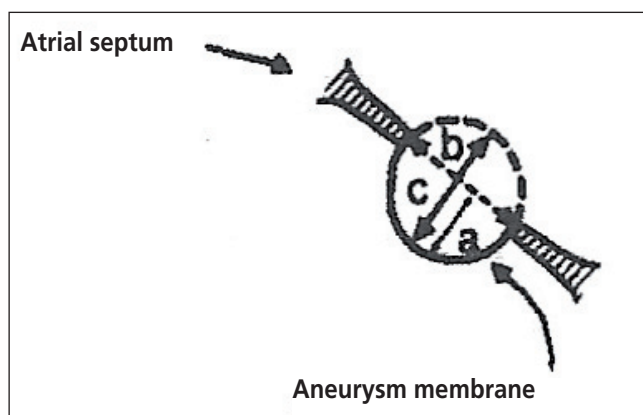


Fig. 1 – Diagnosis of atrial septal aneurysm. ASA was considered to be present when: 1. Atrial septum or part of it exhibited excursions at least 1.5 cm beyond the plane of the atrial septum ($a \geq 1.5$ cm) or exhibited phasic excursions exceeding 1.5 cm ($c \geq 1.5$ cm), and 2. the base of the aneurysmal protrusion was at least 1.5 cm in diameter ($b \geq 1.5$ cm). Adjusted according to Hanley et al.⁶

There is well known association between PFO and paradoxical thromboembolism,⁸⁻¹² between PFO, ASA and higher risk of cryptogenic stroke or transitory ischemic attack (TIA)^{13,14} and between PFO and migrainous cephalaea as well.¹⁵⁻¹⁷ But the results of the PREMIUM study, concerning the possibility of treatment of migraine with PFO occluder were inconclusive.¹⁸ Finally, there is also a known relation between PFO and decompression illness.¹⁹⁻²³

The results of extensive study published in New England Journal of Medicine in 2017^{24,25} suggest, that patients with PFO and concomitant cryptogenic stroke or TIA benefit from antithrombotic treatment combined with PFO occlusion. Having written that PFO frequently coexists with ASA, it is obvious, that ASA is not clinically unimportant.

In this study we have analyzed a group of patients, partly comprising of asymptomatic individuals, without another cardiologist's diagnosis, coming for a preventive consultation and the remainder consisting of people with all kinds of heart diseases or any risk for heart disease.

The aim of this work was to investigate:

1. What is the percentage of patients with ASA.
2. In how many patients with ASA a right to left (R-L) shunt would be detected with the use of contrast transthoracic echocardiography (CTTE).
3. How many patients with ASA and intraatrial shunt had symptoms suspicious of cardioembolism or possible cardioembolism.
4. What proportion of these patients would be, on the basis of transthoracic echocardiography (TTE) and CTTE, indicated for pharmacological prevention of cardioembolism – paradoxical embolisation and how many of them would be referred for TEE and subsequently for occluder implantation.

Ultimately, we wanted to assess the significance of TTE and CTTE in the detection of ASA and PFO.

Methods

In the period from January 2019 to January 2020, 769 patients were examined. Some of them were healthy asymptomatic individuals, coming to the outpatient department of cardiology for preventive consultation whilst others had specific complaints or illness related to cardiology. All examinations were divided, according to image quality, into four groups. A scale of four degrees was used for this purpose: 1° – excellent, 2° – good, 3° – limited and 4° – poor image quality. In 100 examinations (13%) the image quality was rated as limited or poor and these were not included into the study. The rest of the examinations (669) were rated as good (361 patients – 47%) and excellent (308 patients – 40%) image quality. In this population of patients, with good or excellent image quality, we have prospectively searched for ASA presence and this way a sample of 80 patients was collected. Of this group a subgroup A of 47 patients fulfilled the stricter Hanley criteria of ASA⁶ and subgroup B of 33 patients, met the milder criteria of other authors.^{13,14,26} All 80 patients signed their informed consent for inclusion in the study. A simple analysis was made separately for both subgroups and for the whole group. An example of ASA displayed by TTE is shown in Figure 2. Exclusion criteria were: patient's disagreement, heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 45%, de-

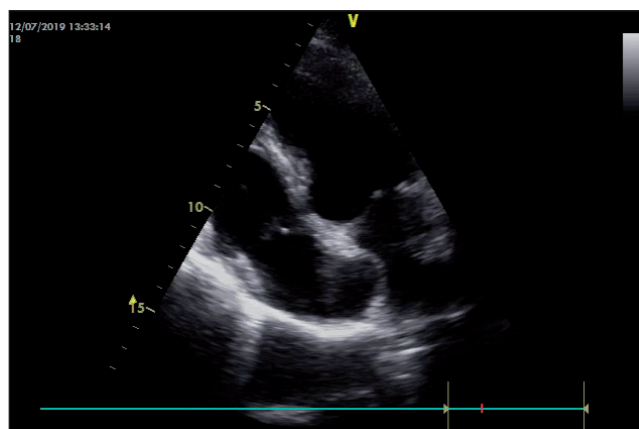


Fig. 2 – ASA in the 2D transthoracic imaging – apical four chamber view (A4C).

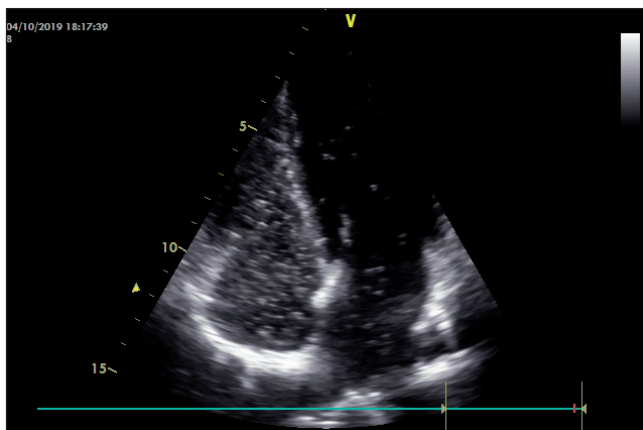


Fig. 3 – Positive bubble test for the presence of shunt in the level of atrial septum. From this picture it is not clear, that ASA is present. TTE A4C view.

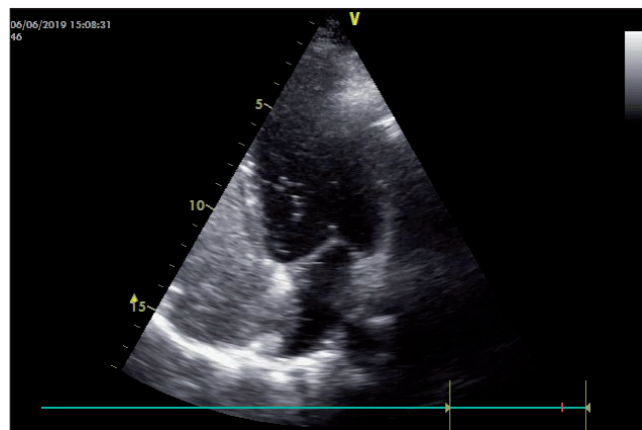


Fig. 4 – Atrial septum aneurysm with positive bubble test. TTE A4C view.

compensated arterial hypertension (arterial blood pressure of $>160/90$ mm Hg), elevated left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) (according to E/E' ratio) and significant pulmonary hypertension with pulmonary artery systolic pressure (PASP) of more than 45 mm Hg. Nonetheless none of the patients with ASA met any of the mentioned exclusion criteria.

All patients were examined transthoracically with the GE Vivid S6 machine and in the case of good or excellent image quality, the presence of ASA was assessed. All the transthoracic examinations were done by a single physician. In all patients all standard views were performed (parasternal long and short axis, apical four and two chamber, and subcostal views) and the presence of ASA was explored from parasternal short axis (PSAX), apical four chamber (A4C) and subcostal views. The excursions of the septum were measured from the longitudinal axis of interatrial septum. In the presence of ASA, the 37 patients who expressed interest underwent CTTE – so called bubble test – with the use of agitated saline containing microbubbles administered into the peripheral vein while the patient was examined transthoracically and the Valsalva manoeuvre was performed. The test was considered positive when at least three microbubbles appeared in the left atrium and ventricle (Figs 3 and 4). Some patients underwent TEE – contrast transesophageal echocardiography (CTEE) examinations, which was made on Vivid E9 and Philips Epic 7C machines.

We have used the same criteria of positivity as the authors of the French PFO-ASA study²⁷ having known that others²⁸ had used the presence of at least two bubbles as a criterion. Microbubbles were defined as echocontrast points in the heart chambers exhibiting movement. Patients with a positive test and symptoms of suspected or possible embolisation, or with findings of lesions compatible with embolisation on computed tomography (CT) / magnetic resonance imaging (MRI) of the brain underwent TEE and then were referred for occluder implantation.

Results

The results are summarized in Tables 1–3. In the population of 669 patients we have found 47 (7%) patients,

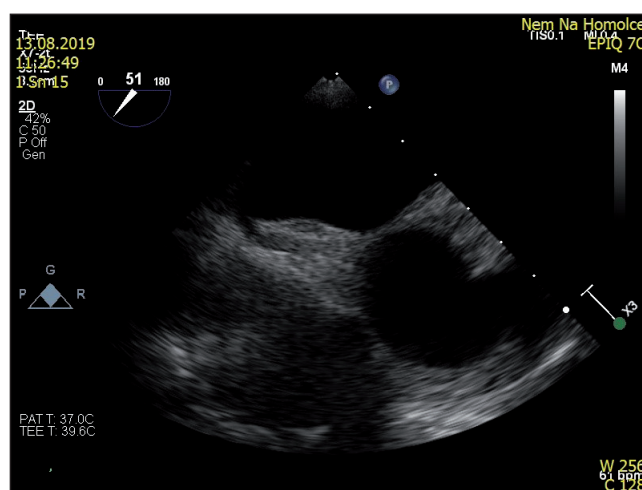


Fig. 5 – TEE during the implantation of Figulla Flex II occluder, displays its proper position immediately after implantation.

who met the stricter Hanley's criteria for ASA – group A. Ten (21%) of these patients had symptoms of probable or possible embolic etiology.

Another 33 (4.9%) pts. fulfilled the milder criteria (group B), out of which 6 patients (18.1%) had symptoms presumably or possibly of embolic origin.

Altogether there were 80 patients in both groups – 27 men and 53 women. Out of these, 8 patients (10%) had symptoms of probable and 7 pts. (8.75%) of possible embolic events. In 2 of these 8 symptomatic patients, occluder implantation was indicated and performed (occluder Figulla Flex II – Fig. 5). These were cases of two women, one from subgroup A and one from subgroup B. The other six symptomatic patients received antiplatelet therapy although occluder implantation was considered as well. Five of them either refused or hesitated to agree with the intervention and in one of these patients occluder implantation was declined by the interventional cardiologist due to unsuitable anatomy.

In the group of patients with symptoms, likely caused by embolizations, there were 7 women and one man. Altogether in the both groups of symptomatic and possibly

Table 1 – Subgroup A (one female patient, who is not accounted into the table had positive CTEE for PFO in the past)

Gender M/F	Avg age	L-Avg	R-Avg	L + R Avg	MVP	Regurgitation ° 1–4 on 1 or more valves	CTTE positive/negative	Symptoms of probable/possible cardioembolism	Antithrombotic therapy /AT therapy + occluder
16/31	56.43	1.20	1.05	2.17	10	38	19/2	4/6	6/1

L-Avg – average left excursion of the interatrial septum; R-Avg – average right excursion; L + R Avg – average total (left and right excursion). Note: these total excursions were not always measurable – depending on the image quality.

Table 2 – Subgroup B

Gender M/F	Avg age	L-Avg	R-Avg	L + R Avg	MVP	Regurgitation ° 1–4 on 1 or more valves	CTTE positive/negative	Symptoms of probable/possible cardioembolism	Antithrombotic therapy /AT therapy + occluder
11/22	50,8	1,12	1,15	1,43	9	12	10/1	4/1	7/1

Table 3 – Both subgroups (A+B) together (*3 patients were taking warfarin for AFib but these had no history embolic events)

Gender M/F	Avg age/ Median	L-Avg/ Median	R-Avg/ Median	L + R Avg/ Median	MVP	Regurgitation ° 1–4 on 1 or more valves	CTTE positive/negative	Symptoms (probably/possibly of cardioembolisation)	AT therapy /occluder + AP therapy
27/53	54,6/53,0	1,17/1,12	1,07/1,06	2,13/2	19	50	33/3	8/7	12*/2

symptomatic patients, there were 12 women and 3 men. Average age in the symptomatic group was 52.1 years.

In 37 of 80 patients with ASA (groups A + B), CTTE was performed and 33 were positive for the presence of the trace right to left shunt during CTTE. In one additional female patient of this group, PFO was found earlier in the past during TEE. Altogether 89.5% were positive, including both women indicated for occluder. Only in 10.5% the bubble test was negative.

The indication for occluder implantation was always evaluated by noninvasive cardiologist, interventional cardiologist and neurologist.

The other patients with positive CTTE for the presence of trace R-L shunt were instructed, how to minimize the risk of thromboembolic events in specific situations. Specifically, in situations of long immobility of the legs (e.g. long trips by plane or bus), in women thromboprophylaxis before and after delivery. Women were also discouraged from taking hormonal contraceptives and from smoking. All these patients were also warned about the risks of scuba diving.

As for the coincidence with other structural abnormalities, we found significantly higher occurrence of mitral valve prolapse (MVP): In our group of 80 ASA patients we found 19 mitral valve prolapses (23.8%), approximately 10 times more than in the general population according to the Framingham Heart study.^{29,30}

Also, there was often a coincidence of ASA with mitral and tricuspid regurgitations. The mitral regurgitations were either of degenerative etiology (fibrosis and calcifications) caused by ageing of the heart or associated with MVP and most of the tricuspid regurgitations were associated with mild pulmonary hypertension (PASP up to 45 mm Hg).

Out of other structural abnormalities, there were three bicuspid aortic valves, three patients with dilated ascending aorta and two cases of a mild form of the Ebstein anomaly.

Discussion

In most other publications, the prevalence of ASA is significantly lower than in our study: Hanley⁶ found 80 out of 36 000 (2.2%), Yetkin et al.² 2.4% out of 16 570 patients, Schneider et al.³¹ 3% of patients examined transoesophageally, but only 0.16% transthoracically.

The superiority of TEE over TTE in the detection of ASA is well known.^{32,33} But because it is an invasive procedure, bound to monitoring and therapeutic background, it is usually performed only in a case of suspected cardioembolism or paradoxical embolisation. TTE, on the other hand, as a noninvasive examination, available in every outpatient department of cardiology, can be used as a screening method very easily with the awareness of its lower sensitivity – according to some authors, as much as 60% of ASAs can escape detection.³² But it is necessary to add, that the golden diagnostic standard is missing and that TEE is not a reference method.⁴ Therefore, we did not try to compare sensitivity of CTTE and CTEE in the detection of ASA. Besides that, out of 37 patients, in whom CTTE was performed, only 3 were negative and thus, it would be impossible to draw any relevant conclusions on sensitivity, should these 3 patients undergo CTEE, whatever the result would be. Nevertheless the significantly improved image quality with modern echocardiographic machines since the 80's and 90's, when most cited works originated, must have inevitably brought an improvement of sensitivity of TTE in the detection of ASA. In this respect, there was one, rather anecdotal case, of a young woman (39 years) with inherited thrombophilia and stroke in the year 2008 with originally a negative CTEE ten years ago, then positive CTTE at our department and subsequently positive – repeated CTEE. In the end, this patient was contraindicated for the occluder implantation due to unsuitable anatomy. Despite this case, there is enough evidence in the literature about the superiority

of TEE in the detection of ASA and PFO^{32,33} and it is very likely, that a certain number of ASAs out of the group of “good” image quality have been missed and this is one of the limitations of this study.

The high percentage of positive bubble tests (89.5%) suggests, that increased redundancy of interatrial septum, regardless of the criteria used, represents a significant predictor of the presence of right to left shunt and that the percentage of these shunts in patients with ASA might be even higher than stated in some publications: In fact, the differences in the reported prevalence of shunting in the presence of ASA are quite substantial: In the study of Mügge et al.⁴ in 106 patients (54%) ASA was associated with interatrial shunting (atrial septal defect, $n = 38$; patent foramen ovale, $n = 65$; sinus venosus defect, $n = 3$). Albers et al.³⁴ reported, that twenty (61%) of the 31 patients with atrial septal aneurysms also had interatrial shunts. Schneider et al. found interatrial shunts in 44% of TTE and 77% of TEE studies.³¹ Belkin et al. reported a prevalence of 90% of interatrial shunts in patients with ASA in a sample of 36 patients with ASA.³⁵ Yetkin et al.² recorded a prevalence of 2.4% ($n = 393$) in a large population of 16 570 patients, collected over a period of 4.5 years. In this group of patients with ASA there was only 8% prevalence of PFO. In accordance with our study there was a strong female preponderance. Interestingly, authors of this study did not find increased prevalence of MVP, like authors of other studies. This common association has actually led to a concept of inherent connective tissue deficiency in patients with ASA.³⁶

To summarize, the prevalence of interatrial shunting in patients with ASA in different publications ranges from 8% to as much as 90% in smaller studies.

The proportion of symptomatic patients was similar in both groups, regardless of the criteria for ASA.

Among symptomatic patients, there was significant portion, in whom the indication for occluder insertion was weak or who denied the intervention. In these patients it may not be necessary to perform TEE and it might be sufficient to perform the noninvasive TTE and CTTE and CTEE in case of negative CTTE. When the presence of intracardial shunt is known, the preventive measurements may prevent cardioembolic event. That is why it seems reasonable and advisable to actively search for ASA during routine and preventive TTE examinations and in its presence indicate CTTE or CTEE.

According to the guidelines of the European Stroke Organization (ESO) for management of ischemic stroke and transient ischemic attack, it is recommended that endovascular closure of PFO be considered in patients with cryptogenic stroke and high-risk PFO. These guidelines were published in 2008³⁷ and thus it can be anticipated, that new guidelines would reflect results of the mentioned randomized studies.^{24,25} Based on the results of these studies it should be recommended, that in all patients with ASA, P-L shunt and clear embolic events, occluder implantation should be considered additionally to antiplatelet drugs. Treatment of patients with symptoms, ASA and negative bubble test should probably be individualized – depending on the likelihood of thromboembolism and other comorbidities.

Conclusion

In our sample of 669 transthoracically examined patients with good or very good image quality, there were, depending on the criteria used, 47–80 patients with ASA. In other words, we have proved a prevalence of 7–11.9% in general cardiologist's population. Women clearly prevailed (66.3%) and even more in the group of symptomatic patients (82.6% female patients). Two women received, besides antiplatelet medication, a septal occluder.

Out of 37 patients, in whom CTTE was performed, 34 (89.5%) were positive for the presence of trace R-L shunt at the level of atrial septum, which is significantly more than in the works of most of other authors. However, the very wide range of data on prevalence of ASA and ASA with PFO only shows, that the real prevalence is simply unknown and it seems that the clinical significance of ASA with PFO warrants further investigation of its epidemiology.

In our group of 80 patients with ASA, there were around 18% patients with symptoms of possible or probable paradoxical embolization: 8 patients (10%) had symptoms probably and 7 (8.75%) possibly caused by embolisations or microembolisations.

On the basis of these results we recommend to search for ASA during every TTE examination and in its presence to perform some form of contrast echocardiographic examination (CTTE or CTEE) in order to exclude R-L shunt.

It is emphasized that with the use of TTE, diagnosis of ASA can be reliably made only in a case of excellent image quality and TTE should only be regarded as a screening method.

All symptomatic patients should undergo transesophageal examination (TEE and CTEE), which is necessary in the case of occluder implantation.

This study suggests that there might be a significant proportion of patients in whom CTTE might substitute CTEE, i.e. patients without symptoms and those who have symptoms but deny the intervention or the TEE.

This study also confirms the findings of other authors that the occurrence of ASA correlates significantly with the occurrence of mitral valve prolapse.²⁶

Conflict of interest

None declared.

Funding

This study received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors.

References

1. Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;53:1478–1480.
2. Yetkin E, Atalay H, Ileri M. Atrial septa aneurysm: Prevalence and covariates in adults. *Int J Cardiol* 2016;223:656–659.
3. Meissner I, Whisnant JP, Khanderia BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transoesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. Stroke prevention: assessment of risk in a Community. *Mayo Clin Proc* 1999;74:862–869.

4. Mügge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial Septal Aneurysm in Adult Patients. A Multicenter Study Using Transthoracic and Transesophageal Echocardiography. *Circulation* 1995;91:2785–2792.
5. Salmasi AM, Salmasi H, Baakil M. Atrial Septal Aneurysm and Patent Foramen Ovale Are Less Prevalent in the Indo-Asian Than in the Caucasian or Afro-Caribbean Population. *Angiology* 2010;61:205–210.
6. Hanley PC, Tajik J, Hynes JK, et al. Diagnosis and Classification of Atrial Septal Aneurysm by Two-Dimensional Echocardiography: Report of 80 Consecutive Cases. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1370–1382.
7. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:62–65.
8. Robinson FJ, Lodging of an embolus in patent foramen ovale. *Circulation* 1950;2:304–305.
9. Nellessen U, Daniel WG, Matheis G, et al. Impending paradoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1002–1004.
10. Sardesi SH, Marshall RJ, Mourant AJ. Paradoxical systemic embolization through a patent foramen ovale. *Lancet* 1989;1:732–733.
11. Speechly-Dick ME, Middleton SJ, Roale RA. Impending paradoxical embolism: a rare but important diagnosis. *Br Heart J* 1991;65:163–165.
12. Barnard SP, Kulatilake ENP, Azzu AA, Ikram S. Straddle embolus – imminent paradoxical embolus diagnosed by echocardiography and treated surgically. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1991;5:105–107.
13. Gallet B, Malergue MC, Adam C, et al. Atrial septal aneurysm: a potential cause of systemic embolism. *Br Heart J* 1985;53:292–297.
14. Longhini C, Brunazzi MC, Musacci G, et al. Atrial septal aneurysm: echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1985;56:653–656.
15. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine intervention with STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008;117:1397–1404.
16. Riederer F, Kaya M, Christina P, et al. Migraine with aura related to closure of atrial septal defects. *Headache* 2005;45:953–956.
17. Caputi L, Usai S, Carriero MR, et al. Microembolic air load during contrast-transcranial Doppler: a trigger for migraine with aura? *Headache* 2010;50:1320–1327.
18. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients with Migraine. The PREMIUM Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2766–2774.
19. Wilmhurst PT, Ellis PT, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1277.
20. Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;1:513–514.
21. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004;25: 1014–1020.
22. Wilmhurst PT, Pearson MJ, Walsh KP, et al. Relationship between right-to-left shunts and cutaneous decompression illness. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:539–542.
23. Honěk T, Šrámek M, Šefc L, et al. 2014. Arterial Bubbles in Scuba Divers. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014;7: 403–408.
24. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022–1032.
25. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011–1021.
26. Rahko PS, Xu QB. Increased prevalence of atrial septal aneurysm in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1990;66:253–257.
27. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740–1746.
28. Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, et al. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:441–446.
29. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1–7.
30. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in general population: The benign nature of the echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1298–1304.
31. Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improved Morphologic Characterization of Atrial Septal Aneurysm by Transesophageal Echocardiography: Relation to Cerebrovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1000–1009.
32. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac sources of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:66–67.
33. Hausmann D, Mügge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992;70:668–672.
34. Albers GW, Comess KA, DeRook FA, et al. Transesophageal Echocardiography in Stroke Subtypes. *Stroke* 1994;25:23–28.
35. Belkin RN, Hurwitz BJ, Kisslo J. Atrial septal aneurysm: association with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke* 1987;18:856–862.
36. Roberts CW. Aneurysm (redundancy) of the atrial septum (fossa ovale membrane) and prolapse (redundancy) of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1984;54:1153–1154.
37. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.

Serum chemerin correlated to the SYNTAX score in obese Egyptian patients with coronary artery disease

Noha Hassanin, Yasser Sharaf, Mervat Al-Anany, Essam Faisal

Cardiology Department, Cairo University, Cairo, Egypt

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 9. 1. 2019

Accepted: 5. 12. 2019

Available online: 10. 7. 2020

Klíčová slova:

Chemerin v séru

Ischemická choroba srdeční

Skóre SYNTAX

SOUHRN

Kontext: Chemerin je nově objevený adipokin, u něhož byla prokázána těsná korelace s obezitou, metabolickým syndromem a zánětlivým stavem. Stále však není jasné, zda lze jeho hodnot využít u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.

Cíl: Cílem studie bylo zjistit, zda hodnoty chemerinu v séru korelují se závažností ischemické choroby srdeční (ICHS) u obézních Egyptanů.

Materiál a metody: Do studie bylo zařazeno 100 pacientů, u nichž bylo provedeno koronarografické vyšetření z klinicky indikovaných důvodů a byli rozděleni podle indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) do dvou skupin: 50 pacientů (skupina A) s BMI (≥ 30 kg/m²) a 50 pacientů (skupina B) s hodnotou BMI ≤ 25 kg/m². Závažnost ICHS se stanovovala podle skóre SYNTAX a hodnoty chemerinu v séru se měřily metodou ELISA.

Výsledky: Hodnoty chemerinu v séru byly vyšší u obézních pacientů ($p = 0,019$) a korelovaly se skóre SYNTAX ($r = 0,533$; $p < 0,001$), BMI, obvodem pasu, FPG, indexem hmoty levé komory (left ventricular mass index, LVMI) a hodnotou C-reaktivního proteinu měřenou vysoce senzitivní metodou (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) ($p < 0,005$ pro všechny). Hodnoty chemerinu v séru se zvyšovaly s přibývajícím počtem postižených tepen ($p = 0,013$). Vícečetná lineární regresní analýza prokázala, že hodnoty chemerinu v séru jsou nezávislým prediktorem skóre SYNTAX ($\beta = 0,432$; $p < 0,001$) a jsou spojeny i s mírou hypertrofie levé komory (left ventricular hypertrophy, LVH) ($p = 0,004$).

Závěr: Hodnoty chemerinu v séru byly u obézních pacientů vyšší a souvisely s LVH a zánětem. Byla nalezena i významná korelace se závažností ICHS u egyptských pacientů s ICHS.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Background: Chemerin is a newly discovered adipokine which has been found closely associated with obesity, metabolic syndrome, and inflammatory status. However, it remains unclear whether chemerin is involved in patients with cardiovascular disease.

Objective: The aim of the study was to examine whether serum chemerin levels are associated with the severity of coronary artery disease (CAD) in obese Egyptian patients.

Material and methods: The study enrolled 100 patients who underwent coronary angiography for clinically indicated reasons classified according to body mass index (BMI) into two groups, 50 patients (group A) with BMI (≥ 30 kg/m²) and 50 patients (group B) with BMI ≤ 25 kg/m². Severity of CAD was estimated with SYNTAX score and serum chemerin level was measured using ELISA method.

Results: Serum chemerin level was higher in obese patients ($p = 0.019$), and it was positively correlated with SYNTAX score ($r = 0.533$, $p < 0.001$), BMI, waist circumference, FPG, left ventricle mass index (LVMI) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) (p value < 0.005 for all). Serum chemerin levels were significantly increased with an increasing number of diseased vessels ($p = 0.013$). At multiple linear regression analysis serum chemerin level was found to be an independent predictor of SYNTAX score ($\beta = 0.432$, $p < 0.001$). Serum chemerin also was associated with LVH ($p = 0.004$).

Conclusion: Serum chemerin levels were higher in obese patients and were associated with LVH and inflammation. Also it has a significant correlation with severity of coronary artery disease in Egyptian patients with coronary artery disease.

Keywords:

Coronary artery disease

Serum chemerin

SYNTAX score

Address: Noha Hassanin, M.D., Cardiology Department, Cairo University, Cairo, Egypt, e-mail: Noha.Ali@kasralainy.edu.eg

DOI: 10.33678/cor.2019.082

Introduction

Obesity promotes cardiovascular disease via many mechanisms including ectopic lipid deposition, hyperglycemia, and the development of a procoagulant state.¹

Accumulating evidence from animal models indicates that the pathogenesis of obesity-related metabolic dysfunction involves the development of a systemic, low-grade inflammatory state.²

One study covering fifty-two countries from eight geographical regions worldwide showed that adult men and women in the Middle East have the highest mean BMI after the USA. Additionally, the women in this region have the highest waist-to-hip ratio compared with all other regions.³ Similar results were reported by the Chronic Disease Collaborating Group in a study covering 199 countries.⁴

Obesity in Africa and Egypt

The prevalence of overweight and obesity among women increased in all the 24 countries. Trends were statistically significant in 17 of the 24 countries in the case of obesity and 13 of the 24 for overweight. In Ghana, overweight almost doubled ($p = 0.001$) while obesity tripled ($p = 0.001$) between 1993 and 2014. Egypt has the highest levels of overweight and obesity at 44% (95% CI 42–46.5%) and 39% (95% CI 36.6–41.8%), respectively, in 2014 and the trend showed significant increase ($p = 0.005$) from 1995 levels. Also, obesity doubled in Kenya, Benin, Niger, Rwanda, Ivory Coast and Uganda, while tripled in Zambia, Burkina Faso, Mali, Malawi and Tanzania. Ethiopia

and Madagascar had the lowest prevalence of both obesity and overweight, with overweight ranging from 7% to 12% and obesity from 1% to 4%.⁵

WHO and the categorization of BMIs

Four categories were established: underweight, normal, overweight, and obese. An individual would be considered to be underweight if his/her BMI was in the range of 15 to 19.9, normal weight if the BMI was 20 to 24.9, overweight if the BMI was 25 to 29.9, and obese if it was 30 to 35 or greater. Using linear regression, a BMI of 16.9 in men and 13.7 in women represents a complete absence of body fat stores.^{6,7}

Abdominal obesity

Imaging cardiometabolic studies recently conducted in large cohort studies (Framingham Heart Study and the Jackson Heart Study) have shown that excess visceral adiposity accompanied by excess ectopic fat deposition such as excess heart, liver, and intrathoracic fat was significantly associated with cardiac and metabolic abnormalities, and that such relationship was independent from the amount of total or subcutaneous adipose tissue.⁸

Depending on their location, fat depots present distinct metabolic properties, different states of inflammation or adipo(cyto)kines excretion, leading to major individual differences regarding the impact of obesity on cardiometabolic risk (from protective to neutral to increased risk) (Fig. 1).⁹

A important distinction should therefore be made between the various adipose depots; the non-ectopic

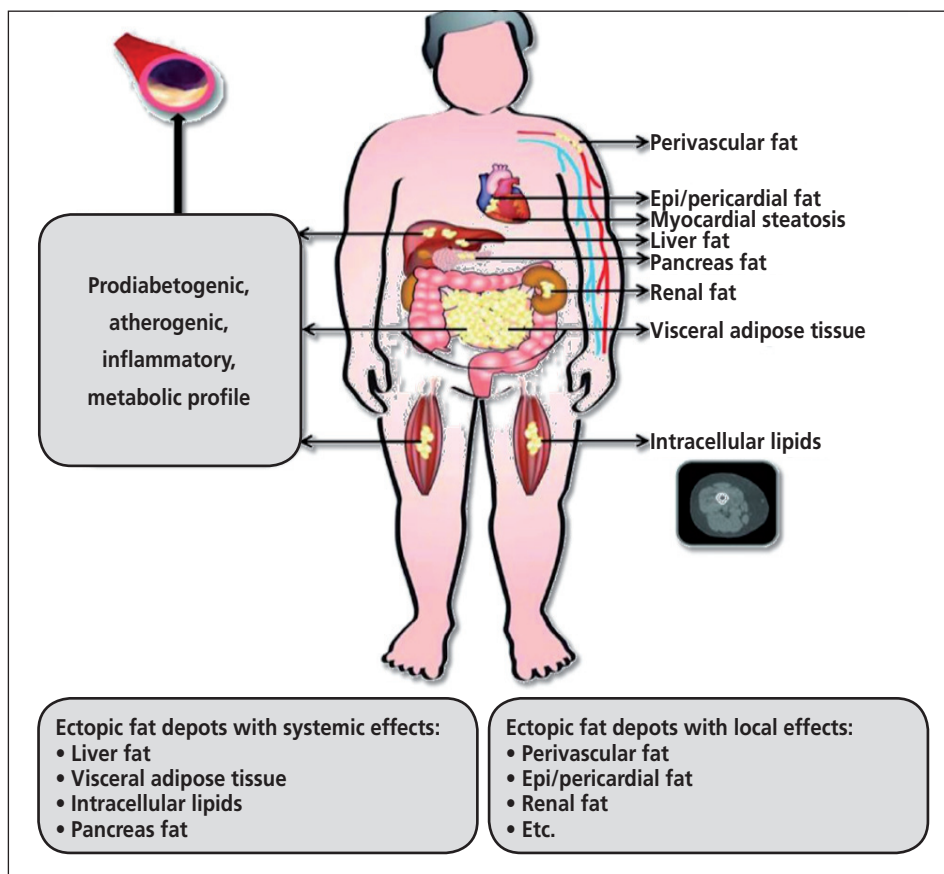


Fig. 1 – Distribution of ectopic fat.¹¹

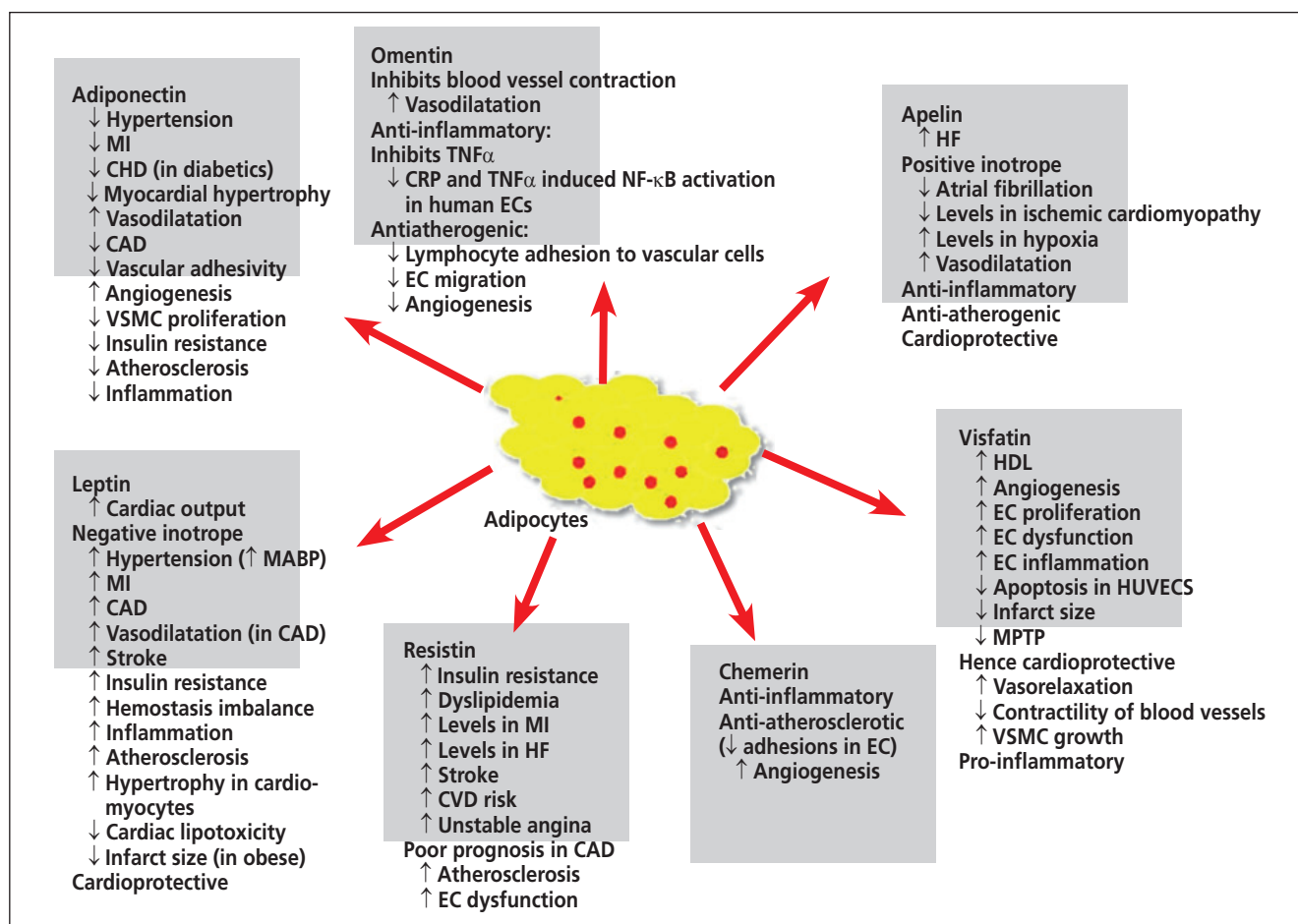


Fig. 2 – Adipocytokine influences on the cardiovascular system, inflammation, and insulin resistance.¹⁸ CAD – coronary artery disease; CHD – coronary heart disease; CRP – C-reactive protein; CVD – cardiovascular disease; EC – endothelial cell; HUVECS – human umbilical vein endothelial cells; MABP – mean arterial blood pressure; NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell; TNF α – tumor necrosis factor alpha; VSMC – vascular smooth muscle cell.

fat (or subcutaneous fat) appears to be less metabolically deleterious, its primary role being energy storage, whereas excess ectopic fat defined as an excess lipid accumulation in the visceral adipose depots and in normally lean tissues (intrahepatic, intramuscular, renal sinus, pericardial, myocardial and perivascular fat) is clearly a health hazard.¹⁰

Obesity and coronary heart disease (CHD)

The INTERHEART (an international case-control analysis of the risk factors for a first myocardial infarction conducted in more than 15,000 patients presenting with myocardial infarction in 52 countries) study gathered data to determine the 9 most important risk factors which contributed over 90% of the risk of having heart attack in 16,000 patients studied. This study confirmed that central fat accumulation or abdominal obesity presents as much risk to developing heart attack as smoking.¹²

In obesity, chronic caloric excess induces the accumulation of dietary fatty acids in the adipose tissue until its storage capacity becomes saturated, leading to a spillover of lipids which are then stored in normally lean tissues such as the liver, muscles and in the intra-abdominal or visceral adipose depots.

Such saturation in the storage capacity of lipids in subcutaneous adipose tissue and the resulting ectopic fat deposition induce a combined state of inflammation and insulin resistance. In addition, adipo(cyto)kines secreted by adipose tissue are also involved in modulating processes promoting atherosclerosis such as endothelial vasomotor dysfunction, hypercoagulability, and dyslipidemia.¹³

Levels of many inflammatory mediators are altered in obesity. First, circulating C reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor (TNF) (production by adipose tissue) levels are increased, but other mediators (such as IL-6 and IL-1 β , and monocyte chemo-attractant protein 1) and hormones (such as adiponectin and leptin) are also known to potentially contribute to the inflammatory profile observed in obesity, particularly of abdominal obesity.¹⁴

Adipokines

Adipose tissue is now known to express and secrete a variety of bioactive peptides, known as adipokines which act at both the local (autocrine/paracrine) and systemic (endocrine) level.¹⁵

Adipokines act centrally to regulate appetite and energy expenditure, and peripherally affect insulin sensitivity, oxidative capacity, and lipid uptake. Nevertheless,

as a dynamic organ, the adipokine profile changes in response to the amount and condition of adipose tissue.¹⁶

Most of adipokines including tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin (IL)-6 display pro-inflammatory properties and are harmful in the setting of obesity-linked diseases. Imbalanced production of adipokines caused by obesity could contribute to the development of obesity-linked metabolic and cardiovascular complications.¹⁷ Figure 2 illustrates the various aspects of adipokines effects on cardiovascular system.

Chemerin

Chemerin is a secreted protein with a complex but well-established role in immune function. Parallel lines of investigation also support the notion that chemerin is a novel adipokine that regulates adipocyte development and metabolic function as well as glucose metabolism in liver and skeletal muscle tissues. A growing body of human experimental data indicates that serum chemerin levels are elevated in patients with obesity and that they exhibit a positive correlation with various aspects of the metabolic syndrome.¹⁹

The chemerin gene, also known as tazarotene-induced gene 2 (*TIG2*) or retinoic acid receptor responder 2 (*RARRES2*), was originally identified as a novel retinoid-responsive gene in psoriatic skin lesions.²⁰

Chemerin and lipid homeostasis

Hyperlipidemia is considered an important risk factor in the development of cardiovascular diseases. Positive correlations were found between chemerin and triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure levels.²¹

Chemerin and atherosclerosis

Atherosclerosis is among different conditions that have associations with chemerin on various epidemiologic levels. This is because of receptors on macrophages and the role of chemerin in the inflammatory cascade probably increasing the strength of macrophage activity in damaged tissues and helping immune-cell migration towards the damaged region.²² Chemo-attraction is one of the most important roles of chemerin, and by this way, macrophages interact with dendritic cells and natural killer cells and are targeted towards areas of damage. Similarly, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and E-selectin interacting with the endothelium are induced by chemerin.^{22,23}

In two studies on Chinese patient populations, serum chemerin levels were significantly higher in the group with CAD, in comparison with those who did not have CAD and it was correlated to the extent of coronary artery disease.²⁴ Although significantly high serum chemerin levels were found in CAD, it is not clearly known if this increased level represents a predictor for CAD or is a result of atherosclerotic plaque morphology.²⁵

Aim of work

The aim of this study is to examine whether serum levels of chemerin are associated with metabolic parameters and the severity of coronary artery disease in obese Egyptian patients and to determine whether serum chemerin can be considered as an independent predictor of coronary artery stenosis score (SYNTAX score).

tian patients and to determine whether serum chemerin can be considered as an independent predictor of coronary artery stenosis score (SYNTAX score).

Patients and methods

This was a prospective observational study that was conducted on 100 patients presented to the heart catheterization unit at the Cardiology Department in Cairo University Hospital. Patients were divided into two groups, group A included 50 obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²) with CAD and group B included 50 non-obese patients (BMI = 18–25 kg/m²) with CAD.

Patients who refused to participate in the study or those with significant renal impairment (serum creatinine ≥ 2 mg/dl or creatinine clearance ≤ 60 ml/min) were excluded from the study. The study protocol was approved by the local Ethics Committee. All patients were subjected to detailed medical history and clinical examination.

Diabetes mellitus was defined as fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dl and/or random plasma glucose ≥ 200 mg/dl and/or self-reported diabetes.²⁶ Hypertension was defined according to the recently released American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) hypertension guidelines.²⁷

Anthropometric measurement

Body mass index (BMI) was calculated according to the following formula: BMI = body weight (kg) / height (m²). Waist circumference (WC) was measured at the level of mid-distance between the bottom of the rib cage and the top of the iliac crest after expiration. Hip circumference was measured at the level of the trochanter major. Waist-to-hip ratio (WHR) was calculated by dividing WC in centimeter (cm) by hip circumference in cm.

Obesity was defined as BMI ≥ 30 kg/m². Abnormal waist circumference was defined as WC ≥ 94 cm for male and ≥ 80 cm for women. Abnormal waist/hip ratio was defined as WHR ≥ 0.90 in men and ≥ 0.85 in women.²⁸

Laboratory work-up

Complete blood count, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), serum creatinine, liver function tests, lipid profile and serum chemerin level.

Serum chemerin level

A 5 ml blood sample was drawn from patients who agree to participate in this study. The samples were separated and stored at -20 °C. An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kit was used to assay human chemerin in the sample according to the manufacturer's instructions (SinoGeneclon Co., Ltd, Product No.: SG-10352).

Coronary angiography results

Standard coronary angiography was done through trans-femoral and trans-radial approach using modified Seldinger technique. At least five angiographic views, including two orthogonal views, were obtained for the left coronary artery and at least two orthogonal views for the right coronary artery were taken. Angiographic results were interpreted by two angiographers who were

blinded to clinical or demographic data. Coronary angiography was utilized to identify lesions (50–99% lumen diameter reduction) indicating the presence of possible significant lesion.

Assessment of the severity of coronary artery disease

The SYNTAX score (SS) is an angiographic grading tool to determine the complexity of coronary artery disease (Fig. 3).

This angiographic grading tool was published in 2005.²⁹ The SYNTAX score is the sum of the points assigned to each individual lesion identified in the coronary tree with >50% diameter narrowing in vessels >1.5mm diameter. The coronary tree is divided into 16 segments according to the AHA classification (Fig. 4). Each segment is given a score of 1 or 2 based on the presence of disease and this score is then weighted based on a chart. SSs were classified as follows: high (≥ 33), intermediate (23–32), and low (≤ 22).

SYNTAX score (SS) definitions

1. Dominance:

- a) Right dominance: the posterior descending coronary artery is a branch of the right coronary artery.
- b) Left dominance: the posterior descending artery is a branch of the left coronary artery.
- c) Co-dominance does not exist as an option at the SYNTAX score (Fig 4).

2. Number of lesions: Each coronary lesion with a diameter stenosis $\geq 50\%$ in vessels ≥ 1.5 mm must be scored. Each lesion can involve ≥ 1 diseased segments.

3. Segments involved per lesion: If serial stenoses are less than 3 vessel reference diameters apart, they should be scored as one lesion. However, stenoses at a greater distance from each other (more than 3 vessel reference diameters), are considered as separate lesions.

SYNTAX score items

1. Dominance
2. Number of lesions
3. Segments involved per lesion, with lesion characteristics
4. Total occlusions with subtotal occlusions:
 - a) Number of segments
 - b) Age of total occlusions
 - c) Blunt stumps
 - d) Bridging collaterals
 - e) First segment beyond occlusion visible by antegrade or retrograde filling
 - f) Side branch involvement
5. Trifurcation, number of segments diseased
6. Bifurcation type and angulation
7. Aorto-ostial lesion
8. Severe tortuosity
9. Lesion length
10. Heavy calcification
11. Thrombus
12. Diffuse disease, with number of segments

Fig. 3 – SYNTAX score items.²⁹

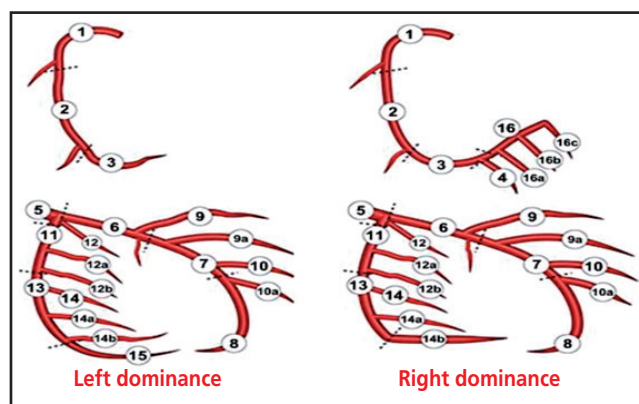


Fig. 4 – Definition of the coronary arteries segments.²⁹

Lesion characteristics

4. Total occlusion:

- No intra-luminal antegrade flow (TIMI 0) beyond the point of occlusion.
- However, antegrade flow beyond the total occlusion might be maintained by bridging collaterals and/or ipsi collaterals.
- Bridging collaterals: Small channels running in parallel to the vessel and connecting proximal vessel to distal and being responsible for the ipsilateral collateralization.

5. Trifurcation: A junction of three branches, one main vessel and two side-branches. Trifurcations are only scored for the following segment junctions: 3/4/16/16a, 5/6/11/12, 11/12a/12b/13, 6/7/9/9a and 7/8/10/10a (Fig. 5A).

6. Bifurcation: Type A bifurcation is a division of a main, parent branch into two daughter branches of at least 1.5 mm. Bifurcation lesions may involve the proximal main vessel, the distal main vessel and the side branch according to the **Medina classification** (Figs 5B, 6).

7. Aorto-ostial lesion: A lesion is classified as aorto-ostial when it is located within 3 mm of the origin of the coronary vessels from the aorta.

8. Severe tortuosity: One or more bends of 90° or more, or three or more bends of 45° to 90° proximal of the diseased segment (Fig. 5C).

9. Length >20mm: Estimation of the length of that portion of the stenosis that has $\geq 50\%$ reduction in luminal diameter in the projection where the lesion appears to be the longest. (In case of a bifurcation lesion at least one of the branches has a lesion length of >20mm) (Fig. 5D).

10. Heavy calcification: Multiple persisting opacifications of the coronary wall visible in more than one projection surrounding the complete lumen of the coronary artery at the site of the lesion.

11. Thrombus: Spherical, ovoid or irregular intraluminal filling defect or lucency surrounded on three sides by contrast medium seen just distal or with-

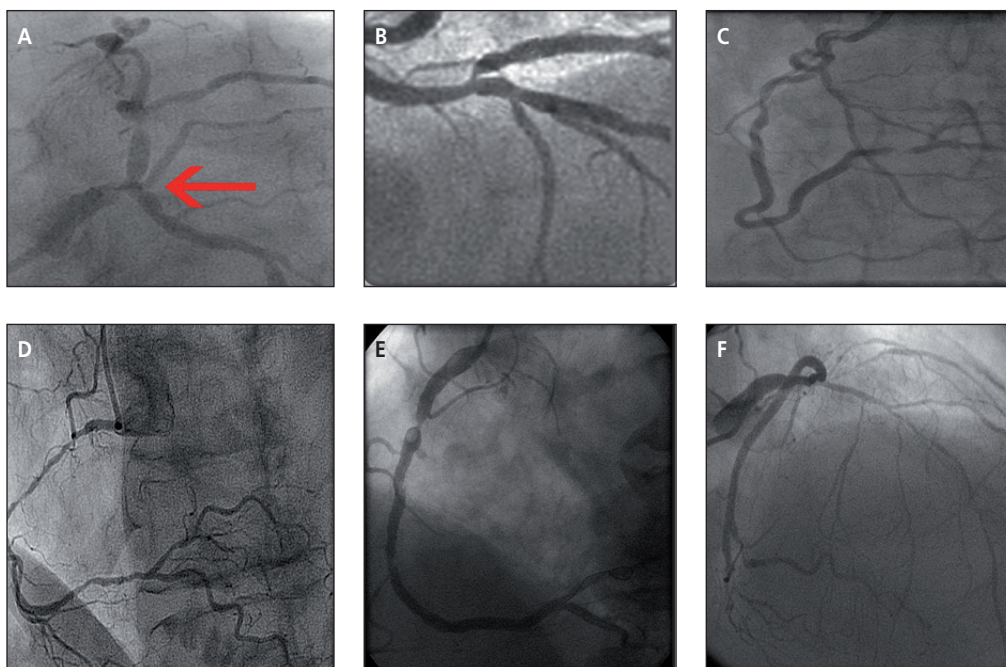


Fig. 5 – (A) Trifurcation lesion; (B) bifurcation lesion; (C) severe tortuosity; (D) lesion length >20 mm; (E) thrombus; (F) diffuse disease lesion.

in the coronary stenosis in multiple projections or a visible embolization of intraluminal material downstream (Fig. 5E).

- 12. Diffuse disease/small vessels:** Present when at least 75% of the length of any segment(s) proximal to the lesion, at the site of the lesion, or distal to the lesion has a vessel diameter of <2 mm (Fig. 5F).

A bifurcation is a division of a main parent branch into two daughter branches of at least 1.5 mm. Bifurcation lesions may involve the proximal main vessel, the distal main vessel, and the side branch according to the Medina classification (Fig. 6).

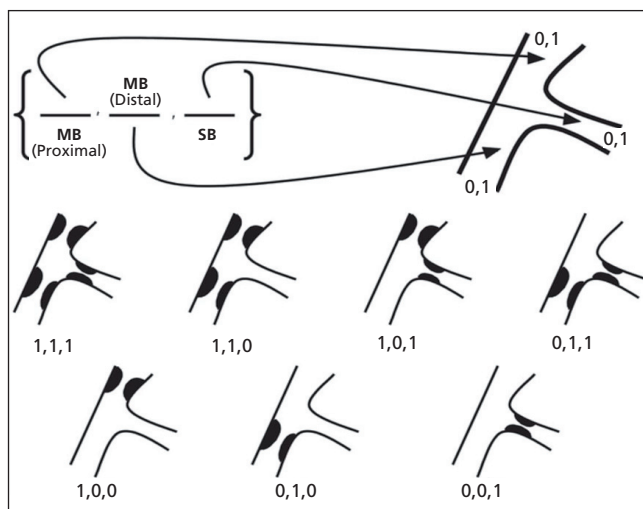


Fig. 6 – Medina classification of bifurcation lesions³⁰ (MB: main branch; SB: side branch).

Statistical analysis

After data were collected, they were analyzed by Statistical Package of Social Science (SPSS) version 19. Unless denoted otherwise, categorical data are described as count and percentages and continuous data are described as means $\pm$ SD or median. Logarithmic transformation was used for chemerin due to the high degree of skewing. A student's *t* test (for data that was normally distributed) or a Mann–Whitney test (for data that was not normally distributed) and Pearson Chi-square test (for data that were categorical variables) were used to compare the obese and non-obese samples. Correlations between serum chemerin levels and continuous variables were determined using Pearson's correlation (for normally distributed data) or Spearman's correlation (for non-normally distributed data). Two-tailed *p*-value <0.05 will be considered significant.

