



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 63 • Číslo | Number 3 • Červenec/Srpen | July/August 2021

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

Cor et Vasa

**Konsenzuální dokument EHRA ohledně
optimální techniky implantace KS a ICD**

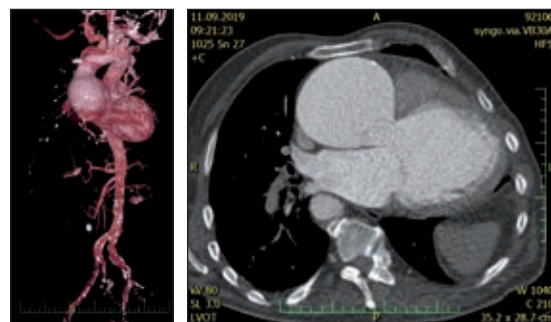
CHA₂DS₂-VASC and ICD therapy

**Pohlavní rozdíly
a ischemicko-reperfuzní poškození**

**A review of cardiac involvement
in COVID-19 infection**

Peripartální kardiomyopatie

Diabetes mellitus a srdeční selhání



CT angiografie srdce a aorty – gigantické aneurysma ascendentní aorty, vlevo 3D rekonstrukce.

(Bažantová K, Novobilský K, Kaučák V, Kiš V. Gigantické aneurysma ascendentní aorty jako náhodný nález u pacienta s dekompenzací chronického srdečního selhání. Kazuistika, str. 386–389)

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

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

Příspěvky do časopisů zpracované podle pokynů autorům zasílejte prosím prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-coreetvasa.cz/>. Příspěvky do *Kardio* 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, Bibliographia medica Čechoslovaca, 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-corevasa.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)

© 2021, 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 Tábořský, 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 Motovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Třinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Gonçalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimír Grigorov , Johannesburg, South Africa	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Kurt Huber , Vienna, Austria	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Jean-Luc Vachieri , Brussels, Belgium
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Peter Kearney , Cork, Ireland	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Antoine Lafont , Paris, France	Dan Wichterle , Prague, Czech Republic
Basil Lewis , Haifa, Israel	Jiří Widimský Jr. , Prague, Czech Republic
Aleš Linhart , Prague, Czech Republic	Adam Witkowski , Warsaw, Poland
Hana Linková , Prague, Czech Republic	Michael Želízko , Prague, Czech Republic
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	



Entresto™

sacubitril/valsartan

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí **žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.**¹⁻⁵

20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}

21%

snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}



Lepší kvalita života ve srovnání s enalapilem²⁻⁵



Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitrilil a valsartan natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, bilární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dvojnásobná blokáda RAAS** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. spironolakton, triamteren, amilorid). **Náhradami draslíku nebo soli** s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykémie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Entresto. Poslední verze textu 19.5.2021. 2. McMurray JJV et al. NEJM 2014;371:993-1004. 3. Packer et al. Circulation 2015;131:54-61. 4. Lewis EF et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430. 5. Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

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

CZ2106185816/06/2021



NOVARTIS | Reimagining Medicine

Obsah | Contents

Svazek | Volume 63

Číslo | Number 3

Původní sdělení | Original research articles

- Right ventricular systolic and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction**
N. Hassanin Hanboly, Y. Mohamed Baghdady, S. Mohamed Helmy El-Kaffas, T. A. Hassanien Mohamed 295
- CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scores are not associated with cardiac defibrillators therapies**
Y. Alsancak, H. Sarı, A. Seyfeddin Gurbuz, A. Lutfi Serdemir, A. Arıbas, A. Soylu 304
- Prevalence of post-procedural pain and associated factors experienced after transradial coronary angiography**
M. Gul, B. Acar, O. Karabulut, M. Karanfil, S. Unal, C. Yayla, A. Goktug Ertem, I. Erbay, D. Tok, B. Demirkan, A. Ozdemir, H. Lutfi Kisacik 312
- Brachial flow-mediated vasodilatation in predicting the complexity of coronary artery disease**
W. Sakalut, B. S. Pikir, E. P. Budi Mulia, M. Q. A'yun 318
- Individually tailored 12-week home-based exercise program improves both physical capacity and sleep quality in patients with pulmonary arterial hypertension**
L. Butāne, M. Šablinskis, A. Skride, D. Šmite 325
- Gender specific differences in functional capacity in asymptomatic patients with severe aortic stenosis**
M. Banovic, V. Brkovic, M. Penicka, V. Vukcevic, M. Asanin, A. Manojlovic, M. Bojanic, I. Nedeljkovic, S. Aleksandric, M. Jovanovic, S. Nikolic 333
- Microscopical assessment of explanted allograft heart valves: a limited contribution of histopathology to the pathogenic mechanism of the graft failure in long-term explants**
O. Fabián, M. Havova, R. Gebauer, R. Poruban, O. Materna, J. Špatenka, J. Burkert, V. Chaloupecký, V. Rohn, F. Mikuš, E. Obešlová, J. Janoušek 339
- The secondary effect of the first wave of COVID-19 and its consequences on myocardial infarction care in a high volume Hungarian cardiovascular centre**
R. Skoda, G. Fülöp, E. Csulak, K. Danics, K. Törő, L. Bokor, G. Bárczi, B. Merkely, D. Becker 345