Results

This observational cross-sectional study was carried out at Cardiology Department in Cairo University Hospital during the period extending from November 2016 to June 2017. The study enrolled 100 patients who underwent coronary angiography for clinically indicated reasons. Patients were classified according to BMI into two groups (group A) included 50 patients with BMI (≥ 30 kg/m²) and (group B) included 50 patients with BMI ≤ 25 kg/m².

However, when patients were classified according to waist circumference using the international diabetes federation cut points,³¹ we found that 61% of our study patients have abdominal obesity including 11 patients with normal BMI.

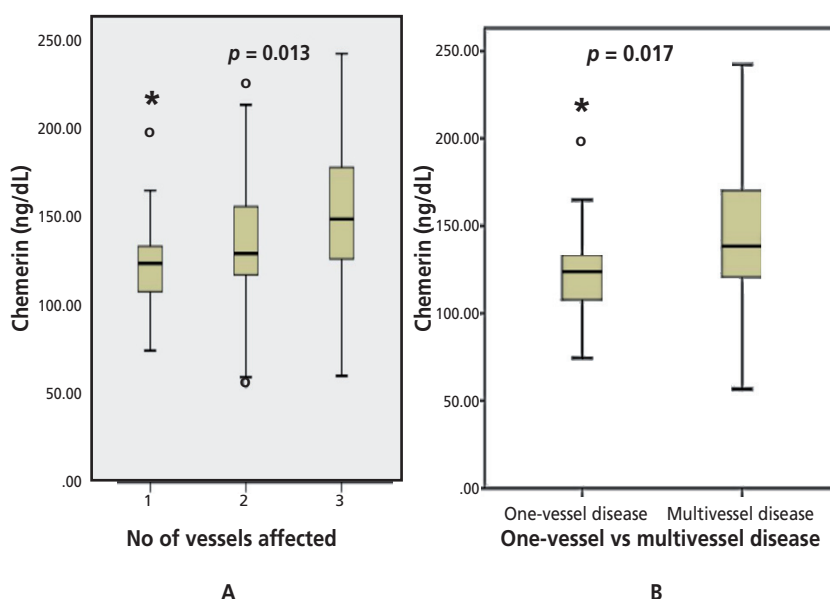


Fig. 7 – Serum chemerin levels correlated to number of affected vessels (A) to presence of one-vessel vs. multivessel disease (B).

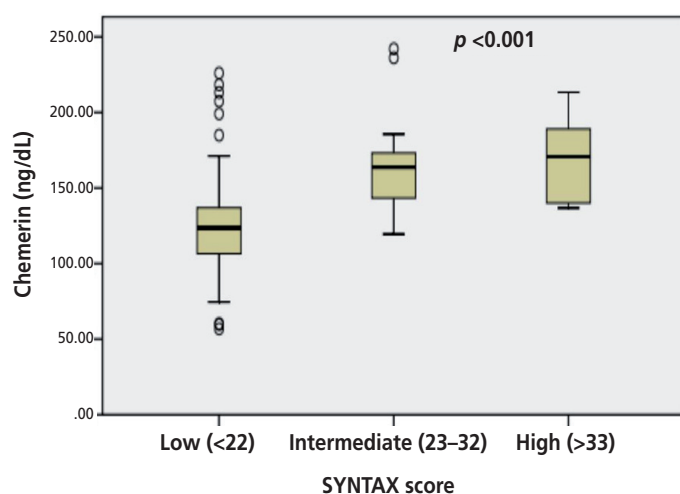


Fig. 8 – Serum chemerin levels correlated to severity of SYNTAX score.

Male gender predominated in our sample and 70% of participants were older than 50 years. According to mode of presentation, 40 patients were presented with acute coronary syndrome and 60 patients were diagnosed with stable coronary artery disease (Table 1).

Laboratory data of the study groups revealed that the obese patients had higher serum levels of FPG, HbA_{1c} and chemerin (Table 2). Positive correlation was found between WC and BMI ($r = 0.842$, $p < 0.001$), serum triglycerides level ($r = 0.208$, $p < 0.038$), HbA_{1c} ($r = 0.214$, $p < 0.033$) and serum chemerin level ($r = 0.279$, $p = 0.005$). This positive correlation also indicated that the more participant got older the more their WC ($r = 0.357$, $p < 0.001$).

Table 1 – Clinical characteristics of all patients

Variable	All study patients (%)
Male gender	73
Abdominal obesity according to WC	61
Abdominal obesity according to W/HR	62
Smoker	47
DM	50
HTN	55
Dyslipidemia	86
Mode of presentation	
STEMI	24
NSTEMI	7
UA	9
SCAD	60

CAD – coronary artery disease; DM – diabetes mellitus; HTN – systemic hypertension; NSTEMI – non-ST-segment elevation myocardial infarction; SCAD – stable coronary artery disease; STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction; UA – unstable angina; WC – waist circumference; W/HR – waist to hip ratio.

Angiographic findings

Standard coronary angiography was carried out through trans-femoral and trans-radial approach using modified Seldinger technique revealed the following findings (Table 3).

Figures 7, 8 represent the significant differences in serum chemerin levels according to number of affected coronary vessels and also according to SYNTAX score class among study patients. It is obvious that serum chemerin levels were significantly higher in patients with multives-

Table 2 – Laboratory data of the study groups

Variables	All patients	Group A (n = 61)	Group B (n = 39)	p value
	Mean ± SD			
Cholesterol (mg/dL)	175.1 ± 42.6	173.2 ± 43.4	178.0 ± 41.8	0.5
TG (mg/dL)	145.7 ± 35.3	149.2 ± 40.8	140.4 ± 23.8	0.2
FPG (mg/dL)	116.4 ± 25.5	120.9 ± 28.7	109.4 ± 17.6	0.006
HbA _{1c}	7.1 ± 1.5	7.4 ± 1.5	6.6 ± 1.4	0.010
Chemerin (ng/L)	138.3 ± 36.8	146.8 ± 36.8	124.9 ± 33.1	0.013

FPG – fasting plasma glucose; HbA_{1c} – hemoglobin A_{1c}; TG – triglycerides.

Table 3 – SYNTAX score of the study groups

Variable	Abdominal obesity (n = 61)	No abdominal obesity (n = 39)	p value
SYNTAX score Low ^a	39 (63.9%)	29 (74.4%)	0.291
SYNTAX score Intermediate ^b	18 (9.5%)	8 (20.5%)	
SYNTAX score High ^c	4 (6.6%)	2 (5.1%)	
Mean ± SD			
Overall SYNTAX score	18.89 ± 9.01	16.88 ± 7.84	0.3

SYNTAX score ^a low = <22; ^b intermediate = 23–32; ^c high = >33.

sel disease than one-vessel disease and in patients with higher SYNTAX score class of severity.

Discussion

Obesity, particularly abdominal obesity increases the risk of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, insulin resistance, metabolic syndrome, obstructive sleep apnea, and kidney disease. All of which are risk factors for CAD.³² Chemerin has recently been added to the adipokine family as a novel chemo attractant protein.³³

There is growing evidence about the role of this protein in metabolic syndrome, obesity, diabetes, cardiovascular diseases, Crohn's disease, arthritis and cancer.³⁴

The current study investigated the relationship between circulating chemerin and severity of CAD in patients who underwent clinically indicated coronary angiography.

The study enrolled 100 patients who underwent coronary angiography for clinically indicated reasons. Patients were classified according to BMI into two groups: group A included 50 patients with BMI (≥ 30 kg/m²) and group B included 50 patients with BMI ≤ 25 kg/m².

However, when patients were classified according to waist circumference we found that 61% of our study patients have abdominal obesity including 11 patients with normal BMI.

Obese patients (group A) had a higher prevalence of DM, HTN and dyslipidemia ($p = 0.046$, $p = 0.045$, $p = 0.021$, respectively) along with significantly higher levels of FPS ($p = 0.001$) and HbA_{1c} ($p = 0.002$) as well as positive correlation with serum TG level ($r = 0.346$, $p = 0.000$). No statically significant difference in the mean SYNTAX score was identified between the two study groups.

These findings are concordant with **M. Ashutosh Niraj et al.** that enrolled 770 patients and study severity of coronary artery disease in obese patients undergoing coronary angiography where they emphasized that obese patients being referred for coronary angiography have a paradoxically lower CAD burden (Duke myocardial jeopardy scores) and prevalence of high-risk coronary anatomy (significant left main or triple vessel disease) compared to their nonobese comparators despite a higher prevalence of diabetes, hypertension and dyslipidemia, implying the presence of an apparent **obesity paradox**.

However, they found that after adjustment of other major cardiovascular risk factors, BMI was no longer an independent predictor of CAD burden or severity on multivariate stepwise linear regression analysis.³⁵ Other studies failed to detect an association of BMI with 1-year all-cause or cardiac-specific mortality after adjustment for potential confounding variables.³⁶

The current study found that obese patients (group A) have higher serum chemerin level than non-obese patients (group B) ($p = 0.019$). This finding is concordant with another study that found a positive correlation of BMI with serum chemerin level in patients with CAD and metabolic syndrome and lack of this correlation with normal people.³⁷

Obesity according to waist circumference (WC)

Abdominal obesity is assessed through measurement of WC. An increase in WC carries a greater risk of development of future cardiovascular events and diabetes than increased BMI. The prevalence of abdominal obesity in our study based upon the IDF guidelines was 50.7% for men and 88.9% for women. A positive correlation was found between WC and most of the cardiometabolic risk factors.

Despite the uncontrolled DM in patients with abdominal obesity, no statistically significant difference in the mean SYNTAX score and number of affected vessels was identified between the two study groups according to WC. Discordant with Yan et al.²⁴ but concordant with Lachine et al.,³⁸ we found a positive significant correlation of WC with serum chemerin levels ($r = 0.299$, $p = 0.003$).

We found high serum chemerin levels in females ($p = 0.012$) contrary to others who found similar chemerin levels in females and males.²⁴ This finding can be attributed to higher prevalence of obesity among female patients (only 7.7% are non-obese) with subsequent higher serum chemerin level and also the fact that our study is not sex matched.

Serum chemerin levels showed significant positive correlations with obesity parameters, FPG, hs-CRP, and SYNTAX score. This suggested that chemerin was elevated probably due to obesity and chronic inflammations that is reflected by significant positive correlation with BMI and hs-CRP as well as with severity of CAD that assessed by SYNTAX score. Serum chemerin level was significantly higher in patients with multivessel disease than patients with one-vessel disease ($p = 0.017$). Moreover, using SYNTAX score, serum chemerin was found to be higher in intermediate and high scores ($p < 0.001$).

A study assessed the relationship between serum chemerin level and the severity of CAD in Egyptian patients with type 2 diabetes concluded that there was a positive correlation between serum chemerin level and cardio-metabolic disease, with a significant association between serum chemerin concentration and severity of CAD using SYNTAX score.³⁸

Li Xiaotao et al. in their cross-sectional study that enrolled 188 Chinese participants concluded that serum chemerin levels were significantly increased with an increasing number of diseased vessels and Gensini score ($p = 0.024$).³⁹ It was demonstrated that in patients with metabolic syndrome, chemerin levels were higher in patients with CAD than patients without CAD and also showed a significant positive correlation with CAD severity.³⁷

Concordant with other studies^{25,38} we found that hs-CRP has a significant positive correlation with serum chemerin ($r = 0.365$, $p = 0.001$) and with SYNTAX score ($r = 0.244$, $p = 0.014$).

Conclusion

Serum chemerin level was higher in obese patients. Moreover, it was an independent predictor for severity and complexity of CAD (using SYNTAX score). The study found a significant correlation between serum chemerin and hs-CRP as a marker of inflammation. One of the limitations of the study was that we enrolled patients with CAD without enrolling healthy controls.

Thus, we could not determine the odds ratio of various cardiometabolic factors in coronary atherosclerosis. Moreover the sample size was relatively small. More longitudinal follow-up studies are needed to investigate the prognostic value of elevated serum chemerin in patients with CAD.

Acknowledgements

The authors are grateful to nursing staffs and residents at heart catheterization laboratory of Cardiology Department in Cairo University Hospital for their cooperation.

Conflict of interest

None declared.

References

- Poirier P, Giles T, Bray G, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:968–976.
- Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28:169–176.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640–1649.
- Finucane M, Stevens G, Cowan M, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557–567.
- Dickson A, Zacharie T, Blessing M, et al. Prevalence and time trends in overweight and obesity among urban women: an analysis of demographic and health surveys data from 24 African countries, 1991–2014. *BMJ Open* 2017;7:e017344.
- WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a World Health Organization (WHO) Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995.
- Garrow J, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147–153.
- Liu J, Fox C, Hickson D, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5419–5426.
- Tchernof A, Després J. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359–404.
- Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism* 2013;62:1513–1521.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després J. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:369–381.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
- Van Gaal L, Mertens I, De Block C. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875–880.
- Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:399–409.
- Musi N, Guardado-Mendoza R. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Cell Endocrinol Heal Dis* 2014;(July 2004):229–237.
- Gray S, Vidal-Puig A. Adipose Tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev* 2007;65(6 Pt 2):S7–S12.
- Shibata R, Ouchi N, Ohashi K, Murohara T. The role of adipokines in cardiovascular disease. *J Cardiol* 2017;70:329–334.
- Mattu H, Randeve H. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 2013;216:T17–T36.
- Ernst M, Sinal C. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:660–667.
- Naggal S, Patel S, Jacobe H, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1997;109:91–95.
- Sang H, Mi K, Ki Y, et al. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS ONE* 2012;7:e34710.
- Zabel B, Silverio A, Butcher E. Chemokine-Like Receptor 1 Expression and Chemerin-Directed Chemotaxis Distinguishing

- Plasmacytoid from Myeloid Dendritic Cells in Human Blood. *J Immunol* 2005;174:244–251.
23. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E556–E564.
 24. Yan Q, Zhang Y, Hong J, et al. The association of serum chemerin level with risk of coronary artery disease in Chinese adults. *Endocrine* 2012;41:281–288.
 25. Dong B, Ji W. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Intern Med* 2011;50:1093–1097.
 26. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364–1379.
 27. Shen W, Sheldon R, Benditt D, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2017;136:e60–e122.
 28. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. *World Heal Organ* 2008;(December):8–11.
 29. Sianos G, Morel M, Kappetein A, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–227.
 30. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:183.
 31. Carr D, Utzschneider K, Hull R, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087–2094.
 32. Lavie C, Milani R, Ventura H. Obesity and Cardiovascular Disease. Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925–1932.
 33. Hart R, Greaves DR. Chemerin Contributes to Inflammation by Promoting Macrophage Adhesion to VCAM-1 and Fibronectin through Clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol* 2010;185:3728–3739.
 34. Ali TM, Al Hadidi K. Chemerin is associated with markers of inflammation and predictors of atherosclerosis in Saudi subjects with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* 2013;2:86–95.
 35. Ashutosh N, Jyotiranjana P, Hesham F, et al. Severity of Coronary Artery Disease in Obese Patients Undergoing Coronary Angiography: Obesity Paradox Revisited. *Clin Cardiol* 2007;30:391–396.
 36. Anne B, Kendra K, Deborah M, et al. The Relationship between Body Mass Index and the Severity of Coronary Artery Disease in Patients Referred for Coronary Angiography. *Cardiol Res Pract* 2017;2017:5481671.
 37. Aksan G, Sinan İ, Gökay N, et al. Association of serum chemerin levels with the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:5461–5468.
 38. Lachine N, ElSewy F, Megallaa M, et al. Association between serum chemerin level and severity of coronary artery disease in Egyptian patients with type 2 diabetes. *J Diabetol* 2016;7:1–12.
 39. Xiaotao L, Xiaoxia Z, Yue X, Liye W. Serum chemerin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012;23:412–416.

Srdeční transthyretinová amyloidóza

(Transthyretin amyloidosis)

Renáta Aiglová^a, Miloš Táborský^a, Pavla Flodrová^b, Alexander Schee^c

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

^b Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

^c Kardiocentrum, Nemocnice v Karlových Varech

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 6. 2. 2020

Přepřeván: 12. 3. 2020

Přiját: 20. 3. 2020

Dostupný online: 29. 6. 2020

Klíčová slova:

Amyloidóza

Neuropatie

Srdeční selhání

Transthyretin

SOUHRN

Transthyretinová amyloidóza je onemocněním, které donedávna bylo považováno za vzácné, ale nedávné studie ukazují, že se jedná o poddiagnostikované onemocnění. Klinický obraz tohoto onemocnění je variabilní, kardiální postižení může být izolované, ale dalším projevem bývá často polyneuropatie. V poslední době doznala diagnostika a léčba tohoto onemocnění řady změn. Do klinické praxe se zavádí nová léčiva, která nejenom příznivě ovlivňují mortalitu, ale také kvalitu života pacientů.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Transthyretin amyloidosis is a disease that has been considered as rare. However, recent studies have shown that this disorder is underdiagnosed. Clinical manifestation of this disease is variable, cardiac impairment can be isolated, but often manifestation of this disease is also polyneuropathy. Diagnostic and treatment have recently changed. New drugs that affect positively not only mortality, but also quality of life, have been introduced to clinical practice.

Keywords:

Amyloidosis

Heart failure

Neuropathy

Transthyretin

Úvod

Srdeční amyloidóza je onemocnění způsobené depozicí fibril amyloidu v extracelulárním prostoru myokardu. Transthyretinová amyloidóza (TTR-amyloidóza) je důsledkem depozice transthyretinu, dříve známého jako prealbumin. Tento protein syntetizovaný v játrech cirkuluje ve formě tetrameru a slouží k transportu hormonů štítné žlázy a retinolu. U TTR-amyloidózy dochází k disociaci těchto tetramerů na monomery a oligomery a následně tvorbě depozit amyloidu.

Hereditární TTR-amyloidóza (ATTRm) je způsobená genetickou mutací, která vede k nestabilitě struktury tetrameru transthyretinu. V současné době je známo více než 120 mutací transthyretinu. U wild-type TTR amyloidózy (ATTRwt), známé také jako senilní TTR amyloidóza, dochází k depozici wild-type transthyretinu. Prevalence ATTRwt

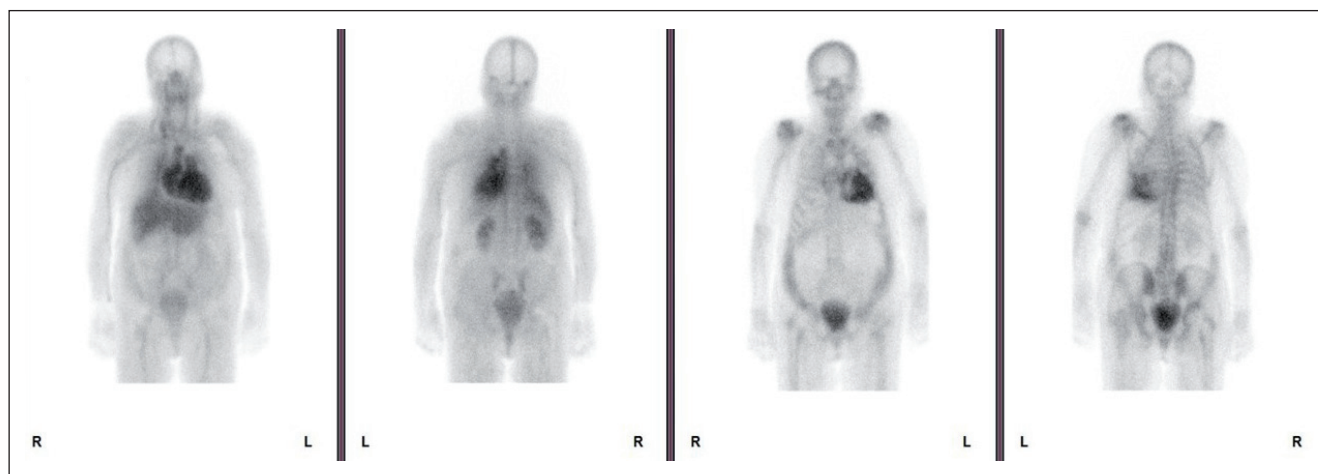
stoupá s věkem a převážná část pacientů je starších 60 let.¹ ATTRwt je považována za poddiagnostikovanou příčinu srdečního selhání. V kohortě pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí levé komory byla prevalence tohoto onemocnění 13 procent.² Ve studii s pacienty s těžkou aortální stenózou řešenou katetrizační implantací aortální chlopně (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) byla prevalence ATTRwt 16 procent.³ Senilní TTR-amyloidóza byla dlouho považována za onemocnění, které postihuje převážně muže. Nedávné studie ale prokazují, že mezi pacienty s tímto onemocněním je signifikantní počet žen.⁴

Diagnostika

Klinický obraz TTR-amyloidózy je velmi variabilní. Toto onemocnění se může manifestovat kardiálním posti-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Renáta Aiglová, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: renata.aiglova@email.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.019



Obr. 1 – ^{99m}Tc -DPD scintigrafie. Na časném i pozdním celotělovém zobrazení po aplikaci ^{99m}Tc -DPD se zobrazuje difúzně zvýšené vychytávání radiofarmaka v myokardu, s maximem v oblasti septa.

žením, které může být mnohdy izolované. Častěji ale u těchto pacientů vidíme projevy syndromu karpálního tunelu, stenózu míšního kanálu či rupturu šlachy m. biceps brachii. Anamnestický údaj o syndromu karpálního tunelu bývá u těchto pacientů častý a mnohdy bývá toto postižení bilaterální. V kohortě starších pacientů, kteří podstoupili dekompresi karpálního tunelu, byla depozita wild-type transthyretinu nalezena u jedné třetiny pacientů.⁵ Ruptura šlachy m. biceps brachii postihuje nejčastěji dominantní končetinu. Nicméně v monocentrické studii zaměřené právě na tento příznak byl nález ruptury šlachy m. biceps brachii potvrzen u jedné třetiny z celkového počtu 111 pacientů s TTR-kardiomyopatií a u jedné čtvrtiny pacientů byl tento nález bilaterální.⁶

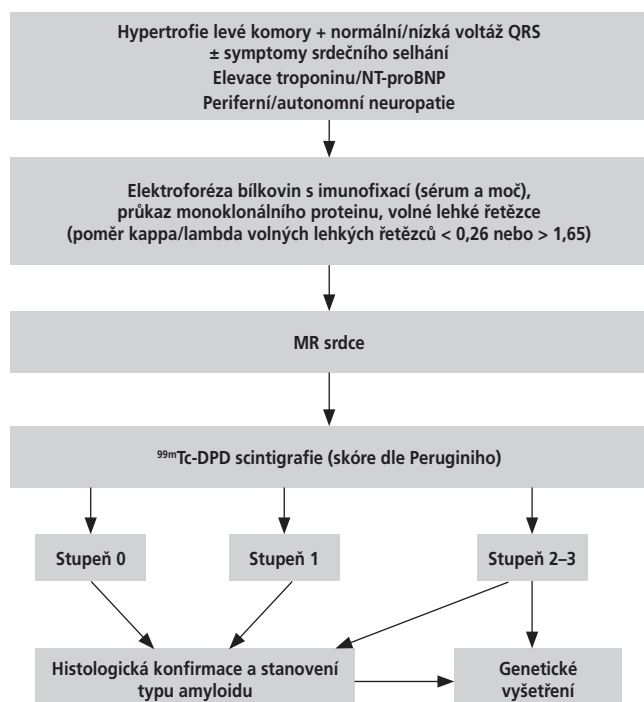
Na amyloidózu srdce by mělo být pomýšleno u pacientů s hypertrofií levé komory nejasné etiologie, u pacientů se srdečním selháním nejasné etiologie. Ve většině případů jde o srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí s fenotypem restriktivní kardiomyopatie. V klinickém obraze dominují příznaky srdečního selhání – otoky dolních končetin, zvýšená náplň krčních žil, kongesce jater, ascites a dušnost. Projevy syndromu nízkého srdečního výdeje jsou naopak známkami pokročilého onemocnění. U pacientů s amyloidózou se postižení srdce může manifestovat také synkopou či presynkopou, které mohou být způsobeny převodními poruchami nebo komorovou tachykardií. U pacientů s ATTRwt mnohdy bývá diagnostikována fibrilace síní.

Diagnostika tohoto onemocnění by měla zahrnovat základní laboratorní vyšetření, EKG, zobrazovací metody a bioptické vyšetření. Laboratorní vyšetření pomáhají k určení závažnosti postižení jednotlivých orgánů a odlišit jiné typy amyloidóz (průkaz monoklonální produkce patologického proteinu v séru a v moči, poměr volných lehkých řetězců). Na EKG může být nález nízké voltáže nebo naopak známek hypertrofie levé komory, mohou být prokázány převodní poruchy či fibrilace síní. Iničiální zobrazovací metodou by měla být echokardiografie. Pro amyloidózu srdce je základním nálezem hypertrofie levé komory se zvýšenou echogenitou myokardu, která v literatuře bývá popisována jako „obraz hvězdného nebe“, hypertrofie volné stěny pravé komory a interatriálního

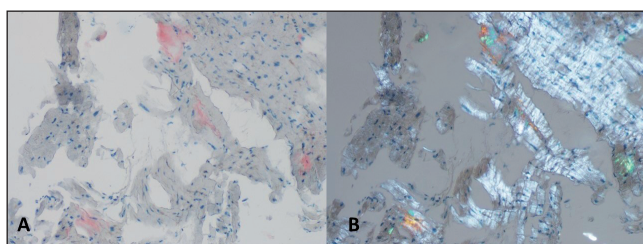
septa, perikardiální výpotek. V časných stádiích onemocnění již bývá přítomna diastolická dysfunkce, zatímco systolická dysfunkce naopak bývá pozdějším nálezem.

Magnetická rezonance srdce s hodnocením pozdního syčení gadoliniem (late gadolinium enhancement, LGE) poskytuje detailnější informace o struktuře myokardu (kvantifikace hypertrofie levé komory) a jeho funkci, dokáže detekovat amyloidózu v časných fázích (ještě před rozvojem hypertrofie levé komory). Nicméně magnetická rezonance nedokáže odlišit jednotlivé typy amyloidóz. Ve studiích porovnávajících LGE s nálezy z endomyokardiální biopsie a echokardiografie byla senzitivita LGE pro amyloidózu 85 procent a specifická 92 procent.⁷ Pro identifikaci TTR-amyloidózy je klíčovou zobrazovací metodou scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxalové kyseliny (^{99m}Tc -DPD scan), kde jsou nálezy dále stratifikovány pomocí skóre dle Peruginiho (obr. 1). Stupeň 0 znamená, že není přítomno vychytávání radiofarmaka v myokardu a kostní signál je normální. U stupně 1 je přítomno vychytávání v myokardu, ale menší intenzity než v kostech. Tento nález může být přítomen u různých typů amyloidóz, a měla by tedy být následně provedena endomyokardiální biopsie. Pro stupeň 2 je typický signál z myokardu stejné nebo větší intenzity než kostní signál. U stupně 3 je přítomna srdeční absorpce s hodně oslabeným nebo chybějícím signálem z kostí. Stupeň 2 nebo 3 jsou vysoce specifické pro TTR-amyloidózu. V případě těchto nálezů není tedy bezpodmínečně vyžadováno provedení endomyokardiální biopsie, vždy by však mělo následovat genetické vyšetření k odlišení ATTRm od ATTRwt (obr. 2).

Endomyokardiální biopsie je základní diagnostickou metodou u diferenciální diagnostice kardiální amyloidózy. Není však vyžadována, pokud při scintigrafii bylo prokázáno kardiální postižení při současné absenci monoklonálního proteinu. V ostatních případech je provedení endomyokardiální biopsie s následným histologickým a imunohistochemickým vyšetřením nezbytné. Mikroskopické vyšetření tkáně infiltrované amyloidem ukazuje hyalinní depozita v extracelulárním prostoru. Základními barvením jsou barvení kongo červení (obr. 3) a saturnovou červení (obr. 4). V polarizačním vyšetření

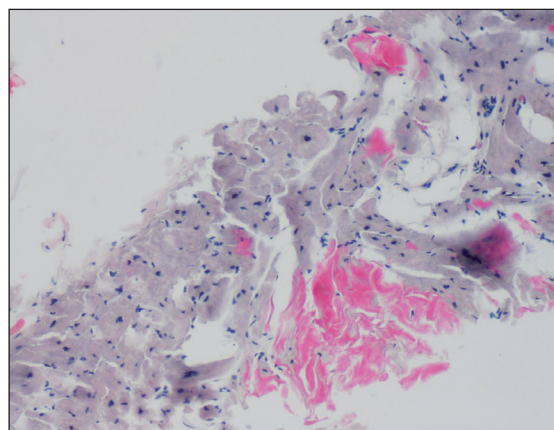


Obr. 2 – Diagnostický algoritmus ke stanovení diagnózy srdeční transthyretinové amyloidózy. Základem diagnostiky jsou laboratorní vyšetření včetně elektroforézy proteinů a imunofixace (vyšetření séra i moči) se stanovením poměru volných lehkých řetězců, EKG, echokardiografie, magnetická rezonance srdce a ^{99m}Tc-DPD scintigrafie (skóre dle Peruginiho – stupeň 0–3). V případě průkazu monoklonálního proteinu v séru či moči nebo patologického poměru volných lehkých řetězců je indikována histologická konfirmace se stanovením typu amyloidu. Ta je indikována i v případě scintigrafického nálezu podle skóre dle Peruginiho řazeného do stupně 0 a 1. ^{99m}Tc-DPD scintigrafie – scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-3,3-difosfano-1,2-propanodikarboxalové kyseliny; MR – magnetická rezonance; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

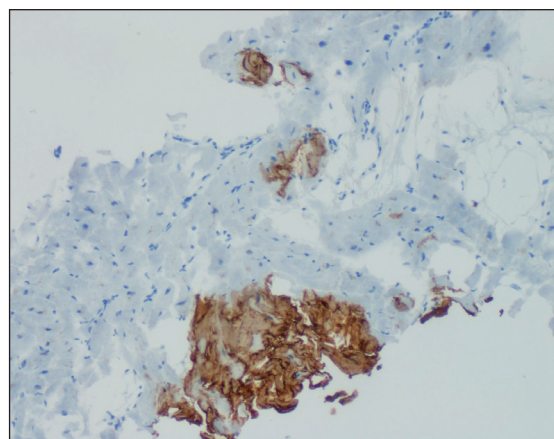


Obr. 3 – Speciální histologické barvení kongo červení, orig. zvětšení 100×, optická (A) a polarizační (B) mikroskopie. Vzorek myokardu s několika intersticiálními ložisky amyloidových depozit, která vykazují pozitivitu v barvení kongo červení, depozita místy nabývají nodulárního charakteru. Některé kardiomyocyty nesou znaky hypertrofie. V polarizačním vyšetření je patrná birefringence tzv. apple-green vzhledu, která je pro amyloid charakteristická. Kardiomyocyty vykazují obvyklou bílou birefringenci.

je charakteristickým nálezem pro amyloid birefringence tzv. apple-green vzhledu při barvení kongo červení (obr. 3B). Pro přesné určení typu depozit amyloidu je stěžejní imunohistochemické vyšetření, v případě TTR-amyloidózy s pozitivní reakcí s protilátkou anti-transthyretin (obr. 5).



Obr. 4 – Speciální histologické barvení saturnovou červení, orig. zvětšení 100×. V tomto barvení jsou depozita znázorněna dobře rozpoznatelnou sytě růžovou barvou, ostatní tkáňové struktury se nebarví.



Obr. 5 – Imunohistochemické vyšetření, reakce s protilátkou anti-transthyretin, orig. zvětšení 100×. Depozita amyloidu vykazují pozitivitu transthyretinu vysoké intenzity.

Léčba

Léčba kardiální amyloidózy nespočívá jenom ve specifické terapii amyloidózy, ale také v terapii srdečního selhání či léčbě poruch rytmu. Specifická léčba TTR-amyloidózy doznala v poslední době mnoha změn. Dondávna byla jedinou specifickou terapií vrozené formy TTR-amyloidózy transplantace jater. V současné době probíhá několik studií se specifickými léčivy pro TTR-amyloidózu, jejich efekt na kardiovaskulární aparát nebyl ještě prokázán. Léčiva specifická pro léčbu TTR-amyloidózy působí na různých úrovních vzniku depozit amyloidu.

Inhibice exprese genu TTR

Patisiran je malá RNA blokující expresi variantního i wild-type transthyretinu. Randomizovaná studie porovnávající patisiran s placebem u pacientů s hereditární TTR-amyloidózou s polyneuropatií prokázala u patisiranu signifikantní redukci symptomů neuropatie a zlepšení kvality života. V podskupině pacientů s kardiálním postižením bylo prokázáno signifikantní snížení hodnoty N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) a tloušťky stěny levé komory.⁸ Na této

úrovni působí také inotersen, antisense oligonukleotidy, které inhibují hepatální produkci transthyretinu. V randomizované studii, která srovnávala inotersen s placebem, došlo u inotersenu k signifikantní redukci symptomů neuropatie a zlepšení kvality života. V této studii bylo kardiální postižení přítomnost u 63 procent pacientů, bohužel nebyl sledován efekt inotersenu na kardiální symptomy.⁹

Stabilizace tetramerů

Tafamidis je malá molekula, která inhibuje disociaci tetramerů transthyretinu, a tím redukuje tvorbu amyloidu. Nejprve byl testován u pacientů s polyneuropatií, v multicentrické randomizované studii ATTR-ACT byly prokázány pozitivní účinky i u pacientů s kardiomyopatií. Ve srovnání s placebem došlo u tafamidisu k signifikantní redukci mortality a ke snížení počtu hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Bylo prokázáno zlepšení kvality života a šestiminutového testu chůze.¹⁰ Neselektivním stabilizátorem tetrameru je diflunisal, u kterého byly tyto účinky prokázány v *in vitro* studii. Nicméně v otevřené studii na malém počtu pacientů nebyl tento efekt prokázán.¹¹

Inhibice agregace a disrupce oligomerů

Epigallocatechin-3-galát (EGCG), nejhojněji zastoupený katechin v zeleném čaji, se váže na rozpustný transthyretin, a tím brání disociaci tetramerů a inhibuje agregaci oligomerů.¹² V otevřené studii se 30 pacienty s TTR-amyloidózou (hereditární i wild-type) nebylo prokázáno zlepšení přežití ani zlepšení echokardiografických parametrů.¹³

Degradace a reabsorpce fibril amyloidu

Destabilizaci a disagregaci amyloidních fibril může vyvolat řada hydrofobních molekul, tento účinek byl *in vitro* prokázán u tetracyklinů. Kombinace doxycyklinu a kyseliny tauroursodeoxycholové (TUDCA) byla na zvířecích modelech zodpovědná za kompletní clearance z tkání. Malá studie fáze 2 s 28 pacienty s TTR-amyloidózou nicméně přinesla vzhledem k vysokému počtu přerušení léčby obtížně interpretovatelné výsledky. Léčba byla přerušena zejména pro nežádoucí účinky a také pro selhání léčby (definováno jako zvýšení NT-proBNP o více než 30 procent).¹⁴

Léčba srdečního selhání

U pacientů s amyloidózou srdce je vzhledem k patofyziologii tohoto onemocnění přístup k léčbě srdečního selhání odlišný. Amyloidní infiltrace vede k poruše plnění v důsledku snížené compliance levé komory. V pokročilých stádiích onemocnění dochází k poklesu ejekční frakce levé komory. Infiltrace síní může těžce poškodit atriální kontraktilitu, a tím dále zhoršit plnění komor. Kombinace těchto změn vede ke snížení tepového objemu a srdečního výdeje a k výraznému zvýšení intrakardiálních tlaků.

Nezastupitelné místo v terapii srdečního selhání mají kličková diuretika. V případě přítomnosti otoků nebo v případě akutní dekompenzace by mělo být zváženo jejich nasazení. Rovněž terapie antagonisty aldosteronu má významnou roli a bývá dobře tolerována.

Ačkoliv byl u beta-blokátorů v léčbě srdečního selhání prokázán přínos z hlediska mortality, u pacientů s kardiální amyloidózou je tomu naopak. Medikace beta-blokáto-

rů u těchto pacientů může vést ke zhoršení srdečního selhání, jelikož srdeční výdej je závislý na srdeční frekvenci v důsledku nízkého fixovaného tepového objemu.

Bezpečnost a účinnost inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) je u pacientů s amyloidózou srdce nejistá. Nemáme k dispozici klinické studie a tato terapie by vzhledem k riziku hypotenze měla být vedena za kontroly krevního tlaku.

Amyloidní fibrily se váží na digoxin a tato interakce má za následek riziko intoxikace digitalisem. Navzdory tomu může být digoxin opatrně užíván u pacientů s fibrilací síní.

Blokátory kalciového kanálu (verapamil, diltiazem) jsou u srdeční amyloidózy neefektivní. Navíc jsou tato léčiva kontraindikována pro jejich negativně inotropní efekt.

U pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory (EF LK ≤ 35 procent) je indikována implantace implantačního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) z primárně preventivní indikace.

Transplantace srdce je vzhledem k vysokému věku pro pacienty se senilní TTR-amyloidózou kontraindikována. Nicméně u několika případů, kdy byla TTR-amyloidóza diagnostikována v mladším věku, byla propána úspěšná transplantace srdce. Hereditární TTR-amyloidóza je častější u mladších pacientů, pokud není u těchto pacientů přítomna těžká neuropatie, může být u nich zvážena indikace transplantace srdce či kombinované transplantace srdce a jater.

Implantace mechanických srdečních podpor je u pacientů s amyloidózou srdce možná, bývá k ní přistoupeno však zřídka. Důvodem jsou technické těžkosti a vysoká krátkodobá mortalita u pacientů s projevy restriktivní kardiomyopatie. Užití umělého srdce („total artificial heart“) bylo popsáno u jednoho pacienta se senilní TTR-amyloidózou v indikaci bridge-to-transplant.^{15,16}

Léčba fibrilace síní

U pacientů s fibrilací síní s rychlou odpovědí komor může být s opatrností užita malá dávka beta-blokátoru s digoxinem. Navzdory těžce poškozené síňové kontraktilitě může dojít ke klinickému zlepšení, pravděpodobně díky úpravě srdeční frekvence. Užití amiodaronu ke kontrole rytmu bývá u pacientů s amyloidózou srdce dobře tolerováno. Zkušenosti s katetrizační ablací fibrilace síní jsou u těchto pacientů omezené. V kohortě 26 pacientů bylo zaznamenáno zlepšení klinických symptomů, ale bez ovlivnění mortality.¹⁷

U pacientů s kardiální amyloidózou, u nichž se objeví fibrilace síní, by vzhledem k vysokému riziku tromboembolismu měla být zvážena antikoagulační terapie bez ohledu na skóre CHA₂DS₂-VASc.¹⁸

Léčba poruch rytmu

Pacienti s amyloidózou srdce jsou v důsledku infiltrace myokardu amyloidem ve vysokém riziku vzniku převodních poruch. Ve studii s pacienty s TTR-amyloidózou došlo během 45měsíčního sledování k rozvoji atrioventrikulární (AV) blokády vyššího stupně u 24 z 95 pacientů (25).¹⁹ Náhlá srdeční smrt v důsledku komorových arytmií u pacientů s kardiální amyloidózou má vysokou incidenci. Ve studii 53 pacientů s amyloidózou srdce, kteří měli implantovaný ICD z primárně i ze sekundárně preventivní

indikace, byly během jednoho roku po implantaci dokumentovány výboje ICD u 32 % pacientů. Terapie ICD byly častější u pacientů, kteří podstoupili ze sekundárně preventivní indikace.^{20,21}

Závěr

Srdeční TTR-amyloidóza je onemocnění s variabilním klinickým obrazem, které donedávna bylo poddiagnostikované a spojeno se špatnou prognózou. Pacienti s tímto onemocněním vyžadují multioborový a individuální přístup. Léčba cílí jednak na symptomy TTR-amyloidózy a konkomitantní onemocnění, jednak na patofyziologické mechanismy vzniku TTR-amyloidózy. Efekt léčby je ale nepochybně ovlivněn včasností stanovení diagnózy, a tím i zahájení léčby. V současné době je novou nadějí v léčbě TTR-amyloidózy tafamidis, který má příznivá morbiditní a mortalitní data, další molekuly jsou předmětem probíhajících studií. Precizní diagnostika a vhodně zvolená terapie umožňují nejenom ovlivnění mortality, ale také zlepšení kvality života našich pacientů.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nejsou ve střetu zájmů.

Financování

Tato publikace byla vytvořena bez podpory z grantů či podpory jiných subjektů.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla provedena v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286–1300.
2. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–2594.
3. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879–2887.
4. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017;38:1895–1904.
5. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011;42:1785–1791.
6. Geller HI, Singh A, Alexander KM, et al. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA* 2017;318:962–963.
7. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:129.
8. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11–21.
9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22–31.
10. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016.
11. <http://ir.eidostx.com/news-releases/news-release-details/eidos-therapeutics-announcespositive-phase-2-data-ag10> (20 March 2019)
12. Ferreira N, Cardoso I, Domingues MR, et al. Binding of epigallocatechin-3-gallate to transthyretin modulates its amyloidogenicity. *FEBS Lett* 2009;583:3569–3576.
13. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol* 2012;101:805–813.
14. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012;19:34–36.
15. Swiecicki PL, Edwards BS, Kushwaha SS, et al. Left ventricular device implantation for advanced cardiac amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:563–568.
16. Patel SR, Saeed O, Naftel D, et al. Outcomes of restrictive and hypertrophic cardiomyopathies after LVAD: an INTERMACS analysis. *J Card Fail* 2017;23:859–867.
17. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, et al. Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients With Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1167–1173.
18. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420–2426.
19. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012;9:1069–1075.
20. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:793–798.
21. Dhoble A, Khasnis A, Olomu A, Thakur R. Cardiac amyloidosis treated with an implantable cardioverter defibrillator and subcutaneous array lead system: report of a case and literature review. *Clin Cardiol* 2009;32:E63–E65.

Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou kardiomyopatií a indikace ke genetickému vyšetření

(Complex approach towards patients with hypertrophic cardiomyopathy and indications to genetic testing)

Jiří Bonaventura^a, Alice Krebsová^b, Veronika Zoubková^c, Pavel Votýpka^c,
Petra Peldová^c, Jana Petřková^d, Josef Kautzner^b, Milan Macek Jr.^c, Josef Veselka^a

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

^b Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^c Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

^d I. interní klinika – kardiologická, Ústav lékařské genetiky, Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 20. 2. 2020

Přijat: 28. 3. 2020

Dostupný online: 26. 6. 2020

Klíčová slova:

Genetická konzultace

Genetický syndrom

Hypertrofická kardiomyopatie

Kaskádový screening

Molekulárně genetické vyšetření

Patogenní DNA varianta

SOUHRN

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je s předpokládanou prevalencí 1/500 až 1/200 obyvatel jedním z nejčastějších geneticky podmíněných srdečních onemocnění. Pro HKMP je charakteristická výrazná fenotypová i genotypová heterogenita. Pacienti s HKMP by měli být komplexně a multidisciplinárně vyšetřeni, aby nebyly přehlédnuty některé syndromické formy s možností individualizované terapie.

Při molekulárně genetickém vyšetření současnými metodami včetně sekvenování nové generace (NGS) u velké části pacientů nezachytíme žádnou patogenní nebo pravděpodobně patogenní (P/LP) variantu. Bez ohledu na použitou metodu by měla molekulárně genetická analýza vždy zahrnovat nejčastější sarkomerické geny. Dostupnými metodami NGS přichází možnost vyšetření velkého množství genů, včetně celoxomového (WES) a celogenomového (WGS) vyšetření. Větší objem dat obvykle nezvyšuje pravděpodobnost zachytu P/LP mutací a vede k nárůstu nálezů variant nejasného významu (VUS), jejichž klinická relevance je diskutabilní.

Kaskádový rodinný screening je zásadní. Molekulárně genetické vyšetření je vhodné především tam, kde příbuzní mají zájem o přesnější určení rizika onemocnění a jejich následnou dispenzarizaci. Potvrzení přítomnosti P/LP mutace však nutně nemusí znamenat rozvoj HKMP.

Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou kardiomyopatií vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci kardiologa, molekulárního genetika, klinického genetika, dětského kardiologa i jiných specializací. Nezbytnou podmínkou genetického vyšetření a využití jeho výstupů v praxi je sledování v expertních centrech se zkušenostmi s molekulárně genetickým vyšetřováním a jeho klinickou interpretací.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most frequent inherited cardiac disorders with an estimated prevalence of 1 in 500 up to 1 in 200 individuals. The phenotypic heterogeneity of HCM corresponds with the marked heterogeneity in the underlying genotype. Multidisciplinary approach to HCM patients is needed and includes the collaboration of cardiologists with molecular genetics, clinical genetics, paediatric cardiologists and other specialists.

Advances in contemporary DNA-sequencing methodology make gene-based diagnosis increasingly feasible in routine clinical practice. It allows rapid analysis of large multigene testing panels (e.g. cardiovascular gene panels, whole-exome sequencing [WES], and whole-genome sequencing [WGS]). Screening of large number of genes does not necessarily result in an identification of pathogenic/likely pathogenic DNA variants (P/LP) and many genetic variants of uncertain significance (VUS) are identified.

Genetic testing may lead to individualized therapy in some cases, but is mainly a useful tool for family cascade screening and assessing their risk for HCM. Nevertheless, documentation of P/LP variant in a relative does not necessarily lead to development of overt clinical disease due to variable penetrance and expressivity of DNA variants.

The complex interpretation of multidisciplinary findings, genetic results, and family cascade screening belongs to tertiary referral centres with corresponding experience and availability of all subspecialties.

Keywords:

Cascade screening

Genetic consultation

Genetic syndrome

Hypertrophic cardiomyopathy

Molecular genetic testing

Pathogenic DNA variant

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

DOI: 10.33678/cor.2020.023

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je dědičné onemocnění definované přítomností hypertrofie levé komory (LK) při chybění hemodynamické příčiny, která by k dané hypertrofii mohla vést.^{1,2} S předpokládanou prevalencí 1/500 až 1/200 obyvatel se jedná o jedno z nejčastějších geneticky podmíněných srdečních onemocnění.^{3,4}

Současná definice Evropské kardiologické společnosti (ESC) vymezuje různé formy HKMP. Rozlišuje familiární kardiomyopatie, tzv. klasické formy HKMP, podmíněné mutacemi v genech pro sarkomerické proteiny. Tyto formy jsou pravděpodobně nejčastější a vyznačují se většinou autosomálně dominantní dědičností s neúplnou penetrancí.⁵ Nejčastěji detekovanou molekulární příčinou klasické HKMP jsou varianty DNA v genech *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2*, *MYL3*.^{1,6}

Vzácněji se vyskytují kardiomyopatie vznikající v rámci systémových dědičných onemocnění. Mezi tato onemocnění (dříve označovaná jako tzv. fenokopie) se řadí glykogenózy (např. Danonova choroba, defekt genu *PRKAG2*) nebo lyzozomální stádná onemocnění (např. Fabryho choroba). U dětí se může jednat o např. mukopolysacharidózy a další vzácná metabolická onemocnění. Je třeba na ně pomyslet při multiorgánových projevech (současné renální selhání, jaterní selhání, intelektová nedostatečnost apod.). Rozpoznání této diagnózy představuje možnost individualizace péče o nemocného (např. enzymová substituční terapie u Fabryho choroby).

I ve vyšším věku se může projevit srdeční transthyretinová (TTR) amyloidóza, která je raritně způsobena dědičným defektem genu pro TTR, ale mnohem častější je její nedědičná forma, jež se projevuje hlavně u mužů starších 50 let. Správná diagnostika je zásadní s ohledem na nově zavedenou terapii.⁷

Mitochondriální formy hypertrofické kardiomyopatie se společnou přítomností diabetes mellitus 1. typu, malé postavy a nedoslýchavosti by neměly být přehlédnuty.

Dále se HKMP může vyskytnout jako součást neuromuskulárního onemocnění v případě Friedreichovy ataxie, Emeryho–Dreifussovy myopatie nebo syndromů Noonanové a LEOPARD.

S postupujícím poznáním a genetickou diagnostikou se ukazuje, že v současné době rozeznávané formy kardiomyopatií (hypertrofická, restriktivní, dilatační, non-kompaktní či arytmogenní) se klinicky i molekulárně geneticky překrývají.⁸ V postižených rodinách se mohou

vyskytnout všechny její formy u jednotlivých nosičů identického genového defektu.^{9,10}

Diagnostické postupy v případě podezření na dědičnou formu HKMP

Podrobná osobní a rodinná anamnéza

Pro diagnózu dědičné formy HKMP je zásadní získání detailní osobní a rodinné anamnézy. Je třeba se ptát na anamnézu náhlého předčasného úmrtí, předčasné mozkové příhody, srdečního selhání, nutnosti implantace kardiostimulátoru. V rámci možného multiorgánového postižení je vhodné získat informace o selhání ledvin, jater, specifických očních onemocněních, nedoslýchavosti, předčasné demenci, kožních onemocněních. Je vhodné se cíleně vyptat na svalovou slabost, syndrom karpálního tunelu nebo symptomy zúžení lumbálního kanálu, akroparestezie při teplotách či jiném stresu, přítomnost časněho diabetu apod. Příklady některých častějších syndromů jsou uvedeny v tabulce 1. Důležité anamnestické, klinické a laboratorní nálezy pak uvádíme v tabulkách 2–5.

Kardiologické vyšetření

Kardiologické vyšetření musí zahrnovat klidové 12svodové EKG, echokardiografii, případně magnetickou rezonanci. Magnetická rezonance může specificky určit pravděpodobnou diagnózu, může pomoci v určení rizika komorových arytmií při stanovení stupně a četnosti okrsků pozdního sycení gadolinem. Specifickým scintigrafickým vyšetřením pomocí kyseliny difosfonopropanodikarboxylové značené ^{99m}techneciem (^{99m}Tc-DPD) lze diagnostikovat TTR amyloidózu,¹¹ podrobnosti viz tabulku 2–5.

Laboratorní vyšetření

U pacientů je vhodné provést standardní biochemické vyšetření doplněné dle anamnestických dat či podezření na specifickou diagnózu také o vyšetření CK, aktivity galaktosidázy, hodnot železa, saturace transferinu, hodnot feritinu, celkové bílkoviny, elektroforetické vyšetření. Specifické nálezy a jejich interpretace viz tabulku 5.

Multidisciplinární vyšetření

Součástí diagnostiky mohou být i další specifická oční, neurologická či hematoonkologická vyšetření, v případě nedoslýchavosti i ORL vyšetření¹¹ (viz tabulku 2).

Tabulka 1 – Hypertrofická kardiomyopatie a syndromy

Originální název genového produktu	Gen	Asociovaná diagnóza	Dědičnost
Gama-regulační podjednotka AMP-aktivované proteinkinázy	<i>PRKAG2</i>	Wolffův–Parkinsonův–Whiteův syndrom	AD
Lyzosomální membránový protein 2	<i>LAMP2</i>	Danonova choroba	X-vázaná
Alfa-galaktosidáza A	<i>GLA</i>	Fabryho choroba	X-vázaná
Transthyretin	<i>TTR</i>	Amyloidóza	AD
Alfa-glukosidáza	<i>GAA</i>	Pompeho choroba	AR
Protein tyrosinová fosfatáza, typ 11	<i>PTPN11</i>	Syndrom Noonanové, LEOPARD	AD
Frataxin	<i>FXN</i>	Friedreichova ataxie	AR
Four and half LIM domain 1	<i>FHL1</i>	Emeryho–Dreifussova myopatie	X-vázaná

Tabulka 2 – Možná diagnostická multiorgánová postižení¹¹

Orgánové postižení	Možná asociovaná diagnóza
Oči: Cornea verticillata Retinitis pigmentosa Zakalení sklivce Abnormality retiny a n. opticus	Fabryho choroba Danonova choroba TTR amyloidóza Mitochondriální onemocnění
Intelektová nedostatečnost	Danonova choroba, syndrom Noonanové, syndrom LEOPARD, mitochondriální onemocnění
Senzorineurální porucha sluchu	Mitochondriální onemocnění, Fabryho nemoc, syndrom LEOPARD
Ataxie, nejistota chůze	Friedreichova ataxie
Parestézie, neuropatická bolest	Fabryho choroba, amyloidóza
Syndrom karpálního tunelu (oboustranný)	TTR amyloidóza
Svalová slabost	PRKAG2, mitochondriální onemocnění, mutace <i>FHL1</i>
Ptóza víček	Mitochondriální onemocnění, syndrom Noonanové, syndrom LEOPARD
Vitiligo/café au lait skvrny	Syndrom LEOPARD
Angiokeratomy, hypohidróza	Fabryho choroba
Cévní mozková příhoda ve věku pod 50 let	Fabryho choroba, mitochondriální onemocnění

FHL1 – gen kódující „four and half LIM domain 1“ a způsobující formu Emeryho–Dreifussovy muskulární dystrofie; LEOPARD – lentigines, EKG abnormality, hypertelorismus, abnormální genitálie, růstová retardace, stenóza plicnice, senzorineurální porucha sluchu; *PRKAG2* – gama-regulační podjednotka AMP-aktivované proteinkinázy; TTR – transthyretin.

Tabulka 3 – Možné diagnostické nálezy při EKG

EKG nález	Možná asociovaná diagnóza
Krátký interval PR	Danonova choroba, Fabryho choroba, Pompeho choroba, <i>PRKAG2</i> , mitochondriální onemocnění
AV blokáda	<i>PRKAG2</i> , Fabryho choroba, mitochondriální onemocnění
Extrémně vysoká voltáž QRS	Danonova choroba, Pompeho choroba
Nízká voltáž QRS	Amyloidóza
Extrémní deviace osy doprava	Syndrom Noonanové

AV – atrioventrikulární; EKG – elektrokardiogram; *PRKAG2* – gama-regulační podjednotka AMP-aktivované proteinkinázy; TTR – transthyretin.

Tabulka 4 – Možné diagnostické nálezy při echokardiografii

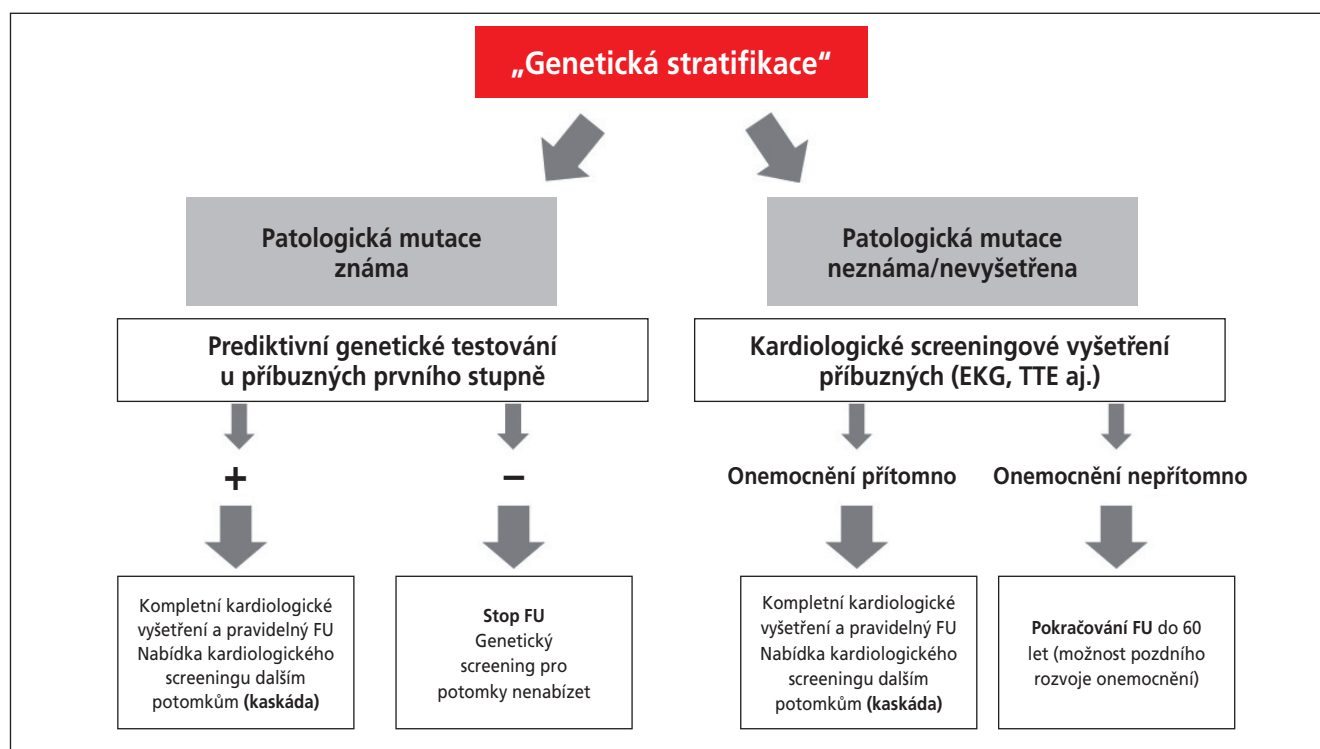
Echokardiografický nález	Možná asociovaná diagnóza
Ztlustění chlopní a závěsného aparátu	Fabryho choroba, amyloidóza
Zbytnění stěny pravé komory	Amyloidóza, Fabryho choroba, syndrom Noonanové
Zbytnění mezišlívového septa	Amyloidóza
Perikardiální výpotek	Amyloidóza
Extrémní koncentrická hypertrofie	Danonova choroba, Pompeho choroba
Snížená systolická funkce levé komory	Danonova choroba, Fabryho choroba, amyloidóza, <i>PRKAG2</i> , mitochondriální onemocnění, burnout/endstage hypertrofická kardiomyopatie, <i>FHL1</i>
Obstrukce výtokového traktu pravé komory	Syndrom Noonanové, syndrom LEOPARD

FLH1 – gen kódující „four and half LIM domain 1“ a způsobující formu Emeryho–Dreifussovy muskulární dystrofie; LEOPARD – lentigines, EKG abnormality, hypertelorismus, abnormální genitálie, růstová retardace, stenóza plicnice, senzorineurální porucha sluchu; *PRKAG2* – gama-regulační podjednotka AMP-aktivované proteinkinázy; TTR – transthyretin

Kardiologický kaskádový rodinný screening

Často neúplné anamnestické informace pacienta mohou být doplněny v rámci obligatorního kaskádového rodinného screeningu, tedy kardiologického vyšetření prvostupňových příbuzných probanda (obr. 1). Proband obdrží na prv-

ním vyšetření informační dopis pro své příbuzné, kterým je motivuje ke screeningovému vyšetření.¹² Vyšetření dětí je vhodné od šestého až desátého roku věku¹ a je nutné je vždy posuzovat individuálně v rámci multidisciplinárních konzilií. Rozsah této věkové hranice byl stanoven na zákla-



Obr. 1 – Principy kaskádového rodinného screeningu.¹² EKG – elektrokardiografie; FU – „follow up“, sledování; TTE – transtorakální echo-kardiografie.

Tabulka 5 – Možné diagnostické laboratorní nálezy

Laboratorní nález	Možná asociovaná diagnóza
Zvýšená kreatininkáza (CK)	Mitochondriální onemocnění, Danonova choroba, glykogenóza
Snížené renální funkce/proteinurie	Fabryho choroba, amyloidóza
Zvýšené hodnoty transamináz	Danonova choroba, mitochondriální onemocnění, glykogenóza
Laktátová acidóza	Mitochondriální onemocnění
Myoglobinurie	Mitochondriální onemocnění
Leukocytopenie	Mitochondriální onemocnění
Abnormální elektroforéza	Hematoonkologická onemocnění

dě pediatrických studií, které ukázaly raritní výskyt závažných komplikací HKMP před nástupem puberty.^{13,14}

Genetické vyšetření

Klinicko-genetická konzultace

Všichni pacienti s velmi pravděpodobně dědičnou formou hypertrofické kardiomyopatie by měli být referováni ke klinicko-genetické konzultaci. Podrobná rodinná anamnéza a následně sestavený rodokmen pomohou odhalit pravděpodobný typ dědičnosti a z toho vyplývající rizika pro jejich prvostupňové příbuzné, a tím někdy i stanovit nejpravděpodobnější příčinu onemocnění.

Nemocní jsou podrobně seznámeni s možností molekulárně genetického vyšetření, jeho formou a výstupy ve smyslu konkrétních dopadů na léčbu samotného pacienta či jeho příbuzných a také roli v primární prevenci onemocnění v rodině.

Molekulárně genetické vyšetření

Molekulárně genetickou analýzu HKMP, která je genetiky velice heterogenní, umožnilo teprve zavedení metod sekvenování nové generace (NGS). Jedná se o vysokokapacitní metody, které v porovnání s klasickou metodou sekvenování (Sangerova metoda) analyzují simultánně velké množství genů.

V současné době se v ČR vyšetřují základní kandidátní geny pro kardiovaskulární onemocnění a dle jednotlivých laboratoří jsou v České republice sestaveny „panely“ obsahující 30–200 těchto genů. V panelech je možno se orientovat dle aktualizované databáze OMIM¹⁵ nebo Orphanet,¹⁶ nicméně u většiny pacientů je dostačující vyšetření panelu základních sarkomerických genů (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNI2*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2*, *MYL3*). Podle doporučených postupů Americké společnosti pro srdeční selhání (Heart Failure Society of America, HFSA)⁸ je vhodné panel rozšířit i o další geny (*CSRP3*, *PLN*, *TTR*, *PRKAG2*, *LAMP2*, *GLA*, *FHL1*), zejména pokud je klinické podezře-

Tabulka 6 – Základní principy indikace a hodnocení molekulárně genetického vyšetření u pacientů s HKMP

- Jsou přítomny známky syndromické formy HKMP a je šance pro individualizaci léčby po genetické stratifikaci (např. enzymová substituční terapie u Fabryho choroby, Danonova choroba s rizikem časného selhání levé komory apod.)
- Pacient má rodinu a rodinné příslušníky, kteří mají zájem o vyšetření, o stanovení jejich rizika onemocnění a následnou péči
- Pacient zvažuje narození potomka a má zájem o preimplantační diagnostiku, a tedy primární prevenci onemocnění
- Molekulárně genetické vyšetření nelze použít ke stanovení diagnózy HKMP
- Negativní výsledek molekulárně genetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičné formy HKMP

Tabulka 7 – Mayo HCM Genotype Predictor Score²²

Klinický ukazatel	Hodnota
Věk < 45 let	1
Tloušťka stěny levé komory ≥ 20 mm	1
Rodinná anamnéza HKMP	1
Rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti	1
Reversní (katenoidní) tvar mezikomorového septa	1
Arteriální hypertenze	-1

ní na syndromickou formu HKMP (tabulka 1). V případě syndromů Noonanové či LEOPARD nesmíme zapomenout zahrnout geny způsobující tyto tzv. RASopatie (*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*).

Pomocí NGS je možné vyšetřit exom, tzn. celou kódující část DNA (whole exome sequencing, WES), případně provést celogenomové sekvenování (whole genome sequencing, WGS), které může zachytit i příslušné modifikující geny. Výsledkem NGS je produkce obrovského množství výstupních dat s následnou potřebou data utřídit a bioinformaticky analyzovat za použití mezinárodních databází variant (např. ClinVar, gnomAD). Větší počet vyšetřených genů často bohužel nepřináší lepší výtěžnost diagnostického panelu, obvykle totiž vede k množství nalezených variant DNA, jejichž role pro vznik onemocnění není zatím objasněna (variants of uncertain significance, VUS).^{17,18} V důsledku je multidisciplinární tým zatížen obtížně interpretovatelnými variantami, které mohou dokonce vyšetřované osoby nebo jejich rodiny psychicky stresovat, či dokonce iatrogenizovat.

V roce 2015 byla publikována doporučení pro klasifikaci genetických variant Americkou společností pro lékařskou genetiku a genomiku (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG),¹⁹ která dělí nalezené varianty do pěti následujících tříd: 1) benigní, 2) pravděpodobně benigní, 3) varianta nejasného významu (VUS), 4) pravděpodobně patogenní (likely pathogenic, LP), 5) patogenní (pathogenic, P).

Pro interpretaci výsledků je ale právě možnost vyšetření více rodinných příslušníků s formou kardiomyopatie zcela zásadní. Hledá se varianta, kterou postižení příbuzní sdílejí, nebo naopak nepostižení nemají. Čím více

rodinných příslušníků je vyšetřeno, tím se zvyšuje validita molekulárně genetických výstupů a je možné potom nabídnout prediktivní testování příčinné varianty DNA u dětí či pro primární prevenci onemocnění využitím metod preimplantačního testování embryí.

Indikace k molekulárně genetickému vyšetření

Molekulárně genetické vyšetření indikuje klinický genetik a je smysluplné u pacientů s vysokým stupněm podezření na genetickou příčinu HKMP, zejména pokud mají žijící příbuzné, kteří mají zájem se nechat vyšetřit. Základní pravidla jsou shrnuta v tabulce 6.

U pacientů s HKMP lze v průběhu gravidity využít metod prenatalního testování, ale s přihlédnutím k neúplné penetranci a variabilní expresivitě je umělé přerušení těhotenství medicínsky i eticky velmi problematické. Metodou volby je tedy preimplantační testování embryí v rámci asistované reprodukce, s transferem embrya bez P/LP mutace. Tato metoda nese taktéž mnoho nevýhod (zdravotní riziko pro ženu vzhledem k hormonální stimulaci, finanční zátěž pro rodinu, nevelká úspěšnost cyklu IVF). Vždy tedy záleží na rozhodnutí rodiny po poskytnutí komplexní reprodukční a klinicko-genetické konzultace. Nález P/LP u jinak zdravého embrya či plodu nemusí znamenat rozvoj onemocnění během života a i v případě rozvoje HKMP je klinický průběh variabilní a prognóza je u většiny pacientů příznivá.²⁰

Přínos molekulárně genetického vyšetření obvykle nespočívá ve zpřesnění diagnostiky u probanda s HKMP (např. u atletického srdce či arteriální hypertenze). Negativní výsledek neznamená vyloučení diagnózy HKMP.

Genetické vyšetření *post mortem* (molekulární pitva)

HKMP je u části pacientů spojena s vysokým rizikem významných komorových arytmií až náhlou srdeční smrtí (NSS). Proto je třeba pomyslet na genetické vyšetření a kaskádový rodinný screening při pitevní diagnóze hypertrofické kardiomyopatie. Zásadní je časné zajištění materiálu náhle zemřelého (krev, tkáň), z kterého je potom po informování a souhlasu příbuzných možno provést i molekulárně genetické vyšetření.²¹

Diagnostická výtěžnost molekulárně genetického vyšetření

Diagnostická výtěžnost molekulárně genetického vyšetření (tj. záchyt P/LP mutace) je relativně nízká. Pravděpodobnost záchytu patogenní mutace je obecně vyšší u mladších pacientů a pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, kde může dosahovat 50–60 %.¹ Výtěžnost lze odhadnout i dle vytvořeného skórovacího systému pro predikci pozitivitu. Nejznámějším je tzv. Mayo HCM Genotype Predictor Score (Mayo Score), který je založen na základních klinických a echokardiografických parametrech (tabulka 7).²² U pacientů s HKMP s onemocněním diagnostikovaným po 45. roce života se jasná příčinná varianta DNA identifikuje pomocí současných metod ve 30–40 % případů.⁵

Záchyt příčinných variant DNA je jistě nižší i zavedením přísnějších klasifikačních kritérií a souvisí s rostoucím poznáním genetických mechanismů dědičných onemocnění.^{19,23,24} Vysoká senzitivita genetického testování s ná-

stupem metod NGS tak byla postupně vystřídána vyšší specificitou související s aplikací komplexních klasifikačních kritérií. Genetická data a klasifikaci patogenních mutací z minulých dekád je vhodné periodicky revidovat v kontextu dostupných nových poznatků.^{19,25}

Ve spolupráci Kardiologické kliniky a Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole byla provedena genotypizace rozsáhlého souboru českých pacientů s HKMP a validace Mayo Score za použití nejnovějších klasifikačních kritérií patogenních variant dle ACMG.²⁴ K molekulárně genetickému vyšetření byly použity panely obsahující až 229 genů asociovaných s kardiovaskulárními onemocněními,²⁴ které byly vytvořeny na zakázku. Celková výtežnost genetického vyšetření činila pouhých 21 % pro P/LP varianty.²⁴ Tuto nízkou výtežnost si vysvětlujeme „konzervativním“ využitím ACMG kritérií patogenicity variant a prozatímním nedostatkem dat v mezinárodních databázích.¹⁹ Zároveň však tato data ukazují, že ne u každého pacienta s HKMP musí být indikováno molekulárně genetické vyšetření. Použití Mayo Score se jeví v klinické praxi, kde je patrna limitace finančními prostředky, jako racionální. Při hodnotách Mayo Score ≥ 3 dosahuje výtežnost molekulárně genetického vyšetření minimálně 50 %. Vzhledem k časové i dosavadní finanční náročnosti molekulárně genetického vyšetření tak lze pečlivou selekcí pacientů zamezit velkému množství negativních nebo nejasných výsledků a nadužívání metody NGS.

Klinická interpretace a využití výstupů molekulárně genetického vyšetření

Důležitým faktorem v interpretaci nálezů je neúplná penetrance a variabilní expresivita, která je pro HKMP typická. Není výjimkou, že naprosto identické mutace stejných genů i ve stejné rodině vedou ke zcela odlišnému fenotypu. To naznačuje, že roli v dlouhodobém klinickém průběhu onemocnění mají i jiné faktory než pouze mutace na úrovni sarkomerických proteinů. Tyto další genetické a epigenetické faktory, stejně jako modifikace environmentální, pravděpodobně hrají důležitou roli, kterou zatím neumíme uspokojivě charakterizovat. Pokud tedy hovoříme o HKMP jako o onemocnění s autosomálně dominantní mendelovskou dědičností, jedná se o charakteristiku genetického „spouštěcího mechanismu“, kde poté hraje roli celá patogenetická kaskáda při rozvoji tohoto jinak komplexního onemocnění.^{26–28}

V případě nálezu P/LP varianty DNA je možné v rámci kaskádového rodinného screeningu provést i její cílené vyšetření u příbuzných, a tak přesněji odhadnout riziko jejich postižení a nabídnout jim individualizovaný kardiologický screening (obr. 1, tabulky 2–5). Genetický screening VUS u příbuzných a jejich segregace s fenotypem může přispět k budoucí reklasifikaci nalezených variant do jiných tříd patogenicity.¹⁹

Ideálním klinickým scénářem je situace, kdy specifická příčinná mutace (P/LP) u probanda není následně nalezena u prvostupňového příbuzného. Příbuzného je pak možno vyřadit z dispenzarizace, pravděpodobnost onemocnění je nízká. Vždy ale upozorňujeme pacienty na nutnost návštěvy lékaře v případě rozvinutí symptomatologie (obr. 1).

Častou klinickou situací je negativní fenotyp příbuzného s nálezem patogenní mutace. Vzhledem k variabilní penetranci, která je věkově vázaná,²⁹ je však nutno po-

kračovat v pravidelném klinickém sledování těchto jedinců do věku 50 až 60 let.³⁰ Nicméně nemáme k dispozici dostatek dat o vývoji onemocnění u asymptomatických nosičů mutací bez klinicky vyjádřeného fenotypu. Riziko náhlé srdeční smrti je u jedinců bez vyjádřené hypertrofie obecně nízké. Stojíme tedy před otázkou, zda pouze na základě pozitivního genotypu bez vyjádřeného fenotypu (G+/F-) činit specifická doporučení a navrhnout omezení, např. u profesionálních atletů.^{31–33} Většina (G+/F-) pacientů má totiž pravděpodobně příznivou prognózu.^{1,20,33,34} Kromě kardiologické kontroly v pravidelných intervalech Evropská asociace preventivní kardiologie (EAPC) nosičům variant nedoporučuje velmi intenzivní sportovní aktivitu na vrcholové úrovni.³⁴

Senilní TTR amyloidóza

V současné době velmi zkoumaným onemocněním je tzv. senilní transthyretinová amyloidóza, u které se předpokládá relativně vysoká prevalence a poddiagnostikování choroby v běžné populaci.³⁶ Je nutné na ni myslet hlavně v případě manifestace onemocnění ve věku > 50 let, současně s vyjádřeným restriktivním typem plnění levé komory, významně symptomatickou fibrilací síní a z osobní anamnézy zjištěným oboustranným syndromem karpálního tunelu, zúžením lumbálního kanálu či specificky rupturou šlachy m. deltoideus na paži. Jasnou diagnózu lze stanovit scintigrafii pomocí ^{99m}Tc-DPD. Současné možnosti cílené terapie se zdají být úspěšné.^{7,36}

Souhrn

Pro HKMP je charakteristická výrazná fenotypová i genotypová heterogenita. Pacienti s HKMP by měli být komplexně a multidisciplinárně vyšetřeni, aby nebyly přehlédnuty některé syndromické formy s možností individualizované terapie. Kaskádový rodinný screening je zásadní. Potvrzení přítomnosti P/LP mutace u příbuzných prediktivním testováním nemusí nutně znamenat rozvoj HKMP.

Molekulárně genetické vyšetření nemusí být provedeno ve všech případech HKMP. Je vhodné především tam, kde je důvodné podezření na dědičnou syndromickou formu HKMP nebo kde jsou přítomni příbuzní, kteří mají zájem o přesnější určení rizika onemocnění a jejich následné sledování. Bez ohledu na použitou metodu by měla molekulárně genetická analýza vždy zahrnovat nejčastější sarkomerické geny a hlavní syndromické příčiny HKMP (tabulka 1).

S moderními metodami přichází možnost vyšetření velkého množství genů pomocí WES a WGS. Objem těchto dat, zejména interpretace VUS, si vyžaduje úzkou mezigorovou spolupráci a předpokládá vyšetření většího počtu příbuzných pro zvýšení validity nalezených variant DNA. Větší počet vyšetřených genů obvykle nezvyšuje pravděpodobnost záchytu P/LP mutací.

Dopad výsledků molekulárně genetického vyšetření na individualizaci léčby o pacienty je zatím omezen, platí pouze na některé formy stádavých onemocnění. Ukazuje se, že alkoholová septální ablace je efektivní u pacientů s HKMP bez ohledu na jejich genetickou příčinu.³⁷

Komplexní péče o pacienty s hypertrofickou kardiomyopatií vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci kardiologa, molekulárního genetika, klinického genetika, soudních lékařů, dětských kardiologů apod. Proto by měla být vyhrazena expertním centřům s touto možností a odpovídající zkušeností v interpretaci genetického vyšetření.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají střet zájmů.

Financování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–34904A, NV18-02-00237 a z institucionální podpory FN v Motole č. 00064203.

Literatura

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger M, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
- Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 2017;389:1253–1267.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009;119:1085–1092.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1249–1254.
- Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227–2232.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e783–e831.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy – A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail* 2018;24:281–302.
- McNally E, Dellefave L. Sarcomere mutations in cardiogenesis and ventricular noncompaction. *Trends Cardiovasc Med* 2009;19:17–21.
- Mogensen J, Kubo T, Duque M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003;111:209–216.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio A, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–1458.
- Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2726.
- Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013;127:48–54.
- Cardoso B, Gomes I, Loureiro P, et al. Clinical and genetic diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy: Results in pediatric cardiology. *Rev Port Cardiol* 2017;36:155–165.
- Online Mendelian Inheritance in Man ®. www.omim.org.
- Orphanet. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
- Fokstuen S, Munoz A, Melacini P, et al. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. *J Med Genet* 2011;48:572–576.
- Meder B, Haas J, Keller A, et al. Targeted Next-Generation Sequencing for the Molecular Genetic Diagnostics of Cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:110–122.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–424.
- Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:655–668.
- Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. The yield of postmortem genetic testing in sudden death cases with structural findings at autopsy. *Eur J Hum Genet* 2020;28:17–22.
- Bos JM, Will ML, Gersh BJ, et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2014;89:727–737.
- Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet* 2016;98:1067–1076.
- Bonaventura J, Norambuena P, Tomašov P, et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Med Sci* 2019;15:641–649.
- Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA. Disease gene identification strategies for exome sequencing. *Eur J Hum Genet* 2012;20:490–497.
- Blankenburg R, Hackert K, Wurster S, et al. β -Myosin heavy chain variant Val606Met causes very mild hypertrophic cardiomyopathy in mice, but exacerbates HCM phenotypes in mice carrying other HCM mutations. *Circ Res* 2014;115:227–237.
- Dorn GW, McNally EM, McNally E. Two strikes and you're out: gene-gene mutation interactions in HCM. *Circ Res* 2014;115:208–210.
- Ingles J, Doolan A, Chiu C, et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet* 2005;42:e59.
- Charron P, Carrier L, Dubourg O, et al. Penetrance of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Couns* 1997;8:107–114.
- Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227–2232.
- Ho CY. Genetics and clinical destiny: Improving care in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122:2430–2440.
- Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:705–715.
- Maron BJ, Yeates L, Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+) phenotype negative (–) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;107:604–608.
- Maurizi N, Michels M, Rowin EJ, et al. Clinical Course and Significance of Hypertrophic Cardiomyopathy Without Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 2019;139:830–833.
- Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:19–33.
- Rigopoulos AG, Ali M, Abate E, et al. Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart Fail Rev* 2019;24:521–533.
- Bonaventura J, Norambuena P, Votýpka P, et al. Patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after alcohol septal ablation have favorable long-term outcome irrespective of their genetic background. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10:193–200.

Příspěvek klinického mikrobiologa k mezinárodnímu konsenzu EHRA

(International consensus EHRA from the perspective of a clinical microbiologist)

Milan Kolář

Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Současnou medicínu je možné charakterizovat exponenciálním nárůstem poznatků ve všech lékařských oborech, který ve svém důsledku přináší významné zkvalitnění diagnostické i léčebné činnosti. Velmi dobrým příkladem uvedené skutečnosti je současná kardiologie, která představuje dynamicky se vyvíjející lékařskou specializaci s řadou léčebných postupů, včetně implantací umělých srdečních zařízení, zachraňujících lidské životy. Je však nutné poukázat na jednu oblast, která přes dosažené úspěchy neustále představuje závažný problém. Touto oblastí jsou bakteriální infekce, jejichž význam se v posledních letech neustále zvyšuje. Hlavní důvody této skutečnosti lze definovat následujícími body:

- bakteriální infekce jsou velmi často endogenního charakteru, resp. původce pochází z mikroflóry primárně nebo sekundárně osídlených systémů lidského těla,
- zvyšuje se rezistence bakterií k účinku antibakteriálních léčiv a s tím související riziko selhání antibiotické léčby,
- stoupá počet imunokompromitovaných pacientů a osob s umělými materiály,
- stále více se používají invazivní diagnostické i léčebné postupy ovlivňující lidský mikrobiom.

Prevence a řešení bakteriálních infekcí, jež komplikují kardiologické výkony, zahrnuje komplexní postup od správně vedené antibiotické profylaxe přes včasnou diagnostiku až k cílené antibiotické léčbě. Z tohoto pohledu má *Mezinárodní konsenzus European Heart Rhythm Association (EHRA) o tom, jak předcházet infekcím implantabilních elektronických srdečních zařízení, diagnostikovat a léčit* je zcela zásadní význam. Osobně jsem přesvědčen, že se jedná o velice kvalitní a klinicky významný dokument, jehož aplikace v praxi přispěje k prevenci vzniku infekcí srdečních implantabilních elektronických zařízení, které jsou spojeny s významnou morbiditou, prodlouženou hospitalizací a v neposlední řadě i zvýšenými finančními náklady. Neméně důležitou součástí je jasně definovaný diagnostický postup a iniciální antibiotická léčba případné infekční komplikace. Zde mám jednu poznámku, v České republice se používá intravenózně aplikovaný oxacillin, eventuálně flucloxacillin v perorální formě jako náhrada za perorální oxacillin, který není k dispozici (naopak parenterální flucloxacillin není v ČR dostupný).

Závěrem bych rád vyjádřil velké poděkování autorům, kteří připravili českou verzi tohoto odborného stanoviska, a pevně věřím, že bude významným pozitivním přínosem pro pacienty vyžadující srdeční implantabilní elektronická zařízení.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, e-mail: milan.kolar@fnol.cz

© 2020, ČKS.

DOI: 10.33678/cor.2020.070

MOVING CLOSER TO

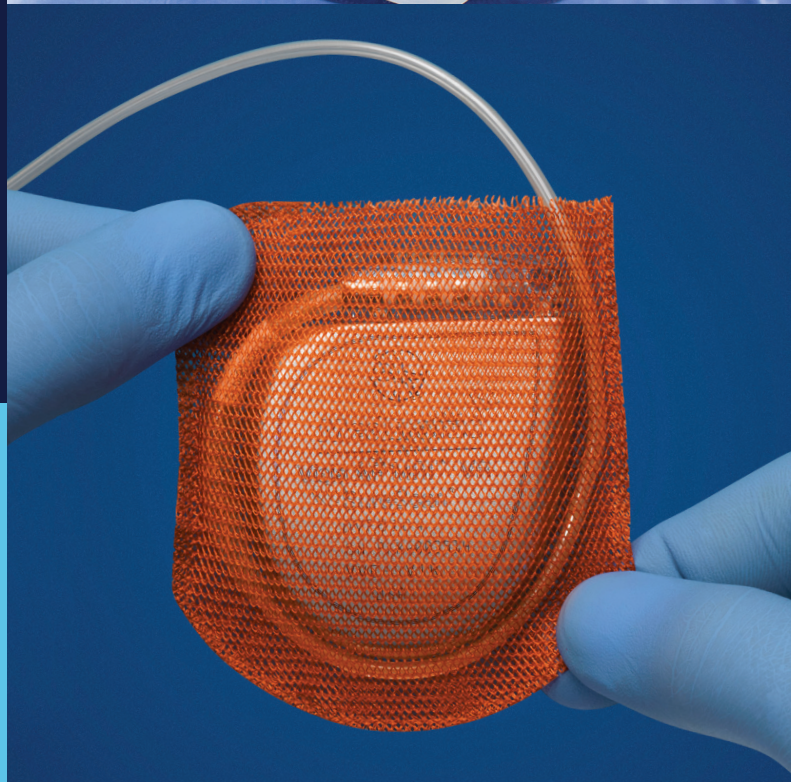
ZERO RISK

WITH THE TYRX™ ABSORBABLE
ANTIBACTERIAL ENVELOPE

0%

CIED INFECTION RATE AT
6 AND 12 MONTHS AFTER
IMPLANTATION³

- Proven CIED stabilization^{1,2}
- 70% - 100% fewer CIED Infections³⁻⁷
- Significant treatment cost reduction^{8,9}



To learn more about how the TYRX Absorbable Antibacterial Envelope stabilizes CIED placement and helps move closer to Zero Risk of CIED complications, go to www.TYRX.com.

Brief statement See the device manual for detailed information regarding the implant procedure, indications, contraindications, warnings, precautions, and potential adverse events.

1. Huntingdon Life Sciences Study TR-2011-054. **2.** Hirsh J. EP Lab Digest, July 2012;12(7). **3.** Shariff N et al. *J Cardio Electrophysiol.* 2015;26(10):783-789. **4.** Bloom HL et al. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(2):133-142. **5.** Mittal S et al. *Heart Rhythm.* 2014; 11(4):595-601. **6.** Kolek MJ et al. *J Cardio Electrophysiol.* 2015;26(10):1111-1116. **7.** Henrikson CA, Citadel and Centurion Study Results: Use of Antibacterial Envelope is Associated with Low 12-Month CIED Infection Rates. Oral presentation at European Heart Rhythm Association (EHRA) EUROPACE-CARDIOSTIM 2015. **8.** Tarakji KG et al. *Heart Rhythm.* 2010;7(8):1043-1047. **9.** Kachroo S et al. *Ann Pharmacother.* 2006;40(3):381-385.

Copyright © 2017, Medtronic, Inc. All Rights Reserved. www.medtronic.eu
UC201707741EE

Medtronic
Further, Together

Mezinárodní konsenzus European Heart Rhythm Association (EHRA) o tom, jak předcházet infekcím implantabilních elektronických srdečních zařízení, diagnostikovat a léčit je.

Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Miloš Táborský^a, Josef Kautzner^b, Petr Neužil^c, Marián Fedorco^a, Hanka Wünschová^b, Lucie Šedivá^c, Jan Pyszko^a, Tomáš Skála^a, Jan Látal^a, Miroslav Novák^d, Milan Kozák^e, Lubomír Křivan^e, Vít Gloger^f, David Břečka^g, Milan Kolář^h

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

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

^c Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

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

^e I. interní klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

^f Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati, Zlín

^g Kardiologické oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

^h Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Autoři originálního textu EHRA:¹ Carina Blomström-Lundqvist, Vassil Traykov.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 5. 6. 2020

Přijat: 6. 6. 2020

Dostupný online: 18. 6. 2020

Klíčová slova:

Elektrody

Endokarditida

Extrakce

Implantabilní elektronická zařízení

Implantabilní

kardiovertery-defibrilátory

Infekce

Konsenzuální dokument EHRA

Mikrobiologie

Reimplantace

Srdeční kardiovertery

Srdeční resynchronizační léčba

SOUHRN

Kardiovertery, implantabilní kardiovertery-defibrilátory a přístroje pro srdeční resynchronizační terapii jsou potenciálně život zachraňující léčbou u řady srdečních onemocnění, ale nejsou bez rizika. Nejvíce znepokojující je riziko infekce srdečních implantabilních elektronických zařízení (CIED), která je spojena s významnou morbiditou, zvýšenou nutností hospitalizace, zkrácením přežití a zvýšenými náklady na zdravotní péči. Doporučené preventivní postupy, jako je podávání intravenózních antibiotik před implantací, jsou dobře známy. Zůstávají nejasnosti ohledně úlohy různých preventivních, diagnostických a léčebných opatření, jako jsou kožní antiseptika, aplikace antibiotik do kapsy přístroje, antibakteriální obálky, prodloužené podávání antibiotik po implantaci a další. Doporučení týkající se použití nových alternativ implantabilních zařízení, u nichž se očekává, že budou méně náchylné k infekcím, a nových perorálních antikoagulantů jsou rovněž omezená, stejně jako definice minimálních požadavků na kvalitu péče implantačních center, erudice operátorů a počtu výkonů. Navíc chybí dokument o mezinárodním konsenzu ohledně léčby infekcí CIED. Rozpoznání těchto témat, šíření výsledků důležitých randomizovaných studií zaměřených na prevenci infekce CIED a pozorované rozdíly v řešení infekcí souvisejících s implantabilními přístroji, které byly zjištěny v celosvětovém průzkumu European Heart Rhythm Association, poskytlo silnou motivaci k vytvoření mezinárodního konsenzuálního dokumentu s použitím nejmodernějších poznatků vědy z roku 2019 týkajících se posuzování rizik, prevence, diagnostiky a léčby infekcí CIED.

© The Author(s) 2019. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

ABSTRACT

Pacemakers, implantable cardiac defibrillators, and cardiac resynchronization therapy devices are potentially life-saving treatments for a number of cardiac conditions, but are not without risk. Most concerning is the risk of a cardiac implantable electronic device (CIED) infection, which is associated with significant morbidity, increased hospitalizations, reduced survival, and increased healthcare costs. Recommended preventive strategies such as administration of intravenous antibiotics before implantation are well recognized. Uncertainties have remained about the

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

DOI: 10.33678/cor.2020.059

role of various preventive, diagnostic, and treatment measures such as skin antiseptics, pocket antibiotic solutions, anti-bacterial envelopes, prolonged antibiotics post-implantation, and others. Guidance on whether to use novel device alternatives expected to be less prone to infections and novel oral anticoagulants is also limited, as are definitions on minimum quality requirements for centres and operators and volumes. Moreover, an international consensus document on management of CIED infections is lacking. The recognition of these issues, the dissemination of results from important randomized trials focusing on prevention of CIED infections, and observed divergences in managing device-related infections as found in an European Heart Rhythm Association worldwide survey, provided a strong incentive for a 2019 International State-of-the-art Consensus document on risk assessment, prevention, diagnosis, and treatment of CIED infections.

Extraction
Implantable cardioverter-defibrillators
Infection
Leads
Microbiology
Pacemakers
Re-implantation

Úvod

Rozsah konsenzuálního dokumentu

Kardiostimulátory (KS), implantabilní kardiovertery-de-fibrilátory (ICD) a přístroje pro srdeční resynchronizační léčbu (cardiac resynchronization therapy, CRT) jsou život zachraňující léčbou řady srdečních onemocnění. Infekce související s těmito přístroji je však jednou z nejzávažnějších komplikací léčby srdečními implantabilními elektronickými zařízeními (cardiac implantable electronic device, CIED) a je spojena s významnou morbiditou, mortalitou a finanční zátěží pro zdravotnictví. Přestože je dobře známo mnoho preventivních postupů, jako je podávání intravenózní (i.v.) antibiotické terapie před implantací, stále existují nejasnosti ohledně jiných opatření. Nadále přetrvávají otázky, jako je použití alternativ CIED, u nichž se očekává, že budou méně náchylné k infekcím, jak upravit farmakologickou léčbu, jako jsou antikoagulanty během implantace přístrojů, a také otázka minimálních požadavků na kvalitu a počet výkonů pro jednotlivá centra a operatéry. Rozpoznání těchto mezer ve znalostech, zprávy o nových důležitých randomizovaných studiích, pozorované rozdíly v léčbě infekcí souvisejících se zařízeními a nedostatek dokumentů s mezinárodním konsenzem, které se konkrétně zaměřují na infekce CIED, poskytly silnou motivaci pro vytvoření mezinárodního konsenzuálního dokumentu s použitím nejmodernějších poznatků vědy z roku 2019 týkajících se posuzování rizik, prevence, diagnostiky a léčby infekcí CIED. Cílem tohoto dokumentu je popsat současné znalosti o rizicích infekcí spojených s přístroji a pomoci zdravotnickým pracovníkům při jejich klinickém rozhodování v jejich prevenci, diagnostice a léčbě pomocí aktuálně nejúčinnějších postupů.

Metodika

Tento konsenzuální dokument je výsledkem spolupráce sedmi odborných společností a asociací, European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) a International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID). Soubor autorů, který se skládal ze 16 členů pracovní skupiny, byl vybrán na základě jejich odborných znalostí a lékařské specializace (12 kardiologů s různou specializací, dva specialisté na infekční choroby, jeden specialista na zobrazovací metody a jeden hrudní chirurg), z 11 zemí na čtyřech kontinentech. Všichni odborníci prováděli podrobné komplexní rešerše literatury publikované do května 2019 (výzkum publikovaný v angličtině a indexovaný v hlavních databázích, jako jsou MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library a další podle potřeby) týkající se studované kohorty pacientů a tématu infekcí CIED za použití relevantních hledaných pojmů odkazujících na studované téma a předchozí doporučené postupy. Byly provedeny systematické revize publikovaných důkazů pro řešení daných stavů a klinických problémů. Členové byli požádáni, aby zvážili sílu důkazů pro konkrétní diagnostický nástroj a proti němu, postup nebo léčbu a zahrnuli odhady očekávaných zdravotních výsledků a posoudili poměr rizika a prospěšnosti tam, kde existují data.

Byly zváženy modifikující faktory specifické pro pacienty, zařízení a postupy, stejně jako výsledky mezinárodního průzkumu infekcí CIED prováděného za tímto účelem a předchozích registrů. Konsenzuální stanoviska byla založena na důkazech, odvozena primárně z publikovaných dat a na základě důkladného zvážení, vyža-

Tabulka 1 – Vědecké odůvodnění doporučení

Konsenzuální stanovisko týkající se léčby nebo postupu	Definice stanoviska	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence (SEC)
Doporučeno/indikováno nebo „mělo by se dělat“	Vědecký důkaz, že léčba nebo postup je přínosný a účinný; vyžaduje alespoň jednu randomizovanou studii nebo je podporován velkými observačními studiemi a souhlasem autorů		R
Může být použito nebo doporučeno	Obecná shoda a/nebo vědecké důkazy upřednostňují užitečnost/účinnost léčby nebo postupu; může být podporována randomizovanými studiemi založenými na malém počtu pacientů nebo nejsou široce použitelné		O
Nemělo by být použito nebo doporučeno	Vědecké důkazy nebo obecná shoda nepoužívat nebo nedoporučit léčbu nebo postup		E

Tato kategorizace pro konsenzuální dokument by neměla být považována za shodnou s tou, která byla použita pro oficiální doporučené postupy, které uplatňují klasifikaci (I–III) a úroveň důkazů (A, B a C). Kódování „ROME“ bylo použito na každé konsenzuální prohlášení a definuje stávající vědecké důkazy. E – odborné stanovisko; M – metaanalýzy; O – observační studie; R – randomizovaná studie.

Tabulka 2 – Patogeny izolované u pacientů podstupujících výkon pro infekci přístroje ze tří velkých kohort pacientů v Severní Americe, Evropě a Asii

Patogen	Procento izolátů		
	Severní Amerika	Evropa	Asie
Koaguláza-negativní stafylokok		69	45,2
Methicilin-rezistentní	18,8		
Methicilin-senzitivní	18,8		
<i>Staphylococcus aureus</i>		13,8	4,1
Methicilin-senzitivní	15,8		
Methicilin-rezistentní	15,0		
<i>Streptococcus</i> spp.	2,5		
<i>Enterococcus</i> spp.			
Vancomycin-senzitivní	2,8		
Vancomycin-rezistentní	1,4		
<i>Cutibacterium</i> spp. (dříve <i>Propionibacterium</i> spp.)		2,5	
<i>Corynebacterium</i> spp.		5	
Gram-negativní bakterie	8,9	6,1	9,1
Enterobakterie		3	3,2
Nefermentující bacily včetně <i>Pseudomonas</i> spp.		1,5	5,9
Anaeroby	1,6		
Plísňe	0,9	1	0,9
Mykobakterie	0,2		

dující alespoň 80 % předdefinovaných souhlasů doručených e-mailem od předsedů všem členům k získání jejich souhlasu nebo odmítnutí. Pro rozlišení úrovně vědeckých důkazů byl v dokumentu použit uživatelsky přátelský systém hodnocení konsenzuálních dokumentů EHRA s „barevnými srdíčky“ popisující aktuální stav důkazů a z toho plynoucí další poučení (tabulka 1). Hodnocení nemá rozdělené stupně podle síly důkazů, ty jsou vždy zahrnuty u jednotlivých barevných srdcí pomocí kódování písmeny „ROME“, R pro randomizované studie, O pro observační studie, M pro metaanalýzy a E pro odborné stanovisko (expert opinion) (tabulka 1). Dokument byl posouzen oficiálními externími recenzenty zastupujícími EHRA, dalšími zúčastněnými společnostmi a Committee for Practice Guidelines (CPG) Evropské kardiologické společnosti (ESC). Na konci tohoto dokumentu zveřejnili všichni členové autorské skupiny i recenzenti potenciální střety zájmů. Vzhledem k tomu, že tento konsenzuální dokument zahrnuje data a odborná stanoviska z různých zemí a zdravotnických systémů, zmíněné lékařské přístupy mohou zahrnovat léky nebo přístroje, které nejsou schváleny regulačními agenturami vlád jednotlivých zemí. Navíc konečné rozhodnutí o postupu musí učinit poskytovatel zdravotní péče a pacient na základě posouzení individuálních faktorů.

Pozadí a epidemiologie

V posledních desetiletích došlo k podstatnému nárůstu v počtu a složitosti implantací CIED v důsledku rozšíření indikací a postupného stárnutí populace. Přestože tato zařízení zlepšují kardiiovaskulární přežívání, vystavují také pacienty riziku možných komplikací.

Infekce je jednou z nejzávažnějších komplikací léčby CIED a je spojena s významnou mortalitou, morbiditou a finanční zátěží zdravotnického systému. Je obtížné stanovit přesnou míru výskytu infekcí CIED vzhledem k rozdílným definicím, různým populacím a rozsahu hodnot v retrospektivních a prospektivních studiích. V Dánském registru zahrnujícím 46 299 pacientů, kteří podstoupili implantaci kardiostimulátoru v letech 1982 až 2007, byl výskyt infekce 4,82/1 000 zařízení a let po primoinplantaci a 12,12/1 000 zařízení a let po výměně. Greenspon a spol. zjistili, že výskyt infekce CIED ve Spojených státech amerických vzrostl z 1,53 % v roce 2004 na 2,41 % v roce 2008 a National Inpatient Sample database study ukázala vzestup z 1,45 % na 3,41 % ($p < 0,001$) od roku 2000 do roku 2012, zejména u přístrojů pro CRT. Výskyt infekce v prospektivních observačních studiích, registrech a novější zkřížené shlukové studii PADIT a randomizované studii WRAP-IT byl jen 0,6–1,3 % ve srovnání s retrospektivními studiemi, které hlásily výrazně vyšší výskyt (2,3–3,4 %) v prvním roce po implantaci.

Patogeneze a původci infekcí srdečních implantabilních elektronických zařízení

K infekci spojené se srdečními implantabilními přístroji dochází dvěma hlavními mechanismy. Nejběžnější je kontaminace elektrod a/nebo samotného přístroje během implantace nebo následné manipulace. Eroze zařízení později po výkonu může být buď způsobena infekcí kapsy, nebo v ni vyústit. V obou případech vede kontaminace a následná bakteriální kolonizace k infekci kapsy, která se může šířit podél intravaskulárních částí elektrod a způsobit systémovou infekci. Druhý mechanismus vzniku in-

fekce je hematogenní. K osídlení elektrody může dojít během bakteriémie způsobené vzdálenými infekčními ložisky, jako jsou septická tromboflebitida, osteomyelitida, pneumonie, infekce v místě chirurgického zákroku, kontaminované cévní katétry nebo bakteriální vstup přes kůži, ústa, gastrointestinální nebo močový trakt.

Faktory, které hrají roli v patogenezi infekcí CIED, mohou souviset s hostitelem, zařízením nebo mikroorganismem. Vlastní kožní flóra pacienta může být занесena do rány v okamžiku incize kůže, a tím kontaminovat zařízení. Kontaminace může také nastat před implantací vydechovaným vzduchem na operačním sále (hostitele i personálu) nebo rukou kohokoliv, kdo se zařízením manipuluje. Z patofyziologického hlediska jsou faktory související se zařízením ty, které ovlivňují bakteriální přilnavost k přístroji nebo elektrodě a tvorbu biofilmu na těchto površích. Přilnavost bakterií usnadňují nepravidelné a hydrofobní povrchy. Z běžně používaných polymerů umožňují polyvinylchlorid (PVC) a silikon lepší přilnavost než polytetrafluorethylen (PTFE), zatímco polyurethan umožňuje menší přilnavost než polyethylen. Kovy se také liší svou náchylností k adhezi bakterií, například titan má menší sklon k osídlení bakteriemi než ocel. Normálně nepatogenní mikroorganismy, jako jsou koaguláza-negativní stafylokoky (CoNS), mohou adherovat k CIED a vytvořit ohnisko infekce. Nejčastěji izolované mikroorganismy byly grampozitivní bakterie (70–90 %), zejména CoNS (37,6 % izolátů) a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, 30,8 %), které jsou mnohem náchylnější k adhezi na nebiologické materiály než ostatní (tabulka 2). *Staphylococcus aureus* je nejčastější příčinou bakteriémie a časných infekcí kapes. Celkem byly methicilin-rezistentní stafylokoky izolovány u 33,8 % infekcí CIED (49,4 % všech stafylokokových infekcí), jejich frekvence se lišila podle zemí, a dokonce i nemocnic. V posledních desetiletích se zdá, že míra rezistence na methicilin je vyšší než se dříve uváděla. Gramnegativní bakterie byly izolovány v 8,9 %, zatímco jiní mikrobi, jako jsou streptokoky, anaeroby a houby, byli izolováni méně často (tabulka 2). Enterobakterie, další gramnegativní tyčinky a houby byly vzácné (tabulka 2).

Rizikové faktory infekce srdečních implantabilních elektronických zařízení

Rizikové faktory infekce CIED lze rozdělit na faktory související s pacientem, výkonem a přístrojem. Tyto rizikové faktory mohou být (tabulka 1 a 2) dále děleny na modifikovatelné a nemodifikovatelné. Identifikace modifikovatelných rizikových faktorů je důležitá, protože může umožnit preventivní opatření ke snížení rizika. U pacientů s nemodifikovatelnými riziky mohou být alternativní postupy možnosti, jak snížit celkové riziko. Například hemodialýza je nemodifikovatelným rizikovým faktorem. Změnou postupu a/nebo zařízení a výběrem epikardiálního nebo subkutánního systému může být riziko sníženo. Několik studií prozkoumalo rozsáhlé databáze pro nejběžnější rizikové faktory. V tabulce 3 je uvedena metaanalýza sdružených údajů zahrnujících 206 176 pacientů v 60 studiích (z toho 21 prospektivních a 39 retrospektivních). Další velké studie, které analyzují rizikové faktory,

zahrnují data z registru Medicare fee-for-service claims, studii National Inpatient Sample database s 85 203 infekcemi, které souvisejí s implantabilními přístroji, a nedávnou Danish study s kohortou 97 750 pacientů s implantovaným přístrojem. Souhrn nejdůležitějších rizikových faktorů označených v těchto studiích je uveden v tabulce 3. Bohužel se význam rizikových faktorů v jednotlivých studiích lišil a v některých případech byla zjištěna protichůdná (jako například věk).

Z faktorů souvisejících s pacientem bylo onemocnění ledvin a nutnost hemodialýzy konzistentně spojeno s nejvyšším rizikem, což podtrhuje důležitost pečlivého klinického vyšetření u těchto pacientů. Mezi rizikové faktory dle metaanalýzy patřily: nutnost pravidelné hemodialýzy, renální insuficience, diabetes mellitus, chronická obstrukční plicní nemoc, užívání kortikosteroidů, anamnéza předchozí infekce spojené s přístrojem, malignita, srdeční selhání, horečka před výkonem, užívání antikoagulancií a kožní onemocnění, ale ne věk nebo pohlaví. V kohortě Dánského registru však byl jako významné riziko identifikován mladší věk spolu s předchozí infekcí. Jiní označili jako silný rizikový faktor podvýživu (poměr šancí [OR] 2,44, $p < 0,001$).

Pokud jde o **faktory související s procedurou**, antibiomatická profylaxe byla spojena se 70% snížením relativního rizika infekce a je nyní standardem péče. Přítomnost hematomu byla spojena s přibližně devítinásobně zvýšeným rizikem infekce. Tato zjištění byla později potvrzena prospektivní studií BRUISE CONTROL, která uváděla údaje od 659 pacientů, u nichž byl poměr rizik infekce 7,7 (95% interval spolehlivosti [CI]: 2,9–20,5; $p < 0,0001$) v případě klinicky významného hematomu (vyžadujícího chirurgický zákrok a/nebo vedoucího k prodloužené hospitalizaci > 24 h a/nebo vyžadujícího přerušení antikoagulace), přičemž až 11 % z těchto pacientů mělo tuto komplikaci v průběhu jednoho roku sledování. Časná revize pro hematoma nebo dislokaci elektrody byla identifikována jako nejsilnější rizikový faktor pro infekci CIED při srovnání dat z registrů přístrojů s daty z registru Medicare fee-for-service claims. Hematom byl také jedním z nejsilnějších rizikových faktorů (OR 2,66, $p < 0,001$) ve studii National Inpatient Sample database. Délka výkonu byla spojena s mnohonásobně zvýšeným rizikem infekce, ačkoli ve studiích byla významná heterogenita. Data z Dánského registru ukázala, že ve srovnání s postupy trvajícími méně než 30 minut bylo relativní riziko (95% CI) infekce u procedur trvajících 60–90, 90–120 nebo více než 120 minut 1,54 (1,24–1,91), 1,85 (1,36–2,49), 2,42 (1,77–3,33) v tomto pořadí. Stejný registr identifikoval implantaci přístroje CRT a reoperace jako vysoká a významná rizika. Další studie potvrdila časnou repozici elektrody jako silný prediktor infekce, ačkoli není dosud známo, zda by oddálení repozice riziko snížilo. Bylo také prokázáno, že použití dočasné stimulace (tabulka 3) zvyšuje riziko infekce (a nese riziko perforace/tamponády). To může být způsobeno odchylkami v míře sterility v důsledku nutnosti rychlého zavedení elektrody, potřebou její opakované manipulace a také jednoduše v důsledku přítomnosti dlouhodobého vstupu do krevního řečiště. Proto je třeba pečlivě zvážit indikaci pro dočasnou transvenózní stimulaci a promyslet také alternativní opatření, jako je záložní transtorakální

Tabulka 3 – Souhrnné odhady účinku potenciálních rizikových faktorů predisponujících k infekci elektronických implantabilních zařízení

Faktor	Prospektivní + retrospektivní studie				Jen prospektivní studie			
	Studie (n)	Celkem (n)	Souhrnný odhad	Hodnota p	Studie (n)	Celkem (n)	Souhrnný odhad	Hodnota p
Faktory spojené s pacientem								
Terminální stadium selhání ledvin ^a	8	3 045	8,73 (3,42, 22,31)	0,00001	NA			
Prodělaná infekce přístroje	4	463	7,84 (1,94, 31,60)	0,004	NA			
Horečka před výkonem	3	6 652	4,27 (1,13, 16,12)	0,03	2	6 580	5,34 (1,002, 28,43)	0,05
Užívání kortikosteroidů	10	3 432	3,44 (1,62, 7,32)	0,001	3	1 349	2,10 (0,47, 9,32)	0,33
Renální insuficience ^b	5	2 033	3,02 (1,38, 6,64)	0,006	NA			
CHOPN	6	2 810	2,95 (1,78, 4,90)	0,00003	2	2 393	2,30 (0,97, 5,48)	0,06
NYHA II a více	3	2 447	2,47 (1,24, 4,91)	0,01	2	2 393	2,77 (1,26, 6,05)	0,01
Kožní onemocnění	4	6 810	2,46 (1,04, 5,80)	0,04	2	6 519	2,60 (0,88, 7,70)	0,08
Malignita	6	1 555	2,23 (1,26, 3,95)	0,006	NA			
Diabetes mellitus	18	11 839	2,08 (1,62, 2,67)	< 0,000001	7	9 815	1,88 (1,19, 2,98)	0,007
Podávání heparinu před výkonem – bridging	2	6 373	1,87 (1,03–3,41)	0,04	NA			
Chronické srdeční selhání	6	1 277	1,65 (1,14, 2,39)	0,008	NA			
Perorální antikoagulancia	9	8 527	1,59 (1,01, 2,48)	0,04	3	7 271	1,18 (0,44, 3,11)	0,75
Faktory spojené s výkonem								
Trvání výkonu	9	4 850	9,89 (0,52, 19,25)	0,04	6	4 508	13,04 (–0,64, 26,73)	0,06
Hematom	12	14 228	8,46 (4,01, 17,86)	< 0,000001	6	9 715	9,33 (2,84, 30,69)	0,0002
Repozice elektrody	5	1 755	6,37 (2,93, 13,82)	0,000003	4	1 659	7,03 (2,49, 19,85)	0,0002
Nezkušený operátor ^c	2	1 715	2,85 (1,23, 6,58)	0,01	2	1 715	2,85 (1,23, 6,58)	0,01
Dočasná stimulace	10	10 683	2,31 (1,36, 3,92)	0,002	4	8 683	3,29 (1,87, 5,80)	0,00004
Úprava polohy/revize/upgrade	26	21 214	1,98 (1,46, 2,70)	0,00001	8	8 793	0,95 (0,49, 1,87)	0,89
Výměna přístroje	20	12 134	1,74 (1,22, 2,49)]	0,002	6	2 139	0,91 (0,37, 2,22)	0,83
Antibiotická profylaxe	16	14 166	0,32 (0,18, 0,55) ^d	0,00005	11	10 864	0,29 (0,13, 0,63)	0,002
Faktory spojené s přístrojem								
Epikardiální elektrody	3	623	8,09 (3,46, 18,92)	0,000001	NA			
Břišní kapsy	7	4 017	4,01 (2,48, 6,49)	< 0,000001	2	2 268	5,03 (1,96, 12,91)	0,0008
Více než dvě elektrody	6	1 146	2,02 (1,11, 3,69)	0,02	NA			
Dvoudutinové přístroje	14	45 224	1,45 (1,02, 2,05)	0,04	7	12 102	1,28 (0,73, 2,25)	0,38

Jsou uvedeny rizikové parametry, které byly statisticky významné pro retrospektivní a perspektivní data. Jsou také zobrazeny analýzy omezené na prospektivní data pouze pro stejné parametry (jsou-li k dispozici).