Přehledové články | Review articles

- Pohlavní rozdíly v citlivosti srdečního svalu k ischemicko-reperfučnímu poškození – úloha mitochondrií**
B. Ošťádal, Z. Drahota, P. Ošťádal, J. Neckář 351
- A review of cardiovascular involvements associated with medications used to treat COVID-19 infection**
Z. Mohseni Afshar, A. Babazadeh, A. Janbakhsh, M. Bayani, E. Ramezani, A. S. Khaneshan, S. Ebrahimpour . . . 359
- Peripartální kardiomyopatie – review patofyziologie a klinických aspektů onemocnění**
T. Schimerová, M. Kubánek 364
- Diabetes mellitus 2. typu a srdeční selhání – jak optimalizovat spolupráci kardiologa a diabetologa?**
M. Kubíčková, J. Bis 373

Kazuistiky | Case reports

Giant Pseudoaneurysm in Distal Anastomosis of Prosthetic Aorto-Femoral Bypass R. Novotný, T. Marada, M. Kudla, K. Lipár, J. Křístek, J. Novotný, J. Froněk, L. Janoušek	378
Infekční endokarditida bikuspidální aortální chlopně komplikovaná abscesem v aortomitralní kontinuitě a intrakardiální píštělí J. Kůtová Stránská, P. Nedbal, J. Vojáček, T. Roubíček, R. Polášek	382
Gigantické aneurysma ascendentní aorty jako náhodný nález u pacienta s dekompenzací chronického srdečního selhání K. Bažantová, K. Novobilský, V. Kaučák, V. Kiš	386
A unique case of embolic myocardial infarction in a 22-year-old woman with Fontan circulation M. Vachalcová, M. Jakubová, M. Czerny, A. Bánovčinová, S. Mišíková, A. Böhm, K. A. Sieradzka, P. Török, G. Valočik, I. Schusterová	390

Oficiální stanovisko EHRA | EHRA position paper

Konsenzuální dokument expertů Evropské asociace srdečního rytmu (EHRA) a praktický průvodce po optimální technice implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností M. Tábořský, J. Kautzner, M. Fedorco, K. Čurila, H. Wünschová, J. Pyszek, M. Novák, M. Kozák, M. Válek, R. Polášek, P. Kepř, M. Kubíčková, J. Plášek, V. Gloger, A. Bulava, V. Vančura, T. Skála	396
--	-----

Kardio Příloha | Supplement

Opustil nás profesor Kořístek J. Černý, Z. Gregor, P. Němec	419
K životnímu jubileu prof. MUDr. Lenky Špinarové, Ph.D., FESC J. Vítovec	421
Profesor Jan Janoušek slaví životní jubileum M. Aschermann	423
David Peřan, Patrik Christian Cmorej, Marcel Nesvadba: Dušnost v prvním kontaktu J. Petrášek	424

SEZNAM INZERENTŮ



AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5
<https://www.astrazeneca.cz/>



MEDKOTECH s.r.o. výhradní zastoupení pro ČR
U Kapličky 573, 756 63 Krhová
<https://www.medkotech.com/>



Cardiomedical, s.r.o.
Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1
<https://www.cardiomedical.cz/>



Novartis s.r.o.,
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
<https://www.muj.novartis.cz>



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



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

Right ventricular systolic and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction

Noha Hassanin Hanboly, Yasser Mohamed Baghdady,
Sameh Mohamed Helmy El-Kaffas, Tamer Ashraf Hassanien Mohamed

Cairo University, Egypt

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 9. 12. 2019

Revised: 2. 3. 2020

Accepted: 26. 3. 2020

Available online: 7. 7. 2021

Klíčová slova:

Echokardiografie

Pravá komora

Srdeční selhání

Zachovaná ejekční frakce

SOUHRN

Kontext: Srdeční selhání (heart failure, HF) se zachovanou ejekční frakcí (EF) představuje v poslední době závažný zdravotní problém. Je prokázáno, že je významnou příčinou kardiovaskulární morbidity a mortality. Při srdečním selhání se sníženou EF často dochází k dysfunkci pravé komory jako postižení spojenému s poruchou funkční kapacity a nepříznivou prognózou.