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; NA – není k dispozici; NYHA – New York Heart Association.

^a Glomerulární filtrace (GFR) ≤ 15 ml/min/1,73 m² nebo hemodialýza nebo peritoneální dialýza

^b GFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo clearance kreatininu (CrCl) < 60 ml/min. ^c Méně než 100 předchozích procedur.

^d Souhrnný odhad účinku z randomizované studie byl 0,26 (0,13, 0,52).

stimulace nebo terapie pozitivně chronotropními léky. Výměna přístroje zhruba zdvojnásobuje riziko infekce, pravděpodobně v důsledku aktivace již existující bakteriální kolonizace nebo sníženého pronikání antibiotik do zapouzdřené kapsy přístroje. Stejně jako u každého jiného výkonu má zkušenost dopad na výsledek a riziko infekce může být zvýšeno prováděním výměn přístrojů nezkušenými operátory.

Existuje méně **faktorů souvisejících se zařízením** ve vztahu k infekci CIED. Po restrikci analýzy na prospektivní studie byla břišní kapsa vyhodnocena jako jediný významný rizikový faktor, i když faktory, jako je profil pacienta a typ intervence, mohly výsledky zkreslit. Data z Dánského registru ukázala, že komplikovanost zaříze-

ní a počet elektrod byly faktory významně spojené se zvýšeným rizikem infekce dle mnohorozměrné analýzy s poměrem rizik (HR) 1,26, 1,67 a 2,22 u systémů ICD, biventrikulárních kardiostimulátorů (CRT-P) a srdeční resynchronizační terapie s defibrilátorem (CRT-D), v tomto pořadí, ve srovnání s kardiostimulátory ($p < 0,002$ pro všechna srovnání).

Stratifikace rizika

Vzhledem k tomu, že k infekcím CIED dochází v přítomnosti více faktorů souvisejících jak s pacientem, tak s výkonem, bylo vyvinuto rizikové skóre pro identifikaci pacientů s nízkým a vysokým rizikem. Bodovací systémy

Tabulka 4 – Seznam doporučených preventivních opatření pro infekce CIED

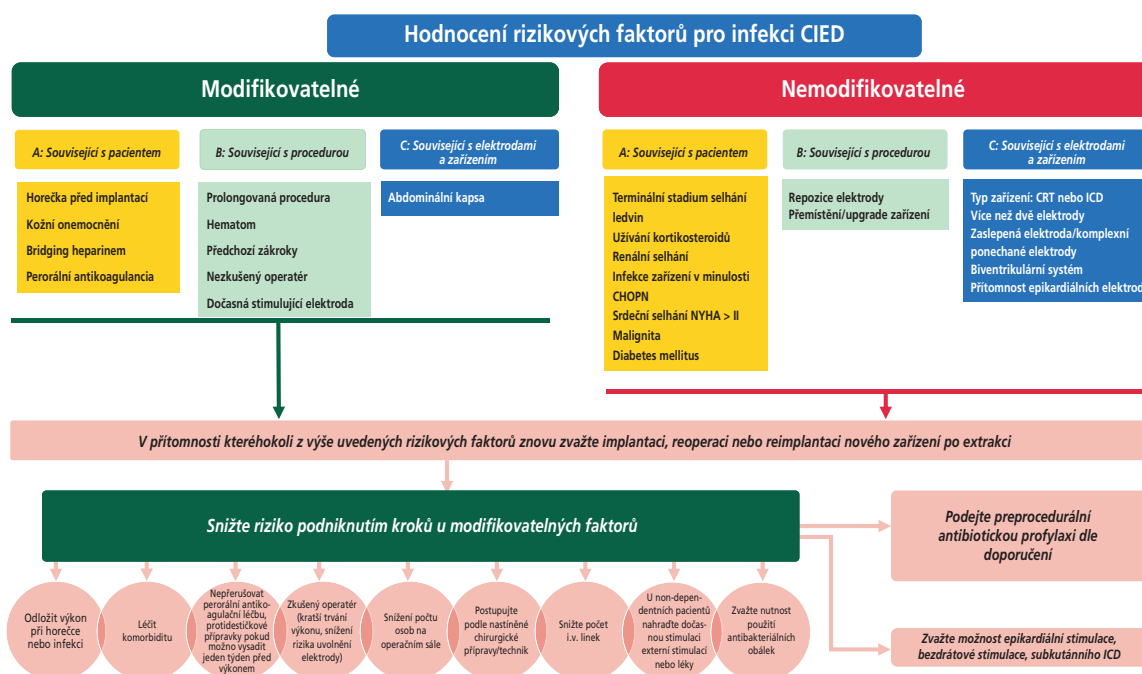
Konsenzuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
<i>Opatření před výkonem</i>		
Zvážit indikaci k implantaci přístroje		E
Odložit implantaci CIED u pacientů s infekcí		E
Vyhnout se dočasné transvenózní stimulaci a centrálním žilním katétrům, které by měly být pokud možno odstraněny před zavedením nového přístroje		O, M
Jsou doporučena opatření, jak zamezit vzniku hematomu kapsy přístroje (vyhnout se bridgingu heparinem, přerušení protidestičkové léčby, pokud je to možné)		R
Periprocedurální užívání léčebné dávky nízkomolekulárního heparinu		R, M, O
Provedte implantaci zařízení na operačním sále v kompletně sterilním prostředí, jako je vyžadováno i pro jiné implantační chirurgické výkony		E
Výkon by měl být prováděn nebo být proveden pod dohledem operátora s dostatečným výcvikem a zkušenostmi (tabulka 12)		O
Může být provedena lokální dekolonizace <i>S. aureus</i>		E
Před výkonem může být provedeno antimikrobiální mytí kůže		E
Je doporučeno odstranění chloupků pomocí elektrického strojku (ne břitvy)		O
Antibiotickou profylaxi se doporučuje podat do jedné hodiny po incizi pro cefazolin a flucloxacillin, do 90–120 minut pro vancomycin		R, M
Každé implantační centrum by mělo mít program nepřetržitého sledování výskytu infekce a souvisejících mikrobiologických nálezů		E
<i>Periprocedurální opatření</i>		
K přípravě operačního pole by měl být používán alkoholový chlorhexidin spíše než jod-povidon		R
Nechte antiseptický přípravek dostatečně vyschnout		E
Mohou být použity incizní roušky impregnované jodovými antiseptiky		E
Provedte výkon odpovídající chirurgickou technikou – minimalizace poškození tkáně, hemostáza, správné uzavření rány		E
Ve vysoce rizikových situacích je doporučena antibiotická obálka		R
Pokud operátor provádí přípravu operačního pole, před prvním řezem si vymění rukavice/znovu dezinfikuje ruce nebo sundá vnější rukavici		E
Používání lokální instilace antiseptik a antibiotik do kapsy		R, E
Použití pletených vláken pro konečné uzavření kůže		E
<i>Postprocedurální opatření</i>		
Použití antibiotické terapie po výkonu		R
Doporučuje se použití obvazu na dva až deset dní		E
Pacientům by měly být poskytnuty pokyny, jak pečovat o ránu		E

Pokračování na další straně

Tabulka 4 – Seznam doporučených preventivních opatření pro infekce CIED

Konsenzuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
Pokud je to možné, znovu zvážit indikaci anebo posunout termín opakované intervence	♥	E
Drenáž nebo evakuace hematomu (pokud je přítomno napětí a dehiscence jizvy nebo je výrazná bolest)	♥	O

^a Kandidáti jsou ti, které definuje studie WRAP-IT10 (pacienti podstupující revizi kapsy nebo elektrody, výměnu přístroje, upgrade systému nebo primoimplantaci systému CRT-D) a pacienti s dalšími velkými riziky, jak je zvýrazněno v tabulce 3, také je ke zvážení místní výskyt infekce CIED. CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; E – odborné stanovisko; M – metaanalýza; O – observační studie; R – randomizovaná studie.



Obr. 1 – Evaluace rizikových faktorů pro infekci CIED. Vývojový diagram ukazující, jak lze infekce související se zařízením minimalizovat zaměřením se na modifikovatelné rizikové faktory na různé úrovni. Rizikové faktory byly řazeny podle síly odshora dolů. CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; CRT – srdeční resynchronizační léčba; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; i.v. – intravenózní; NYHA – New York Heart Association; OAC – perorální antikoagulace.

by mohly hrát roli v lepší identifikaci rizikových pacientů než jednotlivé faktory, zejména s ohledem na nekonzistenci hlášených faktorů v různých studiích. Studie jednoho centra s 2 891 příjemci implantabilního defibrilátoru nebo zařízení CRT identifikovala nové kompozitní skóre sedmi nezávislých rizikových faktorů infekce a definovala pacienty v nízkém (1% riziko), středním (3,4%) a vysokém (11,1%) riziku infekce. Vzhledem k malému predikčnímu rozsahu nebyl model přijat pro stratifikaci rizika. Další studie identifikovala deset předoperačních rizikových faktorů spojených s infekcí CIED pro systém hodnocení rizika, který definoval skóre méně než 1 jako nízké riziko (1 %) a více než 3 jako vysoké riziko (míra infekce 2,4 %). Navzdory potenciálu k praktickému využití tohoto skóre jej v současné době nelze doporučit, protože důkazy zůstávají slabé.

Prevence

Přehled doporučených preventivních opatření je uveden v tabulce 4. Vývojový diagram, který ukazuje, jak lze modifikovatelné rizikové faktory minimalizovat na různých úrovních, je znázorněn na obrázku 1.

Opatření před výkonem

Zvážení indikace

Nejllepší léčbou infekcí souvisejících s implantabilními přístroji je prevence. Je třeba pečlivě zvážit, zda riziko implantace přístroje u každého jednotlivého pacienta nepřeváží nad přínosem. Pokud existuje významné riziko infekce, může být užitečné odložení implantace s další

observací nebo prodloužení antibiotické léčby. U pacientů podstupujících extrakci přístroje pro infekci, nemusí jedna třetina až jedna polovina vyžadovat opakovanou implantaci. Pokud se rozhodneme provést implantaci, je důležité „myslet, než si vyberete“. U vysoce rizikových pacientů může být výhodné vyhnout se transvenóznímu systému a implantovat epikardiální systém. Existuje naděje, že bezelektrodové kardiostimulátory budou méně náchylné k infekci a mohou být podobným způsobem použity u vysoce rizikových pacientů. Subkutánní defibrilátory (S-ICD) jsou alternativou u pacientů vyžadujících ochranu před náhlou srdeční smrtí, pokud nevyžadují stimulaci. Rozhodnutí musí být učiněna individuálně, přičemž musí být zvážena všechna známá rizika a přínosy.

Management elektrod

Počet elektrod a přítomnost zaslepených elektrod je spojena se zvýšeným rizikem komplikací, včetně infekce. Rozhodnutí zaslepit nebo extrahovat elektrodu může být složité a musí být učiněno individuálně s uvážením všech známých rizik a přínosů. V tomto rozhodnutí musí být zahrnuto také zvýšené riziko infekce a zvýšené riziko extrakce, pokud k infekci dojde.

Faktory spojené s pacientem

U pacientů, kteří mají horečku nebo známky aktivní infekce, by měl být zákrok odložen, dokud nebude pacient afebrilní po dobu nejméně 24 hodin. Potřeba dočasných stimulačních elektrod zvyšuje riziko infekce, a pokud je to možné, je třeba se jí vyhnout. Dočasná stimulace cestou jugulární žíly může poskytnout nižší riziko infekce než přístup přes tříslu, ačkoli toto musí být ještě prověřeno. Studie prokázaly, že lepší kontrola glykemie v periprocedurálním období může snížit riziko infekce.

Antikoagulační a protideštičková léčba

Tvorba hematomu kapsy zvyšuje riziko infekce. Studie prokázaly, že „bridging“ antikoagulace zvyšuje riziko hematomu a již se nedoporučuje. U pacientů, kteří nejsou ve vysokém riziku tromboembolických příhod (např. skóre CHA₂DS₂-VASc < 4), se zdá rozumné vysazení antikoagulace během výkonu a opětovné nasazení až po snížení rizika krvácení. U pacientů s vyšším rizikem, jako jsou ti s embolickou příhodou v anamnéze nebo s mechanickou chlopní, se doporučuje pokračovat v antikoagulaci warfariem. Předběžné údaje ze studie BRUISE-Control 2 naznačují, že totéž může platit i pro nová perorální antikoagulantia. Léčbě nízkomolekulárním heparinem (LMWH) bychom se měli vyhnout. Protideštičkové léky, zejména inhibitory P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), významně zvyšují riziko krvácení a měly by být (pokud nejsou jasně indikovány) vysazeny nejlépe pět až deset dní před výkonem, zejména pokud jsou kombinovány s perorálními antikoagulantii.

Vhodné prostředí

Na implantačním sále i v elektrofyziologických/katetrizačních laboratořích musejí být splněny standardy pro sterilní výkony (např. úklid, uspořádání místnosti, ventilace, omezení průchod atd.) stejně jako u jiných chirurgických zákroků spojených s implantáty. Byly zveřejněny minimální standardy podmínek při implantaci CIED. Je doporučeno, aby každé centrum zřídilo program pro nepřetržitý dohled

nad svými infekčními komplikacemi a zúčastněnou mikrofórou. Data musejí být korelována s informacemi o pacientovi, výkonu, personálu a typu přístroje (tabulka 4).

Výcvik personálu

Všichni pracovníci, kteří se podílejí na implantaci CIED, musejí být vyškoleni v příslušných sterilních technikách a chování v prostředí operačních sálů (mytí, příprava sterilních stolků, příprava pacienta a přísné omezení provozu v místnosti). Operatéri by měli být náležitě vyškoleni a měli by být pod dohledem.

Stěry z nosní sliznice/Dekolonizace *S. aureus* u pacientů

U elektivních výkonů může být kolonizace *S. aureus* detekována stěrem z nosní sliznice. Ošetření nosu mupirocinem a omýváním kůže chlorhexidinem může snížit kolonizaci a v některých chirurgických studiích bylo prokázáno, že snižuje riziko infekce, ale neexistují žádné studie týkající se konkrétně implantací CIED.

Příprava operačního pole

V mnoha nemocnicích je před výkonem prováděno mytí kůže antimikrobiálními prostředky. Údaje o tomto postupu pro obecné chirurgické výkony jsou různorodé a doporučení pro jeho rutinní použití proto nelze silně podpořit. Pokud je třeba odstranit chloupky na hrudi (tabulka 4) (obr. 1), měl by k tomu být v den výkonu použit elektrický strojek s jednorázovou hlavou.

Antibiotická profylaxe před výkonem

Bylo prokázáno, že použití profylaktických intravenózních antibiotik snižuje riziko infekce CIED a je standardní součástí péče.⁹ Významně snižuje výskyt infekce ve srovnání s nepodávanou antibiotickou terapií, s 40–95% snížením relativního rizika.²¹ Dávka antibiotik musí být podána do jedné hodiny od incize, aby byla zajištěna dostatečná tkáňová koncentrace. *Staphylococcus aureus* je organismus nejčastěji zapojený do akutních infekcí CIED. Stupeň rezistence na methicilin se liší. Antibiotika by měla pokrýt alespoň *S. aureus*. V současné době neexistují žádná významná data, která by podporovala rutinní pokrytí methicilin rezistentního *S. aureus* (MRSA) a jeho použití by se mělo řídit mírou výskytu MRSA v jednotlivých implantačních centrech a rizikem pacienta. V randomizovaných studiích byly použity i.v. flucloxacilin (1–2 g) a cefalosporiny první generace, jako je cefazolin (1–2 g). Vancomycin (15 mg/kg) lze použít v případě alergie na cefalosporiny a měl by být podáván pomalu (déle než jednu hodinu), a proto musí být podání zahájeno 90–120 minut před prvním řezem.

Opatření během výkonu

Příprava pacienta k výkonu

Randomizované studie prokázaly, že alkoholový 2% chlorhexidin je lepší než povidon-jod (s alkoholem nebo bez alkoholu) pro přípravu kůže před operací nebo intravaskulárním zavedením katétru, ale neexistují žádná randomizovaná data ohledně implantace CIED. Před zahájením výkonu by mělo antiseptikum zcela uschnout, aby bylo

zajištěno dostatečné množství času k zajištění jeho účinnosti. Kromě toho mohou alkoholická antiseptika představovat nebezpečí požáru ve spojení s elektrokauterizací, zejména pokud dojde k tvorbě jezírek dezinfekce. Mnoho operatérů používá incizní fólie, ale neexistuje důkaz, že by tento postup snížil výskyt infekce (a dokonce může být riziko infekce zvýšeno, pokud se použijí roušky bez jodoformu).

Správná chirurgická technika

Minimalizace poškození tkáně, důsledná hemostáza a adekvátní uzavření rány jsou důležitá opatření k zabránění vzniku infekce. Mnoho operatérů si vyměňuje rukavice (např. nošením dvojitých rukavic) po zarouškování pacienta a také před manipulací s přístrojem. Nepráškování rukavice mohou snížit riziko infekce snížením lokálního zánětu. Hematom kapsy je spojen se zvýšeným rizikem infekce. Neexistují žádná data podporující rutinní používání lokálních hemostatik, i když u vybraných pacientů mohou být užitečná. Intenzivní vyplachování kapsy je důležité k odstranění devitalizované tkáně a také k rozředění jakékoli kontaminace. Diagnostická nebo terapeutická aspirace hematomu je kontraindikována vzhledem k riziku „inokulace“ kapsy a následnému propuknutí infekce. Evakuace hematomu by měla být prováděna pouze v případě, že je bolest nezvládnutelná nebo je ohroženo hojení rány, a v ideálním případě by měla být prováděna na operačním sále.

Antibiotická obálka

Byla vyvinuta antibakteriální síťová obálka (TYRX™, Medtronic, MN, USA), která lokálně uvolňuje minocyklin a rifampicin po dobu minimálně sedmi dnů, a brání tak infekci a tvorbě biofilmu a je plně absorbována do devíti týdnů. Studie WRAP-IT ukázala, že obálka významně snižuje výskyt infekce CIED u vysoce rizikových pacientů (podstupujících revizi kapsy nebo elektrody, výměnu přístroje, upgrade systému nebo primární implantaci CRT přístroje) bez vyššího výskytu komplikací. Celkem 6 983 pacientů bylo randomizováno do dvou větví, první větev dostala antimikrobiální obálku a druhá ne, s nižším výskytem primárních cílových ukazatelů (infekce vedoucí k extrakci nebo revizi systému, dlouhodobé antibiotické léčbě nebo úmrtí) do 12 měsíců po implantaci CIED u pacientů, kteří dostali obálku vs. kontrola: 0,7 %, respektive 1,2 % (poměr rizik 0,60; 95% interval spolehlivosti 0,36–0,98; $p = 0,04$). Zatímco léčená populace vykazovala přínos, počet léčených pacientů potřebných k tomu, aby se zabránilo jedné infekci, byl vysoký. Vyloučení pacientů s vyšším rizikem (léčených imunosupresivou, s cévním přístupem nebo na dialýze) může přispět k nižší než očekávané míře infekcí (1,2 %), která byla pozorována také v jiných prospektivních studiích. Zvýšené povědomí o prevenci infekce při účasti na prospektivních studiích může také vysvětlit její nízký výskyt. Vyšší podíl infekce (2,3–3,4 %), jaký byl pozorován v méně selektovaných retrospektivních studiích, by zlepšil celkovou nákladovou efektivitu antimikrobiální obálky. Doporučení pro použití antibakteriální obálky je uvedeno v tabulce 4. Použití by mělo být individualizováno na základě přítomnosti rizikových faktorů (tabulka 3) a lokálního výskytu infekcí CIED. Použití dalších „obálek“ (biodegradabilních nebo perikardiálních) pro stabilizaci, gázy syčené antibiotiky atd. nebylo náležitě studováno a nelze jej podpořit.

Lokální použití antibiotik a antiseptik

Zatímco intenzivní proplachování kapsy je doporučováno, použití lokálních antibiotik nebo antiseptik vhodné není. Nedávná studie PADIT neprokázala žádný přínos (viz níže).

Kapsulektomie

I při absenci klinických známek infekce vykazují kultury získané v době výměny přístroje významný výskyt kolonizace. Vazivová tkáň kapsy navíc inhibuje normální obranné mechanismy těla a pronikání antibiotik. Teoreticky by odstranění vaziva mohlo zmírnit tyto překážky, ale může také vést k většímu krvácení do kapsy/tvorbě hematomu, a proto jej nelze doporučit jako běžnou praxi.

Uzavěr rány

Dehiscence nebo povrchová infekce rány může vést k infekci kapsy. Uzavření ve vrstvách minimalizuje napětí rány a snižuje riziko dehiscence a infekce. Uzavření kůže může být provedeno intradermálním vstřebatelným stehem, nevstřebatelným stehem, chirurgickými sponkami nebo chirurgickým lepidlem. Pokud se používá neabsorbovatelný materiál, musí být v příhodný čas odstraněn, dle aktuálního klinického nálezu (obvykle 7–14 dní). Vstřebatelné stehy musejí být vhodně umístěny tak, aby bylo umožněno vstřebávání a aby nedošlo k „abscesu stehu“, zejména v místě uzlu. Přestože neexistují žádná data naznačující, že typ šicího materiálu ovlivňuje riziko infekce, mnoho operatérů upřednostňuje pro uzavření kůže netkaná monofilamenta, protože se tím vyhnou možné bakteriální adhezi (viz oddíl Patogeneze a mikrobiologie infekcí srdečních implantabilních elektronických zařízení). Některé stehy jsou impregnovány antibiotiky, ale protože neexistují žádné důkazy o tom, že tím snižují riziko infekce, nelze je doporučit jako lepší než standardní stehy.

Opatření po výkonu

Antibiotická terapie po výkonu

Někteří lékaři podávají antibiotika po implantaci v různém rozsahu, od jednorázového podání po výkonu po týdenní i.v. a perorální podávání. Nedávná shlukově randomizovaná studie PADIT 9 se zkříženým uspořádáním testovala klinickou účinností různých dávek perioperačního podání antibiotik za účelem snížení infekce zařízení. Konvenční léčbou byla jednorázová předoperační infuze cefazolinem vs. kombinace preprocedurálního cefazolinu plus vancomycinu, intraprocedurální mytí bacitracinem v kapse a dvoudenní pooperační perorální cephalexin u téměř 20 000 pacientů podstupujících implantaci CIED. Primární výsledný ukazatel ročních hospitalizací pro infekci zařízení ve vysoce rizikové skupině nebyl statisticky významný (nevýznamné 20% snížení infekce). Počet infekcí zařízení byl nízký. Protože neexistují žádné údaje podporující tuto praxi, nedoporučuje se podávat pooperační antibiotickou terapii.

Péče o ránu

V závěru operace by mělo být použito vhodné krytí rány (s výjimkou případů použití chirurgického lepidla). Toto krytí bývá dle klinické praxe ponecháno po dobu dvou až deseti dnů. Po dobu prvních 24 hodin mohou být pou-

Tabulka 5 – Doporučení pro diagnostiku infekce CIED a/nebo infekční endokarditidy: Nová mezinárodní kritéria pro infekci CIED 2019

Konsenzuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
„Potvrzená“ infekce kapsy CIED = kapsa přístroje je oteklá, zarudlá, hřeje, je přítomna bolest a hnisavý výtok/formuje se dutina NEBO je přítomna deformace kapsy a hrozící dekubitůs NEBO je odhalen přístroj nebo proximální část elektrody „Potvrzená“ CIED/IE = přítomnost buď dvou velkých kritérií, nebo jednoho velkého a tří malých kritérií „Možná“ CIED/IE = přítomnost buď jednoho velkého a jednoho malého kritéria, nebo tří malých kritérií „Vyloučená“ diagnóza CIED/IE = pacient nesplňuje výše uvedená kritéria pro IE		
Velká kritéria		E
Mikrobiologický nález	A. Nález bakterií v hemokultuře typických pro infekci CIED a/nebo IE (koaguláza-negativní stafylokoky, <i>S. aureus</i>) B. Mikroorganismy konzistentní s IE ze dvou různých hemokultur: - Viridující streptokoky, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), skupina HACEK, <i>S. aureus</i> nebo - komunitně získané enterokoky v nepřítomnosti primárního ložiska C. Mikroorganismy konzistentní s IE z trvale pozitivních hemokultur: - Dvě a více pozitivní hemokultury z odběrů v rozmezí > 12 h nebo - všechny tři nebo většina z čtyř a více separátních hemokultur (první a poslední odběr v rozmezí více než jedné hodiny) nebo - jediná pozitivní hemokultura <i>Coxiella burnetii</i> nebo titr protilátek IgG fáze I > 1 : 800	
Zobrazování pozitivní pro infekce CIED a/nebo IE	D. Echokardiogram (včetně ICE) pozitivní pro: - infekci CIED: - Klinické známky infekce kapsy přístroje - Vegetace na elektrodě - chlopenní postižení při IE - Vegetace - Absces, pseudoaneurysma, intrakardiální píštěl - Perforace nebo aneurysma chlopně - Nová částečná dehiscence chlopenní náhrady E. Abnormální aktivita v okolí kapsy přístroje, kolem elektrod nebo na chlopni detekována [¹⁸F]FDG PET/CT (pozor bychom měli dávat v případech nedávné implantace přístroje) nebo scintigrafií značenými leukocyty F. Jednoznačná paravalvulární léze na CT srdce	
Malá kritéria		E
a. Predispozice, jako je predisponující srdeční onemocnění (např. nově vzniklá trikuspidální regurgitace) nebo užívání intravenózních drog b. Horečka (teplota > 38 °C) c. Cévní fenomény (včetně těch detekovaných zobrazovacími metodami): velké arteriální emboly, septické plicní infarkty, infekční (mykotické) aneurysma, intrakraniální krvácení, konjunktivální krvácení a Janewayovy léze d. Mikrobiologický průkaz: pozitivní hemokultura, která nesplňuje výše uvedená velká kritéria nebo serologický průkaz aktivní infekce organismem konzistentním s IE nebo kultivace z rány nebo z elektrody (která byla extrahována přes neinfekční kapsu)		

Na základě sloučení modifikovaných Duke kritérií a Doporučených postupů ESC pro léčbu IE 2015 viz text. Zelený text odkazuje na kritéria infekce spojená s CIED.

CIED – srdeční implantabilní elektronická zařízení; CT – výpočetní tomografie, E – odborné stanovisko; ICE – intrakardiální echokardiografie; IE – infekční endokarditida; M – metaanalýza; O – observační studie; R – randomizované studie; SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie.

žity tlakové obvazy, aby se zabránilo vzniku hematomu. Obvaz není nutné měnit, pokud není prosáklý. Některé obvazy jsou vodotěsné a umožňují pacientovi se osprchovat. Pacienti by měli být upozorněni, aby se vyhnuli promáčení rány (např. plaváním), dokud není zcela zahojená (což obvykle trvá přibližně měsíc). Měli by také být poučeni o vyhledání lékařské pomoci v případě známek lokální infekce.

Revize

Je dobře známo, že časná revize dramaticky zvyšuje riziko infekce, takže je třeba přijmout veškerá opatření, aby se této události zabránilo (tj. prevence hematomu, prevence dislokace elektrody atd.). Někteří operatři kvůli riziku infekce záměrně odkládají revizi až v řádu týdnů (např. pro repozici elektrody). Je možné, že tento přístup také

zmírní bolestivost spojenou s dalším zásahem, ale pro potvrzení této teorie je ještě nutný podrobnější výzkum.

Diagnóza infekce srdečních implantabilních elektronických zařízení a související komplikace

Klinické nálezy

Povrchová infekce rány by měla být odlišována od infekce kapsy, protože zahrnuje pouze kůži a podkožní tkáň bez komunikace s kapsou (a proto nevyžaduje extrakci systému CIED). Je třeba pacienta pečlivě sledovat, aby bylo možné rozpoznat časnou recidivu, která může být známkou významné infekce kapsy.

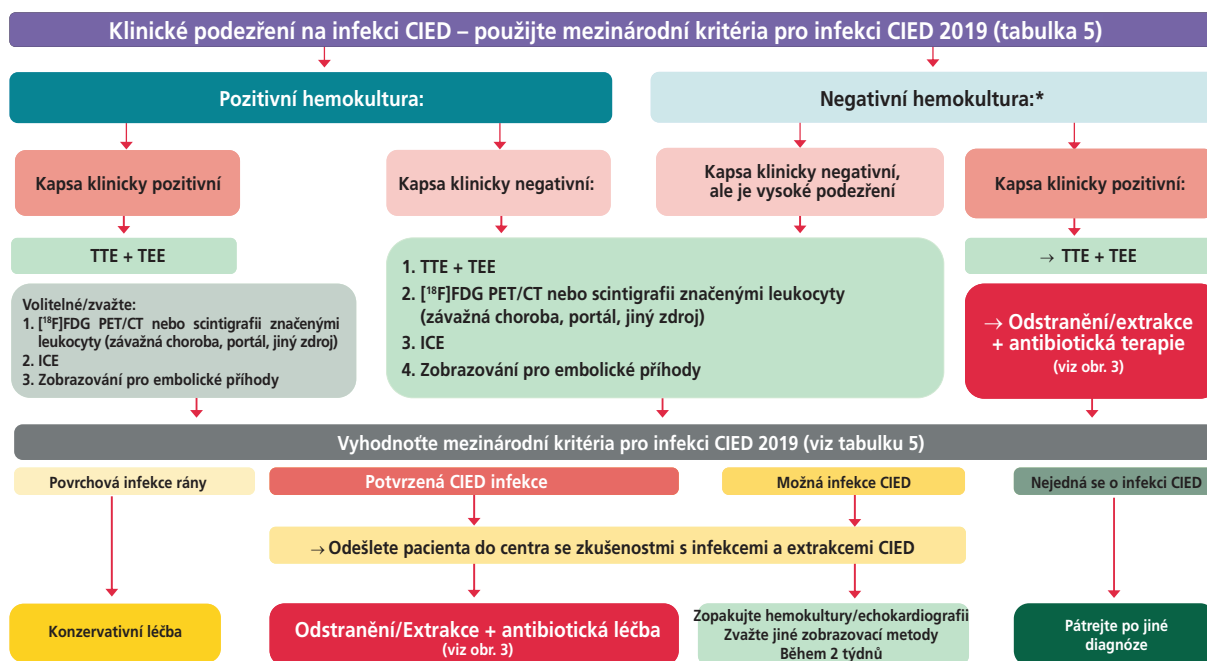
Infekce kapsy je definována jako infekce omezená na kapsu generátoru. Je klinicky spojena s lokálními známky zánětu, které mohou být mírné a vyznačují se zarudnutím, proteplením a fluktuací. Deformace kapsy, srůsty nebo hrozící eroze jsou často příznaky indolentní infekce nízkého stupně. Příznaky infekce chirurgické rány se mohou různit, a ačkoli může být zpočátku obtížné ji rozpoznat, nedoporučuje se odebírat vzorek materiálu z kapsy. Jakmile dojde k dehiscenci rány, vytvoří se hnisavý drenážní kanál nebo sinus a infekce kapsy je jasně přítomna. Pokud je navenek obnažen generátor nebo proximální elektrody, mělo by být zařízení považováno za infikované, bez ohledu na výsledky mikrobiologického vyšetření. Pro rozpoznání potenciálních kontaminantů může být pro kultivaci použit materiál z kapsy. Infekce kapsy mohou být spojeny s infekcemi elektrod a systémovými infekcemi CIED a/nebo infekční endokarditidou. Skutečný počet infekcí závisí na definicích použitých v různých studiích. Diagnóza **systémové infekce CIED a infekční endokarditidy bez lokální infekce** může být náročnější (tabulka 5). Příznaky mohou být nespecifické (horečka, zimnice, noční pocení) a mezi implantací CIED a nástupem příznaků a stanovením diagnózy může uplynout dlouhá doba. Pacienti s infekcí CIED mohou mít embolické poškození plic a pleurálního prostoru, často nesprávně diagnostikované jako plicní infekce. Infekce elektronických implantabilních srdečních zařízení mohou být také odhaleny skrze jiná vzdálená ložiska, jako jsou vertebrální osteomyelitida a spondylodiscitida. C-reaktivní protein (CRP) může být užitečný, i když nespecifický, a stanovení prokalcitoninu (PCT) může pomoci zejména, pokud je pozitivní ($> 0,05$) kvůli vysoké specifitě pro infekci kapes ve

srovnání s chybějící infekcí a v případě embolických jevů a endokarditidy způsobené *S. aureus*.

Neexistuje žádný standardizovaný diagnostický nástroj pro endokarditidu CIED. V současné době jsou jediným dostupným prostředkem pro diagnostiku endokarditidy CIED modifikovaná Dukeova kritéria a kritéria ESC pro infekční endokarditidu z roku 2015. Avšak ani jeden z nich nepředstavuje ověřený a standardizovaný nástroj pro diagnostiku v tomto konkrétním případě. V zájmu zvýšení citlivosti pro diagnostiku infekce CIED tento panel doporučuje přidat další kritéria a sloučit modifikovaná Dukeova kritéria s kritérii ESC z roku 2015. Jako výsledek tohoto postupu byla vyvinuta Mezinárodní kritéria infekce CIED 2019, která jsou podrobně uvedena v tabulce 5.

Identifikace příčinných mikroorganismů

Identifikace mikroorganismů, které způsobily infekci CIED, je klíčová pro účinnou antibiotickou terapii (tabulka 2). Proto by mělo být vynaloženo veškeré úsilí pro získání hemokultur před zahájením antibiotické terapie. Hemokultury by se měly opakovat u pacientů s CIED a horečkou bez jasných známek lokálních infekcí a u pacientů s infekční endokarditidou. Před zahájením léčby antibiotiky by měly být odebrány tři sady hemokultur (mezi nimi odstup alespoň 30 minut, tabulka 6). Více sad hemokultur v různých časových intervalech umožňuje rozlišovat mezi přechodnou a přetrvávající bakteriemií a zvyšuje citlivost. U stabilních pacientů může dvou- až třídenní období bez antibiotické terapie zvýšit přesnost mikrobiologické diagnózy. U nestabilních pacientů v sepsi nebo septickém šoku by měla být včasná empirická antibiotická terapie



Obr. 2 – Diagnostický algoritmus při podezření na infekci CIED.

* Zajistěte dostatečný počet odebraných hemokultur a nepřítomnost matoucí antibiotické terapie před odběrem.

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; [18F]FDG PET/CT – pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie s podáním fluoro-deoxyglukózy značené fluorem-18; ICE – intrakardiální echokardiografie; IE – infekční endokarditida; TEE – transezofageální echokardiografie; TTE – transtorakální echokardiografie; WBC SPECT/CT – jednofotonová scintigrafie značenými leukocyty/výpočetní tomografie.

Tabulka 6 – Doporučení pro diagnostiku infekcí CIED dle klinického nálezu a mikrobiologie

Konsenzuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
V případě klinického podezření na endokarditidu spojenou s CIED by měly být provedeny alespoň tři sady hemokultur		E, O
Měly by být provedeny stěry z kapsy, ale pouze pokud byly získány při vyjmutí přístroje, ne z dutin nebo píštělí		E, O
V případě spondylodiscitidy a/nebo septických embolizací do plic (klinické známky a symptomy systémových infekcí CIED může být obtížné rozpoznat, protože může být přítomna pouze horečka) je nutné vyslovit podezření na infekci CIED		E, O
Měla by být provedena kultivace extrahovaných elektrod a přístroje		E, O
Určení koncentrace prokalcitoninu může být užitečné v případě infekční endokarditidy a embolie a/nebo v případě infekční endokarditidy související s CIED způsobené <i>S. aureus</i>		E, O
Může být zváženo prodloužení doby inkubace (10–14 dní) u pomalu rostoucích mikroorganismů v případě infekční endokarditidy související s CIED a přetrvávajícími negativními hemokulturami		E
Užitečnost sonikace CIED pro zlepšení mikrobiologické detekce při extrakci je stále evaluována, ale může být použita s opatrností při interpretaci		E, O
Stěry z dutiny kapsy CIED nebo z vyhrzlých částí přístroje		E

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; E – odborné stanovisko; O – observační studie.

zahájena po dvou souborech krevních kultur, aby se nezdržel začátek jejího podání. Pro zvýšení citlivosti musejí být lahvičky s krví řádně naplněny (tabulka 5). Povinná je aseptická technika odběru hemokultur, protože bakterie běžně považované za kontaminanty kůže jsou častými původci infekcí CIED. Každá pozitivní hemokultura, včetně jedné lahvičky s koaguláza-negativními stafylokoky nebo jinými grampozitivními organismy, by měla být pečlivě vyhodnocena a je nutné okamžitě aktivně vyhledávat a vyloučit infekci CIED pomocí dalších diagnostických technik (obr. 2). V případě přetrvávajících negativních hemokultur (obvykle pět dnů, tabulka 6) a přítomné endokarditidy CIED lze zvážit prodloužení inkubační doby na 10–14 dnů a použití biomolekulárních metod (amplifikace DNA a/nebo sekvenování genů) pro detekci náročných nebo atypických patogenů. Mezi grampozitivními mikroorganismy existují druhy, které mohou vyžadovat delší inkubační dobu, jako je *Cutibacterium* (dříve *Propionibacterium*) *acnes*, zejména v anaerobních podmínkách (tabulka 6). Předpokládá se, že *S. aureus* může být spojován s ranějšími infekcemi a s infekční endokarditidou, ve srovnání s jinými patogeny, ale data jsou stále nekonzistentní. Závažnější případy mohou být způsobeny *S. aureus* a gramnegativními tyčinkami.

Pro kultivaci se nedoporučují výtěry odebrané z chronického drenážního sinu nebo píštěle (tabulka 6), místo toho je vhodné odebrat tkáň nebo tekutinu přímo z kapsy (prostřednictvím sterilní jehly nebo stříkačky), a to přístupem přes sousedící nepoškozenou kůži, aby se zabránilo průchodu drenážní dutinou. Přístup skrze sinus by měl být použit pouze pro stanovení bakteriální diagnózy, nikoli ke stanovení přítomnosti infekce kapsy. Je třeba se vyvarovat vstupu do neporušené kapsy, aby nedošlo k zanesení bakteriemi.

Během extrakce by ke kultivaci měly být zaslány distální a proximální fragmenty elektrod, vegetace elektrod

(pokud je přítomna) a tkáň kapsy generátoru (tabulka 6). Gramovo barvení je stále považováno za vhodné, stále častěji se navíc používají biomolekulární metody, které mohou být specifitější. Navrhovaná kultivační média jsou čokoládový agar inkubovaný v 5% CO₂ po dobu 48–72 hodin, MacConkeyho agar inkubovaný po dobu 48 hodin, krevní agar inkubovaný v anaerobním prostředí po dobu 48–72 hodin a Sabouraudův agar inkubovaný po dobu 5 dnů. Úzká spolupráce s místní mikrobiologickou laboratoří je důležitá pro zvýšení diagnostického výnosu. V případě odběru hnisu, který ani po třech dnech nevykazuje známky bakteriálního růstu, je třeba zvážit pomalu rostoucí mikroorganismy včetně *C. acnes* a prodloužit dobu inkubace. Kromě výtěrů se u pacientů s klinickými známkami infekce dají pro získání bakterií z CIED použít vzorky tkáně a metoda sonikace (proces destrukce buněčné stěny pomocí vysokofrekvenčních ultrazvukových vln), i když tato metoda si ještě zaslouží další výzkumnou studii.

Zobrazovací metody

Echokardiografie

Echokardiografie by měla být první zobrazovací metodou při hodnocení pacientů s CIED s cílem identifikovat vegetace elektrod a poškození chlopní. V případě podezření na infekci CIED je možné použít jak transtorakální (TTE), tak transezofageální echokardiografii (TEE). Zatímco TTE lépe stanoví perikardiální výpotek, ventrikulární dysfunkci a plicní vaskulární tlak, TEE je lepší pro detekci a dimenzování vegetací, zejména v oblasti pravá síň-v. cava superior a v oblastech méně dobře vizualizovaných pomocí TTE. Transtorakální i transezofageální echokardiografie však mohou být falešně negativní u infekční endokarditidy související s CIED v nepřítomnosti typických vegetací měřitelné velikosti. Přítomnost nejasných formací na



Obr. 3 – Léčebné strategie pro pacienty s infekcemi CIED. CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení.

elektrodách může být při TTE/TEE zachycena i u asymptomatických nosičů CIED a dle dlouhodobého sledování nepredikuje infekční endokarditidu spojenou s CIED. Proto při zachycení jakékoli masy na elektrodě je třeba pečlivě klinické posouzení, včetně sériových TTE/TEE nebo dalších zobrazovacích testů, aby se vyloučila infekce nebo nebakteriální trombotická endokarditida elektrody.

Intrakardiální echokardiografie (ICE) je účinná a má vysokou citlivost pro detekci vegetací u srdečních zařízení. Proto lze vegetaci pozorovanou u ICE považovat za hlavní kritérium diagnózy (tabulka 5). Nedávno se ukázalo, že pro odlišení vegetace od trombu je užitečná transvenózní biopsie řízená TEE (obr. 2).

U pacientů s infekcemi CIED léčených perkutánní extrakcí elektrod se před propuštěním z nemocnice doporučuje provést TTE k detekci případných zbylých fragmentů elektrod a k posouzení funkce trikuspidální chlopně, funkce pravé komory a plicní hypertenze. Zejména u pacientů s přetrvávající sepsí po perkutánní extrakci elektrod by se mělo zvážit provedení jícnové echokardiografie (a dalších zobrazovacích testů) ke zjištění infikovaného materiálu, duchů a potenciálních komplikací trikuspidální chlopně (tabulka 7). Je důležité si uvědomit, že normální echokardiografie nevylučuje infekční endokarditidu související s CIED.

Scintigrafie značenými leukocyty, pozitronová emisní tomografie a výpočetní tomografie

U komplexních případů jsou doplňujícími metodami pro diagnózu infekce spojené s CIED a přidružených komplikací pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie s podáním fluorodeoxyglukózy značené fluorem-18 (^{18}F FDG PET/CT) a scintigrafie značenými leukocyty (WBC). Obě zobrazovací techniky poskytují další diagnostickou hodnotu, zejména v podskupině možných infekcí CIED, a mohou rozlišovat mezi časnou povrchovou infekcí rány a skutečnou infekcí kapsy generátoru nebo rozlišit povrchovou a hlubokou infekci kapsy. Pokud pacienti

jeví pouze celkové známky infekce bez lokálního nálezu v místě kapsy generátoru, je diagnóza infekce elektrody velmi náročná a v tomto případě je použití ^{18}F FDG PET/CT velmi užitečné (poolovaná specifická 93 % [95 % CI 0,84–0,98] a poolovaná senzitivita 98 % [95 % CI 0,88–1,00] a plocha AUC pod křivkou 0,98 při analýze ROC). Mírné závažné změny po implantaci zařízení obvykle nepřesahují šest týdnů a po tomto období se dají snadno odlišit od infekce. Scintigrafie bílých krvinek včetně jednofotonové emisní tomografie/výpočetní tomografie (SPECT/CT) má vysokou senzitivitu a specifitu pro detekci a lokalizaci infekcí souvisejících s CIED (94 % a 100 %, v tomto pořadí, v největší studii). V případě infekční endokarditidy související s CIED jsou ^{18}F FDG PET/CT a scintigrafie značenými leukocyty velmi specifické, pokud je vstřebávání indikátoru vizualizováno (jen pokud je aplikován s odstupem po implantaci), ačkoli negativní výsledek nevylučuje úplně přítomnost malých vegetací s nízkou metabolickou aktivitou (tj. omezená citlivost a negativní prediktivní hodnota). Proto je diagnostická přesnost pro infekce elektrod nižší, s celkovou poolovanou senzitivitou 65% (95% CI 0,53–0,76), specifitou 88 % (95 % CI 0,77–0,94) a plochou AUC pod křivkou 0,861. ^{18}F FDG PET/CT má schopnost hodnocení celého těla, a proto se ukázalo jako zvláště užitečné pro identifikaci nezvyklých embolických lokalizací a metastatických infekcí, včetně mykotických aneurysmat, slezinných a plicních embolií a spondylodiscitidy (nikoli embolie mozku). To má vliv na Dukeova kritéria, diagnostickou jistotu a management léčby. Kromě toho je identifikace infekčního místa pomocí PET/CT a značených leukocytů rozhodující pro prevenci relapsu infekční endokarditidy. Pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie může také přispět k posouzení stratifikace rizika úmrtnosti po extrakci elektrody. Pacienti s potvrzenou infekcí CIED bez postižení kapsy na ^{18}F FDG PET/CT měli nepříznivý výsledek, což naznačuje, že přítomnost endovaskulární infekce pramenící z nerozpoznaného/vzdáleného místa je spojena se špatnou prognózou (tabulka 7, obr. 3).

Tabulka 7 – Doporučení pro zobrazovací metody při diagnostice infekcí CIED

Konsenzuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
U pacientů se suspektní IE spojenou s CIED je doporučeno provedení TTE jako zobrazovací metody první volby		O
Každý pacient by měl mít při podezření na infekci CIED proveden snímek plic		E
TEE je doporučena v případě suspekce na infekci CIED s pozitivními nebo negativními hemokulturami, nezávisle na výsledku TTE před extrakcí, k vyloučení IE spojené s CIED		O
Opakovat TTE a/nebo TEE každých pět až sedm dní je doporučeno, i přesto že bylo vstupní vyšetření negativní, v případě trvání podezření na IE spojenou s CIED		O
TEE by měla být provedena u pacientů s bakteriemií <i>S. aureus</i> , pokud mají CIED		O
V případě, že jsou pozitivní hemokultury a negativní nález na TTE a TEE a trvá podezření na IE spojenou s CIED, mělo by být zváženo vyšetření ICE		O, E
Pokud existuje podezření na IE spojenou s CIED, hemokultury jsou pozitivní a echokardiografický nález je negativní, je doporučeno provedení [¹⁸ F]FDG PET/CT nebo scintigrafie značenými leukocyty nebo CT vyšetření s kontrastní látkou (pozor na interpretaci nálezů časně po implantaci)		O, M
U pacientů s CIED by v případě <i>S. aureus</i> bakteriémie mělo být provedeno [¹⁸ F]FDG PET/CT vyšetření		O, E
V případě nejasných embolizačních lokalizací (tj. plicní embolizace) a metastatické infekce je doporučeno k identifikaci zdroje provést [¹⁸ F]FDG PET/CT, scintigrafii značenými leukocyty a/nebo CT vyšetření s kontrastní látkou		O, E
Mělo by být zváženo provedení [¹⁸ F]FDG PET/CT a scintigrafie značenými leukocyty k identifikaci brány vstupu infekce, a tím k prevenci recidivy IE		O, E
CT angiografie plic je doporučována u pacientů s recidivujícími zápaly plic		O, E
U pacientů s infekcí CIED a po perkutánní extrakci elektrod je před propuštěním doporučeno TEE/ TTE vyšetření k detekci přítomnosti ponechaných fragmentů elektrod a také k evaluaci plicní hypertenze a funkce trikuspidální chlopně a pravé komory		O
V případě pokračující sepse po extrakci systému: - je doporučeno TEE vyšetření k identifikaci reziduálního izolačního materiálu elektrod a lokálních komplikací - [¹⁸ F]FDG PET/CT, scintigrafie značenými leukocyty a/nebo CT vyšetření s kontrastní látkou pro lepší zhodnocení lokálního šíření infekce a také ve zbylých částech těla		O, M
Hodnocení výsledků zobrazovacích metod by mělo být provedeno multidisciplinárním týmem („tým endokarditidy“)		E

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; CT – výpočetní tomografie; E – odborné stanovisko; [¹⁸F]FDG PET/CT – pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie s podáním fluorodeoxyglukózy značené fluorem-18; IE – infekční endokarditida; M – metaanalýza; O – observační studie; TEE – transezofageální echokardiografie; TTE – transtorakální echokardiografie.

U vybraných pacientů může být užitečné provedení CT s kontrastní látkou. Přidání kontrastní látky ke standardnímu protokolu [¹⁸F]FDG PET/CT vedlo ve vysoké míře k reklasifikaci z „možné“ na „potvrzenou“ infekční endokarditidu, což zlepšilo celkovou diagnostickou přesnost s Dukeovými kritérii nebo bez nich u řady pacientů s podezřením na plicní embolii nebo infekci CIED. CT angiografie srdce může také přidat důležité doplňující informace o cévních komplikacích, včetně mykotických aneurysmat, arteriálních embolií a septických plicních infarktů. Tyto informace se následně přidávají k diagnostickým kritériím a ovlivňují celkovou léčebnou strategii. Kromě toho může být u pacientů

s rekurentní pneumonií užitečná plicní CT angiografie. Širšímu použití CT s kontrastní látkou brání škodlivý účinek kontrastních látek na funkci ledvin, zejména pokud jsou pacienti vystaveni nefrotoxické antibiotické terapii. Nedávno byl publikován rozsáhlý popis technických aspektů a interpretačních kritérií pro multimodální zobrazování.

Pro hodnocení výsledků zobrazovacích metod je doporučena multidisciplinární týmová spolupráce („tým endokarditidy“) a bylo prokázáno, že významně snižuje roční úmrtnost, z 18,5 % na 8,2 %. Obrázek 2 ukazuje navrhovaný diagnostický algoritmus použití zobrazovacích metod u pacientů s podezřením na infekci CIED.

Tabulka 8 – Doporučení pro odstranění zařízení a elektrod

Konsenzuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
U pacientů s potvrzenou infekcí CIED (systémovou a lokální) se doporučuje úplné odstranění zařízení (včetně zaslepených elektrod, epikardiálních elektrod a fragmentů elektrody)		O
Po diagnóze infekce CIED by mělo být zařízení odstraněno bez zbytečného odkladu (nejlépe do tří dnů)		O
Doporučená technika pro odstranění systému zařízení je perkutánní transvenózní extrakce. Epikardiální elektrody vyžadují chirurgické odstranění		O
U pacientů se systémovou infekcí a vegetacemi elektrod přibližně > 20 mm může být zvážena perkutánní aspirace vegetací před transvenózní extrakcí elektrod a během ní nebo alternativně lze zvážit chirurgickou extrakci		O
Po vyjmutí zařízení je doporučeno pečlivé odstranění kapsy generátoru (kompletní excize fibrotické kapsuly a úplné odstranění veškerého neabsorbovatelného šicího materiálu) a následný proplach rány sterilním fyziologickým roztokem		E
Měla by být provedena kultivace extrahovaného CIED		E, O
Pro uzavření rány po odstranění zařízení a débridementu kapsy lze použít následující metody: - Primární uzavěr s použitím drénu nebo bez použití drénu - Opožděné uzavření po podtlakové léčbě rány		E
Úplné odstranění CIED je indikováno u bakteriémie nebo fungemie u <i>S. aureus</i> , CoNS, <i>Cutibacterium</i> spp. a <i>Candida</i> spp.		E
U bakteriémie s alfa- nebo beta-hemolytickým <i>Streptococcus</i> spp. a <i>Enterococcus</i> spp. úplné odstranění CIED může být provedeno jako ošetření první linie nebo v případě rekurentní/pokračující bakteriémie navzdory vhodné antibiotické terapii jako druhý krok terapie		E
V případě bakteriémie s nepseudomonádovými/serratickými gramnegativními bakteriemi nebo pneumococci by odstranění CIED mělo být provedeno v případě opakující se/trvající bakteriémie navzdory vhodné antibiotické terapii, pokud není žádný jiný identifikovatelný zdroj pro opakovanou nebo pokračující infekci		E
U pacientů s infekční endokarditidou se doporučuje úplné odstranění CIED s definitivním spojením systému CIED s infekcí/bez tohoto spojení		E
Do 48–72 hodin po odstranění infikovaného CIED by měly být odebrány hemokultury		E

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; E – odborné stanovisko; O – observační studie.

Management infekcí srdečních implantabilních elektronických zařízení (CIED): kdy, jak a kde

Extrakce srdečního implantabilního elektronického zařízení

Klíčovým aspektem úspěšné léčby potvrzené infekce CIED je úplné odstranění všech částí systému a transvenózního hardwaru, což zahrnuje zařízení samotné, všechny elektrody (aktivní, zaslepené, epikardiální i fragmenty elektrod) a také cévní porty nebo permanentní hemodialyzační kateétr. Tento koncept léčby se vztahuje na systémové i lokalizované infekce kapsy CIED. V retrospektivní studii 416 pacientů s infekcí CIED byla antibiotická terapie bez odstranění zařízení spojena se sedminásobným zvýšením 30denní úmrtnosti (poměr rizik 6,97, 95% CI 1,36–35,60) v multivariační analýze. Načasování extrakce by mělo proběhnout bez zbytečného odkladu ihned po diagnóze infekce CIED (obr. 2 a 3) a měla by být provedena v centru se zkušenostmi (tabulka 8). Provedení transvenózní extrakce elektrod v průběhu prvních tří dnů po hospitalizaci vede

k výrazně nižší nemocniční úmrtnosti a kratším hospitalizacím u pacientů s infekcemi CIED. Je důležité si uvědomit, že navzdory správné léčbě, zahrnující extrakci systému CIED a adekvátní antibiotickou terapii, je úmrtnost pacientů u systémové infekce výrazně vyšší než u pacientů s lokální infekcí. Na základě výsledků registru ELECTRa byla systémová infekce identifikována jako prediktor zvýšení mortality ze všech příčin (OR 4,93, 95% CI 2,72–8,93, $p < 0,0001$).

V případě potřeby extrakce zařízení je metodou první volby perkutánní transvenózní extrakce (tabulka 8), protože má v období 1 a 12 měsíců výrazně nižší počet závažných komplikací a nižší úmrtnost ve srovnání s otevřenými chirurgickými přístupy. Tyto metody jsou preferovány dokonce i v přítomnosti vegetací elektrod přesahujících rozměr 10 mm (tabulka 8). Malé série případů uváděly dobré krátkodobé výsledky transvenózních extrakcí elektrod u pacientů s velkými vegetacemi navzdory vysokému procentu plicní embolie. Dlouhodobé výsledky těchto pacientů však zůstávají nejasné. U pacientů s vegetací větší než 20 mm lze zvážit otevřenou chirurgickou extrakci. I při transezofageální echokardiografii může být obtížné odhadnout velikost vegetace. Při plánování postupu by

se kromě velikosti měla brát v úvahu drobnost vegetace (tabulka 8). Slibným konceptem u pacientů se systémovou infekcí CIED a velkými vegetacemi elektrod je perkutánní aspirace vegetací pomocí venovenózního mimotělního okruhu s in-line filtrem. Cílem této léčby je snížit zatížení při uvolnění bakteriálních vegetací a riziko embolizace infekčního materiálu do plicního oběhu, což může být zdrojem přetrvávajících septických komplikací. V případě infekcí systémů CIED s epikardiálními elektrodami se úplné odstranění těchto elektrod doporučuje jen v případě jednoznačného poškození elektrod na základě individuální analýzy rizik (operativní riziko odstranění epikardiálních elektrod vs. riziko úmrtnosti související s infekcí). V případě lokalizované infekce kapsy systému CIED bez potvrzené infekce distální části epikardiální elektrody je vhodné ponechat distální část elektrody *in situ* tím, že přerušíme elektrodu z nového řezu a poté extrahujeme proximální část elektrody kapsou. Při hodnocení těchto mimořádných situací může být užitečný [¹⁸F]FDG PET/CT sken.

V případě okultní bakteriémie nebo fungemie záleží další postup na výsledcích mikrobiologického vyšetření. Úplné odstranění CIED je indikováno u bakteriémie nebo fungemie způsobené *S. aureus*, koaguláza-negativními stafylokoky, *Cutibacterium* spp. a *Candida* spp. U bakteriémie způsobené alfa- nebo beta-hemolytickými streptokoky a *Enterococcus* spp. může být úplné odstranění CIED provedeno jako léčba první linie nebo jako druhý krok v případě recidivující/pokračující bakteriémie navzdory vhodné antibiotické terapii. V případě bakteriémie s nepseudomonádovými/serratickými gramnegativními bakteriemi nebo pneumokoky je nejprve namíste vhodná antibiotická terapie. V případě rekurentní/pokračující bakteriémie by mělo být úplné odstranění CIED provedeno i v případech, kdy není nalezen žádný jiný identifikovatelný zdroj pro opakující se nebo pokračující infekci. Úplné odstranění CIED je navíc indikováno u pacientů s infekční endokarditidou i bez potvrzené infekce systému CIED.

Po odstranění zařízení a elektrod je rozhodující velice pečlivý débridement kapsy s úplným vyříznutím fibrotické kapsuly, jakož i odstranění veškerého neabsorbovatelného šicího materiálu a následný výplach rány sterilním fyziologickým roztokem. Vypláchnutí rány roztokem antibiotik neposkytuje žádnou významnou výhodu oproti výplachu fyziologickým roztokem. Uzavření rány může být provedeno ihned s použitím drenáže či bez použití drenáže nebo může být odloženo s použitím podtlakové terapie a následným uzávěrem.

Pokud dojde k povrchové infekci rány brzy po implantaci, výměně zařízení nebo revizi, nemělo by být odstraněno zařízení a elektrody. Povrchové infekce jsou omezeny na kůži a podkožní tkáň bez poškození jakýchkoli částí systému CIED. Rozlišování mezi povrchovou infekcí a infekcí kapsy je klinicky složité, proto je důležité pečlivě sledovat pacienty, u nichž existuje podezření na povrchovou infekci. U těchto pacientů je vhodné podávání perorální antibiotické terapie po dobu 7–10 dní.

Antimikrobiální terapie včetně dlouhodobé supresivní terapie

Rozhodující léčbou infekce CIED je včasná a úplné odstranění všech částí systému a antibiotickou terapií je třeba

chápat jako doplněk k léčbě přidružené systémové infekce a k vyléčení zbývajících infekce v nativních tkáních. Randomizované kontrolované studie vedoucí k výběru antibiotik u infekce CIED chybějí a doporučení vycházejí z kohortových studií, sérií případů, znaleckých posudků a farmakologických úvah. Antibiotickou terapií ovlivňuje možnost časného odstranění zařízení, léčebné režimy se v jednotlivých zemích liší také v závislosti na prevalenci MRSA, rozdílech ve stupni bakteriální rezistence na antibiotika a přístupu ke konkrétním antibiotikům včetně novějších látek. Kombinovaná antibiotická terapie s rifampicinem zaměřeným na stafylokokovou infekci spojenou s biofilmem se nedoporučuje, pokud bude zařízení odstraněno, s výjimkou doprovodné infekce spojené s cizím tělesem, tj. endokarditida protetické chlopně, kde není možnost chirurgické náhrady. Samostatná antibiotická léčba se u infekcí CIED nedoporučuje, ale ne všichni pacienti musejí být kandidáti na odstranění zařízení. U menšího počtu pacientů byla hlášena úspěšná terapie pouze antibiotiky a ve vybraných případech se používá také dlouhodobá supresivní antibiotická terapie.

V tabulce 9 jsou shrnuta doporučení týkající se terapie antibiotiky včetně empirické léčby pro tři hlavní kategorie infekcí CIED, tedy povrchové infekce incize, izolované infekce kapsy zařízení a systémové infekce. Systémové infekce jsou dále rozděleny v závislosti na přítomnosti pozitivních hemokultur a vegetací na elektrodách a/nebo chlopních.

U **povrchové infekce rány** se před zahájením léčby antibiotiky doporučuje odeslat stěr ke kultivaci (tabulka 9).

Pro **izolované infekce kapsy** se po odběru hemokultur doporučuje intravenózní antibiotická léčba (tabulka 9, obr. 3). Ta by měla následně být upravena dle výsledku hemokultur, nejlépe na antibiotikum s úzkým spektrem, pokud možno beta-laktamové. Kombinovaná antibiotická terapie není nutná. Přejít na perorální léčbu po odstranění zařízení je rozumný, protože zbývajících infekce se týká pouze kůže a měkkých tkání, ale evidence-based doporučení pro tento postup chybějí. Při erozi kapsy s minimálním zánětem je třeba zvážit odloženou antibiotickou terapii až po odstranění zařízení a dle výsledků kultivace odebrané z kapsy.

V případě **infekce kapsy s pozitivní hemokulturou, ale bez vegetace na elektrodách nebo chlopních**, se konečná léčba řídí doporučeními uvedenými výše, ale vzhledem k systémové infekci není vhodný přechod na perorální antibiotický režim (tabulka 9, obr. 3). Zvažována ale může být kratší doba léčby antibiotiky po extrakci zařízení.

Pro **CIED endokarditidy s pozitivní hemokulturou a s vegetací na elektrodě nebo chlopni** se doporučení řídí pokyny pro infekční endokarditidu (tabulka 9). Pokud jícnová echokardiografie provedená po odstranění zařízení nevykazuje známky vegetace chlopní (tj. jednalo se o izolovanou vegetaci elektrod), následné hemokultury jsou negativní, dojde ke zlepšení klinického stavu a nejsou známky plicních abscesů, trvání léčby antibiotiky dva týdny po extrakci zařízení může být dostatečné, ale celkové trvání léčby by nemělo být kratší než čtyři týdny (obr. 3).

Při **bakteriémii u pacienta bez příznaků infekce kapsy nebo echokardiografického průkazu poškození elektrody nebo chlopně** se antibiotická léčba řídí obecnými doporučeními. Vzhledem k riziku nezjištěné infekce by měla být zvažována extrakce zařízení i v případě, že není prokázána

Tabulka 9 – Mezinárodní konsenzuální doporučení pro antibiotickou terapii včetně dlouhodobé supresivní terapie

Konsenzuální stanovisko		Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
Povrchová infekce jizvy			
Empirická léčba: Perorální antibiotikum pokrývající <i>S. aureus</i> Flucloxacillin perorálně (jako alternativa amoxicillin-klavulanát) Při vysoké prevalenci MRSA: trimethoprim-sulfamethoxazol, clindamycin, doxycyclin, linezolid Úprava dle výsledku kultivace Trvání: sedm až deset dní	Flucloxacillin p.o. 1 g každých 6–8 h (amoxicillin-klavulanát standardní dávkování)		O, R
Izolovaná infekce kapsy (negativní hemokultury)			
Empirická léčba: Zaměřeno na methicilin-rezistentní koaguláza-negativní stafylokoky (CoNS) a <i>S. aureus</i> : vancomycin (daptomycin je alternativa)	Vancomycin: 30–60 mg/kg/d i.v. ve 2–3 dávkách (daptomycin 8–10 mg/kg i.v. 1× denně)		O, R
Při systémových symptomech: Pro další gramnegativní pokrytí zkombinujte s cefalosporinem 3. generace (nebo beta-laktamovým antibiotikem s širším spektrem) nebo gentamicinem Následně úprava dle výsledku kultivace	± cefalosporin ve standardní dávce nebo gentamicin 5–7 mg/kg i.v. 1× denně ^a		
U citlivých stafylokoků: flucloxacillin (alternativou je cefalosporin 1. generace) Hojně bývá užívána částečně perorální léčba. Trvání léčby po extrakci: 10–14 dní	Flucloxacillin: 8 g/d i.v. po 6 hodinách (cefalosporin 1. generace ve standardní dávce)		
Systémové infekce			
Bez vegetace na elektrodách nebo chlopních ± infekce kapsy			
Empirická léčba: (zaměřená na methicilin-rezistentní stafylokoky a gramnegativní bakterie): vancomycin (daptomycin jako alternativa)	Vancomycin: 30–60 mg/kg/d i.v. ve 2–3 dávkách (daptomycin 8–10 mg/kg 1× denně)		O, R
+ cefalosporin 3. generace (nebo beta-laktamové antibiotikum s širším spektrem) nebo gentamicin Následně úprava dle výsledku kultivace	+ cefalosporin: i.v. ve standardní dávce nebo gentamicin 5–7 mg/kg i.v. 1× denně ^a		
U citlivých stafylokoků: flucloxacillin (alternativou je cefalosporin 1. generace) Trvání léčby po extrakci: čtyři týdny (dva týdny, pokud jsou negativní hemokultury, viz text)	Flucloxacillin: 8 g denně i.v. po 6 hodinách (cefalosporin 1. generace i.v. ve standardní dávce)		
Systémové infekce:			
CIED endokarditida s vegetací na elektrodě a/nebo chlopni ± embolie			
Empirická léčba: vancomycin (daptomycin je alternativa)	Vancomycin; 30–60 mg/kg/d i.v. ve 2–3 dávkách (daptomycin 8–10 mg/kg 1× denně)		O, R
+ cefalosporin 3. generace (nebo širokospektré beta-laktamové antibiotikum) nebo gentamicin Následně úprava dle výsledku kultivace podle Doporučení ESC pro léčbu endokarditidy z roku 2015	+ cefalosporin ve standardní dávce nebo gentamicin 5–7 mg/kg i.v. 1× denně ^a		
U protetické chlopně a stafylokokové infekce: rifampicin doplnit po 5–7 dnech	Rifampicin: 900–1 200 mg/denně perorálně (nebo i.v.) ve dvou dávkách		
Trvání léčby infekční endokarditidy nativní chlopně: čtyři týdny po extrakci, pro endokarditidu protetické chlopně: (čtyři až) šest týdnů, pro izolovanou vegetaci elektrody: dva týdny po extrakci mohou být postačující (celková doba léčby čtyři týdny) – kromě infekce <i>S. aureus</i> , viz text			
Bakteriemie u pacienta s CIED bez známek infekce kapsy nebo echokardiografického důkazu poškození elektrody nebo chlopně			
Podle pokynů pro specifickou léčbu konkrétních patogenů, viz text			O, R

Pokračování na další straně

Tabulka 9 – Mezinárodní konsenzuální doporučení pro antibiotickou terapii včetně dlouhodobé supresivní terapie

Konsenzuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
Pokus o záchrannou terapii a dlouhodobá supresivní terapie		
I.v. antibiotika jako u endokarditidy protetické chlopně po dobu čtyř až šesti týdnů, zastavit antibiotickou léčbu za pečlivého sledování nebo pokračovat v individuální dlouhodobé supresivní perorální terapii, viz text		E

E – odborné stanovisko; i.v. – intravenózní; M – metaanalýza; MRSA – methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*; O – observační studie, p.o – perorálně, R – randomizovaná studie.

^a Pro pacienty s normální funkcí ledvin.

vegetace, a to při infekci specifickými patogeny nebo při recidivující bakteriemi z nejasného zdroje, chybějí však randomizované studie. Přidání rifampicinu do terapie se nedoporučuje u pacientů s bakteriemi způsobenou *S. aureus*, ale lze jej zvážit v přítomnosti neodstranitelného cizího tělesa. Odstranění CIED je obecně doporučeno při bakteriemi vyvolané *S. aureus*, koaguláza-negativními stafylokoky, *Cutibacterium* spp. a *Candida* spp. Při průkazu viridujících a beta-hemolytických streptokoků nebo enterokoků by se kromě odstranění zařízení mělo uvažovat i o prodloužení intravenózní antibiotické terapie (čtyři týdny). Přestože jsou gramnegativní bakterie schopné sekundárního osídlení zařízení, souběžná infekce CIED je neobvyklá, a proto u infekce nepseudomonádovými/serratickými gramnegativními bakteriemi nebo pneumokoky odstranění zařízení obecně není nutné.

Pokud **kompletní odstranění zařízení není možné, je vhodné jako pokus o záchrannou terapii** použít dlouhodobou supresivní terapii i.v. antibiotikem podle doporučení pro endokarditidu protetické chlopně, a to po dobu čtyř až šesti týdnů (tabulka 9, obr. 3). Pokud je plánována perorální terapie (tabulka 9), měl by být vybrán přípravek dle výsledků hemokultur, avšak tento postup nemá podklad v medicíně založené na důkazech. U stafylokoků citlivých na methicilin je některými odborníky považován za možnost volby perorální flucloxacillin, jiní jej ale nepoužívají vzhledem k jeho nízké biologické dostupnosti po perorálním podání. V případě methicilin-rezistentního *S. aureus* nebo koaguláza-negativních stafylokoků je alternativou perorální podání trimethoprimu-sulfamethoxazolu, clindamycinu nebo doxycyclinu (pokud jsou citlivé). Linezolid není pro dlouhodobé podávání vhodný. Rifampicin a kyselina fusidová nejsou vhodné jako monoterapie a kombinace antibiotik není pro dlouhodobou supresivní terapii obecně příliš preferována. Trvání léčby musí být přísně individualizováno.

Preventivní strategie po implantaci srdečních elektronických zařízení, implantace po extrakci a implantace nových alternativních zařízení

Preventivní strategie po implantaci srdečních elektronických zařízení

Protože odstranění nebo extrakce CIED jsou obvykle vyžadovány v případě infekce, je prevence infekce klíčovým

cílem. Zatímco primární preventivní opatření, včetně profylaktické antibiotické terapie, vhodných opatření pro kontrolu infekce a pečlivá chirurgická technika, jsou dobře zavedena a důrazně doporučena, údaje podporující přínos sekundární profylaxe jsou relativně vzácné a kontroverzní. Pro včasnou identifikaci infekčních komplikací souvisejících s CIED je od počátku nutné klinické sledování a podrobné vzdělávací programy pro pacienty, včetně videokonzultací pro prohlídky ran. Krátká doba léčby může zabránit progresi, ale může také maskovat infekci kapsy, oddálit odpovídající léčbu nebo vystavit pacienta zbytečné lékařské terapii.

V současné době neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, že mikroorganismy spojené s invazivními lékařskými postupy způsobují infekci nevalvulárních vaskulárních zařízení kdykoli po implantaci (tabulka 10). Antibiotická profylaxe se proto u pacientů s CIED rutinně nedoporučuje, ať už podstupují výkony stomatologické, respirační, gastrointestinální, genitourinární, nebo kardiální. Sekundární profylaxe se doporučuje pouze u pacientů, kteří se podrobí incizi a drenáži infekce na jiných místech těla nebo výměně infikovaného zařízení.

Implantace nového zařízení po extrakci

Všechny potvrzené infekce CIED, systémové nebo lokalizované, vyžadují úplné odstranění hardwaru a žádná část odebraného CIED by neměla být znovu implantována. To platí také pro žilní sheath používaný pro perkutánní odstranění, který by neměl být použit pro implantaci nového systému. Pokud je to možné, měly by se také vyměnit centrální a periferní žilní katétry a jakékoli jiné vyjímátné katétry.

Indikace pro reimplantaci by měla být po odstranění CIED vždy znovu vyhodnocena. Optimálním výběrem může být jiný typ zařízení než předchozí nebo již v době extrakce chybí indikace k implantaci úplně. Neexistují žádné randomizované studie, které by doporučily vhodné načasování reimplantace, a proto musí být toto rozhodnutí individualizováno. Opakovaná implantace by měla pokud možno být odložena do odeznění příznaků místní a systémové infekce a dokud nebudou hemokultury negativní po dobu alespoň 72 hodin po extrakci (tabulka 10). U pacientů dependentních na stimulaci se zdá být rozumné použít dočasnou stimulaci (tabulka 10), dokud příznaky a známky systémové infekce nezmizí, poté je možné implantovat nové permanentní zařízení. Nejlepší strategií k bezpečnému oddálení reimplantace se

Tabulka 10 – Doporučení pro preventivní strategie po implantaci zařízení a pro nové reimplantace včetně alternativních nových zařízení

Konsenzuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
Po extrakci zařízení je doporučeno opětovné posouzení indikace pro reimplantaci		O
V případě lokální nebo systémové infekce je vhodné reimplantaci zrušit nebo odložit do odeznění známek infekce		O
U pacientů dependentních na stimulaci, vyžadujících vhodnou antibiotickou léčbu lze před reimplantací zvážit dočasnou stimulaci ipsilaterálně fixovanou elektrodou		O
Preferovaná přístupová místa pro náhradní zařízení jsou kontralaterální strana, femorální žíla nebo epikardiální přístup		E, O
Dočasná stimulace u pacientů, kteří nejsou dependentní na stimulaci		O
Implantace náhradního zařízení ipsilaterálně k místu extrakce		E
Alternativní nová zařízení jako LPM a S-ICD mohou být zvažována u vybraných pacientů s vysokým infekčním rizikem nebo u pacientů, u nichž jsou tato zařízení po infekci CIED zvažována jako lepší možnost		O

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; E – odborné stanovisko; LPM – bezelektrodotový kardiostimulátor (leadless pacemaker); O – observační studie; S-ICD – subkutánní defibrilátor.

jeví použití elektrody s aktivní fixací implantované přes jinou žílu, než kudy byla původní elektroda extrahována (ale na stejné straně těla), a připojení k externalizovanému kardiostimulátoru. Tím je zachována kontralaterální neinfikovaná strana pro implantaci permanentního zařízení. Epikardiální umístění elektrody se používá po celá desetiletí jako jediná spolehlivá strategie pro pacienty s velmi vysokým rizikem reinfekce.

Alternativní nová zařízení

Bezelektrodotový kardiostimulátor (leadless pacemaker, LPM) a subkutánní ICD jsou vynikající alternativy k tradičním CIED. V současné době byly vyvinuty dva samostatné komorové kardiostimulátory implantované cestou femorálního přístupu: Micra™ Transcatheter Pacing System (TPS; Medtronic, Minneapolis, MN, USA) a Nanostim™ Leadless Cardiac Pacemaker (LCP; St. Jude Medical, Sylmar, St. CA, USA), ačkoli pro klinické použití je v současné době k dispozici pouze první z nich. Je stimulována pravá komora s použitím rate-responsive technologie a může představovat rozumné alternativní řešení, pokud je správně indikován. V krátkodobém až střednědobém sledování nedošlo k žádné infekci. U vybraných vysoce rizikových pacientů se riziko infekce LPM zdá nízké. Užití přístroje se také jeví jako bezpečné a realizovatelné u pacientů s již existující infekcí CIED po extrakci infikovaných elektrod. Podobně také u S-ICD se v mnoha klinických studiích ukázalo, že je bezpečné a účinné při detekci, diskriminaci a terminaci potenciálně život ohrožujících komorových arytmií, i když není schopna dodávat antitachykardický pacing (ATP) a může poskytovat pouze komorovou stimulaci s frekvencí 50/min po dobu 30 s po výboji. U vybraných pacientů bez nutnosti stimulace, ATP nebo CRT došlo při implantaci S-ICD k významnému snížení rizika nových infekcí, přičemž byl zajištěn účinný a bezpečný defibrilační systém. I když nenabízejí úplnou ochranu před infekcí, jejich odstranění

je mnohem jednodušší a nejčastěji nevede k život ohrožující systémové infekci. Zatímco data z randomizovaných studií stále přicházejí, data od 985 pacientů zapsaných do evropského registru EFFORTLESS potvrzují výskyt infekce (vyžadující odstranění zařízení) ve 2,4 % během tří let sledování. V blízké budoucnosti se očekává, že budou mít LPM a S-ICD (Boston Scientific) integrovanou bezdrátovou komunikaci mezi zařízeními za účelem koordinace stimulační a antitachykardické terapie. Pro pacienty s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti bez potřeby stimulace lze krátkodobě použít nositelný defibrilátor (LifeVest, Zoll) jako řešení do reimplantace.

Prognóza, výsledky a komplikace infekcí srdečních implantabilních elektronických zařízení

Infekce srdečních implantabilních elektronických zařízení má nemocniční nebo 30denní úmrtnost 5–8 % včetně úmrtnosti způsobené extrakcí elektrod, obvykle hlášenou jako 0,5 %, což je však hlavně spojeno se komplikacemi probíhající sepse. Úmrtnost je vyšší u pacientů s významnými komorbiditami (např. srdeční selhání, renální insuficience, užívání kortikosteroidů), u pacientů s endokarditidou asociovanou s CIED spíše než při infekci kapsy a u pacientů, kteří nepodstoupí úplné odstranění systému. Nemocniční morbidita zahrnuje také komplikace extrakcí elektrod, obvykle uváděné jako 2–3 %, včetně emergentní torakotomie při perforaci, arteriovenózní píštěle a poškození trikuspidální chlopně; dále septické plicní embolie (1 %), arytmie a pokračující sepsi. Po odstranění zařízení mohou komplikace vzniknout i po implantaci nového zařízení, zejména opakující se infekce, ačkoli jsou vzácné za předpokladu adekvátní antibiotické terapie a načasování nové implantace. Pacienti, kteří nepodstoupili úplné odstranění systému, zejména proto, že jsou považováni za příliš křehké,

mají velmi vysokou nemocniční úmrtnost, která pokračuje i měsíce po propuštění. Prodlení při plánování extrakce také vede k horší prognóze. Dlouhodobá úmrtnost u pacientů po infekci CIED je až 1,5–2,4krát vyšší než úmrtnost neinfikovaných pacientů, což je 6–15 % za jeden rok a 14–33 % za tři roky, přičemž rozsah odhadů odráží věk a komorbiditu studovaných pacientů. I po úpravě podle komorbiditních faktorů mají pacienti s infekční endokarditidou a ženy vyšší dlouhodobou mortalitu než muži. Přítomnost selhání ledvin v konečném stadiu dává obzvláště špatnou prognózu. Není však jasné, zda vyšší dlouhodobá úmrtnost je způsobena samotnou infekcí CIED nebo přítomností negativních prognostických faktorů u pacientů, u nichž se vyvinula infekce CIED (např. srdeční selhání, renální insuficience, koagulopatie, užívání kortikosteroidů, diabetes), nebo zda špatný výsledek odráží nedostačující terapeutický postup. Existují náznaky, že pacienti, kteří byli úspěšně léčeni („vyléčení“) s úplným odstraněním systému a plnou antibiotickou kúrou, mohou mít podobnou prognózu jako pacienti, kteří nikdy nebyli infikováni.

Zvláštní pokyny k prevenci infekcí souvisejících se zařízeními (starší pacienti, děti, dospělí s vrozenou srdeční vadou)

Některé populace pacientů představují další rizika a vyžadují hlubší úvahy pro prevenci infekce. Jednou z těchto populací jsou starší pacienti, kteří potřebují kardiostimulátor nebo ICD. V několika studiích není věk sám o sobě nezávislým prediktorem infekce, pokud je adjustován k dalším komorbiditám, jako je diabetes, selhání ledvin, srdeční selhání, malignita a onemocnění plic. Křehkost, která je běžná u starších lidí, je spojena s horšími kardiovaskulárními následky. Pacienti s elektronickým implantačním srdečním zařízením se sníženou pohyblivostí a sníženou aktivitou budou pravděpodobně celkově křehčí. Ve studii s téměř 84 000 pacienty sledovanými v National Cardiovascular Device Registry-ICD (NCDR-ICD) kombinace křehkosti s dalšími známými rizikovými faktory pro infekce CIED predikovaly vyšší úmrtnost. Starší lidé jsou často vystaveni většímu riziku eroze zařízení v důsledku ztráty podkožní tkáně a svalové hmoty. Použití subpektorálního uložení přístroje může u vhodných pacientů poskytnout lepší ochranu před erozí. Existuje několik chirurgických přístupů k subpektorálnímu prostoru a implantující lékaři by s nimi měli být obeznámeni. Stejně jako u všech pacientů je důležitý pečlivý přístup k hemostáze, protože hematoma je konzistentním rizikovým faktorem infekce.

Mladší věk bývá také spojen s vyšším rizikem infekce CIED. Ve studii 46 299 pacientů zapsaných do Dánského registru kardiostimulátorů bylo 2 499 (5 %) pacientů mladších 20 let. V multivariační analýze bylo zjištěno, že věk do 20 let přináší o 40 % vyšší riziko infekce (HR 1,41, 95% CI 0,83–2,38). Vyšší riziko infekcí může být způsobeno celkovým počtem a složitostí postupů, které souvisejí se zařízeními a kterým je mladý člověk v průběhu svého života vystaven. Kolonizace kapsy může vést k vyššímu počtu infekcí způsobených následnou výměnou generátoru. Výkony jako revize nebo náhrada elektrod mají téměř dvakrát vyšší počet komplikací než *de novo* implantace. V jedné studii 497 dětí, které dostávaly kardiostimulátory po dobu 20 let,

se střední dobou sledování šest let dosahovala míra selhání elektrody 15 %, k němuž došlo u 23 % pacientů. U více než čtvrtiny (28 %) pacientů došlo k opakovanému selhání elektrod. Riziko selhání elektrody bylo spojeno s věkem < 12 let při implantaci, vrozenou srdeční vadou (VSV) a umístěním elektrody epikardiálně. Hlášená míra infekce po nahrazení elektrody byla v této studii 1,9 %.

Údaje od NCDR-ICD zaznamenávají nízké (0,2%) míry akutní infekce u dospělých s vrozenými srdečními chorobami. Stejně jako u dospělých, většina infekcí se u dětských pacientů a u pacientů s VSV manifestuje až při dlouhodobém sledování a zdá se být ve stejném rozsahu jako u dospělých (1–5 % závažných infekcí). V jedné retrospektivní studii registru 443 dětských pacientů s ICD nebo VSV byla 30denní a delší než 30denní kumulativní míra infekce 4,9 %. Zatímco extrakce elektrody má u pediatrické populace a populace s VSV vysokou úspěšnost, při endokarditidě související s CIED a nutnosti úplné extrakce systémového zařízení mohou být důsledky velmi závažné.

Přístup k implantaci zařízení u dětí a pacientů s VSV představuje zvláštní výzvu. Vzhledem k malé velikosti, abnormální anatomii a omezenému venóznímu přístupu mohou být vyžadovány neobvyklé chirurgické přístupy. U velmi mladých pacientů se používají epikardiální elektrody a submuskulární umístění přístroje v břišní kapse, defibrilační elektrody jsou uloženy v posterolaterálním perikardiálním prostoru. Jak děti rostou, může dojít k přechodu na transvenózní systémy – kardiostimulátor (PM) a ICD, pokud je k dispozici žilní přístup. Submuskulární (subpektorální) přístup pro umístění generátoru býval upřednostňován kvůli menším rozměrům a/nebo kosmetickým důvodům. Bez ohledu na konkrétní přístup čelí mladí pediatři pacienti, pacienti s VSV a dospělí s VSV celoživotním revizím systému zařízení, což často vede k nutnosti alternativních přístupů. Alternativní přístup pro starší děti, které potřebují ICD, je S-ICD. Nepřítomnost transvenózních elektrod může snížit komplikace související se zařízením včetně infekce. Zpráva o souhrnných údajích z registru EFFORTLESS v kombinaci s pacienty zařazenými do studie US FDA IDE ukázala, že u 19 pacientů s VSV (ve věku 12–65 let) nedošlo k infekcím ve srovnání s 1,5 % systémových infekcí u zbývajících 846 nemocných. Celkové komplikace byly podobné (10,5 %, respektive 9,6 %) během dvouletého sledování. Ve zprávě Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology dostalo 21 pacientů ze sedmi center S-ICD. Po 14 měsících sledování byla identifikována jediná infekce, která nevyžadovala odstranění zařízení. Také několik dalších zpráv ukázalo příznivý výsledek při použití S-ICD u těchto pacientů. Kardiostimulátory, které jsou programovány k bipolární stimulaci, jsou se systémem S-ICD kompatibilní a tato kombinace je u pacientů s vrozenou srdeční vadou používána. Doporučení pro prevenci infekcí spojených s implantací zařízení u starších pacientů, dětských pacientů a dospělých pacientů s VSV jsou uvedena v tabulce 11.

Minimální požadavky kvality týkající se center, počtu výkonů a zkušenosti operatérů

Údaje o tom, jak spolu souvisí velikost centra, zkušenost, počet operatérů a četnost infekcí CIED, jsou nedostačující.

Tabulka 11 – Doporučení pro prevenci infekcí spojených s implantací zařízení u starších pacientů, dětských pacientů a dospělých s vrozenou srdeční vadou

Konsenzuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
Implantující lékaři by si měli být vědomi vyšších rizik infekce CIED u křehkých a starších pacientů; u vybraných starších pacientů s menším množstvím subkutánní tkáně se doporučuje subpektorální pozice přístrojů jako prevence dekubitu kapsy		O
Implantující lékaři by měli mít zkušenosti s vícečetnými a alternativními chirurgickými zákroky prováděnými u pacientů pediatrických, s VSV a dospělých pacientů s VSV, u kterých je vyšší riziko infekce CIED v důsledku vícečetných zásahů, přidávání elektrod, revizí a upgradu systému		M, O
Výhradní S-ICD by měl být považován za alternativu k transvenóznímu nebo epikardiálnímu přístupu u starších dětí, pacientů s VSV a osob s omezeným nebo žádným žilním přístupem; pacienti s indikací bradykardie, pacienti vyžadující antitachykardickou stimulaci nebo srdeční resynchronizační terapii nejsou vhodnými kandidáty		O

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; E – odborné stanovisko; O – observační studie; S-ICD – subkutánní defibrilátor; VSV – vrozená srdeční vada.

jící a různorodé. Některé studie sahají do období před antibiotiky, všechny mají charakter pozorování, a výběr prediktorů, statistických úprav a definice infekcí CIED se velmi liší, stejně jako doba sledování. Doporučení ohledně center a zkušenosti operátorů jsou pouze přibližná, na základě observačních dat a odborného konsenzu.

Pro každý chirurgický zákrok existuje křivka učení, během níž se častěji očekávají komplikace. Při implantaci kardiostimulátorů byla zkušenost operátora s méně než 100 procedur spojena s vyšším rizikem infekce v období před profylaktickými antibiotiky. Méně než 100 procedur na operátora bylo také spojeno s vyšším rizikem jakékoli komplikace. Hematom kapsy, o kterém je známo, že má souvislost s vyšším rizikem infekce, byl častější u pacientů, jimž zařízení implantoval operátor s méně než 100 provedenými procedurami a hematom vyžadující revizi byl častější u operátora, který provedl méně než 50 procedur. Na základě těchto zpráv se zdá rozumné doporučit pečlivý dohled nad operátory s méně než přibližně 100 provedenými procedurami.

Několik velkých observačních studií vypočítalo riziko komplikací podle úrovně zkušeností operátora. U implantací ICD byl počet < 29 procedur na operátora za rok spojen s upraveným poměrem pravděpodobnosti infekce 2,47 (95% CI 1,18–5,17) ve srovnání se zkušenějšími operátory. Zkušenější operátoři také měli za sebou větší počet implantací kardiostimulátorů. Poukázáno na jakýkoli typ komplikací, méně než 60 provedených procedur za rok bylo u operátora spojeno s výrazně zvýšeným rizikem komplikací (HR 10,4 [1,32–82,14]) dle údajů z Ontarijské databáze ICD. Pro implantace kardiostimulátorů bylo více než 40 provedených procedur operátorem za rok spojeno s menším počtem komplikací. Z dánské celostátní kohortové studie procedur CIED vyplývá, že objem výkonů méně než 50 procedur ročně byl spojen s adjustovaným poměrem rizik jakékoli komplikace 1,9 (1,4–2,6) a vyšším rizikem infekce CIED (1,7 % vs. 0,5 %, $p = 0,02$). Proto se doporučuje minimální roční počet provedených procedur CIED na operátora přibližně 50.

Pro zkušenost implantačních center jsou data ještě méně jednotná. U center s nižším počtem implantací (< 250 za rok) bylo hlášeno vyšší riziko infekce při výměnách přístrojů. V historických datech z Dánského registru

ru kardiostimulátorů nebyl velký rozdíl v počtu infekcí kardiostimulátorů mezi univerzitními centry s velkým počtem výkonů a centry s nižším počtem procedur (< 200 procedur za rok). Z prospektivní dánské celostátní kohorty měla centra s objemem implantací nad 750 za rok nejnižší riziko jakýchkoli komplikací, zatímco počet infekcí se mezi různě velkými centry nelišil. Nejmenší centra v této analýze však měla do 249 implantací ročně. V nizozemském registru FOLLOWPACE, který zahrnuje i centra se středními ročními počty od 53 do 220 procedur, nebyla pozorována žádná souvislost mezi velikostí centra a rizikem jakékoli komplikace, zatímco velká německá národní analýza jasně ukázala nepřímou úměru mezi rizikem jakýchkoli komplikací chirurgického výkonu a velikostí centra. Proto každé konkrétní doporučení pro minimální objem centra bude založeno na arbitrážním a konsenzuálním základě. Dá se však říci, že centrum potřebuje minimálně dva implantující (tabulka 11), z nichž každý provádí nejméně 50–60 procedur ročně. Aby se mohlo stát centrum i školicím pracovištěm, doporučuje se minimální počet 150 procedur ročně. Doporučení o minimálních požadavcích na kvalitu týkající se center, zkušeností a počtu operátorů jsou uvedena v tabulce 12. Každé středisko by mělo monitorovat počet infekcí a zaznamenávat jej do databáze.

Ekonomický pohled na infekce srdečních implantabilních elektronických zařízení a strategie ke snížení nákladů

Incidence infekcí CIED roste rychleji ve srovnání s mírou implantací zařízení. To má důležité důsledky pro systémy zdravotní péče s ohledem na vynaložené náklady na zdravotní péči, které souvisejí s hospitalizací obvykle dva až čtyři týdny, s širokým využitím antibiotik a potřebou postupů pro odstranění zařízení a extrakci elektrod, jakož i pro reimplantaci CIED. Odhady nákladů na infekce CIED jsou omezené, vykazované hodnoty 20 623–23 234 eur ve Francii, 36 931 eur (£ 30 958) ve Spojeném království a hodnoty v rozmezí od 15 516 eur do 337 886 eur (16 651 až 362 606 USD) v USA, přičemž široký rozsah byl dán různou intenzitou a komplexností léčby. Pro interpretaci

Tabulka 12 – Doporučení týkající se minimálních požadavků na počet výkonů a operatérů v centrech pro srdeční implantabilní elektrická zařízení (CIED)

Konsezuální stanovisko	Třída stanoviska	Kódování vědecké evidence
Operatéři s méně než přibližně 100 provedenými výkony CIED by měli pracovat pod přísným dohledem zkušenějších operatérů		O, E
Roční minimální doporučený počet výkonů CIED je přibližně 50 na jednoho operátora, toto je doporučeno pro všechny operátory		O, E

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; E – odborné stanovisko; O – observační studie.

Tabulka 13 – Guidelines publikované různými společnostmi o řízení srdeční implantovatelné elektroniky

Obsah guidelines	Doporučení	AHA 2010	BHRS 2015	ESC 2015	AHA 2015	HRS 2017	EHRA 2019 ^a
Transezofageální echokardiografie	TEE by měla být použita pro diagnostiku, protože má vyšší citlivost pro stanovení intravaskulární infekce související s CIED než TTE	✓	✓	✓	✓	✓	7
[¹⁸ F]FDG PET/CT nebo scintigrafie značenými leukocyty	[¹⁸ F]FDG PET/CT nebo scintigrafie značenými leukocyty by měly být použity jako doplňkový diagnostický nástroj	NA	Jen v rámci výzkumu	✓	NA	✓	7
Hemokultury	Hemokultury by měly být odebrány 48–72 h po extrakci infikovaného CIED	NA	✓	NA	NA	NA	6
Tkáň kapsy generátoru/elektroda	Perkutánní aspirace z kapsy generátoru by neměla být prováděna	✓	NA	NA	NA	NA	6
Tkáň kapsy generátoru/elektroda	Tkáň z místa kapsy by měla být vyříznuta a poslána na kultivaci	NA	✓	NA	NA	NA	6
Radiografie	Při podezření na infekci CIED by měl být proveden rentgen hrudníku	NA	✓	NA	NA	NA	7
CT angiografie plic s kontrastní látkou nebo bez kontrastní látky	CT angiografie plic s kontrastní látkou nebo bez kontrastní látky by měla být zvážena při podezření na infekci CIED a nevýtěžné echokardiografii	NA	✓	NA	NA	NA	7
Léčba – přístup k CIED v rámci infektu							
Zánět časně po implantaci	Při povrchovém nebo časném zánětu může být CIED zpočátku ponecháno <i>in situ</i>	✓	✓	NA	NA	NA	8
Izolovaná infekce/dekubitus kapsy	CIED musí být zcela odstraněno do dvou týdnů od diagnózy	✓	✓	NA	NA	NA	8
Infekce elektrody CIED	Při infekci elektrody CIED musí být odstraněn celý systém zařízení	✓	✓	NA	NA	✓	8
Infekční endokarditida CIED	U infekční endokarditidy CIED je povinné kompletní odstranění zařízení	✓	✓	✓	✓	✓	8
Okultní bakteriémie	Při okultní bakteriemii se doporučuje úplné odstranění zařízení	✓	NA	NA	NA	✓	8
Reimplantace zařízení	Transvenózní implantace nové elektrody by měla být pokud možno odložena, aby tím umožnila několik dní nebo týdnů antibiotické terapie	✓	✓	✓	NA	✓	10
Reimplantace zařízení	Implantace nového zařízení by neměla proběhnout na shodné straně jako extrakce; preferované lokality jsou kontralaterální strana, ilická žíla nebo epikardiální přístup	✓	✓	NA	NA	✓	10

Pokračování na další straně

Tabulka 13 – Guidelines publikované různými společnostmi o řízení srdeční implantovatelné elektroniky

Obsah guidelines	Doporučení	AHA 2010	BHRS 2015	ESC 2015	AHA 2015	HRS 2017	EHRA 2019 ^a
Léčba – strategie antibiotické léčby							
Časný zánět po implantaci	Při časném zánětu po implantaci by použití antibiotické terapie mělo být posuzováno případ od případu	NA	✓	NA	NA	NA	9
Nekomplikovaná infekce kapsy	U nekomplikované infekce kapsy lze použít empirickou antibiotickou terapii	NA	✓	NA	NA	NA	9
Komplikovaná infekce kapsy	Pro infekci v místě kapsy by délka antibiotické terapie měla být 10–14 dní po odstranění CIED	✓	NA	NA	NA	NA	9
Komplikovaná infekce kapsy	Možnosti a trvání léčby antibiotiky závisí na echokardiografických nálezech; pokud není zahrnuta žádná nativní chlopeň, lze léčit jako nekomplikovanou infekci kapsy generátoru	NA	✓	NA	NA	NA	9
Infekce elektrody CIED	Délka antibiotické terapie by měla být alespoň 14 dní po odstranění CIED pro infekce krevního řečiště	✓	NA	NA	NA	NA	9
Infekční endokarditida CIED	U komplikovaných infekcí by trvání antibiotické terapie mělo být po dobu nejméně 4–6 týdnů	✓	✓	NA	✓	NA	9
Antibiotická profylaxe	Před implantací CIED by měla být použita systémová antibiotická profylaxe	✓	✓	NA	NA	NA	4
Tým/vyšší pracoviště	Komplikovaná infekční endokarditida by měla být včas předána a řešena v referenčním centru s možností okamžitého chirurgického zákroku („tým endokarditidy“)	NA	NA	✓	NA	NA	7

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; [¹⁸F]FDG PET/CT – pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie s podáním fluorodeoxyglukózy značené fluorem-18; NA – není k dispozici; TEE – transezofageální echokardiografie; TTE – transtorakální echokardiografie; ✓ – schválené doporučení.

^a Číslo odkazuje na tabulku doporučení v tomto dokumentu, kde byl konkrétní předmět řešen.

těchto odhadů je třeba si uvědomit, že každý další den hospitalizace stojí obrovské náklady, v USA se pohybuje v rozmezí 476–835 USD, v evropských zemích až po v průměru 4 287 USD v USA.

S ohledem na tyto náklady je zásadní, aby sazby proplacení řádně pokryly náklady spojené s léčbou pacientů s infekcí CIED ve všech zúčastněných centrech. V Evropě jsou postupy proplácení obvykle založeny na skupinách spojených s diagnózou („diagnosis related groups“) a vykazují důležitou variabilitu pro postupy zařízení, a pokud je tento tarif nedostatečný, může politika proplácení „zasahovat“ do volby lékaře u nejsložitějších pacientů se značným rizikem suboptimální péče.

Posouzení zdravotnických technologií je specifickým nástrojem komplexního přístupu k této složité otázce, do něhož jsou zapojeny všechny zúčastněné strany. Velké národní a mezinárodní registry mají zásadní význam pro analýzu způsobu doporučení, výsledků extrakcí elektrod a výsledků, to celé s perspektivou optimalizace

řetězce péče za účasti mnoha zúčastněných stran v organizačním systému „středisko a paprsky“, který by měl zaručovat odbornou péči, spojující účinnost s vhodným využitím zdrojů.

Odlíšná doporučení různých odborných společností

Strategie pro prevenci a léčbu infekcí CIED se velmi liší a důkazy pro vedení praxe jsou omezené. Až dosud byly pokyny o tom, jak předcházet, diagnostikovat a léčit infekce CIED, zveřejněny pouze American Heart Association (2010) a britskými společnostmi British Society for Antimicrobial Chemotherapy, British Heart Rhythm Society, British Cardiovascular Society, British Heart Valve Society a British Society of Echocardiography (2015). Kromě toho v roce 2015 vydala Evropská kardiologická společnost a American Heart Association poky-

Tabulka 14 – Minimální studijní proměnné pro vědecké studie a registry

Skupina proměnných	Datové pole	Hodnotová doména
Charakteristiky nemocnice	Referenční centrum pro extrakce elektrod Počty implantací přístrojů	Ano/Ne Počet za rok
Demografické faktory	Věk Pohlaví Užívání intravenózních drog Dosažené vzdělání	Datum narození Pohlaví při narození Ano/Ne Nejvyšší ukončené vzdělání
Základní klinické faktory		
Komorbidity	Chronické onemocnění ledvin Diabetes mellitus Srdeční selhání Chlopenní náhrada Nádorové onemocnění HIV infekce	Ano/Ne Ano/Ne Ano/Ne Ano/Ne Ano/Ne Ano/Ne
Medikace	Perorální antikoagulancia Kortikosteroidy Imunosupresiva	Ano/Ne Ano/Ne Ano/Ne
Specifické rizikové faktory	Perkutánní katétry z různých indikací (infuze, kardiostimulátor, hemodialýza)	Ano/Ne
Charakteristiky CIED	Typ CIED	Kardiostimulátor v režimu DDD, SSI ICD VR ICD DR CRT-P CRT-D ICD – subkutánní Bezelektrodivý kardiostimulátor (LPM)
	Umístění kapsy generátoru pulsů Typ elektrody	Pektorálně/abdominálně Transvenózní/epikardiální/ subkutánní/hybridní
	Datum implantace CIED Celkový počet elektrod Zaslepené elektrody Elektrody na obou stranách hrudníku	RRRR-MM-DD nebo jak je určeno (číslo) Ano/Ne Ano/Ne
Předchozí výkony	Poslední procedura CIED Datum stanovení diagnózy infekce (čas mezi poslední procedurou CIED a současnou epizodou infekce) Zaslepené elektrody	Iniciální implantace/výměna generátoru/revize elektrody/upgrade RRRR-MM-DD nebo jak je určeno Žádná/transvenózní/epikardiální
Hospitalizace spojená se současnou epizodou infekce	Datum přijetí Symptomy – horečka nebo hypotenze Známky infekce kapsy Známky systémové infekce Septický šok	RRRR-MM-DD Ano/Ne Ano/Ne Ano/Ne Ano/Ne
Diagnostické metody		
Hemokultury	Mikrobiální patogeny	
Nálezy z jícnové echokardiografie	Masa spojená s CIED, masa v pravé síni nebo pravé komoře Vegetace trikuspidální chlopně Vegetace v levém srdci	

Pokračování na další straně

Tabulka 14 – Minimální studijní proměnné pro vědecké studie a registry

Skupina proměnných	Datové pole	Hodnotová doména
Díky kritéria	Potvrzená infekce spojená s CIED Možná infekce spojená s CIED	
Nálezy z [¹⁸ F]FDG PET/CT	Glykolytická aktivita spojená s CIED Absence glykolytické aktivity	
Konečná diagnóza	Časný poimplantační zánět incize Nekomplikovaná infekce kapsy Komplikovaná infekce kapsy generátoru Infekce elektrody CIED Infekční endokarditida spojená s CIED	
Léčba	Antibiotická léčba Datum zahájení léčby antibiotiky Empirická léčba antibiotiky Cílená antibiotická léčba (podle výsledku hemokultur) Délka antibiotické léčby (před odstraněním CIED) Délka antibiotické léčby (po odstranění CIED) Komplikace antibiotické léčby	RRRR-MM-DD Ano/Ne Druh antibiotik Dávka/cesta aplikace Ano/Ne Druh antibiotik Dny Dny Ano/Ne Typ komplikace
Odstranění CIED	Datum odstranění pulsového generátoru Datum odstranění elektrod Způsob odstranění elektrod Výsledek odstranění elektrod Výsledek kultivace tkáně kapsy Výsledek kultivace hrotu elektrody Uzávěr rány	RRRR-MM-DD RRRR-MM-DD Prostá trakce, locking stylet, jednoduchý mechanický extrakční sheath, rotační mechanický extrakční sheath, laserový sheath, užití extrakční smyčky přes tříslu, užití extrakční smyčky přes jugulární žílu, jiné nástroje, perkutánní aspirace vegetací, chirurgická extrakce bez mimotělního oběhu, chirurgická extrakce při mimotělním oběhu Kompletní/nekompletní, závažné/menší komplikace Ano/Ne Hlavní nálezy Ano/Ne Hlavní nálezy Primární uzavěr rány – drén, odložený uzavěr – hojení rány s podtlakovou terapií
Reimplantace CIED	Datum reimplantace Typ CIED Umístění kapsy generátoru pulsů Vstup elektrod	RRRR-MM-DD Kardiostimulátor, ICD, CRT Pektorálně/abdominálně Transvenózní/epikardiální/hybridní/bezelektrodový kardiostimulátor/S-ICD
Výsledky	Datum propuštění Klinický stav při propuštění Potřeba rehospitalizace Datum rehospitalizace Rekurentní infekce Úmrtí Datum úmrtí	RRRR-MM-DD Vyřešená infekce/nevyřešená infekce/úmrtí Ano/Ne RRRR-MM-DD Ano/Ne Ano/Ne RRRR-DD-MM

Pokračování na další straně

Tabulka 14 – Minimální studijní proměnné pro vědecké studie a registry

Skupina proměnných	Datové pole	Hodnotová doména
	Příčina úmrtí	Komplikace extrakce elektrod Infekce CIED (sepsse) Dysfunkce CIED Refrakterní srdeční selhání Úmrtí z kardiálních příčin – jiné Nekardiální příčina Nezjištěná příčina Ostatní

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; CRT – srdeční resynchronizační léčba; CRT-D – resynchronizační terapie s defibrilátorem; CRT-P – biventrikulární kardiostimulátor; [¹⁸F]FDG PET/CT – pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie s podáním fluorodeoxyglukózy značené fluorem-18; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.

ny pro léčbu infekční endokarditidy a společnost Heart Rhythm Society (HRS) nedávno vydala konsenzuální prohlášení o zacházení a extrakci elektrod kardiiovaskulárních implantabilních zařízení, které poskytuje praktické klinické vedení v široké oblasti managementu elektrod, včetně případů infekce elektrod. Souhrn hlavních odlišných doporučení v těchto pěti guidelines je uveden v tabulce 13.

Obecné definice a minimální požadavky na proměnné ve vědeckých studiích a registrech

Registry srdečních zařízení byly použity v mnoha centrech po celém světě; standardní definice datového souboru

pro pacienty s infekcí CIED však zůstává nedostupná. Byl publikován dokument věnovaný tomuto tématu ohledně extrakcí elektrod. Přijetí standardizovaných datových prvků a standardní terminologie je pravděpodobně klíčem k usnadnění výměny dat mezi studiemi a k podpoře vzájemné operability mezi různými systémy elektronických zdravotních záznamů. Kromě toho standardizované měření výsledků zřejmě otevře nové možnosti pro srovnání provádění výkonu celosvětově, poskytující lékařské komunitě reálné důkazy ke zlepšení zdravotní péče o pacienty. Minimální datový soubor proměnných je podrobně uveden v tabulce 14, která slouží jako vodítko při navrhování registrů infekce CIED (tabulky 12–14), a to jak ve vědeckém, tak v klinickém prostředí. Nutnost zachycení individuálních parametrů bude záviset na účelu studie/registru.