Cíl: Cílem této práce bylo hodnotit systolickou a diastolickou funkci pravé komory u pacientů se srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí levé komory (LVEF).

Metody: Do studie bylo zařazeno 50 pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), „diastolickým srdečním selháním“ (LVEF $\geq 50\%$) a 50 zdravých jedinců srovnatelného pohlaví a věku. U všech účastníků studie se zaznamenával krevní tlak a bylo provedeno vyšetření krve i úplné echokardiografické vyšetření pravé komory (right ventricle, RV) a klasické 2D echokardiografické vyšetření levé komory (left ventricle, LV).

Výsledky: Při použití kritérií frakční změna plochy pravé komory (right ventricular fractional area change, RV FAC), maximální vychýlení trikuspidálního prstence v systole (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), vrcholová systolická rychlost (St) trikuspidálního prstence (peak systolic tricuspid annular tissue velocity, S') a dopplerovský index výkonnosti myokardu (tissue Doppler myocardial performance index, TD MPI) byla nalezena prevalence systolické dysfunkce pravé komory ve výši 30, resp. 34, 32 a 36 %. Při hodnocení pulsní a tkáňovou dopplerovskou echokardiografií s kritérii trikuspidálního poměru E/A (T E/A), trikuspidálního decelaračního času (tricuspid deceleration time, TDT) a trikuspidálního poměru E/E' (T E/E') činila prevalence diastolické dysfunkce pravé komory 64, resp. 32 a 48 %.

Závěr: Systolická a diastolická dysfunkce pravé komory nebyla u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí nijak výjimečná.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (EF) has recently become an important health problem. It has been established as a major cause of cardiovascular morbidity and mortality. In heart failure with reduced ejection fraction right ventricular dysfunction is common and is associated with impaired functional capacity and poor prognosis.

Aim: The aim of this work was to study the right ventricular systolic and diastolic functions in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction.

Methods: We included fifty patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), “diastolic heart failure” (LVEF $\geq 50\%$) and fifty normal subjects, comparable for sex and age. All subjects underwent blood pressure measurement, laboratory blood tests, complete right ventricle (RV) and conventional left ventricle (LV) 2D echocardiographic study.

Results: The prevalence of right ventricular (RV) systolic dysfunction in patients with heart failure was 30, 34, 32 and 36%, by using right ventricular fractional area change (RV FAC), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), peak systolic tricuspid annular tissue velocity (S') and tissue Doppler myocardial performance index (TD MPI) criteria, respectively. The prevalence of right ventricular diastolic dysfunction studied by pulsed and tissue Doppler echocardiography was 64, 32, and 48%, using tricuspid E/A ratio (T E/A), tricuspid deceleration time (TDT) and tricuspid E/E' ratio (T E/E') criteria, respectively.

Conclusion: The prevalence of right ventricular systolic and diastolic dysfunctions was not uncommon in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

Keywords:

Echocardiography

Heart failure

Preserved ejection fraction

Right ventricle

Address: Ass. Prof. Noha Hassanin Hanboly, Cairo University, Egypt, e-mail: Noha.Ali@kasralainy.edu.eg

DOI: 10.33678/cor.2020.022

Introduction

Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (EF), “diastolic heart failure”, has recently become an important health problem. It has been established as a major cause of cardiovascular morbidity and mortality.^{1,2} The mortality of this clinical syndrome is similar to that of HF with reduced left ventricular ejection fraction, previously called systolic HF.³

Diastolic heart failure is defined as a condition caused by increased resistance to the filling of one or both ventricles; this leads to symptoms of congestion from the inappropriate upward shift of the diastolic pressure-volume relation.⁴ Vasan and Levy⁵ used 2 types of criteria to classify diastolic HF diagnosis into 3 categories: definitive, probable, and possible (Table 1).

Heart failure may be associated with a wide spectrum of LV functional abnormalities, which may range from patients with normal LV size and preserved EF to those with severe dilatation and/or markedly reduced EF. In most patients, abnormalities of systolic and diastolic dysfunction coexist, irrespective of EF. Ejection fraction is considered important in a classification of patients with HF because of differing patient demographics, comorbid conditions, prognosis, and response to therapies (Table 2).⁶

Pathophysiology of diastolic heart failure

Diastolic function is determined by the passive elastic properties of the left ventricle and by the process of active

relaxation. The effects of impaired active myocardial relaxation can further stiffen the ventricle. As a result, the curve for left ventricular diastolic pressure in relation to volume is shifted upward and to the left (Fig. 1) and the diastolic pressure is elevated.⁸

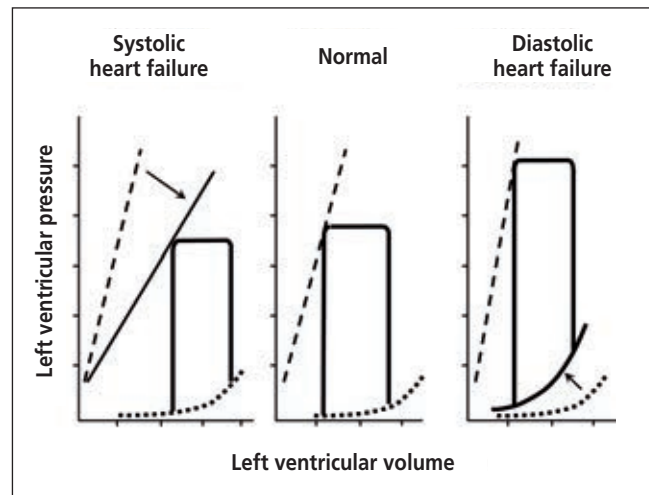


Fig. 1 – Schematic left ventricle pressure-volume relationship through one cardiac cycle in systolic heart failure (left), a normal control (center), and diastolic heart failure (right). The dominant functional abnormality in systolic heart failure is a decrease in LV contractility, as evidenced by a decrease in the slope of the end-systolic pressure-volume relationship. However, the predominant functional abnormality in diastolic heart failure is an increase in diastolic stiffness, as evidenced by an upward and leftward shift of the diastolic pressure-volume relationship.⁹

Table 1 – Criteria for the diagnosis of diastolic heart failure⁵

Definitive diagnosis	Probable diagnosis	Possible diagnosis
Definitive clinical evidence of heart failure, and Normal left ventricular systolic function with ejection fraction (EF) >50% determined in the 72 hours following clinical decompensation and Objective evidence of diastolic dysfunction in the hemodynamic study (increase in diastolic pressure with normal or reduced diastolic volume)	Definitive clinical evidence of heart failure, and Normal left ventricular systolic function with ejection fraction >50% determined in the 72 hours following clinical decompensation	Definitive clinical evidence of heart failure, and Normal left ventricular systolic function with ejection fraction >50% determined outside of the 72 hours following clinical decompensation

Table 2 – Definitions of HFrEF and HFpEF⁷

Classification	EF (%)	Description
I. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	≤40	Also referred to as systolic HF. Randomized controlled trials have mainly enrolled patients with HFrEF, and it is only in these patients that efficacious therapies have been demonstrated to date.
II. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)	≥50	Also referred to as diastolic HF. Several different criteria have been used to further define HFpEF. The diagnosis of HFpEF is challenging because it is largely one of excluding other potential noncardiac causes of symptoms suggestive of HF. To date, efficacious therapies have not been identified.
a. HFpEF, borderline	41 to 49	These patients fall into a borderline or intermediate group. Their characteristics, treatment patterns, and outcomes appear similar to those of patients with HFpEF.
b. HFpEF, improved	>40	It has been recognized that a subset of patients with HFpEF previously had HFrEF. These patients with improvement or recovery in EF may be clinically distinct from those with persistently preserved or reduced EF. Further research is needed to better characterize these patients.

EF – ejection fraction; HF – heart failure; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction.