Mezery v důkazech

1. Dlouhodobá úmrtnost u pacientů s infekcí CIED je až 2,5krát vyšší než úmrtnost neinfikovaných pacientů. Není jasné, zda souvisí se samotnou infekcí CIED, špatnými prognostickými faktory, souvisejícími přímo s pacientem nebo neadekvátní péčí.
2. Optimální načasování revize (např. pro repozici elektrody) za účelem snížení rizika infekce je nejasné.
3. Ochranná role adhezivních chirurgických antibiotik nebo jiných roušek pro prevenci infekcí je nejasná.
4. Chybí optimální strategie stratifikace nebo kalkulátor rizika k minimalizaci možné infekce CIED.
5. Role [¹⁸F]FDG PET/CT a scintigrafie se značenými leukocyty při diagnostice a sledování okultních a manifestních infekcí CIED vykazuje čím dál větší klinickou užitečnost, ale je třeba ji ještě dále objasnit.
6. Trvání pooperační antibiotické terapie po úplném odstranění systému CIED z infekčních důvodů není jasné.
7. Optimální strategie záchrany u těžce nemocných nebo křehkých pacientů s infekcemi CIED, u nichž je úplné odstranění systému považováno za příliš vysoké riziko, není známa.
8. Správné načasování reimplantace po infekcích CIED není jasné.
9. U pacientů závislých na stimulaci s infekcí CIED je strategie po extrakci elektrody nejasná. Po přechodné fázi externí stimulace aktivně fixovanou elektrodou se jako trvalé řešení nabízí implantace zařízení na kontralaterální stranu, umístění elektrody epikardiálně nebo leadless pacemaker.
10. V případě infekce kapsy s kontralaterální zaslepenou elektrodou bez systémové infekce není jasné, zda má být elektroda extrahována či nikoli.

Shrnutí nových zpráv a výzva k předložení vědeckých důkazů

1. V prospektivních studiích se zdá, že počet infekcí elektronických implantabilních srdečních zařízení je nižší (1,2 %) než v retrospektivních registrech (3,4 %), což může souviset s důslednějším dodržováním širokých preventivních opatření při účasti v prospektivních studiích. Posouzení skutečné míry infekce v praxi je naléhavě nutné, aby bylo možné přesněji definovat přínos různých strukturovaných preventivních programů, zacílit na modifikovatelné rizikové faktory a vyvinout schémata stratifikace rizika pro implantaci a reimplantaci zařízení.
2. Ačkoli bylo vydáno několik pokynů a doporučení různých lékařských společností pro léčbu infekcí CIED, celosvětový průzkum EHRA týkající se klinické praxe při léčbě infekcí CIED odhalil významné regionální rozdíly v současné praxi, neúplné dodržování doporučení a nedostatek hlubokých znalostí o zvládání infekcí CIED, což umocňuje potřebu širších a uživatelsky přívětivějších mezinárodních pokynů a implementačních programů.
3. Extrakce zařízení by měla být načasována co nejdříve po stanovení diagnózy infekce CIED, protože pokud je provedena v průběhu prvních tří dnů hospitalizace, má to za následek významně nižší nemocniční úmrtnost a kratší hospitalizaci. Je to také zásluhou lepších diagnostických nástrojů.
4. Nejdůležitějšími rizikovými procedurálními faktory pro infekce související se zařízením jsou hematoma kapsy, dlouhé trvání výkonu a revize pro přemístění elektrody. Strategie, které těmto rizikům předcházejí, by měly být lépe definovány a prováděny důrazněji.
5. Antibakteriální obálka snižuje počet infekcí CIED u pacientů s vysokým rizikem infekce související se zařízením. Další analýza odvozená z reálné praxe poskytne více informací o její účinnosti a výkonu v méně selektovaném nastavení. Schéma stratifikace rizika optimalizuje využití této techniky.
6. Pooperační podávání antibiotika se obecně nedoporučuje.
7. Aspirace jehlou a chirurgický debridement v případě infekce kapsy nejsou doporučovány jako možnost vyhnout se extrakci elektrod. Jsou vyžadovány lepší diagnostické nástroje.
8. [¹⁸F]FDG PET/CT sken, scintigrafie značenými leukocyty nebo CT s kontrastní látkou se doporučují při podezření na infekční endokarditidu spojenou s CIED, při pozitivní hemokultuře a negativní echokardiografii.
9. V případě bakteriemie způsobené *S. aureus* u pacienta s CIED je doporučeno provést [¹⁸F]FDG PET/CT.
10. Promyšlené velké národní nebo mezinárodní povinné uživatelsky přívětivé registry implantací zařízení a jejich komplikací s pravidelným monitorováním a vnitrostátními požadavky minimálních ročních počtů výkonu, operatérů a center mohou být konečným přístupem ke snížení infekcí souvisejících se zařízením.

Literatura*

1. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections – endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace* 2020;22:515–549.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu EHRA

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE?



Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®¹

Eliquis®
apixaban

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

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. • **Složení:** Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známým účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užita 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAF: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užít jednorázovou nasycovací dávku 10 mg nejmeně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoaganciem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablčném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoaganciemi vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancií zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. **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. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4, 9, 11, 13, 14. **Datum poslední revize textu:** 30.3.2020. 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-2020.01.119

Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání

(Expert consensus statement of the Czech Heart Failure Association of the Czech Society of Cardiology on the managing of heart failure clinics)

Filip Málek^a, Vojtěch Melenovský^b, Jan Krejčí^c, Aleš Linhart^d, Miloš Tábořský^e, Lenka Špinarová^c, Jiří Vítovec^c, Jindřich Špinar^c, Radek Pudil^f, Petr Ošťádal^a, Ivan Málek^b, Tomáš Paleček^d, Jiří Veselý^g

^a Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

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

^c I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

^d II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

^e I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

^g EDUMED s.r.o., Náchod

^f I. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy Hradec Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 5. 2020

Přijat: 19. 5. 2020

Dostupný online: 30. 6. 2020

Klíčová slova:

Ambulance srdečního selhání

Organizace péče

Keywords:

Heart failure clinic

Organization of care

SOUHRN

Tento dokument pojednává o ambulancích srdečního selhání, které jsou zakládány na všech úrovních kardiologických center a zajišťují specializovanou péči o pacienty se srdečním selháním.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

This document deals with heart failure clinics that are established on all levels of cardiology centers and provide a specialized care of patients with heart failure.

Úvod

Chronické srdeční selhání postihuje v České republice v současnosti 250 000–300 000 osob a jeho výskyt bude i v budoucnosti dále narůstat. Srdeční selhání je nejčastější příčinou interní hospitalizace v ČR (data ÚZIS) a nejnákladnější interní DRG diagnózou, především kvůli nákladům na hospitalizace. Během příštích 25 let lze očekávat další 50% nárůst hospitalizací pro srdeční selhání.¹ Odhaduje se, že až třetina rehospitalizací lze předejít lepší edukací pacienta a lepší organizací zdravotní péče. Současná struktura péče o pacienty s chronickým srdečním selháním v ČR je nevyhovující, frakcionovaná a nereflektuje nárůst výskytu srdečního selhání ani změny přístupu k této diagnóze, ke kterým došlo v řadě zemí Evropské unie. Organizovaná péče o pacienty se srdečním selháním je na většině zahraničních pracovišť realizována formou specia-

lizovaných ambulancí srdečního selhání.^{2,3} Péče o pacienty se srdečním selháním vyžaduje komplexní přístup a podle doporučení většiny odborných společností by měla mít komplexní charakter zahrnující spolupráci lékaře-specialisty a zdravotní sestry – specialistky na problematiku diagnostiky a léčby srdečního selhání. Přestože výskyt většiny kardiovaskulárních onemocnění klesá, prevalence srdečního selhání stoupá. Klinické studie léčebné a přístrojové léčby prokázaly v posledních 30 letech pokles mortality a morbiditu pacientů se srdečním selháním. Na základě výsledků těchto studií realizují a aktualizují odborné společnosti praktická doporučení zahrnující nejnovější vědecké poznatky. Studie reálného života a data z registrů však ukazují, že dostupnost vyšetřovacích metod a léčebných postupů je u pacientů se srdečním selháním v reálné praxi mnohem nižší než očekávaná. Souběžně s tím je v reálné praxi mnohem větší riziko hospitalizací pro srdeční selhání

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5,

e-mail: Filip.Malek@homolka.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.046

a vyšší mortalita než v klinických studiích.⁴ Implementace nových vědeckých poznatků o diagnostice a léčbě srdečního selhání publikovaných v doporučeních odborných společností (dále jen „doporučení“) do klinické praxe je jednou z priorit České kardiologické společnosti (ČKS). Je známo, že organizovaná a strukturovaná péče o pacienty se srdečním selháním formou ambulancí srdečního selhání je ve srovnání se standardní péčí spojena se snížením rizika úmrtí, snížením rizika hospitalizace pro srdeční selhání a snížením rizika hospitalizace z jakékoli příčiny. Tyto příznivé výsledky byly prokázány zejména u pacientů po hospitalizaci pro srdeční selhání.^{5,6} Doporučení pro vznik těchto ambulancí a péči jsou v souladu s Doporučenými postupy pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské a České kardiologické společnosti a staví na postupech, které jsou zavedeny ve Velké Británii.⁷⁻⁹ Péče o pacienty s chronickým srdečním selháním prostřednictvím ambulancí srdečního selhání by měla překlenout bariéru mezi ambulantní a nemocniční péčí. Program péče o pacienty s chronickým srdečním selháním v ambulancích srdečního selhání nemá nahradit zavedený způsob dispenzarizace těchto nemocných, zvláště pokud jde o stabilní pacienty, ale má sloužit jako doplněk konvenční ambulantní péče (praktický lékař, ambulantní kardiolog či internista). Ambulance srdečního selhání jsou nezbytnou součástí kardiologických center, jejich zřízení je rovněž vhodné v místech s největší frekvencí hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání (např. na úrovni okresní nemocnice nebo regionální kardiologické ambulance).

Úloha ambulance srdečního selhání

Ambulance srdečního selhání je ideálním místem pro realizaci specializované péče o ambulantní pacienty se srdečním selháním. Je optimální, aby diagnóza srdečního selhání byla stanovena a etiologie srdečního selhání identifikována před zařazením pacienta do programu specializované péče. Hlavními cíli péče o pacienty v rámci ambulancí srdečního selhání jsou: snížení rizika úmrtí, snížení

rizika hospitalizace pro srdeční selhání a zlepšení kvality života nemocných. Hlavními úkoly ambulancí srdečního selhání jsou: optimalizace farmakologické léčby srdečního selhání, edukace pacienta o charakteru onemocnění a nutnosti dietních a režimových opatření, zapojení pacienta v monitoraci symptomů, sledování pacienta po propuštění z nemocnice, konzultace změn zdravotního stavu, změn hmotnosti, kvality života nebo laboratorních parametrů, dostupnost kvalitní lékařské péče v případě dekompenzace, dostupnost speciální (např. přístrojové) léčby srdečního selhání (tabulka 1).

Ambulance srdečního selhání by měly mít dostupné diagnostické a léčebné metody (tabulka 2 a 3). Dostupnost těchto metod závisí na vybavenosti konkrétního pracoviště. Některé diagnostické a léčebné metody (například spiroergometrie, endomyokardiální biopsie) se týkají komplexních kardiovaskulárních center s programem srdeční transplantace (KKC HTx). Ambulance srdečního selhání mimo tato centra by měla mít zavedený systém, jak je možné pacienty s pokročilým srdečním selháním do těchto center referovat.

Personální zajištění ambulance srdečního selhání

Lékař ambulance srdečního selhání je kardiolog se zaměřením na problematiku srdečního selhání, má zkušenosti s diagnostikou, prognostickou stratifikací nemocných, s problematikou dietních a režimových opatření, s farmakologickou léčbou, s indikací ke speciálním metodám terapie srdečního selhání.¹⁰ Je schopen informovat pacienta o charakteru onemocnění a monitorovat adherenci pacienta k léčbě. Účastní se odborných akcí ČKS a Evropské kardiologické společnosti (ESC). Účast dalších lékařů na práci ambulancí srdečního selhání závisí na personálním vybavení konkrétního pracoviště. Součástí komplexní péče je zdravotní sestra, která má zkušenosti s péčí o pacienty se srdečním selháním, je znalá dietních a režimových opatření, je schopna poučit pacienta o režimových

Tabulka 1 – Charakteristika a náplň činnosti ambulance srdečního selhání (upraveno podle ²⁾)

Charakteristika	Komplexní přístup k péči zahrnující: lékaře kardiologa, zdravotní sestru se znalostí problematiky, dle možností se zapojením farmaceuta, fyzioterapeuta, dietní sestry, sociálního pracovníka, psychologa atd.
	Zaměření na péči o vysoce rizikové symptomatické pacienty
	Pracovníci jsou kompetentní a profesionálně vyškolení v problematice
Náplň práce	Optimalizace farmakoterapie a přístrojové léčby srdečního selhání
	Adekvátní edukace pacienta se speciálním důrazem na adherenci k režimovým opatřením
	Zapojení pacienta do monitorace symptomů a vitálních funkcí, edukace k samostatnému flexibilnímu užití diuretik
	Sledování pacienta po propuštění z nemocnice, návštěvy pacienta v ambulanci, telefonické kontroly, využití možností telemedicíny
	Zvýšená dostupnost zdravotní péče, telefonický kontakt
	Usnadněný přístup k péči v případě akutní dekompenzace – Ambulantní parenterální terapie dekompenzace – nebo jednodenní hospitalizace
	Hodnocení a intervence případné změny hmotnosti, stavu výživy, funkčního stavu, kvality života nebo laboratorních nálezů
	Dostupnost speciálních léčebných možností (například organizace referencí do center péče o pokročilé srdeční selhání)
	Kontakt na zajištění psychosociální podpory pro pacienty, rodinné příslušníky nebo pečovatele

Tabulka 2 – Diagnostické metody pro pacienty s akutním srdečním selháním

Rutiní laboratorní vyšetření, biochemie, hematologie
Vyšetření natriuretických peptidů: BNP nebo NT-proBNP
Elektrokardiografie, rentgen hrudníku
Echokardiografie s vysokou kvalitou vyšetření
Zátěžové testy – spiroergometrie, šestiminutový test chůzí
Srdeční katetrizace – koronarografie
Pravostranná srdeční katetrizace
Metody nukleární medicíny
Výpočetní tomografie
Nukleární magnetická rezonance
Endomyokardiální biopsie

BNP – natriuretický peptid typu B; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

Tabulka 3 – Terapeutické metody pro pacienty s akutním srdečním selháním

Optimalizovaná farmakoterapie řízená podle „doporučení“
Kardiologická léčba – revaskularizace, chirurgie chlopenních vad
Přístrojová léčba – implantabilní defibrilátory – srdeční resynchronizační léčba
Transplantace srdce, dlouhodobé mechanické srdeční podpory
Kardiovaskulární rehabilitace
Paliativní péče

opatření, nutnosti pravidelných kontrol, monitoraci symptomů a vitálních funkcí. Má znalosti v oblasti farmakoterapie srdečního selhání včetně cílových dávek léků a je schopna s pacientem konzultovat změny léčby, například dávkování diuretické terapie. Připravuje se specializace sester na problematiku srdečního selhání ve spolupráci s Českou asociací sester. Počet zdravotnických nelékařských pracovníků v programu péče závisí na vybavenosti konkrétního pracoviště. Je vhodné, aby do péče o pacienty se srdečním selháním byli zapojeni další pracovníci. Je vhodné, aby ambulance srdečního selhání měla možnost zajistit kontakt pacientů na dietní sestru nebo nutričního specialistu, psychologa, sociálního pracovníka, farmaceuta, případně fyzioterapeuta.

Pacienti vhodní pro zařazení do programu komplexní péče v ambulanci srdečního selhání

Do ambulance srdečního selhání mohou referovat ambulantní pacienti praktičtí lékaři, ambulantní internisté nebo kardiologové. Pacient s prvními projevy srdečního selhání obvykle vyhledá lékaře (praktický lékař, internista), který při podezření na srdeční selhání indikuje vyšetření včetně stanovení koncentrace natriuretických

Tabulka 4 – Pacienti, kteří by měli být referováni do KKC HTx s možností OTS/MSP (platí A–C)

A) Závažné či pokročilé srdeční selhání (viz níže)
B) Věk ≤ 65–70 let
C) Předpoklad spolupráce s léčbou, bez zjevných KI OTS/MSP (viz další tabulku)

Za závažné/pokročilé je považováno (alespoň 1):

- Přetrvávající symptomy NYHA ≤ III přes maximální terapii
- Hospitalizace pro srdeční selhání bez vyvolávající příčiny nebo opakované hospitalizace (≥ jeden rok)
- Perzistující významná elevace natriuretických peptidů (BNP > 500 ng/l, NT-proBNP > 2 000 ng/l)
- Nutnost vysadit ACEI/ARB nebo BB pro hypotenzi či renální dysfunkci
- Trvalá hypotenze (SBP ≤ 90–100 mm Hg)
- Nevysvětlitelný váhový úbytek (> 5 % za šest měsíců) – kardiální kachexie
- Časté komorové arytmie/výboje ICD
- Významná plicní hypertenze i při normovolemii
- Nezvladatelné otoky či ascites i přes vysoké dávky diuretik
- Perzistující hyponatremie (< 133 mmol/l)
- Spiroergometrie s $VO_{2max} \leq 14$ ml/kg/min nebo ≤ 50 % predikované hodnoty, $VE/VCO_2 \geq 35$, při adekvátním zatížení (peak RQ > 1,05)

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II; BB – beta-blokátory; BNP – natriuretický peptid typu B; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KI – kontraindikace; MSP – mechanická srdeční podpora; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; NYHA – New York Heart Association; OTS – transplantace srdce; RQ – respirační kvocient; SBP – systolický krevní tlak; VE – minutová ventilace; VCO_2 – výdej oxidu uhličitého; VO_{2max} – maximální spotřeba kyslíku.

peptidů. Podezření na srdeční selhání jako příčinu obtíží pacienta může vyslovit lékař jakékoli specializace (například pneumolog) a měl by doporučit časné kardiologické vyšetření včetně echokardiografie.

Systém péče o jednotlivé pacienty s již potvrzenou diagnózou srdečního selhání má být do jisté míry individuální podle klinického stavu pacienta, pokročilosti symptomů, stadia titrace optimální farmakoterapie a výhledu a načasování nefarmakologické terapie (přístrojová léčba, chirurgická léčba, léčba poruch srdečního rytmu a podobně).

Do programu ambulaní srdečního selhání by měli být zařazeni pacienti s nově vzniklým srdečním selháním – *de novo* – (skupina A) s cílem upřesnit diagnózu, stanovit etiologii, provést prognostickou stratifikaci a zahájit optimální terapii. Pacienti s nově vzniklým srdečním selháním mají obtížně předvídatelný průběh onemocnění, mohou vyžadovat doplňující diagnostické a léčebné postupy, vyžadují titraci léků, a mají tedy prospěch z odborné lékařské expertizy provedené v ambulanci srdečního selhání. U některých pacientů může onemocnění rychle progredovat a ohrožovat nemocného na životě.

Další skupinou vhodnou pro zařazení do programu ambulaní srdečního selhání jsou pacienti po dekompenzaci srdečního selhání (skupina B). Období po dekompenzaci je vulnerabilní fází, pacienti mají obvykle přetrvávající zvýšenou neurohumorální aktivitu, vyšší riziko náhlé

Tabulka 5 – Kontraindikace transplantace srdce**Absolutní kontraindikace**

- Aktivní infekce nebo infekční fokus (včetně nezhojených bércových vředů)
- Obezita s BMI ≥ 40
- Významný kognitivní deficit, demence, mentální retardace, extenzivní neurologický či neuromuskulární deficit
- Jiné prognosticky závažné onemocnění (odhad přežití ≤ 5 let)
- Aktivní nádorové onemocnění v posledních dvou letech či inkompletní remise*
- Nezhojený gastroduodenální vřed
- Diabetes mellitus s vícečetnými orgánovými komplikacemi (nefropatie, neuropatie, diabetická noha, retinopatie)
- Pokročilá dysfunkce jater (cirhóza Child-Pugh C–D)[§]
- Dysfunkce plic při CHOPN 3.–4. stupně
- Plicní onemocnění s predikovanými hodnotami FEV₁ či DLCO < 50 % po optimalizaci hemodynamiky
- Významná renální insuficience (CKD ≥ 4 –5 + změny morfologie ledvin či na podkladě DM)[§]
- Fixovaná plicní hypertenze*[§] (PVR ≥ 4 WU a TPG ≥ 15 mm Hg i po vazodilatačním testu při normovolemii)
- Recentní plicní embolie či plicní infarkt
- Symptomatická a neřešitelná ateroskleróza periferních tepen (ICHDK s klaudikacemi, významná stenóza karotidy)
- Aktivní kouření*
- Závažné psychiatrické onemocnění – psychóza
- Abúzus alkoholu, užívání drog (lze reevaluovat po léčbě adikce a při prokázané abstinenci $\geq$ šest měsíců)*
- Opakovaná dokumentovaná non-compliance
- Tíživá a neřešitelná sociálně-ekonomická situace (absence trvalého bydliště, absence trvalého pobytu v ČR, absence zdravotního pojištění, absence důchodu či jiného stálého příjmu)

Relativní kontraindikace (více než jedna relativní KI představuje absolutní KI)

- Věk ≥ 65 let
- Středně významná renální insuficience (CKD3 a změny morfologie ledvin nebo na podkladě DM)
- Diabetes mellitus nedostatečně kompenzovaný (HbA_{1c} > 60 mmol/mol), diabetes mellitus 1. typu
- Asymptomatická ateroskleróza periferních tepen (po revaskularizaci, ABI $< 0,7$)
- Mnohočetné sternotomie, aneurysma či kalcifikace aorty
- Psychiatrické onemocnění jiné než psychóza
- Nestabilní sociální zázemí
- Obezita s BMI 35–40*
- Neovlivnitelná alosenzitizace (PRA 80–100 %)*

ABI – index kotník-paže; BMI – index tělesné hmotnosti; CKD – chronické onemocnění ledvin; DLCO – difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý; DM – diabetes mellitus; FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za první sekundu; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; KI – kontraindikace; PRA – panel reaktivních protilátek; PVR – plicní vaskulární rezistence; TPG – transpulmonální gradient; WU – Woodsovy jednotky.

* Kontraindikace OTS, které mohou odeznít během terapie MSP (bridge-to-candidacy).

[§] Tito pacienti mohou být kandidáty kombinované transplantace (srdce-ledvina, srdce-játra, srdce-plíce) za předpokladu věku < 55 let a nepřítomnosti specifických komorbidit.

smrti a rehospitalizace. Nejdůležitějším úkolem v tomto období je optimalizovat farmakoterapii a znovu posoudit prognózu.

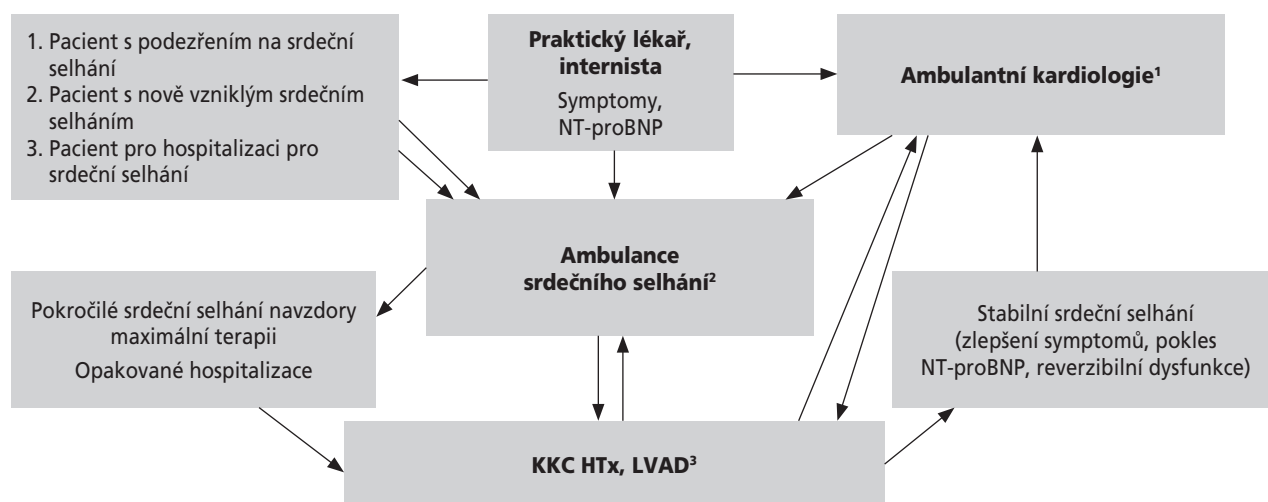
Rehospitalizacemi jsou ohroženi i pacienti s pokročilým srdečním selháním. I u těchto nemocných je možné částečně zabránit rehospitalizacím pomocí edukace, intenzivnějším sledováním a pečlivým vedením farmakoterapie včetně diuretické léčby. V tomto stadiu onemocnění je klíčové posoudit, zda je nemocný vhodným kandidátem srdeční transplantace nebo implantace mechanické srdeční podpory.

Doporučený postup péče o pacienta se srdečním selháním

Pacient se suspektním srdečním selháním a výrazným zvýšením koncentrací natriuretických peptidů (natriuretického peptidu typu B [BNP] ≥ 500 ng/l nebo N-termálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B [NT-proBNP] $\geq 2\,000$ ng/l) by měl být urychleně referován k echokardiografickému vyšetření a vyšetření kardiolo-

logem (nejpozději do dvou týdnů), viz doporučení NICE 2018.⁹ Diagnóza srdečního selhání by měla být provedena kardiologem, často za hospitalizace. Pacient s nově diagnostikovaným chronickým srdečním selháním by měl být kromě ambulance prvního kontaktu také vyšetřen v ambulanci srdečního selhání s cílem potvrdit diagnózu, posoudit etiologii, vyloučit reverzibilní příčiny, provést titraci léčby a zvážit indikace nefarmakologické léčby. Při dosažení stability, maximálních tolerovaných dávek léků a zhodnocení stupně remise onemocnění a případně reverzibilitě srdeční dysfunkce může být pacient předán do péče ambulantního kardiologa.

Je vhodné, aby do ambulance srdečního selhání byl referován propouštěný z nemocnice po epizodě dekompenzace s nutností hospitalizace, a to do čtyř týdnů po dimisi. Primárním cílem ambulancí srdečního selhání u této skupiny pacientů je redukce rehospitalizací a podchycení pacientů, kteří jsou nestabilní a vyžadují opakované rehospitalizace („frequent flyers“). Riziko rehospitalizace je nejvyšší v prvním měsíci po propuštění z nemocnice a časná kontrola toto riziko sníží. Odeslání do ambulance srdečního selhání po hospitalizaci je kri-



Obr. 1 – Postavení ambulancí srdečního selhání v péči o pacienta se srdečním selháním. KKC HTx – komplexní kardiovaskulární centrum s programem srdeční transplantace; LVAD – levostranná mechanická srdeční podpora; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

¹ Potvrzení diagnózy, echokardiografie. Zahájení farmakoterapie. Dispenzarizace stabilních pacientů.

² Potvrzení diagnózy, stanovení etiologie, plán vyšetření, titrace farmakoterapie. Indikace přístrojové léčby. Dispenzarizace komplikovaných pacientů.

³ Posouzení indikace k OTS, MSP. Péče o pacienty po OTS, MSP.

tický důležitým momentem programu. V případě, že pacient zůstává delší dobu stabilní (například $\geq$ šest až osm měsíců) lze jej předat do péče ambulantního kardiologa.

Pacient se srdečním selháním by měl být zkontrolován kardiologem minimálně jednou za půl roku (doporučení NICE, 2018).⁹

Při propuštění z nemocnice by pacient měl být vybaven písemnou informací o režimových opatřeních u chronického srdečního selhání a s termínem kontroly v ambulanci srdečního selhání (nebo v primární péči) do čtyř týdnů od propuštění.

Pacient s pokročilým nebo zhoršujícím se srdečním selháním, který nemá kontraindikace k srdeční transplantaci (OTS) nebo k zavedení mechanické srdeční podpory (MSP), by měl být referován (dokumentací či fyzicky) k posouzení schůdnosti těchto výkonů do KKC HTx (tabulky 4 a 5). Centrum srdečního selhání je systém vysoce specializované péče zřízený v KKC HTx nebo v některých KKC pro nemocné s těžkými formami srdečního selhání s možností nefarmakologické léčby, včetně oběhových podpor.

Pokud není u pacienta indikována OTS nebo MSP, další péči o pokročilé selhání provádí regionální ambulance srdečního selhání (obr. 1).

Následné kontroly a monitorace pacientů

Pacienty s již stanovenou diagnózou srdečního selhání ve stabilizovaném stavu je vhodné pravidelně kontrolovat, například po třech až šesti měsících. U stabilních pacientů lze kontroly realizovat v ordinaci ambulantního kardiologa, u komplikovaných pacientů nebo u nemocných s pokročilým srdečním selháním je vhodné realizovat pravidelné kontroly v ambulanci srdečního selhání. Kontrolují se: změna symptomů, změny objektivních parametrů, krevní testy, provádějí se kontroly adherence pacienta

k farmakoterapii a k režimovým opatřením. Pro dlouhodobou monitoraci vysoce rizikových pacientů je vhodné využít moderních metod telemedicíny. Dostupnost těchto metod závisí na vybavenosti a zkušenostech konkrétního pracoviště.

Literatura

1. The handbook of multidisciplinary and integrated heart failure care. https://www.hfpolicynetwork.org/wp-content/uploads/2018/09/HFPN_handbookD_DIGITAL.pdf
2. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235–241.
3. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.
4. Cubbon RM, Gale CP, Kearney LC, et al. Changing characteristics and mode of death associated with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: a study across therapeutic eras. *Circ Heart Fail* 2011;4:396–403.
5. Udelson JE, Stevenson LW. The future of heart failure, diagnosis, therapy and management. *Circulation* 2016;133:2671–2686.
6. Liljeroos M, Strömberg A. Introducing nurse-led heart failure clinics in Swedish primary care settings. *Eur J Heart Fail* 2019;21:103–109.
7. 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.
8. Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. *Cor Vasa* 2016;58:e530–e568.
9. UK NICE guideline 106: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (12/12/2018). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>
10. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Specialist Heart Failure Curriculum. *Eur J Heart Fail* 2014;16:151–162.

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate



Dávkování 1x denně¹

Podávání léku 1x denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

Každá peleta je obalena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování. Tak je dosaženo rovnoměrné plazmatické koncentrace metoprololu po dobu 24 hodin.¹



Chronické srdeční selhání¹

12,5 mg 1x denně počáteční dávka pro NYHA II-IV, 25 mg 1x denně počáteční dávka pro NYHA I-II, po 14 dnech titrace na dvojnásobnou dávku. Cílová dávka je 200 mg 1x denně.



Hypertenze¹

50 mg 1x denně mírná až středně těžká hypertenze, 100–200 mg 1x denně při potřebě zvýšení dávky.



Léčba po infarktu myokardu¹

200 mg 1x denně



Angina pectoris¹

100–200 mg 1x denně



Srdeční arytmie¹

100–200 mg 1x denně



Palpitace¹

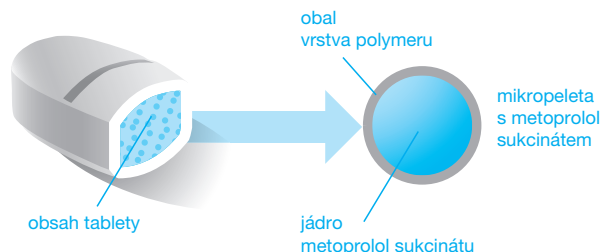
100 mg 1x denně



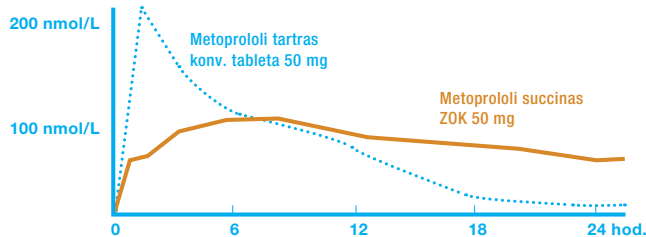
Profylaxe migrény¹

100 mg 1x denně

Stavba tablety Betaloc® ZOK¹



Dávkování 1x denně Stabilní sérová koncentrace 24 hodin^{2,3}



1. SPC Betaloc ZOK.

2. Plosker GL, Clissold SP. Drugs 1992;43:382-414.

3. Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28-32.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprololi succinas 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg (odp. metoprololi tartras 25 mg, 50 mg, resp. 100 mg, resp. 200 mg). **DRŽITEL:** Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Léčba hypertenze, anginy pectoris; poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii; po infarktu myokardu; funkčních srdečních poruch s palpitacemi; profylaxe migrény; léčba hyperthyreózy. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Doporučené dávkování je 100–200 mg jednou denně. Maximální denní dávka pro přípravek Betaloc® ZOK je 400 mg. Betaloc® ZOK je určen pro podávání jednou denně, nejlépe ráno před jídlem nebo v průběhu jídla. Tablety je nutné zapít vodou. Celé tablety nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani dít. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrome, sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza. Metoprolol se nesmí podávat pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, pokud je tepová frekvence nižší než 50 tepů/min., P-Q interval je delší než 0,24 s nebo je systolický krevní tlak menší než 100 mm Hg (13,33 kPa). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** U pacientů, kteří jsou léčeni betablokátory; při léčbě pacientů s astmatem, nebo chronickou obstrukční plicní nemocí; u pacientů s A-V blokem; riziko

ovlivnění metabolismu cukrů nebo maskování hypoglykémie; pokud je metoprolol podáván pacientům s feochromocytomem, mělo by být současně podáváno též alfa-sympatolytikum. **INTERAKCE:** Beta1-sympatolytika (např. oční kapky) a ganglioplegika; inhibitory monoaminooxidázy; betablokátory; blokátory kalciového kanálu; inhibitory CYP2D6; současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek betablokátorů; při současném užívání s dalšími antihypertenzivy, tricyklickými antidepresivy, barbituráty nebo fenothiazinem dochází k prohloubení hypotenzního účinku; současná užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku; užívání betablokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Metoprolol by neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Mezi časté nežádoucí účinky patří bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácně doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** Betaloc® ZOK 25 mg: 21.3.2001; Betaloc® ZOK 50 mg: 20.12.2000; Betaloc® ZOK 100 mg: 15.4.1998; Betaloc® ZOK 200 mg: 20.12.2000. **DATUM REVIZE TEXTU:** 27.06.2018. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Betaloc® ZOK 25 mg: 58/117/01-C.; Betaloc® ZOK 50 mg: 58/628/00-C; Betaloc® ZOK 100 mg: 58/015/98-C; Betaloc® ZOK 200 mg: 58/629/00-C.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, které naleznete na webových stránkách: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0231692&tab=texts>.

DISTRIBUTOR PRO ČR:
Herbacos Recordati s.r.o.
Štrossova 239, 530 03 Pardubice



Contained rupture of an infected abdominal aneurysm eroding into the L4 vertebra in a patient after aorto-femoral reconstruction

Róbert Novotný^a, Libor Janoušek^{a,b}, Jaroslav Chlupáč^{a,b}, Karel Sutoris^a,
Michal Kudla^a, Jiří Froněk^{a,b,c}

^a Transplant Surgery Department, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

^b First Faculty of Medicine, Charles University, Prague

^c Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 29. 7. 2019

Revised: 20. 8. 2019

Accepted: 5. 12. 2019

Available online: 7. 7. 2020

Klíčová slova:

Břišní aneurysma

Eroze

Infekce

Obratle

Ohraničená ruptura

SOUHRN

Úvod: Chronická ohraničená ruptura břišního aneurysmatu (AAA) erodující do obratlů je relativně neobvyklá. Jedním z projevů kromě pulsující břišní rezistence může být nespecifická bolest v dolní části zad.

Kazuistika: Sedmdesátiletý pacient, muž po pravém aortofemorálním protetickém bypassu (RAFB) před jedenácti lety, byl předán do našeho centra s nespecifickou bolestí dolní části zad, která trvala posledních 12 hodin. Výpočetní tomografická angiografie (CTA) odhalila prasklé AAA 57 × 63 mm erodující do obratle L4. U pacienta byla naplánována chirurgická intervence. Mikrobiologické vyšetření kultury z AAA následně prokázalo infekci *Staphylococcus hominis*. Po zákroku byla u pacienta zahájena třítydenní antibiotická terapie linezolidem.

Výsledky: V současné době máme tříměsíční sledování u pacienta bez známek infekce v protetické náhradě infrarenální aorty na základě ultrazvuku.

Závěr: Bolest dolní části zad je častá lékařská diagnóza. Jejím důvodem však nemusí být vždy primární onemocnění páteře. Chronické prasklé AAA s erozí vertebrálních obratlů je neobvyklým projevem prasklého AAA.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Chronic contained rupture of the abdominal aneurysm (AAA) eroding into the vertebrae is relatively uncommon. One of its manifestations besides pulsatile abdominal mass can be unspecific low back pain.

Case presentation: A 70-year-old male patient after right aorto-femoral prosthetic bypass (RAFB) eleven years ago was referred to our center with non-specific lower back pain lasting for the past 12 hours. Computed tomography angiography (CTA) revealed contained ruptured 57 × 63 mm AAA protruded into the L4 vertebra. The patient was scheduled for an open repair through a midline laparotomy. Microbiological examination from the AAA sack revealed positive culture of *Staphylococcus hominis*. After the procedure a three-week antibiotic treatment with Linezolid was started in the patient.

Results: Currently we have three-month follow up of the patient with no signs of infection in the aortic polyester graft based on ultrasonography.

Conclusion: Low back pain is a widespread medical diagnosis. However, its reason may not always be a primary spine disease. Chronic contained ruptured AAA with vertebral body erosion is an uncommon manifestation of a ruptured AAA.

Keywords:

Abdominal aneurysm

Contained rupture

Erosion

Infection

Vertebrae

Address: MUDr. Libor Janoušek, Ph.D., FEBS, Transplant Surgery Department, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Vídeňská 1958/9, 140 21 Prague 4, e-mail: lija@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.084

Introduction

The first chronic contained ruptured abdominal aortic aneurysm (AAA) eroding into the vertebrae was described by Choplin et al. in 1982.¹ One of its manifestations besides pulsatile abdominal mass can be unspecific lower back pain. However, lower back pain is often suggested as the most frequent type of pain. Up to 40% of general population adults are diagnosed with chronic back pain at some point.² Other diagnoses such as primary bone tumours, rheumatoid arthritis, osteomalacia, infectious processes like vertebral tuberculosis, vertebral pyogenic spondylodiscitis, psoas abscess can also mimic the same manifestation as a chronic contained ruptured AAA.² Thus, making the diagnosis difficult and sometimes not thought of.

Case report

A 70-year-old male patient after right aorto-femoral prosthetic bypass (RAFB) eleven years ago was referred to our center with non-specific lower back pain lasting for the past 12 hours. Patient's medical history; RAFB 2008, type 2 diabetes mellitus on single therapy with vildagliptin, lung embolism in 2008, currently on warfarin. Patient's blood work showed on admission a slightly elevated inflammatory markers (CRP: 25 mg/L, WBC: $12.5 \times 10^9/l$) and pathological coagulation due to the use of warfarin (INR: 2.14, PT: 29%). Computed tomography angiography (CTA) revealed contained ruptured 57×63 mm AAA protruded into the L4 vertebrae (Fig. 1). The proximal anastomosis of the RAFB originated on the border of AAA and undilated aorta. Once the coagulation was corrected to an acceptable level, the patient was scheduled for an open repair of the AAA.

Under general anesthesia through a midline-laparotomy, the AAA was carefully dissected. Infrarenal aorta (IA) just above the AAA was dissected and prepared for cross-clamping. The RAFB's proximal anastomosis



Fig. 2 – Perioperative finding: eroded L4 vertebra from the contained rupture of infrarenal abdominal aneurysm.

emerged from the AAA. The left common iliac artery (LCIA) origin was also partly emerging from the AAA. Under the full heparinization the IA was cross-clamped, the AAA was carefully resected, microbiological cultivation was taken from the AAA sac. The AAA was eroding into the L4 vertebrae. The vertebrae had a smooth surface without signs of infection (Fig. 2). The proximal part of the RFAB was resected; the graft showed no signs of infection. A bifurcated aortic polyester graft (Vascutek® Gelsoft™ Bifurcate Graft 16×8 mm) was used. The proximal end-to-end anastomosis to the IA was performed using Prolen 4/0. The RAFB was implanted to the graft's right arm end-to-end using Prolen 5/0, and the LCIA was implanted to graft's left arm end-to-end using Prolen 5/0 (Fig. 3). The midline laparotomy was closed in a standard manner.

Before the procedure patient was started on a standardized amoxicillin prophylactic antibiotic treatment.

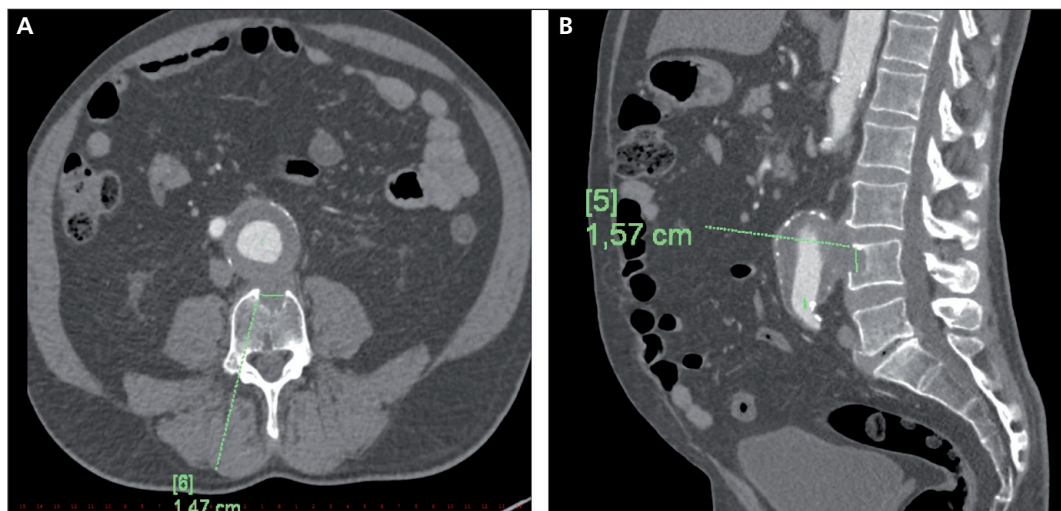


Fig. 1 – Computed angiography of the contained rupture of the 57×63 mm abdominal aortic aneurysm (AAA) protruding into the L4 vertebra. (A) Cross-section of the AAA with L4 vertebral protrusion. (B) Transverse-section of the AAA with L4 vertebral protrusion.

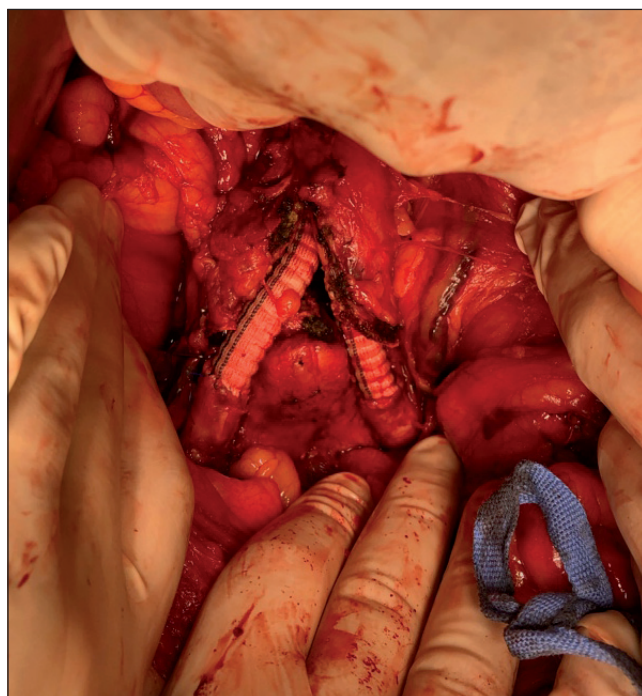


Fig. 3 – Resected abdominal aortic aneurysm using polyester graft with reimplanted right aorto-femoral bypass and left common iliac artery.

On the 5th postoperative day, the patient's inflammatory markers dramatically escalated (CRP: 338 mg/L, WBC: $17.7 \times 10^9/l$). Microbiological culture from the AAA sack revealed positive culture of *Staphylococcus hominis*. A 14-day-long intravenous antibiotic treatment with linezolid was started with good therapeutic effect.

The patient was discharged on the 22nd postoperative day with a 100 mg daily dose of acetylsalicylic acid and further three-week extended antibiotic treatment with oral linezolid.

Currently, we have three months follow up of the patient with no signs of infection in the aortic polyester graft based on ultrasonography.

Discussion

AAA is usually asymptomatic until a catastrophic rupture. Rupture of an abdominal aortic aneurysm can take place in the following ways; open rupture into the peritoneal cavity, closed rupture into the retroperitoneum, rupture into the surrounding structures, and chronically contained or sealed rupture.³ Ruptured AAA is usually presented with shock, lower back pain and pulsatile abdominal mass.³

The prevalence of contained ruptured AAA is 3–35%.⁴ Vertebral erosion is estimated to be present in up to 25% of these cases.⁴ Progression of the hematoma forcing on to the posterior wall of the AAA may cause vertebral erosion in time. However, the actual mechanism is still unknown. Several hypotheses have been formed regarding the mechanism of vertebral erosion; arterial pulse, hematoma infection, other inflammatory cause.⁵ The latest hypothesis suggests that the inflammatory reaction from

the resultant blood products in the retroperitoneal space may result in vertebral body erosive changes.^{6,7}

It is essential to differentiate vertebral erosion caused by an aortic aneurysm or infection. Vertebral erosion or protrusion caused purely by aneurysm is smooth. On the contrary, erosion or protrusion caused by an infectious agent is uneven and poorly defined.⁸ Up to 48% of patients can have positive microbiological culture from the AAA or blood culture.⁹ Based on this data infection has been implicated as a contributing cause for contained rupture eroding into the vertebrae. This greatly affects the choice of graft selected for the aortic reconstruction as well as postoperative antibiotic protocol.

In our case the proximal part of the RAFB was left in place because; the AAA had smooth surface, during the surgery there were no local signs of infection of the graft, the graft was ingrown into a scar tissue, and the patient had low CRP value. During six-month follow up the patients inflammatory parameters were within normal values (CRP: 1.2 mg/L) showing a good effect and sufficient length of the antibiotic treatment. This demonstrates that positive culture from the AAA sac does not necessarily mean a graft infection.

Conclusion

Low back pain is a widespread medical diagnosis. However, its reason may not always be a primary spine disease. Ruptured AAA should be considered as one of the causes and routinely examined especially in patients with back pain combined with known risk factors such as a smoker, male, age >65 years, pulsatile abdominal mass. Chronic contained ruptured AAA with vertebral body erosion is an uncommon manifestation of a ruptured AAA.

Acknowledgement

The author would like to thank to doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS, and MUDr. Libor Janoušek, Ph.D., FEBS, Transplant Surgery Department, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, the Czech Republic for providing their opinion on this case.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Funding

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

Informed consent

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

References

1. Choplin RH, Karstaedt N, Wolfman NT. Ruptured abdominal aortic aneurysm simulating pyogenic vertebral spondylitis. *Am J Roentgenol* 1982;138:748–750.

2. Desai R, Hong YR, Huo J. Utilization of pain medications and its effect on quality of life, health care utilisation and associated costs in individuals with chronic back pain. *J Pain Res* 2019;12:557–569.
3. Rajab TK, Beyene MW, Yazdchi F, Menard MT. Aortic Aneurysm Eroding into the Spine. *Aorta (Stamford)* 2018;6: 68–69.
4. Walker ST, Pipinos II, Johanning JM, Vargo CJ. Contained Rupture of an Abdominal Aortic Aneurysm With Extensive Vertebral Body and Retroperitoneal Space Destruction. *J Comput Assist Tomogr* 2017;41:839–842.
5. Jiménez Viseu Pinheiro JF, Blanco Blanco JF, Pescador Hernández D, García García FJ. Vertebral destruction due to abdominal aortic aneurysm. *Int J Surg Case Rep* 2015;6C: 296–299.
6. Aydogan M, Karatoprak O, Mirzanli C, et al. Severe erosion of lumbar vertebral body because of a chronic ruptured abdominal aortic aneurysm. *Spine J* 2008;8:394–396.
7. Yuksekkaya R, Koner AE, Celikyay F, et al. Multidetector computed tomography angiography findings of chronic-contained thoracoabdominal aortic aneurysm rupture with severe thoracic vertebral body erosion. *Case Rep Radiol* 2013;2013:596517.
8. Kapoor V, Kanal E, Fukui MB. Vertebral mass resulting from a chronic contained rupture of an abdominal aortic aneurysm repair graft. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1775–1777.
9. Kritpracha B, Premprabha D, Sungsi J, et al. Endovascular therapy for infected aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2011;54:1259–1265; discussion 1265.

Aortoezofageální píštěl jako fatální komplikace dilatované descendentní aorty v terénu chronické aortální disekce

(Aortoesophageal fistula as a fatal complication of dilated descending aorta in chronic aortic dissection)

Kamila Blechová^a, Jiří Knot^a, Arpád Szabó^b

^a III. interní-kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^b Ústav patologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 16. 7. 2019

Přijat: 8. 11. 2019

Dostupný online: 1. 7. 2020

Klíčová slova:

Aneurysma aorty

Aortoezofageální píštěl

Disekce aorty

Hematemaze

TEVAR

SOUHRN

Aortoezofageální píštěl (AEP) je definována jako patologická komunikace mezi aortou a jícnem. Toto onemocnění je zatíženo vysokou mortalitou a morbiditou. Pro AEP je charakteristický soubor příznaků, který se nazývá Chiariho triáda a zahrnuje bolest na hrudi či dysfagii, krvácení do trávicí trubice a masivní krvácení nastupující po bezpříznakovém období. Rozlišujeme dva typy AEP – primární a sekundární. Mezi nejčastější příčiny primárních AEP patří aneurysmata hrudní aorty, polknutí cizích těles, tumory jícnu, traumatická poranění aorty či tuberkulóza. Sekundární AEP vzniká jako komplikace endovaskulární implantace stentgraftu (TEVAR) či chirurgických výkonů na aortě, příp. jícnu. V současné době je pro detekci AEP nejvíce preferovanou diagnostickou metodou CT angiografie, případně endoskopie, a to jednak z důvodu dostupnosti, ale také pro její vysoké rozlišení. Vzhledem k fulminantnímu průběhu je ovšem AEP často diagnostikována až *post mortem*. Terapií AEP je urgentní endovaskulární léčba ve formě implantace stentgraftu, který může zabránit okamžité exsanguinaci pacienta. Článek popisuje případ pacienta s AEP a uvádí základní přehled o tomto vzácném, ale závažném onemocnění.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Aortoesophageal fistula (AEP) is defined as a pathological communication between the aorta and the esophagus. This condition is associated with high mortality and morbidity. AEP is characterized by a set of symptoms called the Chiari Triad. Typical symptoms are chest pain or dysphagia, gastrointestinal bleeding, and massive hematemesis occurring after a symptom-free period. There are two types of AEP – primary and secondary. The most common causes of the primary AEP are thoracic aortic aneurysms, foreign bodies swallowing, esophagus tumors, traumatic aortic injuries, and TB. The secondary AEP arises as a complication of thoracic endovascular aortic repair (TEVAR), surgery on the aorta, resp. esophagus. Currently, CT angiography and endoscopy diagnostic methods are most preferred for AEP detection. The main reasons for using these methods are availability and high-resolution ability. The detection of AEP is often diagnosed post-mortem due to fulminant progress. A therapy of AEP is an urgent endovascular treatment in the form of stent-graft implantation, which can prevent immediate exsanguination of the patient. This paper describes a patient with AEP and introduces a basic overview of this rare but severe disease.

Keywords:

Aortic aneurysm

Aortic dissection

Aortoesophageal fistula

Hematemesis

TEVAR

Adresa pro korespondenci: MUDr. Kamila Blechová, III. interní-kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, e-mail: kamila.blechova@homolka.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.073

Úvod

Aortoezofageální píštěl (AEP) je definována jako patologická komunikace mezi aortou a jícnem. Jednou z nejčastějších příčin vzniku AEP je chronický útlak stěny jícnu aneurysmatem hrudní aorty, penetrujícím karcinomem jícnu, traumatem či tuberkulózním procesem. Jedná se však o velmi raritní příčinu (0–2,3 %) krvácení z horní části gastrointestinálního traktu.¹ Rozlišujeme dva typy AEP, a to jednak primární, způsobenou jinými patologickými procesy, a sekundární, vznikající jako následek endovaskulárního či chirurgického zákroku. Jednotlivé příčiny vzniku AEP uvádí tabulka 1.²

AEP byla poprvé diagnostikována a popsána v roce 1818 u francouzského vojáka, který spolkl hovězí maso s kostí, jež mu způsobila perforaci jícnu do aorty s následným úmrtím na masivní hematemu.³

Vzhledem k fulminantnímu průběhu je AEP často diagnostikována až *post mortem*. Prostý skiagram hrudníku dokáže zobrazit pouze rozšíření mediastinu. Stěžejní diagnostickou metodou AEP je v dnešní době zejména CT angiografie aorty a endoskopie. Endoskopie má v diagnostice AEP vysokou senzitivitu i specifitu.^{4,5} Zároveň dokáže vyloučit jiné zdroje krvácení z horní části gastrointestinálního traktu a zobrazit případný hematoma v submukózní vrstvě jícnu. Digitální subtrahční angiografie (DSA) či CT angiografie prokáže AEP v případě aktivně probíhajícího krvácení o rychlosti více než 0,5 ml/min.^{5,6}

Terapií AEP je urgentní endovaskulární léčba ve formě implantace stentgraftu (thoracic endovascular aortic repair, TEVAR), který může zabránit okamžité exsanguinaci pacienta. V případě úspěšnosti výkonu může být definitivním ošetřením AEP, případně posloužit jako bridge k chirurgické rekonstrukci aorty.⁷

Tabulka 1 – Příčiny vzniku aortoezofageálních píštělí²

Častější výskyt

- Ruptura aneurysmatu hrudní aorty aterosklerotické disekující syfilitické aberantní větve aorty
- Stav po operacích aneurysmatu hrudní aorty
- Maligní intrathorakální tumory ezofageální nebo bronchiální přímo penetrující nebo postradiační lymfomy
- Polknutí cizího tělesa

Méně častý výskyt

- Pseudoaneurysma aorty následkem kanylace nebo manipulace během kardiokirurgického výkonu – aortokoronárního bypassu nebo chlopenní náhrady
- Benigní jícnové vředy
- Infekce tuberkulóza mykotické infekce absces v mediastinu
- Polknutí korodujících těles
- Iatrogení následek instrumentálního zákroku
- Tupé nebo penetrující poranění hrudníku

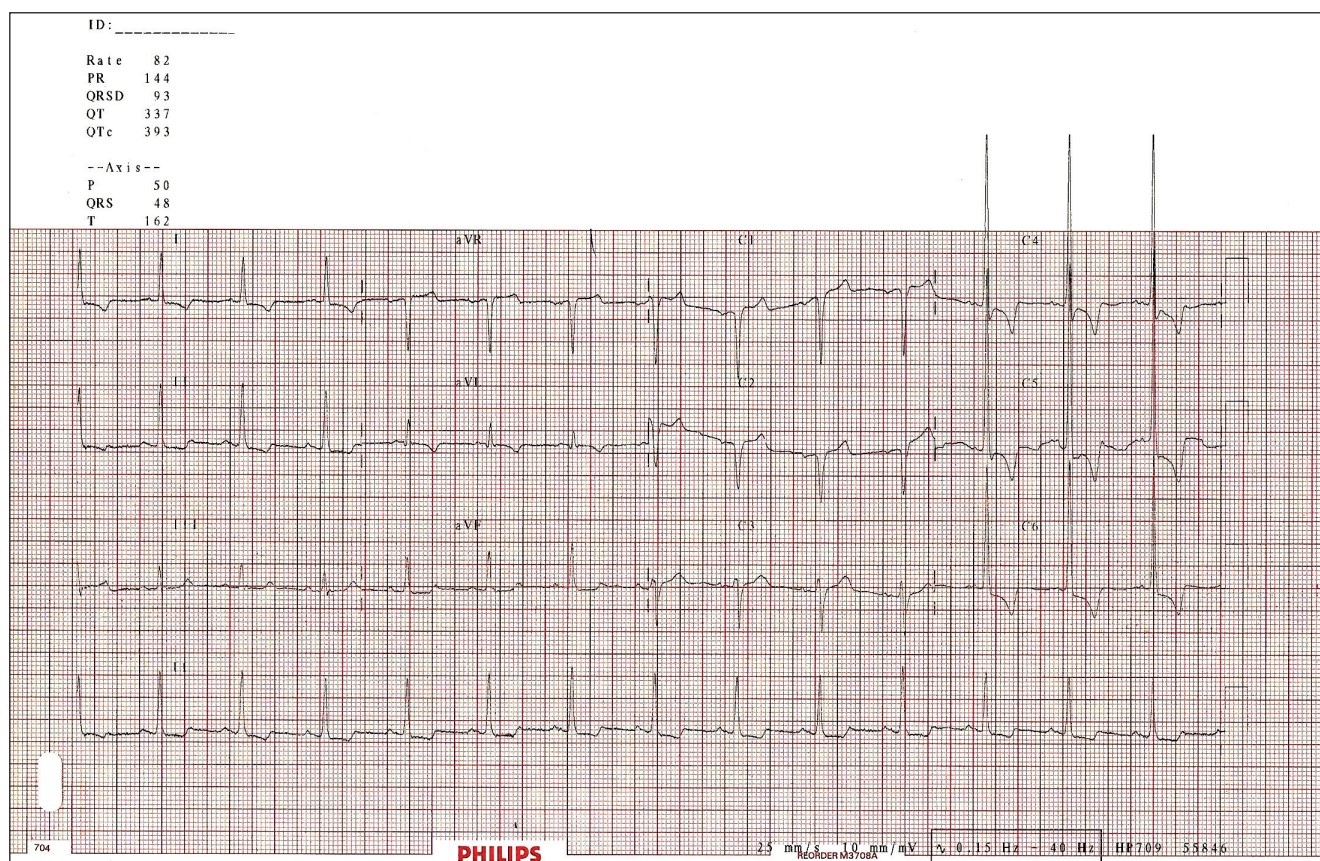
Popis případu

V červenci 2017 byl na naši kardiologickou kliniku přijat 56letý muž pro bolesti na hrudi. Anamnesticky se jednalo o pacienta s abúzem alkoholu a nikotinu, hypertonií, s chronickou renální insuficiencí při hypertenzní nefropatii, dle dokumentace s nezužující koronární aterosklerózou. Nejzávažnějším anamnestickým údajem byl fakt, že pacient podstoupil v roce 2010 náhradu aortální chlopně mechanickou protézou a ascendentní aorty dle Bentalla pro disekci aorty Stanford A ve Vídni, operační protokol nebyl k dispozici. Pacient byl dlouhodobě bez dispenzarizace specialisty, včetně kardiologa, non-compliantní k užívání veškeré farmakoterapie – neužíval antihypertenziva, od roku 2011 neužíval pravidelně ani chronickou antikoagulační terapii warfarinem.

V červnu 2017 byl hospitalizován na jiném kardiologickém pracovišti pro levostrannou kardiální dekompenzaci při akcelerované hypertenzi. Za hospitalizace byla provedena punkce levostranného fluidothoraxu a pro výše zmíněnou anamnézu zároveň CT angiografie aorty, s nálezem náhrady aortální chlopně a části ascendentní aorty a chronické pokračující disekce typu A nad konduitem. Vzhledem k velmi vysokému operačnímu riziku a non-compliance pacienta byl indikován konzervativní postup. Pacient byl dimitován do ambulantní péče, opět neužíval žádnou předepsanou medikaci.

V červenci 2017 byl pacient přivezen RZP pro tlakové bolesti na hrudi bez propagace a dušnost. Vstupně byl pacient hypertenzní s krevním tlakem 220/120 mm Hg a se známkami levostranné kardiální insuficience. Na EKG byly přítomny deprese úseku ST a negativní vlny T ve svodech I, II, aVL, V₅ a V₆. Echokardiograficky byla verifikována lehká systolická dysfunkce nedilatované levé komory srdeční s ejekční frakcí (EF) 45 %, koncentrická hypertrofie levé komory srdeční, nebyly patrné významnější chlopenní vady. Laboratorně byla přítomna elevace vysoce senzitivního troponinu T (hs-TnT) 75 ng/l (norma do 14 ng/l) a renální insuficience s hodnotou kreatininu 362 µmol/l, v krevním obraze normocytární anémie s hodnotou hemoglobinu 100 g/l. Vzhledem k přítomnosti bolestí na hrudi a denivelizací úseku ST na EKG byla provedena selektivní koronarografie s nálezem nezužující koronární aterosklerózy, aortograficky byla patrna mechanická náhrada v aortální pozici s lehkou regurgitací, ale dobrým pohybem disků chlopně, dále pak významná dilatace aortálního oblouku a descendentní aorty.

V rámci komplexního dovyšetření byla provedena CT angiografie aorty s nálezem disekce aorty typu A s entry cca 80 mm nad mechanickou chlopenní náhradou v aortální pozici, reentry disekce byla patrná v a. iliaca communis l. dx. asi 35 mm pod bifurkací aorty. Šíře proximální ascendentní aorty v místě cévní protézy byla 33 mm, distálněji v oblasti disekce 42 × 40 mm, šíře aortálního oblouku 56 × 45 mm, šíře descendentní aorty 62 × 60 mm, průběh celé aorty byl výrazně vinutý. Kolem descendentní aorty byl přítomen denzní lem odpovídající periaortálnímu hematoma, nicméně akutní leak nebyl prokázán. Disekce zasahovala do odstupu pravé a. carotis communis, v dalším průběhu byla pravá karotida bez disekce. Pravá a. subclavia odstupovala z falešného



Obr. 1 – 12svodové EKG pořízené při přijetí pacienta

lumen, těsně před jejím odstupem bylo krátké reentry. Levá a. carotis interna a a. subclavia odstupovaly z pravého lumen, společně z aneurysmatu velikosti 26 × 18 × 21 mm. Jako vedlejší nález byl přítomen oboustranný fluido-thorax s kompresivní atelektázou plicní tkáně. Nálezy byly srovnány se snímky z CT vyšetření z předchozí hospitalizace na jiném pracovišti a nález byl radiology hodnocen jako stacionární.

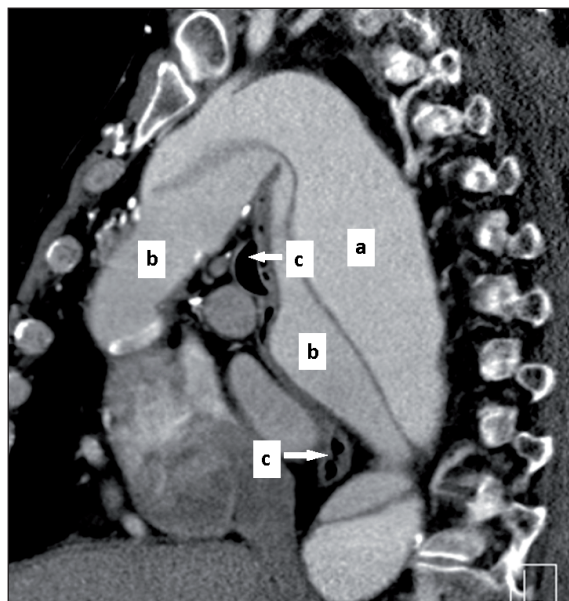
Třetí den hospitalizace byla provedena punkce levostranného fluido-thoraxu (1 100 ml). V plánu byla prezentace pacienta na indikačním semináři našeho Kardiocentra stran dalšího řešení disekce aorty. Čtvrtý hospitalizační den podepsal pacient negativní revers a na vlastní žádost hospitalizaci ukončil. Den poté proběhl indikační seminář Kardiocentra, kde byly prezentovány výše zmíněné nálezy a pacient byl indikován tč. ke konzervativnímu postupu stran disekce aorty, bylo doporučeno provést kontrolní CT vyšetření s odstupem dvou měsíců, s následnou klinickou kontrolou a opětovným probráním nálezů na indikačním semináři. Pacient byl opakovaně neúspěšně telefonicky i písemně kontaktován stran termínu kontrolního CT vyšetření.

V říjnu 2017 se pacient dostavil na centrální příjem naší nemocnice. Byl klinicky stabilní, bez jakýchkoliv subjektivních obtíží, nově již užíval námi dříve doporučovanou medikaci, včetně antikoagulační terapie warfarinem. Rovněž byl i dispenzarizován u ambulantního kardiologa, souhlasil s dalším dovýšetřením a souhlasil i s eventuálním zákrokem na aortě. Pro dekompenzaci hypertenzní

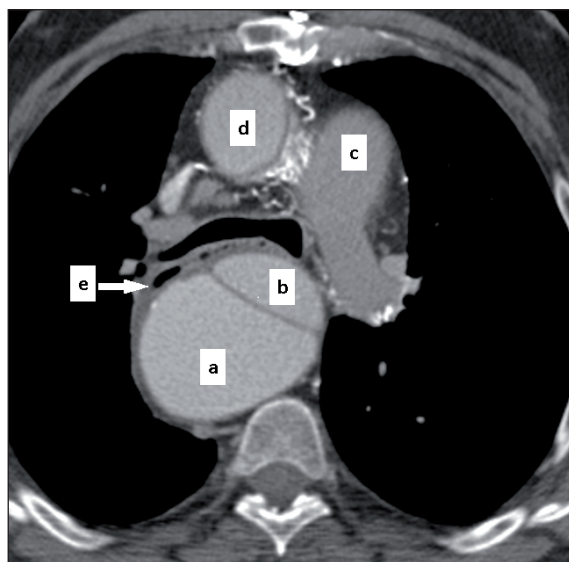
choroby (vstupní tlak 190/110 mm Hg symetricky na obou horních končetinách) byla potencována antihypertenzní medikace. Transthorakální echokardiografické vyšetření bylo bez vývoje.

Pacientovy nálezy byly opět prezentovány na indikačním semináři, kde byla indikována angiografie aorty a magistrálních tepen k posouzení technických možností dalších intervencí, a to nejspíše provedení chirurgické rekonstrukce odstupů velkých tepen a následně implantace stentgraftu katetrizační cestou. Pacient byl podrobně seznámen s výsledkem indikačního semináře, ale rozhodl se pro konzervativní postup, proto mu byla doporučena pravidelná dispenzarizace ambulantním kardiologem a kontrola za šest měsíců, na kterou se opět nedostavil.

V květnu 2018 byl pacient opět přijat na naši kliniku pro dva dny trvající intermitentní klidové bolesti na hrudi tlakového charakteru a progresi dušnosti (již NYHA III), jiné subjektivní obtíže neudával. Laboratorně byla v krevním obraze přítomna leukocytóza ($13 \times 10^9/l$), lehká anémie (hemoglobin 105 g/l). V hemokoagulačním vyšetření byla výrazně zvýšena hodnota Quickova testu/INR (5,29) a zvýšena hodnota D-dimerů (1 190 $\mu g/l$). V biochemických odběrech byl detekován normální iontogram, známky renální insuficience s výrazně zvýšenou koncentrací urey (25 mmol/l) a kreatininu (441 $\mu mol/l$), dále pak elevace C-reaktivního proteinu (CRP) (118 mg/l), N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) 1 525 ng/l (norma do 125 ng/l) a vysoce senzitivního troponinu T (hs-TnT) 41 ng/l (norma do 14 ng/l).



Obr. 2 – CT angiografie – sagitální projekce:
a) nepravé lumen, b) pravé lumen, c) jícen



Obr. 3 – CT angiografie – axiální projekce:
a) nepravé lumen, b) pravé lumen, c) kmen a. pulmonalis,
d) ascendenní aorta, e) jícen

Při příjmu na koronární jednotku naší kliniky byl pacient hemodynamicky stabilní, normotenzní s krevním tlakem 125/60 mm Hg, na EKG sinusový rytmus o frekvenci 65/min (obr. 1), převodní intervaly v normě. Vzhledem k přítomnosti febrilií a zimnic byl při přijetí proveden odběr šesti hemokultur, kultivace moči, výtěru z krku a nosu. Výsledky všech kultivačních vyšetření byly negativní. Skia-gram hrudníku prokázal výrazně vinutou a dilatovanou ascendenní aortu a oblouk aorty. Transthorakální echokardiografie byla se stacionárním nálezem, stejně jako kontrolní CT angiografie aorty, s výjimkou progresse dilatace descendenní aorty na 66–72 mm (z 62 mm v říjnu 2017) (obr. 2 a 3).

Druhý den hospitalizace došlo k progresi zánětlivých parametrů – leukocytózy ($14,4 \times 10^9/l$), CRP (179 mg/l) a anémie (hemoglobin 96 g/l) a hodnoty Quickova testu / mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (5,43). Pro elevaci zánětlivých parametrů po domluvě s Antibiotickým centrem naší nemocnice byla zahájena empirická antibiotická terapie v kombinaci ampicilin a sulbactam. Byla provedena jícnová echokardiografie, která byla bez průkazu vegetací na chlopních, ostatní nález byl ve shodě s CT angiografií – šíře descendenní aorty byla 65 mm, přičemž nepravé lumen bylo široké 40 mm. Nálezy pacienta byly opět prezentovány na indikačním semináři, zároveň byl konzultován intervenční angiolog. Dále byl doporučen konzervativní postup vzhledem k tomu, že disekce zasahovala i do ascendenní aorty do oblasti reimplantovaného truncus brachiocephalicus a nález na descendenní aortě nebyl vzhledem k jejím rozměrům (v některých úsecích šíře až 72 mm) vhodný k endovaskulární léčbě.

Ještě téhož dne v odpoledních hodinách došlo za monitorace na JIP k náhlému vzniku hypotenze a masivní hematemaze, která vyústila v zástavu dechu a asystolii. I přes rozšířenou resuscitaci, masivní volumexpanzi, vazopresorickou a inotropní podporu došlo k úmrtí.

Výsledkem patologicko-anatomické pitvy byl jako bezprostřední příčina smrti určen hemoragický šok v důsledku krvácení z aortoezofageální píštěle (obr. 4–7). Dle pitevního protokolu se jednalo o chronickou disekci hrudní a břišní aorty v její celé délce, s tvorbou neolumina, s trhlinou distálně od implantované cévní protězy. Zároveň byl v jícnu přítomen chronický vřed, v jehož místě došlo k ruptuře stěny aorty, a to v oblasti pravého lumen. Následně došlo k vykrvácení do jícnu a žaludku (1 500 ml krve) a terminální aspiraci hemo-



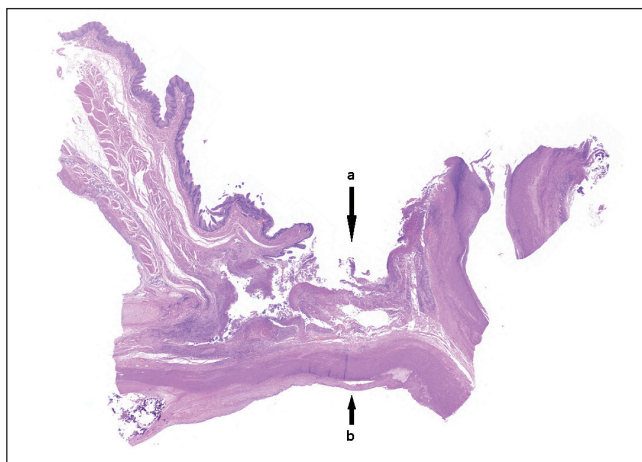
Obr. 4 – Entry AEP z aorty



Obr. 5 – AEP z pohledu z jícnu



Obr. 6 – Anastomóza konduitu



Obr. 7 – Histologický řez: a) exulcerace jícnu, b) lumen aorty

ragického obsahu do bronchů levé plic. Mezi vedlejšími pitevními nálezy byla koncentrická hypertrofie levé komory srdeční (505 g) a splývavá myofibróza subendokardiálně v laterální stěně levé komory srdeční, zároveň byl přítomen edém a rezavá indurace plic, edém mozku (1 430 g) s vaskulární encefalopatií v podobě status cribrosus bazálních ganglií a postmalatické lakuně v thalamu vpravo.

Diskuse

AEP je vzácné, ale téměř vždy letálně končící onemocnění. U hemoragií z horní části gastrointestinálního traktu se na něj pomýšlí jen zřídka a většina pacientů umírá ještě před určením diagnózy.^{2,8}

Rozlišujeme dva typy AEP – primární a sekundární. Mezi nejčastější příčiny primárních AEP patří aneurysmata hrudní aorty, polknutí cizího tělesa, tumor jícnu, traumatická poranění aorty či tuberkulóza. Incidence primárních AEP je 0,04–0,007 %.^{9,10} Sekundární AEP vznikají jako komplikace endovaskulární implantace stentgraftu či chirurgických výkonů na aortě, případně jícnu; jejich incidence je vyšší než u primárních (0,7–1,7 %).¹¹

Pro AEP je charakteristický soubor příznaků tzv. Chiariho triády, mezi něž patří bolest na hrudi či dysfagie, krvácení do trávicí trubice a masivní krvácení nastupující po bezpříznakovém období.¹² Zastavení počátečního krvácení do trávicí trubice je často způsobeno nástěnnou okluzí píštěle spasmem arteriální stěny, intravaskulární hypotenzí v důsledku hemoragie či okluzí periaortálním hematodem.² Výše zmíněná triáda se však nemusí vždy kompletně manifestovat, což je i předmětem Holandevy studie z roku 1991, v níž je popsáno více než 500 případů AEP. V tomto souboru byla bolest na hrudi přítomna u 59 % pacientů, dysfagie u 45 %, krvácení u 65 % a kompletní Chiariho triáda u 45 % nemocných.¹³

Endoskopie je nejčastěji používanou diagnostickou metodou u krvácení z horní části gastrointestinálního traktu, avšak dle kohortové studie Saerse byla AEP diagnostikována endoskopicky pouze v 38 %.¹⁰ V současné době je pro detekci AEP nejvíce preferovanou diagnostickou metodou CT angiografie aorty, a to jednak

z důvodu dostupnosti, ale také pro její vysoké rozlišení. Angiografie však často zobrazí pouze aneurymatické rozšíření aorty, nikoli přímo přítomnost AEP, a to z toho důvodu, že během vyšetření bývá většinou AEP okludována trombem.^{1,14}

Terapeutický postup je vždy volen individuálně s ohledem na průběh onemocnění. V současnosti je však zlatým terapeutickým standardem endovaskulární implantace stentgraftu (TEVAR), která je méně invazivní než chirurgická terapie a nese s sebou menší riziko komplikací. Zároveň je preferována i z důvodu časté hemodynamické nestability pacientů s AEP. Chirurgická léčba je možná, pouze pokud není přítomno masivní krvácení. Lze ji provést několika způsoby – buď resekci postižené části aorty nebo náhradou cévní protézou či extraanatomicky vedeným bypassesem.^{15,16} Mezi nejzávažnější infekční komplikace endovaskulární léčby AEP patří mediastinitida s následnou sepsí, jež je zatížena vysokou mortalitou.⁷ Po implantaci TEVAR se bakterie zpravidla šíří prostřednictvím perzistující komunikace mezi jícnem a krevním řečištěm. V literatuře se uvádí, že infekce stentgraftu u pacientů s AEP se vyskytuje u 15,2 % pacientů.¹⁷

Závěr

Aortoezofageální píštěl je vzácná komplikace útlaku stěny jícnu, mezi jejíž nejčastější příčiny patří aneurysma hrudní aorty, karcinom jícnu či trauma. Jedná se o urgentní stav, jehož velmi špatnou prognózu může zvrátit obvykle pouze multioborová spolupráce, urgentní endovaskulární implantace stentgraftu a následně zvládnutí hrozících septických komplikací. Navzdory těmto terapeutickým možnostem je však vzhledem k fulminantnímu průběhu krvácení většina aortoezofageálních píštělí diagnostikována až *post mortem*.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů ve vztahu k publikované kazuistice.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Kazuistika byla zpracována v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Nebylo možné získat vzhledem k povaze článku.

Literatura

1. Hutan M, Bandzak J, Balaz P, Hostyn L. Aortoesophageal fistulas as the cause of fatal haemorrhage. Bratisl Lek Listy 1999;100:330–333.
2. Amin S, Luketich J, Wald A. Aortoesophageal fistula: case report and review of the literature. Dig Dis Sci 1998;43:1665–1671.
3. Dubrueil O. Observation sur la perforation de l'esophage et de l'aorte thoracique par une portion d'os oval: Avec des réflexions. J Univ Sci Med 1818;9:357–363.

4. Ayyildiz T, Nas O, Yildirim C, et al. A rare upper gastrointestinal system bleeding case: Aortoesophageal fistula. *J Exp Clin Med* 2014;31:51–53.
5. Flores J, Shiiya N, Kuniyama T, et al. Aortoesophageal fistula: alternatives of treatment case report and literature review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:241–246.
6. Heckstall R, Hollander J. Aortoesophageal Fistula: Recognition and Diagnosis in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 1998 Oct;32:502–505.
7. Jonker FHW, Heijmen R, Trimarchi S, et al. Acute management of aortobronchial and aortoesophageal fistulas using thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg* 2009;50:999–1004.
8. Marmuse JP, Servin F, Rcheid HA, et al. Massive digestive hemorrhage caused by aorto-esophagela fistula. *J Chir (Paris)* 1986;123:83–90.
9. Voorhoeve R, Moll FL, de Letter JA, et al. Primary aortoenteric fistula: report of eight new cases and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 1996;10:40–48.
10. Saers SJ, Scheltinga MR. Primary aortoenteric fistula. *Br J Surg* 2005;92:143–152.
11. Okita R, Mukaida H, Takiyama W, et al. Successful surgical treatment of aortoesophageal fistula after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1059–1061.
12. Baron RL, Koehler RE, Gutierrez FR, et al. Clinical and radiographic manifestations of aortoesophageal fistulas. *Radiology* 1981;141:599–605.
13. Hollander JE, Quick G. Aortoesophageal fistula: a comprehensive review of the literature. *Am J Med* 1991;91:279–287.
14. Ju TR, Lee CC, Lin YC. Aortoesophageal fistula causing massive gastrointestinal bleeding and death in a patient with dermatomyositis: A case report. *Am J Case Rep* 2018;19: 1025–1029.
15. Omura A, Yoshida M, Koda Y, Mukohara N. Surgical management without resection of the oesophagus for aorto-oesophageal fistula secondary to aortic arch aneurysm rupture. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:985–987.
16. da Silva ES, Tozzi FL, Otochi JP, et al. Aortoesophageal fistula caused by aneurysm of the thoracic aorta: successful surgical treatment, case report, and literature review. *J Vasc Surg* 1999;30:1150–1157.
17. Canaud L, Ozdemir BA, Bee WW, et al. Thoracic endovascular aortic repair in management of aortoesophageal fistulas. *J Vasc Surg* 2014;59:248–254.

Acute lower limb ischemia secondary to diffuse peritonitis

Peter Berek^a, Ivan Kopolovets^{a,b}, Vladimir Sihotsky^a

^a Clinic of Vascular Surgery, Eastern Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Faculty of Medicine, P. J. Safarik University, Košice, Slovak Republic

^b Department of Surgical Diseases, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 8. 2019

Accepted: 24. 10. 2019

Available online: 7. 7. 2020

Kľúčové slová:

Dehydratácia

Peritonitída

Septický šok

Trombóza a embólia

SÚHRN

Úvod: Akútna ischémia dolných končatín je väčšinou spôsobená embóliou, trombózou a traumatickými zraneniami. Samostatnú skupinu tvoria pacienti so sekundárnou akútnou ischémiou končatín k inému základnému ochoreniu.

Prezentácia kazuistiky: V tomto článku popisujeme kazuistiku 72-ročnej ženy, ktorá bola hospitalizovaná na Klinike cievnej chirurgie s akútnou ischémiou dolnej končatiny. Podľa predchádzajúcej anamnézy jeden deň pred hospitalizáciou pacientka bola vyšetrená chirurgom pre bolesť brucha: bez príznakov peritonitídy. Bola realizovaná ultrazvuková diagnostika brucha, kde sa nevyskytol žiaden akútny nález; podľa laboratorných testov boli zvýšené leukocyty na $18,2 \times 10^9/l$. Nasledujúci deň pacientku doniesli na konzultáciu k cievnému chirurgovi kvôli bolesti a necitlivosti pravej dolnej končatiny. Vzhľadom na bolesť brucha a zvýšený počet leukocytov bola vykonaná v urgentnom režime CT angiografia, na základe ktorej bolo diagnostikované pneumoperitoneum a akútny uzáver artérií pravej dolnej končatiny. Vykonaná simultánná emergentná operácia: trombektómia tepien dolných končatín a laparotómia, kde bola diagnostikovaná perforácia pylorusa, difúzna peritonitída. Bohužiaľ pacientka zomrela v dôsledku hemodynamického zhoršenia a rozvoja polyorganického zlyhania na základe septického šoku.

Záver: Táto kazuistika predstavuje vývoj akútnej ischémie pravej dolnej končatiny ako komplikácie difúznej peritonitídy. Septický šok spôsobil dehydratáciu pacientky, zhoršenie hemokoagulačných parametrov a rozvoj sekundárnej trombózy artérií pravej dolnej končatiny.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Background: Acute lower limb ischemia is generally caused by embolism, thrombosis, and traumatic injuries. However, patients with acute limb ischemia secondary to other underlying disease constitute a separate group.

Case presentation: In this paper, we describe a case report of a 72-year-old woman, who was hospitalized with acute right lower limb ischemia to the Clinic of Vascular Surgery. According to past medical history, one day before hospitalization, the patient was examined by a surgeon for abdominal pain without signs of peritonitis. An abdominal ultrasound that did not reveal any pathology was performed; laboratory tests, that indicated an increase in white blood cell count to $18.2 \times 10^9/L$, were carried out. Next day, the patient consulted the vascular surgeon as she experienced severe right lower limb pain, numbness. Considering abdominal pain and elevated white blood cell count, there was performed emergency CT angiography that detected pneumoperitoneum and acute arterial occlusion of the right lower limb. There was performed concurrent emergency surgery: thrombectomy of the lower limb arteries and laparotomy that revealed gastrointestinal perforation, diffuse peritonitis. Unfortunately, the patient died due to hemodynamic deterioration and the development of multiple organ failure.

Conclusion: This case report represents the development of acute lower limb ischemia as a complication of acute diffuse peritonitis. Septic shock resulted in the patient's dehydration, impaired blood coagulation parameters, and the development of secondary right lower extremity artery thrombosis.

Keywords:

Dehydration

Peritonitis

Septic shock

Thrombosis and embolism

Address: Ivan Kopolovets, MD, PhD, Clinic of Vascular Surgery, Eastern Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Ondavská 8, 040 01 Košice, Slovak Republic, e-mail: i.kopolovets@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.070

Introduction

Acute lower limb ischemia remains one of the main problems for vascular surgeons. Despite the possibility of early revascularization of acute lower limb ischemia, amputation, and mortality rates are high.¹ Embolism and thrombosis are considered as the most common causes of acute limb ischemia.² According to literature, acute lower limb ischemia can be caused by vascular injury, aortic dissection, severe pancreatitis, peritonitis, intestinal obstruction, abdominal compartment syndrome, as well as dehydration.³⁻⁶ Besides, acute limb ischemia may develop as a manifestation of multiple comorbidities. At the terminal stages, multiple organ failure is accompanied by coagulopathy and immune dysfunction that results in intravascular coagulation, immunocompromitment, and thrombosis.^{7,8} Rapid recognition and treatment of acute lower limb ischemia in emergencies are critical to maximally reduce ischemia duration. Considering diverse causes of acute lower limb ischemia, clinical and diagnostic errors may result in a high price to the patient – amputation or even death. In this paper, we present a case report of secondary acute lower limb ischemia in a patient with peritonitis.

Case presentation

The patient with complaints of intermittent abdominal pain, predominantly in the epigastric region, was delivered by an ambulance to the emergency department of the hospital. She was examined by a surgeon who detected tenderness to palpation of the right hypochondrium and mesogastrium without signs of peritonitis. The following laboratory tests were carried out: red blood cells (RBC) – 4.69 ($10^{12}/L$), hemoglobin (HGB) – 133.00 (g/L), white blood cells (WBC) – 18.5 ($10^9/L$); C-reactive protein (CRP) – 1.51 mg/L, bilirubin 12.0 nmol/L. An abdominal ultrasound did not reveal free fluid, visualized in the abdominal cavity. After the examination, analgesics, diet, an outpatient observation by a gastroenterologist was recommended. Next day, approximately 15 hours after the prior admission, the patient was delivered by the ambulance again; she required the consultation with a vascular surgeon, as she experienced severe right lower limb pain, numbness. Physical examination revealed blood pressure of 90/58 mm Hg, the pulse of 95 bpm; bloating, flatulence, tenderness to palpation in the mesogastrium; cold right leg with sensory and motor impairment; warm left leg with preserved sensitivity and motility; no pulse in the right femoral artery; normal pulse in the left femoral artery.

Doppler ultrasonography of the lower limb arteries was performed: the right lower limb – there was no blood flow through the external iliac artery, the common femoral artery (hypoechoic occlusion), the superficial femoral artery, the popliteal artery, the anterior tibial artery, and the posterior tibial artery. The arteries of the left lower limb were passable, triphasic.

The following medical conclusion was made – Rutherford class IIb acute right lower limb ischemia, occlusion of the external iliac artery, the common femoral artery, the superficial femoral artery, the popliteal artery, the anterior

or tibial artery, and the posterior tibial artery. The patient was emergently hospitalized at the Clinic of Vascular Surgery. To exclude aortic dissection and other abdominal pathology, emergency CT angiography was performed. CT angiography findings: total occlusion of the common iliac artery and the external iliac artery 20 mm below the level of the aortic bifurcation (Fig. 1); the presence of intraperitoneal fluid; the signs of pneumoperitoneum within the abdominal cavity with air collections beneath the anterior abdominal wall predominantly in the epigastric and perihepatic regions that indicated gastrointestinal perforation (Fig. 2).

Laboratory finding were supplemented: WBC – 17.20 ($10^9/L$), RBC – 4.69 ($10^{12}/L$), Hgb – 133.00 (g/L), hematocrit (HMC) – 40.20 (%), fibrinogen – 5.5 (g/L), sodium (Na) – 130.0 (mmol/L), S-creatinine – 316.4 ($\mu\text{mol}/L$), S-potassium – 4.3 (mmol/L), S-glucose – 8.6 (mmol/L), serum glutamic-oxaloacetic transaminase (S-GOT) – 4.96 ($\mu\text{kat}/L$), serum glutamic-alanine transaminase (S-ALT) – 3.03 ($\mu\text{kat}/L$), S-urea – 21.41 (mmol/L).

An emergency simultaneous surgery was performed.

The first stage included thrombectomy of the common iliac artery, the external iliac artery, the common femoral artery, the superficial femoral artery, the popliteal artery



Fig. 1 – CT angiography of total occlusion of the common iliac artery and the external iliac artery 20 mm below the level of the aortic bifurcation.

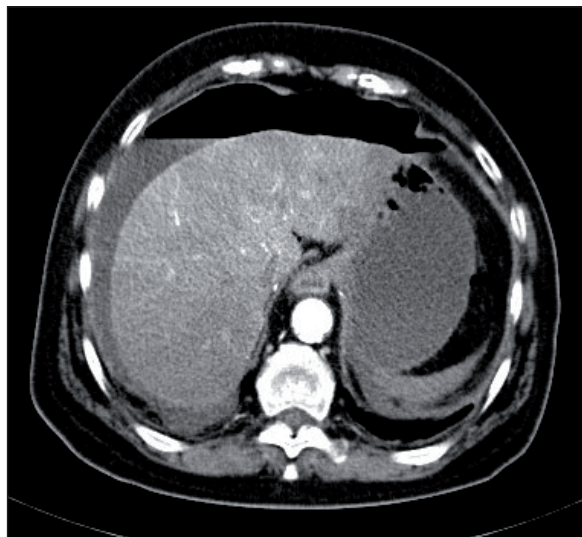


Fig. 2 – The presence of intraperitoneal fluid – the signs of pneumoperitoneum within the abdominal cavity with air collections beneath the anterior abdominal wall predominantly in the epigastric.

via femoral access using a Fogarty catheter under general anesthesia.

The second stage included midline laparotomy and revision of the abdominal cavity. After opening the abdominal cavity, the presence of a stinking smell and about 2,000 ml of cloudy, foul-smelling fluid was observed. Surgical revision of the abdominal organs revealed a perforated peptic ulcer approximately 7 mm in size on the anterior wall of the pylorus. It was closed with three sutures; omentoplasty was performed. Surgery was followed by the reduction in blood pressure, bradycardia, asystole. Cardiopulmonary resuscitation and indirect cardiac massage were unsuccessful. The patient died.

An autopsy was performed.

The cause of death – peritoneal shock; the underlying disease – chronic perforated peptic ulcer; the main complication – diffuse fibrinous purulent peritonitis; concomitant diseases – embolism and right lower extremity deep vein thrombosis; shock-induced changes in the lungs and kidneys, venous stasis of the internal organs, cerebral and pulmonary edema

Discussion

Despite significant advances in treating vascular pathology, acute lower limb ischemia remains one of the greatest challenges in emergency vascular surgery. Any sudden impairment of the arterial flow to the limb results in ischemia, causing a potential threat to limb viability.^{2,9} Population aging increases the prevalence of acute lower limb ischemia. The main etiological factors of acute lower limb ischemia are arterial embolism and thrombosis of an atherosclerotic artery or a bypass graft. In 80% of the cases, embolism is of cardiac origin (atrial fibrillation).¹⁰ In embolism, an embolus tends to lodge in the area of arterial bifurcation, namely the bifurcation of the common iliac artery, the common femoral artery,

the popliteal artery. In cancer patients, embolism may be caused by metastases.⁵ Primary thrombosis, as a cause of acute limb ischemia, is a complication of atherosclerotic stenosis of the artery.¹ When taking a history from such patients, there are often detected clinical signs of atherosclerotic lower limb peripheral artery disease over the last period.¹¹ The patients with acute limb ischemia secondary to other underlying disease constitute a separate group.^{8,12} In our case report, the patient presented with diffuse peritonitis being untimely diagnosed and complicated by acute arterial occlusion of the right lower limb. In case of severe endogenous intoxication, the cardiovascular system plays a critical role since the further course of the disease is determined by hemodynamic changes.^{13,14} Peritonitis, as a pathological process, can trigger thrombus formation due to the activation of the processes of hypovolemia, stress, pain, and adynamia.¹⁵ In acute diffuse peritonitis, 4–9 liters of fluid are lost that result in the development of hypovolemic or septic shock.¹⁶ Intestinal paralysis, vomiting, and fasting aggravate fluid deficiency. Clinical signs of septic shock include toxemia, tachycardia, oliguria, high-cardiac-output state, reduced vascular resistance, impaired function of the immune system and multiple organ failure.¹⁷ Hypoperfusion is accompanied by volume overload of the myocardium, a significant reduction in its contractibility, the elevated level of central venous pressure, and a gradual reduction in blood pressure.^{18,19}

When analyzing the patient's condition during hospitalization, there were observed the classical signs of septic shock manifested themselves as dehydration, arterial hypotension <90 mm Hg, tachycardia >90 bpm, increased breathing rate >20/min, oliguria. Systemic injury to vascular endothelium results in the activation of blood coagulation factors. In the patients with acute diffuse peritonitis, defects in hemostasis manifest themselves as coagulation disorders, namely elevated plasma levels of fibrinogen and D-dimer, and reduced antithrombin III level.²⁰ Similar changes in the indicators of hemostasis are typical of the inflammatory processes and indicate the activation of the coagulation cascade, pointing to the risk of developing both thrombosis and septic complications.^{21,22}

When evaluating laboratory findings of the presented patient, the manifestations of septic shock, coagulopathy and multiple organ failure were observed. There was found an increase in WBC count to $18.50 \times 10^9/L$; fibrinogen – 5.5 g/L; international normalized ratio (INR) – 1.68; creatinine – 316.4 $\mu\text{mol/L}$; urea – 21.41 mmol/L.

The activation of the kinin system activates the processes of nitric oxide formation that causes peripheral vasodilation and displacement of blood flow to the skin and muscles resulting in ischemia of the parenchymal organs, disseminated intravascular coagulation, “shock lung” and “shock kidney”.²³

The examination of the patient's dead body confirmed the processes of developing “shock lung” and “shock kidney” as signs of septic shock in the patient with diffuse peritonitis. Diffuse peritonitis resulted in sepsis accompanied by circulatory disorders complicated by acute arterial occlusion of the lower limb. Metabolic disorders at the cellular level and multiple organ failure led to the patient's death in the intraoperative period.

The presented case report is of practical importance for surgeons as:

firstly, when examining a patient with elevated WBC count for abdominal pain, even in the absence of peritonitis signs, the objective methods of examination, e.g., abdominal X-ray and abdominal CT, should be used with the aim of differential diagnosis;

secondly, in patients with acute lower limb ischemia, ischemia can result not only from embolism and thrombosis; therefore, during the examination, it is important to focus not only on the affected limb but to assess the general patient's condition, especially if the patient had any other complaints or underwent any other examinations within the last few days.

Conclusions

Acute lower limb ischemia may develop secondary to another disease as its complication. In the presented case report, secondary acute right lower limb ischemia developed secondary to diffuse peritonitis. The development of sepsis led to the patient's dehydration, impaired blood coagulation parameters, multiple organ failure, and secondary right lower extremity artery thrombosis.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

No institution provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article.

Authors' contributions

PB revised the manuscript and was the consultant of the case report, IK participated in drafting the article and designed the paper, VS performed the surgery and provided the necessary photos.

References

1. Santistevan JR. Acute Limb Ischemia: An Emergency Medicine Approach. *Emerg Med Clin North Am* 2017;35:889–909.
2. McNally MM, Univers J. Acute Limb Ischemia. *Surg Clin North Am* 2018;98:1081–1096.
3. Abideen Z, Abbas SF, Farooq M, et al. Acute Abdominal Aorta Thrombosis and Ischemic Rhabdomyolysis Secondary to Severe Alcohol Intoxication. *Cureus* 2016;8:e905.
4. Thoreau B, Gouaillier-Vulcain F, Machet L. Acute Lower Limb Ischaemia and Diabetes in a Patient Treated with Anti-PD1 Monoclonal Antibody for Metastatic Melanoma. *Acta Derm Venereol* 2017;97:408–409.
5. Overton J, Nicklin A, Eleftheriou P, et al. Recurrent acute lower-limb ischemia with multiple organ infarctions secondary to acute myeloid leukaemia M1. *Ann Vasc Surg* 2012;26:1128.e1–1128.e5.
6. Savchenko AA, Borisov AG, Zdzitovetskiy DE, et al. Functional activity of neutrophils and hemostasis pattern in patients with acute destructive pancreatitis. *Medical Immunology* 2018;20:551–560.
7. Moreno Sánchez T, Caro Mateo F, Moreno Rodríguez F. Solution to case 24. Acute lower limb ischemia secondary to chronic intoxication due to ergotamine ingestion. *Radiologia* 2010;52:585–586.
8. Malo FC, Acar P, Lapie V, Bédard V. Acute lower limb ischaemia secondary to intestinal occlusion. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2016218580.
9. Vemulapalli S, Patel MR, Jones WS. Limb ischemia: cardiovascular diagnosis and management from head to toe. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:611.
10. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Vasc Med* 2017;22:1–43.
11. Tummala S, Scherbel D. Clinical Assessment of Peripheral Arterial Disease in the Office: What Do the Guidelines Say? *Semin Intervent Radiol* 2018;35:365–377.
12. Hinojosa CA, Anaya-Ayala JE, Bermudez-Serrato K, et al. Surgical Interventions for Organ and Limb Ischemia Associated With Primary and Secondary Antiphospholipid Antibody Syndrome With Arterial Involvement. *Vasc Endovascular Surg* 2017;51:550–554.
13. Zonneveld R, Molema G, Plötz FB. Measurement of functional and morphodynamic neutrophil phenotypes in systemic inflammation and sepsis. *Crit Care* 2016; 20:235.
14. Andreassen SM, Berg LC, Nielsen SS, et al. mRNA expression of genes involved in inflammation and haemostasis in equine fibroblast-like synoviocytes following exposure to lipopolysaccharide, fibrinogen and thrombin. *BMC Vet Res* 2015;11:141.
15. Vardon Bounes F, Mémier V, Marcaud M, et al. Platelet activation and prothrombotic properties in a mouse model of peritoneal sepsis. *Sci Rep* 2018;8:13536.
16. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg* 2017;12:22.
17. Lipinska-Gediga M. Sepsis and septic shock-is a microcirculation a main player? *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016;48:261–265.
18. Čandik P, Rybár D, Depta F, et al. Relationship between dynamic expiratory time constant tau(edyn) and parameters of breathing cycle in pressure support ventilation mode. *Physiol Res* 2018;67:875–879.
19. Osborn TM. Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, ProMISE): What is Optimal Resuscitation? *Crit Care Clin* 2017;33:323–344.
20. Hoppe B. Fibrinogen and factor XIII at the intersection of coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Thromb Haemost* 2014;112:649–658.
21. Iba T, Gando S, Saitoh D, et al. Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2016;145:46–50.
22. Yasuda N, Goto K, Ohchi Y, et al. The efficacy and safety of antithrombin and recombinant human thrombomodulin combination therapy in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Crit Care* 2016;36:29–34.
23. Olyvach AV. The basis of pathology. Second edition. Uzhhorod National University, 2003:612.

Acute ECG ST-segment elevation as infero-lateral myocardial infarction in a patient with pulmonary embolism

Pınar Dogan, Murat Gul, Sinan Inci

Aksaray University, Aksaray Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Aksaray, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18. 5. 2019

Accepted: 15. 7. 2019

Available online: 7. 7. 2020

Klíčová slova:

12svodový EKG

Infarkt myokardu

Plicní embolie

SOUHRN

Plicní embolie a infarkt myokardu s elevací úseku ST jsou častou příčinou akutního poškození kardiovaskulárního systému, které může rychle vést ke zhoršení hemodynamiky pacienta. Sedmdesátiletá žena byla přivezena na oddělení akutního příjmu se srdeční zástavou. EKG vyšetření prokázalo sinusový rytmus s bloádou pravého Tawarova raménka s elevací úseku ST v inferolaterálních svodech. Podle koronárního angiogramu byla příčinou neobstrukční ischemická choroba srdeční s několika pláty. CT angiografie plic prokázala subtotální uzávěr levé plicní tepny a četné defekty plnění v obou distálních segmentech plic. Tato kazuistika upozorňuje na nutnost podezření na akutní plicní embolii u každého pacienta s infarktem myokardu s elevací úseku ST a nepoškozenými koronárními tepnami.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Pulmonary embolism and ST-elevation myocardial infarction are both common causes of cardiovascular emergency which may rapidly lead to hemodynamic deterioration. A 70-year-old female brought to emergency department in cardiac arrest. The electrocardiogram (ECG) revealed sinus rhythm with right bundle branch block, ST-elevations in inferolateral leads. Her coronary angiogram showed non-obstructive coronary artery disease with a few plaques. A CT pulmonary angiogram showed subtotal occlusion of left main pulmonary artery and multiple filling defects on bilateral pulmonary distal segments. This report emphasizes that acute PE should be suspected in every patient with ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries.

Keywords:

12-lead ECG

Myocardial infarction

Pulmonary embolism

Introduction

Pulmonary embolism (PE) and ST-elevation myocardial infarction (STEMI) are both common causes of cardiovascular emergency which may rapidly lead to hemodynamic deterioration. The clinical presentations of PE may be nonspecific, including dyspnea, chest pain, and tachycardia which are similar to acute coronary syndrome. Several electrocardiographic (ECG) patterns were described for PE. They range from sinus tachycardia, rightward axis deviation, complete or incomplete right bundle branch block and S1Q3T3 sign to ST-elevation in right precordial leads.¹ A few case reports describe ECG presentation of pulmonary embolism as ST-segment elevation in precor-

dial leads, but exact mechanism is still unclear. This report describes a case of pulmonary embolism with ECG findings mimicking inferolateral myocardial infarction.

Case report

A 70-year-old female brought to emergency department in cardiac arrest. Her past medical history included poorly controlled hypertension and hyperlipidemia. The patient has complained about chest pain and sweating prior to syncope. Emergency services found her in pulseless electrical activity and initiated successful cardiopulmonary resuscitation and the patient was subsequently intubated. Upon arrival to the emergency room, blood pressure was

Address: Sinan Inci, Aksaray University, Department of Cardiology, Aksaray Training and Research Hospital, Aksaray, 06100 Ankara, Turkey,

e-mail: doktorsinaninci@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.056

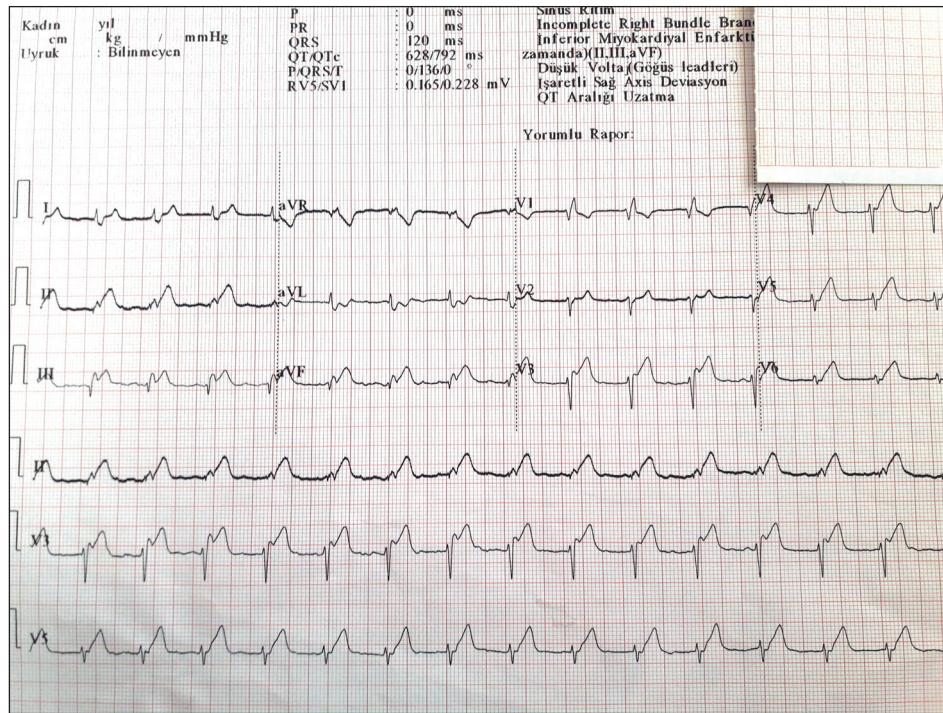


Fig. 1 – Initial ECG revealed ST-elevations in leads II, III, aVF, V₃–V₆ and ST-depression in lead aVL.

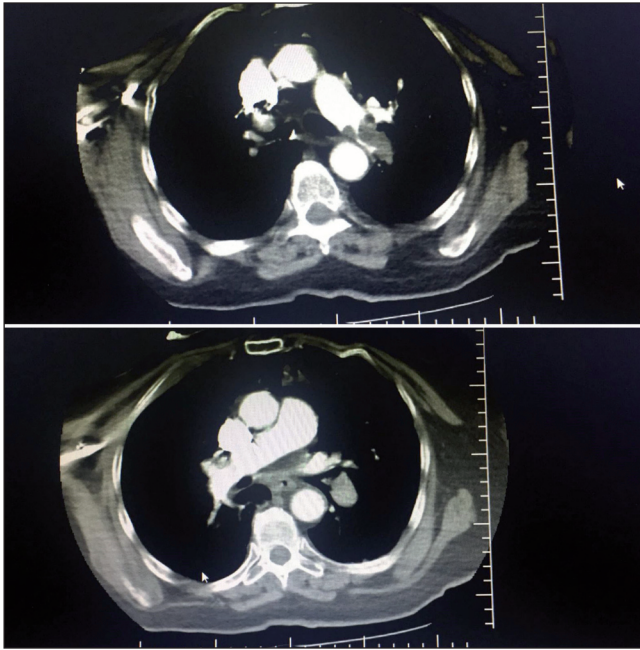


Fig. 2 – CT pulmonary angiography showed subtotal occlusion of left main pulmonary artery.

70/40 mmHg, pulse rate was 95 beats/minute rhythmic, and oxygen saturation was 84% on 100% oxygenation via endotracheal tube. The initial ECG revealed sinus rhythm with right bundle branch block, ST-elevations leads II, III, aVF, V₃–V₆ and ST-depression in lead aVL (Fig. 1). Based on her clinical presentation and ECG findings, the patient was taken for an emergent cardiac catheterization. A second ECG taken before cardiac catheterization showed that bradycardia and progressive ST-elevation in same

leads. She was hemodynamically supported by norepinephrine and an intra-aortic balloon pump. Her coronary angiogram showed non-obstructive epicardial coronary arteries. Bedside echocardiography was performed which showed a severely dilated right ventricle and no evidence of left ventricular wall motion abnormality. These findings raised a suspicion of massive pulmonary embolism. Afterwards, an emergent computed tomography pulmonary angiography was arranged and showed multiple filling defects over the left main pulmonary artery and bilateral pulmonary distal segments (Fig. 2). Following diagnosis of pulmonary thromboembolism, alteplase infusion was initiated and patient fully anticoagulated with unfractionated heparin. Unfortunately, the patient died 18 hours after admission because of profound shock.

Discussion

In the present case, the clinical presentations and ECG changes were quite mimicking inferolateral ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), but the final diagnosis was bilateral massive pulmonary embolism.

Pulmonary embolism is a potentially life-threatening condition that is sometimes difficult to diagnose due to nonspecific symptoms and findings. More than 90% of cases present shortness of breath and chest pain.² Chest pain is usually pleuritic which is due to pulmonary infarction.³ Chest pain is also related with myocardial ischemia due to the increased right ventricular afterload and a disproportion between oxygen demand and supply.⁴ Atypical clinical and electrocardiographic findings can be challenging for diagnostics.

The ECG associated with PE is variable including ST-segment abnormalities, T wave changes, a left or

right axis deviation, a S1Q3T3 pattern, and right bundle branch block. ST-elevation is an uncommon ECG manifestation in PE, occurring in a range of 10–30% of patients, although its incidence varies according to the ECG leads taken into account and with the degree of hemodynamic compensation.⁵

Although the pathophysiology of ST elevation in PE is still unclear, a few mechanisms can be proposed for explanation. The sudden elevation of right ventricular pressure and consequently increased right ventricular afterload produced by pulmonary artery outflow obstruction result in right ventricular failure and dilatation inducing myocardial ischemia. These ST elevations could also be explained by a sudden increase in pressure on the right ventricle resulting in stretching of the myocardial cells leading to ischemia, and acute coronary vasospasm, resulting in ST elevation. The severe hypoxemia that accompanies massive PE induces a catecholamine surge and further increases myocardial workload, worsening the ischemia.⁶

In conclusion, ST-elevation is an atypical ECG finding of PE. A bedside echocardiography is a valuable diagnostic tool in making differential diagnosis from ACS and to a fast detection of acute RV overload. The possibility of PE should be kept in the mind in a patient with ST-eleva-

tion myocardial infarction when cardiac catheterization fails to identify a culprit lesion.

Conflict of interest

The authors report no financial relationships or conflicts of interest regarding the content herein.

References

1. Mohsen A, El-Kersh K. Variable ECG findings associated with pulmonary embolism. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013008697.
2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. 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). *Eur Heart J* 2008;29:2276–2315.
3. Soloff LA, Rodman T. Acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 1967;74:629–647.
4. Lin JF, Li YC, Yang PL. A case of massive pulmonary embolism with ST elevation in leads V1–4. *Circ J* 2009;73:1157–1159.
5. Kukla P, WF McIntyre, Fijorek K, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with acute pulmonary embolism complicated by cardiogenic shock. *Emerg Med* 2014;32:507–510.
6. Ghatak A, Alsulaimi A, Acosta YM, et al. Acute pulmonary embolism masquerading as acute myocardial infarction. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28:69–70.

Patent foramen ovale and paradoxical coronary artery embolism: rare event with great clinical relevance

Claudia Morabito^a, Michele Scarano^b, Eugenio Genovesi^b, Vittoria Vaccaro^a, Giulia Laterra^a, Pasquale Crea^a, Giuseppe Dattilo^a, Matteo Casale^a

^a Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Italy

^b Cardiology Unit, Emergency Department, Hospital "Madonna del Soccorso", San Benedetto del Tronto, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 23. 7. 2019

Revised: 1. 11. 2019

Accepted: 5. 12. 2019

Available online: 7. 7. 2020

Klíčová slova:

Infarkt myokardu s elevací úseku ST

Ischemická choroba srdeční

Otevřené foramen ovale

Paradoxní embolie koronární tepny

SOUHRN

Otevřené foramen ovale (PFO) je nejčastější strukturální srdeční anomálií spojenou s paradoxní embolií. Onemocnění zvyšující tlak v dutinách pravého srdce, např. plicní embolie, mohou způsobit otevření PFO a zvýšit riziko průchodu trombů ze žilního do tepenného oběhu. Paradoxní embolie je vzácnou příhodou se závažnou prognózou. Tato kazuistika popisuje případ 77leté ženy, která byla dopravena na oddělení akutního příjmu pro dyspnoe, zmatenost a bolest na hrudi s kardiogenním šokem. EKG prokázalo významnou elevaci úseku ST ve vysokých laterálních svodech. Jak EKG, tak klinické vyšetření naznačovalo masivní plicní embolii s následnou paradoxní embolií přes PFO, což vedlo k akutnímu infarktu myokardu. Okamžitě byla zahájena trombolytická terapie; infuze komplikovala bezpulsová elektrická aktivita vedoucí k úmrtí přes odpovídající rozšířenou podporu životních funkcí. Kazuistika upozorňuje na význam rozpoznání a pečlivého zhodnocení známek a příznaků paradoxní a periferní embolie na podkladě plicní embolie u pacientů s PFO.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Patent foramen ovale (PFO) is the most common structural cardiac anomaly associated with paradoxical embolism. Conditions increasing right heart chambers pressure, such as pulmonary embolism, can lead to its opening with increased risk of passage of thrombi from the venous to arterial circulation. Paradoxical embolism is a rare event with a possible severe prognosis. This case report is focused on a 77-year-old woman who was transported to the Emergency Department because of dyspnea, confusion, and chest pain with cardiogenic shock. The ECG showed a significant ST-T elevation in the high lateral leads. Both echocardiographic and clinical data suggested massive pulmonary embolism and consequent paradoxical embolism through a PFO, causing acute myocardial infarction. Immediate fibrinolytic therapy was performed; infusion was complicated by pulseless electrical activity leading to death despite adequate advanced life support. The report discusses the importance of carefully evaluating and recognizing the signs and symptoms of paradoxical coronary and peripheral embolism, secondary to pulmonary embolism, in patients with PFO.

Keywords:

Coronary artery disease

Paradoxical coronary artery embolism

Patent foramen ovale

ST elevation myocardial infarction

Address: Prof. Giuseppe Dattilo, Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Cardiology, AOU "Policlinico G. Martino", Via Consolare Valeria n.1, 98125 Messina, Italy, e-mail: giu.dattilo@libero.it

DOI: 10.33678/cor.2019.083

Introduction

Patent foramen ovale (PFO) is defined as the persistence of a patency between the septum primum and the septum secundum located in the oval pit. The PFO is the path needed for the physiological blood flow from right atrium to atrium during prenatal life. After the delivery the increase of left atrial pressures of the newborn, consequent to the activation of pulmonary circulation, results in a functional closure of this patency with later anatomical closure. Some studies showed a persistent patency of foramen ovale in 25–35% of the adult population.^{1–3} It is therefore a very common congenital abnormality in the general population, in most cases asymptomatic. Sometimes the closure is on a functional basis with a valve mechanism leading to its opening only with increase in right heart chambers pressure. Therefore pathological conditions increasing right heart chambers pressure, such as pulmonary hypertension, pulmonary embolism and even Valsalva maneuver, may facilitate its opening leading to paradoxical embolism because of passage of thrombi or emboli from the venous to the arterial circulation through a right-left shunt, as described by Cohnheim.⁴ Several cases of transient thrombi through a PFO and subsequent peripheral embolization have been reported in literature.^{5–12}

Case presentation

A 77-year-old woman was transported to Emergency Department because of cardiogenic shock with dyspnea, retrosternal chest pain for about an hour and confusion. She had a history of psoriasis, arterial hypertension, and mild hypercholesterolemia with sporadic episodes of atypical chest pain. A previous stress echocardiography by dipyridamole of few months before was normal.^{13,14} In the Emergency Department the patient was cold and

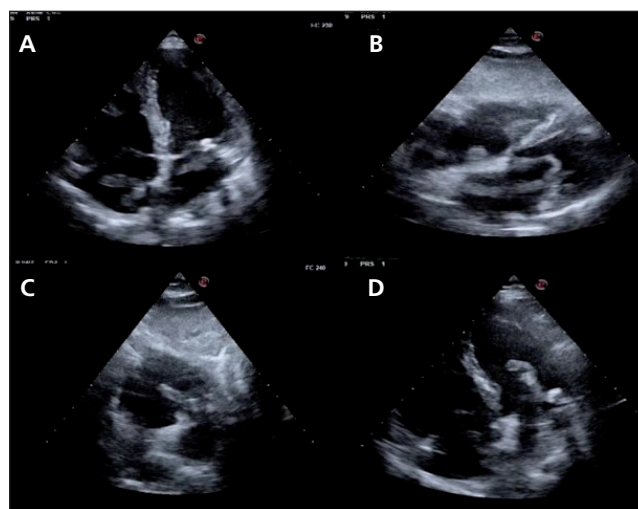


Fig. 2 – (A) Four-chamber apical view with evidence of thrombotic formation in the right atrium attached to the SIA and in the left atrium. (B) Four-chamber subcostal view: thrombotic formation prolapsing in the left ventricle through the SIA and through the mitral valve. (C) Subcostal view: Probable passage of thrombotic formation through SIA. (D) Four-chamber apical view: thrombotic formation prolapsing in the left ventricle.

sweaty with clinical signs of cardiogenic shock (blood pressure [BP] 70/40 mmHg, heart rate [HR] 110/min). The ECG showed a significant ST-T elevation in the high lateral leads (Fig. 1). An echocardiogram showed several echogenic formations moving from the right to the left atrium in some cases prolapsing in the respective ventricles during diastole with obvious passage through the interatrial septum (Fig. 2). On the aortic valve, a similar formation was attached to the non-coronary cusp (Fig. 3A).^{5,6} Ventricles were both dilated and hypokinetic (ejection fraction [EF] 30%, tricuspid annular plane systolic excursion [TAPSE] 11 mm), with overt signs of pressure overload in right chambers (D-shape left ventricle, McConnell's sign) and

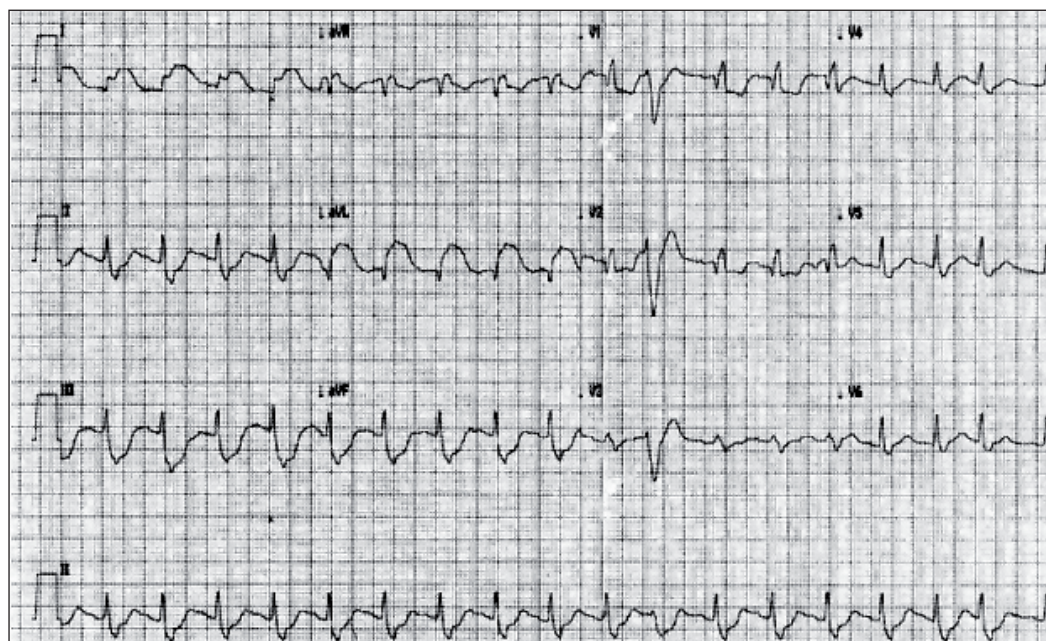


Fig. 1 – ECG: ST elevation in I and aVL.

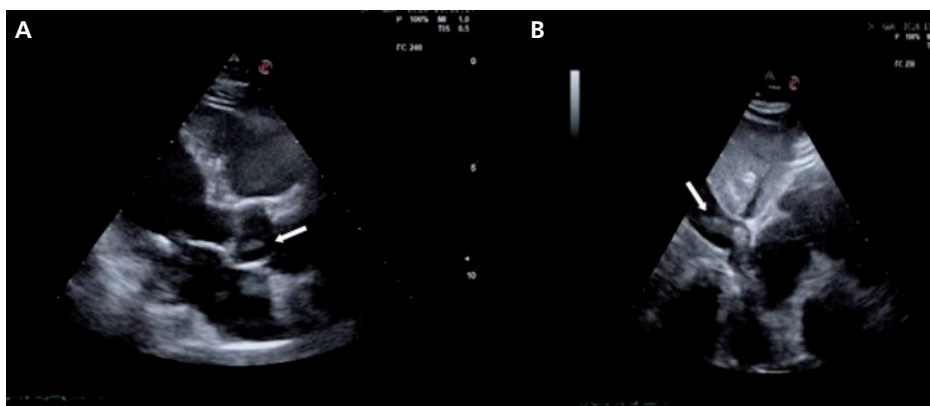


Fig. 3 – (A) Parasternal long axis view with evidence of formation adhering to the aortic cusp (arrow). (B) Subcostal view with evidence of filamentous formation, mobile in vena cava (arrow).

pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure [sPAP] 52 mmHg); in addition a low flow in the inferior vena cava vein with a pre-thrombotic state (sludge) was observed (Fig. 3B). Blood tests showed high troponin values (445 pg/ml), D-dimer > 40 µg/ml, C-reactive protein (CRP) 15.39 mg/dl, and normal procalcitonin. This clinical scenario was compatible with massive pulmonary embolism and consequent paradoxical embolism through the PFO.^{15,16} Immediate fibrinolytic therapy with an alteplase bolus was started. During the infusion the clinical status was complicated by a pulseless electrical activity leading to death despite advanced life support.

Discussion

As suggested by literature patent foramen ovale is the most common cardiac structural anomaly associated with paradoxical embolism.¹⁷ This case demonstrates the dynamic nature of PFO because, even if functionally closed, a significant pressure overload in right chambers makes its reopening a possible eventuality, with a consequent right to left shunt and coronary and peripheral paradoxical embolism. Although it is a relatively rare event (2% of systemic arterial embolism), it can lead to possible severe prognosis, with a mortality rate of 21%.¹⁷

The purpose of this case report is to emphasize the importance of a careful screening for PFO even in asymptomatic patients and in those ones with an overt diagnosis a prompt advanced screening could be of prognostic importance. In fact patients with a patent foramen ovale > 4 mm with concomitant pulmonary embolism have a 5-fold higher risk of developing systemic embolism and a 10-fold higher risk to experience death than patients without patent foramen ovale.¹⁸

The most common clinical manifestation of paradoxical embolism is stroke;¹⁹ less frequent is the occurrence of upper limb embolism, kidney ischemia, retinal artery occlusion. The occurrence of acute myocardial infarction with ST elevation is a rare event, as in our case. Paradoxical coronary embolization should be suspected in patients with chest pain and low cardiovascular risk profile.²⁰ Echocardiography is crucial for diagnosis, allowing preventive study of the interatrial septum with attention to the relationship between septum primum and secundum,

and to measure the amplitude of patency and the degree of left-to-right shunt (especially by transesophageal echocardiography).²¹ This case demonstrates that a high level of suspicion should be maintained in these patients, performing a venous Doppler of the lower limbs as a screening for early detection of thrombosis, especially those ones with thrombophilia.²² Exclusion of cardiac sources of embolism has particular importance in PFO patients with implanted cardiac devices.²³ A careful screening and, where appropriate, a prompt antithrombotic therapy²⁴ could be life-saving in some PFO patients, where a direct visualization of emboli crossing the foramen ovale could be too late.

Conflict of interest

None.

Funding body

None.

Ethical statement

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

References

1. Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, et al. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;53:1478–1480.
2. Chen WJ, Kuan P, Lien WP, et al. Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. *Chest* 1992;101:1515–1520.
3. Jones HR Jr, Caplan LR, Come PC, et al. Cerebral emboli of paradoxical origin. *Ann Neurol* 1983;13:314–319.
4. Cohnheim J. *Thrombose und Embolie: Vorlesung über allgemeine Pathologie*. Berlin: Hirschwald, 1877:134.
5. Chan FP, Jones TR. Images in clinical medicine. Paradoxical embolus. *N Engl J Med* 2001;345:803.
6. Dörr M, Hummel A. Images in clinical medicine. Paradoxical embolism – thrombus in a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2007;357:2285.
7. Reid LE, Dawson DK. Paradoxical embolism via an atrial septal defect: in flagrante delicto. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e43.
8. Pávková L, Jelínek P, Pešl L, et al. Coincidence of deep venous thrombosis, pulmonary embolism and multiple paradoxical embolisms in a patient with patent foramen ovale. *Cor Vasa* 2011;53:654–657.

9. Rácz B, Linhart A, Bélohávek J, et al. Rare cause of recurrent systemic embolism in a middle-aged woman with undiagnosed lung A-V malformation. *Cor Vasa* 2019;61:e85–e89.
10. Hutyrá M, Vindiš D, Šaňák D, et al. Acute pulmonary embolism and patent foramen ovale – neglected risk association. *Cor Vasa* 2011;53:348–352.
11. Honěk T, Veselka J, Tomek A, et al. Patent foramen ovale as a cause of paradoxical embolism in scuba divers. *Cor Vasa* 2006;48:286–288.
12. Neupane S, Kommuri NVA, Hauser AM. Caught in the middle: Thrombus-in-transit through patent foramen ovale. *Cor Vasa* 2015;57:e59–e60.
13. Dattilo G, Imbalzano G, Casale M, et al. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Correlation Between Psoriasis and Cardiovascular Functional Indices. *Angiology* 2018;69:31–37.
14. Dattilo G, Imbalzano E, Lamari A, et al. Ischemic heart disease and early diagnosis. Study on the predictive value of 2D strain. *Int J Cardiol* 2016;215:150–156.
15. Imbalzano E, Saitta A, Lamari A, et al. Echo-Doppler evaluation of recent onset chronic venous insufficiency in elderly patients: does the heart have a role? *Recenti Prog Med* 2013;104:569–573.
16. Imbalzano E, Di bella G, Lamari A et al. Right ventricular myocardial deformation in young healthy subjects: A comparison study between 2D strain and traditional parameters. *J Exp Clin Cardiol* 2014;20:2729–2743.
17. Caretta G, Robba D, Bonadei I, et al. Multiorgan paradoxical embolism consequent to acute thromboembolism with patent foramen ovale: a case report. *Cases J* 2009;2:8358.
18. Kessel-Shaefer A, Lefkovits M, Zellwegwe MJ, et al. Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Circulation* 2001;103:1928.
19. Zito C, Dattilo G, Oreto G, et al. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography* 2009;26:495–503.
20. Hakim FA, Kransdorf EP, Abudiab MM, et al. Paradoxical coronary artery embolism – A rare cause of myocardial infarction. *Heart Views* 2014;15:124–126.
21. Maffè S, Dellavesa P, Perruca A, et al. Pulmonary embolism associated with paradoxical arterial embolism in a patient with patent foramen ovale. *G Ital Cardiol* 2008;9:637–640.
22. Scarano M, Casale M, Mantini C, et al. Rivaroxaban as an effective alternative to warfarin in a patient with atrial fibrillation, thrombophilia, and left atrial appendage thrombus: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11:97.
23. Casale M, Quattrocchi S, Bitto R, Dattilo G. Cardiac implantable devices and takotsubo syndrome. A rare but potential eventuality. *Cor Vasa* 2018;60:e500–e502.
24. Dattilo G, Falanga G, Casale M, et al. Oral anticoagulants: old and new therapy. In: Berhardt LV (Ed.). *Advances in Medicine and Biology*. New York: Nova Science Publishers, 2015:13–71.

Usefulness of Sacubitril/Valsartan in reduction of atrial fibrillation burden in a patient with ICD delivering inappropriate therapies. A new possibility?

Matteo Casale^a, Maurizio Mezzetti^a, Marianna Gigliotti De Fazio^b,
Marco Morelli^a, Loredana Caccamo^a, Paolo Busacca^a, Giuseppe Dattilo^b

^a Hospital S. Maria della Misericordia, Operative Unit of ICCU and Cardiology, ASUR Marche – Area Vasta 1, Urbino, Italy

^b Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 12. 2019

Revised: 10. 1. 2020

Accepted: 11. 1. 2020

Available online: 13. 7. 2020

Klíčová slova:

Fibrilace síní

ICD

Implantabilní přístroj pro úpravu
srdečního rytmu

Sacubitril/valsartan

Srdeční selhání

Keywords:

Atrial fibrillation

Cardiac implantable devices

Heart failure

ICD

Sacubitril/Valsartan

SOUHRN

Srdeční selhání je v současnosti onemocněním s obrovskými důsledky pro klinickou praxi i náklady na zdravotní péči. Léčba přístroji, jako jsou implantabilní kardioverter-defibrilátor (implantable cardioverter-defibrillator, ICD), se neustále vyvíjí a často dokáže zachránit život, v některých případech však pouze málo ovlivní symptomy. Optimální léčba často nedokáže zastavit progresi onemocnění; výsledkem je vznik arytmií (např. fibrilace síní), které by mohly být příčinou nežádoucích výbojů z ICD. Popisujeme případ pacienta s ICD, u něhož bylo provedeno kardiologické vyšetření na oddělení akutních příjmů pro opakované epizody dyspnoe a palpitací. V tomto případě byl zvolen konzervativní přístup s podáním kombinace sacubitril/valsartan spíše než použití jiných, invazivnějších metod, které by jinak bylo nutno v klinické praxi pro odstranění problému zkusit.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is currently a condition with high impact both in terms of clinical practice and of health care costs. Therapy with cardiac devices such as implantable cardioverter-defibrillators (ICD) is constantly evolving and often it is life-saving. However, in some cases it has minimal clinical impact on the symptoms. An optimal therapy is often not sufficient to avoid progression of the pathology, leading to arrhythmias such as atrial fibrillation, which could cause inappropriate delivery of therapies from the ICD. We describe the case of a patient with ICD who underwent cardiac evaluation in the Emergency Department because he experienced multiple episodes of dyspnea and palpitations. In this case a conservative approach by administration of Sacubitril/Valsartan avoided other more invasive approaches that otherwise in clinical practice should be attempted to avoid inappropriate shocks.

Address: Matteo Casale, MD, Hospital S. Maria della Misericordia, Operative Unit of ICCU and Cardiology, ASUR Marche – Area Vasta 1, Urbino, Italy,
e-mail: mat.casale@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.004

Introduction

Heart failure (HF) is to date a very important clinical diagnosis because of its implications in terms of clinical practice and of health care costs.¹ HF causes a remodeling of cardiac chambers leading to arrhythmias such as atrial fibrillation,² which complicate the clinical scenario. Patients with optimal medical therapy and severely impaired ejection fraction need the implantation of an ICD in order to improve survival³ and, in presence of left bundle branch block and wide QRS, often the best solution is a CRT implantation.⁴ Many patients with an ICD implanted have an improved survival but the concomitant presence of atrial fibrillation can lead to inappropriate therapy delivery from the device, with early battery consumption and high level of discomfort for the patient. Recently the introduction of Sacubitril/Valsartan therapy showed an improvement of the prognosis of patients not responding to optimal medical therapy.¹ Furthermore this therapy reduced the incidence of ventricular arrhythmias besides left ventricular reverse remodeling.⁵ However, its implications on atrial fibrillation burden is currently not well understood.

Case report

We report the case of a 54-year-old male patient who went to the Emergency Department complaining about dyspnoea and reduced effort tolerance for several months. In his medical history was reported three years before an implantation of ICD in primary prevention because of a dilated cardiomyopathy with normal coronary arteries. Two years before he reported five accesses in the Emergency Department because of persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversions. The patient always refused electrical insulation of pulmonary veins by radio-frequency ablation and received Flecainide 200 mg with slow release formulation, substituted 12 months before the last access with Amiodarone 200 mg o.d. because of clear contraindication, in absence of left ventricular reverse remodeling. He was in therapy with Apixaban 5 mg 1 cp bid because of a CHADS-VASC score of 2 (he suffered from hypertension and had a clear diagnosis of HF).⁶

Despite HF medical therapy with Ramipril 10 mg, Canrenone 50 mg and Bisoprolol 5 mg (with impossibility to titrate further the therapy because of bradycardia) ejection fraction was 35%. The ECG showed atrial fibrillation with an average ventricular response of 130 beats per minute. Device interrogation showed a high burden of atrial fibrillation during therapy with Amiodarone, sometimes with high ventricular frequency, for nine months (Fig. 1). In two cases the device delivered therapy with anti-tachycardia pacing (ATP) without inappropriate shocks. The patient did not tolerate higher dosages of beta-blocker because of important bradycardia during sinus rhythm. In this setting he continued to refuse electrical insulation of pulmonary veins. Because of the presence to chest X-Ray of signs of HF the patient was admitted in the Cardiology Department. After brief (about 6 hours) diuretic i.v. therapy with furosemide there was an improvement in symptoms. Because of a normal renal function (serum creatinine was 0.8 mg/dl) and adequate blood pressure (120/75 mmHg) Ramipril and Canrenone were suspended and a therapy with Sacubitril/Valsartan 49/51 mg bid was started. Because of inadequacy of Amiodarone in this context it was explained the risk of bradycardia with subsequent need for device upgrade to a DDD pacing. The patient declared its willingness to not proceed to a potential future upgrade so further increase was not attempted. He was discharged after three days in atrial fibrillation with an average ventricular frequency of 90 bpm. At one-month follow-up the patient reported a subjective improvement of his health status but the echocardiogram did not show significant differences in terms of ejection fraction (35%) neither in terms of heart chambers dimensions (left ventricle and left atrium in sinus rhythm were mildly dilated with a diameter of 56 mm for the ventricle and an area of 21 cm² for the atrium). In particular the patient was in sinus rhythm (with an ECG showing heart rate of 52 bpm) for three days. The therapy with amiodarone was not adequate because of its additional beta-blocking effect (the patient was prone to bradycardia) and of its side effects in the long term: the patient was developing corneal disturbances as stated in a recent evaluation from the ophthalmologist.⁷ The Sacubitril/Valsartan was well tolerated and so the cardiologist increased the dose to 97/103 mg bid and suspended Amiodarone.

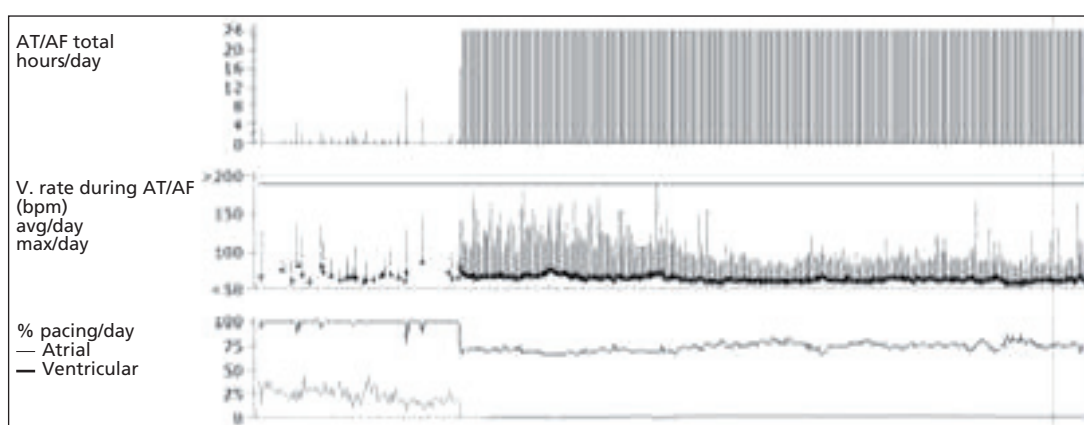


Fig. 1 – Device report documenting high burden of atrial fibrillation before starting Sacubitril/Valsartan therapy from more than one month.

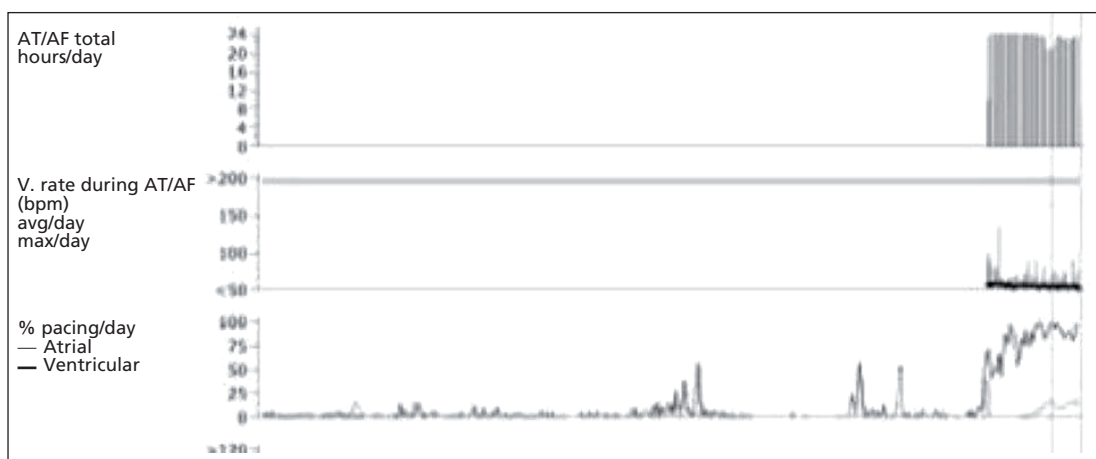


Fig. 2 – Device report at one year shows that after six months of therapy with Sacubitril/Valsartan there is a net reduction of atrial fibrillation burden.

At six months the device statistics showed persistence of sinus rhythm despite any change in the echocardiogram. Improvement of EF was observed only after one year and was quantified in 45% with a concomitant normalization of heart chambers dimensions (left ventricle diameter was 53 mm and left atrium area reduced to 20 cm²). Device interrogation during the 12-month follow-up showed that after the hospital admission and the introduction of therapy with Sacubitril/Valsartan the burden of atrial fibrillation was reduced and that the patient experienced a new episode of persistent atrial fibrillation only one month before, without any symptom (Fig. 1).

Discussion

Sacubitril/Valsartan therapy demonstrated several beneficial effects in the PARADIGM trial.¹ Despite an effect on reverse remodeling and improvement of ejection fraction, currently there are not studies proving beneficial effects on atrial fibrillation burden. In patients with implanted cardiac devices several conditions leading to HF could complicate the clinical scenario.^{8,9}

This case is of particular interest because a patient with HF and paroxysmal atrial fibrillation could be prone to inappropriate therapy delivery by the device even by proper device programming.¹⁰ In our case in fact the device was programmed, according to current literature,¹⁰ with a single ventricular fibrillation zone (≥ 220 bpm) and a single monitor zone (171–219 bpm). With this setting therapies delivered were only ATPs during capacitors charge in two cases of high ventricular rate atrial fibrillation. However, inappropriate shocks could be the main complication in this kind of patients, leading to high level of discomfort for the patient, to hospitalization and battery consumption.¹ Drug therapy in this case did not show a clear efficacy despite beta-blockers were already at the maximum tolerated dose. Furthermore Amiodarone was not effective in controlling the arrhythmia and was showing clear side effects (corneal disturbances). There were only limited possibilities of treatment in this subject and

mainly by an electrical insulation of pulmonary veins by radiofrequency, which was refused.

The main surprising aspect of these patients is that therapy with Sacubitril/Valsartan reduced rapidly the burden of atrial fibrillation even without overt cardiac remodeling. Even if a tachycardiomyopathy could be considered as a precipitating factor, in this case ejection fraction and cardiac chambers dimensions were the same for three years. The interesting element is that despite echocardiogram showed similar data at six-month follow-up, there was a significant reduction of atrial fibrillation burden. Even if echocardiography showed great importance for a proper diagnosis even in difficult scenarios,¹¹ in this case there was absence of overt echocardiographic improvement. It is possible that the drug had an incidence on atrial electrical remodeling with some kind of antiarrhythmic effect, even before the reduction of left atrium dimension. Many conditions different from coronary artery disease leading to HF may have benefit from advanced non-pharmacological therapy.^{12,13} While the exact impact in different cardiac disorders^{14,15} is currently under investigation and new interesting therapeutic perspectives are currently emerging,¹⁶ it is clear that HF is more complex than believed. The use of cardiac devices poses problems deriving both from patients¹⁷ and from the risk of infections¹⁸ even if it is often necessary.

Conclusions

Many of neuro-hormonal modifications induced by Sacubitril/Valsartan show that the beneficial effect is before an overt improvement in terms of cardiac reverse remodeling. It is probably too early to state that this drug therapy could express an antiarrhythmic effect in terms of atrial fibrillation burden but it is clear that currently the concept of “optimal medical therapy” is evolving.

Conflict of interest

None.

References

1. 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.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609–1678.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
4. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
5. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2019;108:1074–1082.
6. Dattilo G, Falanga G, Casale M, et al. Oral Anticoagulants: Old and New Therapy. In: Berhardt LV, ed. *Advances in Medicine and Biology*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2015:13–70.
7. Casale M, Mezzetti M, Tulino V, et al. Therapy of Cardiac Arrhythmias in Children: An Emerging Role of Electroanatomical Mapping Systems. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:528–533.
8. Casale M, Quattrocchi S, Bitto R, Dattilo G. Cardiac implantable devices and Takotsubo syndrome. A rare but potential eventuality. *Cor Vasa* 2018;60:e500–e502.
9. Scarano M, Gizzi G, Mastrodicasa D, Mantini C. Cardiac implantable electronic devices and chemotherapy: A risky combination. *Cor Vasa* 2018;60:e469–e471.
10. Clementy N, Challal F, Marijon E, et al. Very high rate programming in primary prevention patients with reduced ejection fraction implanted with a defibrillator: Results from a large multicenter controlled study. *Heart Rhythm* 2017;14:211–217.
11. Imbalzano E, Di Bella G, Casale M, et al. Angina pectoris: first manifestation of a left atrial myxoma. *Int J Cardiol* 2014;172(1):e165–166.
12. Scarano M, Gizzi G, Mantini C. Arrhythmogenic cardiomyopathy of left ventricle. A rare event, but possible. *Cor Vasa* 2018;60:e508–e511.
13. Parato VM, Clemente D, Muscente F, et al. Combined orthotopic heart transplantation followed by autologous stem cell transplantation in a patient with light chain amyloidosis and isolated cardiac involvement. *Cor Vasa* 2018;60:e518–e521.
14. Dattilo G, Borgia F, Guarneri C, et al. Cardiovascular Risk in Psoriasis: Current State of the Art. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:85–91.
15. Di Bella G, Minutoli F, Piaggi P, et al. Quantitative Comparison Between Amyloid Deposition Detected by (99m) Tc-Diphosphonate Imaging and Myocardial Deformation Evaluated by Strain Echocardiography in Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *Circ J* 2016;80:1998–2003.
16. Dattilo G, Casale M, Avventuroso E, Laganà P. Vitamin D Dietary Supplementation: Relationship with Chronic Heart Failure. *J AOAC Int* 2018;101:939–941.
17. Casale M, Imbalzano E, Dattilo G. Twiddler syndrome: A rare complication with important clinical relevance. *J Cardiol Ther* 2014;1:108–110.
18. Laganà P, Delia S, Avventuroso E, et al. Risk Assessment of Legionellosis in Cardiology Units. *J Prev Med Hyg* 2017;58:E173–E176.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Osobnosti

Ze života společnosti

Zpráva o knize

Eulogy: Professor Milan Šamánek, DrSc, FESC (*09.05.1931 †29.04.2020) – legend from the East

Jan Marek^a, Jan Janoušek^b, Stanislav Tůma^b

^a Heart & Lung Unit, Great Ormond Street Hospital for Children and Institute of Cardiovascular Sciences University College London, United Kingdom

^b Children's Heart Centre, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

ABSTRACT

Keywords:
History
Organisation
Paediatric cardiology
Prenatal cardiology

This article is to commemorate and celebrate achievements of Professor Milan Šamánek who passed away on 29th of April 2020. Milan was excellent and visionary paediatric cardiologist who helped to establish paediatric cardiology as a speciality in Czechoslovakia and several other east European countries in the late 1970's. Milan was also paramount for connecting the East and West, helping in no small way to establish the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) as the leading learned society in Europe.



We are saddened to write that Professor Milan Šamánek passed away peacefully on 29th of April 2020 at the age of 88 years. This is a big loss for his family, and for us as his colleagues and friends.

Milan was excellent paediatric cardiologist, a strategic thinker, and a visionary who was brilliant, innovative, and creative. As such, he was instrumental in the development of paediatric cardiology as a new speciality in Czechoslovakia in the seventh decade of the 20th century, the time of darkness under the communistic regime imposed by Soviet dictatorship. Despite all the difficulties of the time, Milan succeeded in completing his first vision. He tailored the speciality of paediatric cardiology for the needs of the national health care system in what was then Czechoslovakia by creating a single centre of excellence in Prague, the University Motol Hospital, with a network of peripheral paediatric services. Milan was the one who introduced, in the late 1970's, a new subspeciality to the World, namely the paediatrician with an interest in paediatric cardiology. Milan was also paramount for connecting the East and West, helping in no small way to establish the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) as

the leading learned society in Europe; another of his visions to be fulfilled. Around the same time, yet another of his visions became reality. The investment in non-invasive cardiac imaging, and cardiac ultrasound in particular, has helped immeasurably in improving outcomes of critically ill babies by early prenatal scanning, and by avoiding unnecessary invasive cardiac catheterisation and angiography prior to necessary cardiac operations. Needless to say, the associated reduction in costs helped to rationalise medical care, and was highly appreciated by the providers of health care at that time. The initiation and formal implementation, in 1986, of prenatal screening for cardiac malformations was one of very first national screening programs worldwide. Milan's research interests covered large areas of paediatric cardiology. His epidemiologic studies are highly cited even today.

Milan received numerous awards. He gave the Mannheim lecture during the annual conference of the Association for European Paediatric Cardiology in 1999. In 2010, Professor Šamánek was the proud recipient of the First Grade of the Medal of Merit, awarded by the President of the Czech Republic.

Milan will remain in our hearts as one of the godfathers of paediatric cardiology. He was a visionary personality, an excellent researcher, and a brilliant teacher. He will also be remembered as a friend with a big heart and love for wine. Our thoughts go out to his children, Svatava and Milan jr. and to his beloved partner Zuzana at this very difficult time. We know many of his colleagues are equally deeply affected by his loss.

I really admired Milan. He negotiated so brilliantly through all those difficult years before Prague spring, coming West to exchange information, and introducing us to wonderful Prague and those colleagues behind the iron curtain. To me personally he was an inspiration to triumph over adversity, as he did with his own health. Milan helped me considerably with the first World Congress. I valued greatly his friendship and inspiration.

Professor Jane Somerville



I first met Milan when he attended one of the courses we organised on behalf of the British Council in Cambridge. He was obviously in a league of his own, so for the next course, held in Windsor, he was invited as a member of the faculty. Over subsequent years, he became a close friend. He was a wonderful individual, with all the attributes of intellectual capability and organisational powers. To have achieved all he did in the situation in which he worked is the more amazing. We will miss him greatly.

Professor Robert H. Anderson

Milan was an absolutely wonderful man and a great friend. I still remember his warm welcome at the meeting of the Association for Paediatric Cardiology held in Prague, and I value greatly the subsequent interactions with him over the years. He was a genuine, friendly, and committed paediatric cardiologist.

Professor Shak Qureshi

I met Milan several times, in Prague at meeting of the Association for European Paediatric Cardiology, and during the British Council course in Windsor. I took a liking of him directly. During the Windsor week, we enjoyed paediatric cardiology and nice relaxed afternoons in Windsor and around. He was a great profile, and a cornerstone of European Paediatric Cardiology for decades. He will always be remembered by the members of the European Association.

Professor Katarina Hanseus (the AEPC chair)

*Professor Jan Marek, PhD, FESC,
Heart & Lung Unit, Great Ormond Street Hospital
for Children, London, United Kingdom,
e-mail: jan.marek@gosh.nhs.uk*

The article was originally published in Cardiology in the Young 2020; doi: 10.1017/S1047951120001547

K životnímu jubileu prof. MUDr. Jindřicha Špinara, CSc., FESC



Koncem června oslavil životní jubileum přední brněnský kardiolog prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC. Je pro mne potěšující, že jsme se oba po více než 35 letech společného přátelství a kolegiální spolupráce dožili ve zdraví a dobré mysli. Tak teď sedím u PC a usilovně přemýšlím jak svému příteli vyjádřit poděkování za ta společná uplynulá léta.

Nejprve musím přiblížit našim kolegyním a kolegům několik dat z profesního života pana profesora: Profesor Jindřich Špinar se narodil 25. června 1960, promoval v roce 1985 s vyznamenáním na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity (tehdy Univerzity Jana Evangelisty Purkyně). Na II. interní klinice fakultní nemocnice v Pekařské ulici se už jako medik v rámci studentské vědecké a odborné činnosti (SVOČ) zapojil i spolu se svou budoucí manželkou Lenkou Pličzkovou do studentské vědecké činnosti ve skupině prof. MUDr. Ivo Dvořáka, DrSc., a tam se oba zamilovali nejen do sebe, ale také do kardiologie a vědecké práce.

Po promoci nastoupil jako sekundární lékař na interní oddělení v Ivančicích, po základní vojenské službě od roku 1987 začal pracovat na II. interní klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Postupně zvyšoval svoji kvalifikaci jak odbornou, tak akademickou: Atestace 1. a 2. st. z vnitřního lékařství úspěšně složil v letech 1988 a 2003 a kardiologickou atestaci v roce 1993. Disertační práci a titul CSc. obhájil v roce 1995 a úspěšně habilitoval v roce 1997 s prací „Rtg vyšetření u srdečního selhání“, kde vytvořil originální klasifikaci rentgenových stupňů srdečního selhání. Profesorem vnitřního lékařství na Masarykově univerzitě (MU) byl jmenován v roce 2002.

Co se týče přednáškové činnosti, má prof. Špinar na svém kontě přes více než 1 500 přednášek na našem i světovém kardiologickém fóru. V databázi Scopus má 508 publikací, H-index: 45; citovanost: 15 026. Je autorem či spoluautorem více než 15 knih, první společnou knihu s názvem Hypertenze – diagnostika a léčba jsme vydali v roce 1999 v nakladatelství Grada a další následovaly.

Profesor Špinar je hlavním řešitelem několika grantů, včetně mezinárodních, mezi které patří velmi úspěšně probíhající registr AHEAD týkající se akutního srdečního selhání, registr hypertoniků CORD, registr nemocných s chronickým srdečním selháním FAR NHL. Dále byl hlavním investigátorem asi 30 mezinárodních studií, národním koordinátorem 18 klinických studií publikovaných v impaktovaných časopisech.

Je členem výborů České společnosti pro hypertenzi, kde byl vědeckým sekretářem v letech 2005–2011, místopředsdou výboru České internistické společnosti ČLS JEP, místopředsdou Asociace srdečního selhání České

kardiologické společnosti (ČKS), kterou jako předseda zakládal, nyní je předsedou Pracovní skupiny kardiiovaskulární farmakoterapie ČKS. Je též předsedou pro Ph.D. studium oboru Vnitřní lékařství na LF MU.

Velkým oceněním jeho odborné práce je zastoupení ve skupině TIMI, v jejímž čele stojí prof. Eugene Braunwald, a prof. Špinar je národním koordinátorem všech studií, které jsou touto skupinou organizovány a probíhají v ČR.

Za mimořádné výkony ve vědě a výzkumu převzal v roce 2016 z rukou rektora Masarykovy univerzity Mikuláše Beka prestižní ocenění MU.

Další ocenění se mu dostalo v roce 2018 v jeho rodném městě, kde prof. Špinar dostal Čestné občanství města Kyjova za významnou lékařskou, vědeckou a pedagogickou činnost v oblasti kardiologie.

V roce 2003 vyhrál prof. Špinar konkurs na místo přednosty Interní kardiologické kliniky LF MU a FN Brno a stal se zároveň proděkanem pro postgraduální studium na LF MU. Během svého působení v letech 2004–2018 kliniku nejen, že zvelebil, dostal ji mezi přední kardiologická pracoviště, ale vychoval řadu docentů, profesorů a postgraduálních studentů.

Nyní si dovoluji několik osobních postřehů z období našeho kamarádství a přátelství. Osobně jsem prof. Špinara poznal jako medika v polovině 80. let na II. interní klinice ve FN u sv. Anny, kde jsme začali společnou odbornou spolupráci a také rodinné přátelství. Musím zde říci, že Jindřich byl vždy aktivním a inovativním spolupracovníkem, který přicházel s novými nápady pro naši společnou práci.

Tak Ti, můj mladší kamaráde a příteli, přeji vše nejlepší, hlavně zdraví a štěstí, obojí musí jít ruku v ruce. To znamená, aby sis užil svoji vnučku Belinku, která je v této době asi Tvoje největší štěstí. Nyní ses vrátil zpět do FN u sv. Anny na kliniku své ženy prof. MUDr. Lenky Špinarové, Ph.D., FESC, která je přední profesorkou české kardiologie. Také se opět naše osudy spojují na stejné klinice a hlavně společně zde budeme budovat oddělení preventivní kardiologie a psát další společné publikace.

A na závěr přidávám závěr poselství „Max Ehrmann, Desiderata, copyright 1952“, které jsme měli vyvěšeno na našem společném inspekčním pokoji.

„With all its sham, drudgery & broken dreams, it is still a beautiful world. Be careful. Strive to be happy.“

Tvůj přítel, kamarád Jiří Vítovec



Profesor Špinar s profesorem Braunwaldem



Richard Češka a kolektiv: Interna

Pořadatelé: T. Štulc, V. Tesař, M. Lukáš

Praha: TRITON, 2020, 964 s.

Třetí aktualizované vydání, formát 250 × 175 mm,
pevná vazba, barevný výtisk.

ISBN 979-80-7553-780-5.

Cena: 1 480 Kč.

Ani v jednadvacátém století, ani pod tlakem stále se zvětšujícího počtu specializací medicíny nikdo nepochybuje o tom, že interna (vnitřní lékařství) zůstává stále pilířovým oborem medicíny. Proto jí univerzitní curricula dávají největší počet vyučovacích hodin jak pro přednášky, tak pro praktickou výuku. Interna je také nejvýznamnějším předmětem postgraduální výuky všech specializací. Za této situace je samozřejmé, že by měla mít kvalitní oborovou učebnici. Měl jsem tu výjimečnou příležitost poznat všechny významnější učebnice, které u nás od roku 1951 vyšly. Od pionýrského Vnitřního lékařství, které ještě psal jako jediný autor (!) profesor Miloš Netoušek, přes „federální“ učebnici, kterou v roce 1986 napsalo 83 profesorů a docentů ze všech lékařských fakult a kterou editoval profesor Vladimír Pacovský, až k dosud patrně nejúspěšnější učebnici profesora Pavla Klenera, která vyšla ve čtyřech edicích (Praha: Galén, 1999, 2001, 2006, 2011). Mimoto bylo vydáno několik „internen“, které napsali pedagogové některých lékařských fakult, ale ty vyšly zpravidla v jediném vydání a zůstaly jen „lokálními“ a přechodnými učebními pomůckami.

Jistě je chvályhodné, že podnět k napsání této *Interny* vzešel z výboru České internistické společnosti (ČIS) ČLS JEP. Vždyť k jeho významným funkcím náleží starost a péče o trvalé vzdělávání. Proto se také funkce hlavního editora ujal předseda výboru prof. MUDr. Richard Češka, CSc., a garanty některých speciálních kapitol se stali členové výboru.

Referovaná kniha má rozsah 964 stran, první vydání bylo útlejší (870 stran). Obsah tvoří obvyklé kapitoly hlavních interních specializací uvedené v tomto pořadí: Vybrané příznaky vnitřních chorob (25 s.), Šok a kardiopulmonální resuscitace (14 s.), Cévní mozkové příhody (14 s.), Metabolismus (95 s.), Endokrinologie (53 s.), Gastroenterologie (81 s.), Hematologie (35 s.), Pneumologie (83 s.), Nefrologie (43 s.), Poruchy vnitřního prostředí (10 s.), Revmatologie (55 s.), Klinická alergologie a imunologie (22 s.), Vybrané kapitoly (55 s.), Praktické problémy v interně (40 s.) a Zásady laboratorního vyšetřování (7 s.).

„Velké kardiologii“ a angiologii (vazologii) bylo věnováno dohromady 188 stran. Byly probrány všechny významné choroby, jejich etiologie a patogeneze, symptomatologie, diagnostika, léčba a prognóza. Velkým kla-

dem je, že vlastní odborný text reflektuje doporučení České kardiologické a angiologické společnosti.

Na knize se podílelo celkem 87 autorů, převážně z 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, spolu s pracovníky dalších fakultních nemocnic, špičkovými odborníky a zkušenými pedagogy. Většinu textů z gastroenterologie psali lékaři ambulantních zdravotnických zařízení.

Kniha je bohatě ilustrována a text doplněn řadou informativních tabulek a grafů. Na závěr knihy umístili autoři „minislovníček“ českých a slovenských výrazů. Po něm následuje dvousloupcový seznam zkratk (4 s.) a v obsahu neuvedený přehled Léky v interně (12 s.). Kniha definitivně uzavírá třísloupcový kvalitní rejstřík (14 s.). Nakladatelství TRITON vypravilo redakčně náročnou publikaci s pečlivostí sobě vlastní.

Tato učebnice je zaměřena především na praxi. Patofyziologické informace jsou omezeny na minimum, odborný text je skutečně aktuální a plně srozumitelný. Proto může kniha sloužit jak studentům a doktorandům, tak mladým lékařům. Ti všichni, včetně lékařů ve „společném interním kmeni“, ji jistě ocení.

Češkova *Interna* vychází od roku 2010 již ve třetím aktualizovaném vydání, první dvě vydání byla rychle vyprodána. Svědčí to jak o její potřebě, tak o jejích kvalitách. Získala již Cenu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (vydání 2010) a První cenu České internistické společnosti ČLS JEP (vydání 2015).

Doporučení

Knihu mohu doporučit skutečně všem kardiologům – protože kardiologie, podobně jako jiné obory, stojí na základech interny, z níž vznikla. A také nesmíme zapomenout, že kardiologický pacient může mít i jinou interní chorobu a jeho lékař by o ní měl mít základní informace. Proto také byla tato kniha napsána.

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.,
III. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze,
e-mail: jvpetr@email.cz

1 MILLION PATIENTS. CONTINUED INNOVATION.

20+
YEARS OF
REVEAL™ ICM

**INDUSTRY-
LEADING AF
DETECTION
ACCURACY**
8X FEWER FALSE
POSITIVE AF
EPISODES^{1,2}

700+
PUBLISHED
CLINICAL
ARTICLES AND
ABSTRACTS³

1998



Reveal™ ICM

2000



Reveal™ Plus ICM

2007



Reveal™ DX ICM

2009



Reveal™ XT ICM

2014



Reveal LINQ™ ICM

2017



TruRhythm™ Detection
Inside Reveal LINQ™ ICM

2018

**1 Million
Patients
Monitored⁴**

Today — the world's smallest, most accurate Insertable Cardiac Monitor^{1,2,5}

References

¹ Pürerfellner H, Sanders P, Sarkar S, et al. Adapting detection sensitivity based on evidence of irregular sinus arrhythmia to improve atrial fibrillation detection in insertable cardiac monitors. *Europace*. November 1, 2018;20(FI_3):f321-f328. ² Nölker G, Mayer J, Boldt LH, et al. Performance of an Implantable Cardiac Monitor to Detect Atrial Fibrillation: Results of the DETECT AF Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. December 2016;27(12):1403-1410. ³ Medtronic Reveal™ publications. Data on file. 2018. ⁴ Medtronic Reveal™ ICM family data. Data on file. 2018. ⁵ Reveal LINQ Comparison Guide. 2018.

Indications, Safety, and Warnings

See the device manual for detailed information regarding the instructions for use, the implant procedure, indications, contraindications, warnings, precautions, and potential adverse events. If using an MRI SureScan™ device, see the MRI SureScan technical manual before performing an MRI. For further information, contact your local Medtronic representative and/or consult the Medtronic website at www.medtronic.com.

Consult instructions for use at this website. Manuals can be viewed using a current version of any major internet browser. For best results, use Adobe Acrobat Reader® with the browser.



www.medtronic.com/manuals

Important Reminder

This information is intended only for users in markets where Medtronic products and therapies are approved or available for use as indicated within the respective product manuals. Content on specific Medtronic products and therapies is not intended for users in markets that do not have authorization for use.

Brief Statement:

See the device manual for detailed information regarding the implant procedure, indications, contraindications, warnings, precautions, and potential adverse events.

Learn More at:

Medtronic.com/1MillionRevealPatients

Medtronic
Further, Together