Classification

- I. Systemic
 - Hypertension
 - Diabetes mellitus
 - Advanced age
 - Renal insufficiency
 - Thyrototoxicosis
- II. Myocardial
 - Coronary artery disease
 - Valvular disease
 - Aortic stenosis
 - Cardiomyopathies
 - Hypertrophic obstructive
 - Restrictive
 - Idiopathic
- III. Infiltrative
 - Hemochromatosis
 - Sarcoidosis
 - Idiopathic
- IV. Pericardial
 - Pericardial effusion
 - Constrictive pericarditis

Fig. 2 – Causes of diastolic heart failure.¹²**Prevalence and etiology**

It was found that 40 percent of patients with heart failure have preserved systolic function.¹⁰ The incidence of diastolic heart failure increases with age and it is more common in older women. Hypertension and cardiac ischemia are the most common causes of diastolic heart failure (Fig. 2).¹¹

In heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), right ventricular dysfunction (RVD) is common¹³ and is associated with impaired functional capacity and poor prognosis.¹⁴ In HFrEF, ischemic or myopathic processes

may directly involve the right ventricle (RV) and lead to RVD. Isolated insults to the left ventricle (LV) can lead to pulmonary hypertension (PH) and neurohumoral and cytokine activation. The resulting RV pressure overload, inflammation and altered RV myocardial gene expression promote RVD in the absence of primary RV myocardial injury.¹⁵

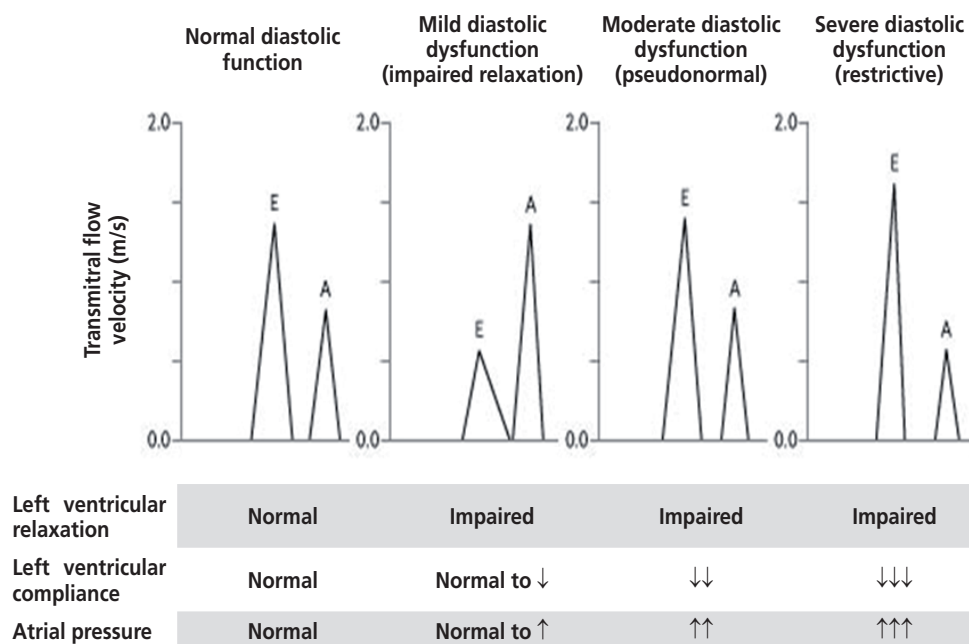
The role of transthoracic echocardiography

Since the documentation of a normal or near-normal LV ejection fraction it is necessary for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), so echocardiographic evaluation is essential for proper diagnosis.

Doppler echocardiography

In normal sinus rhythm, diastolic flow from the left atrium to the left ventricle across the mitral valve has two components – the E wave, which reflects early diastolic filling, and the A wave, in late diastole, which reflects atrial contraction. Alterations in the pattern of these velocities give insight into left ventricular diastolic function and into prognosis (Fig. 3).¹⁶

The abnormal relaxation pattern represented reduced velocity of early filling (E wave), an increase in the velocity associated with atrial contraction (A wave), and a ratio of E to A that is lower than normal. In more advanced heart disease, when left atrial pressure has raised the E-wave velocity and E/A ratio is similar to that in normal subjects (the pseudonormal pattern). In advanced disease, abnormalities in left ventricular compliance may supervene (called the restrictive pattern because it was originally described in patients with restrictive cardiomyopathy).^{1,16}

Fig. 3 – Patterns of LV diastolic filling as shown by standard Doppler echocardiography.¹⁶

Treatment of diastolic heart failure

Although the conclusive data on specific therapies for diastolic heart failure are lacking, the American College of Cardiology and the American Heart Association joint guidelines recommend that physicians address blood pressure control, heart rate control, central blood volume reduction, and alleviation of myocardial ischemia when treating patients with diastolic heart failure (Table 3).¹⁷

Aim of work

The current study aimed to comprehensively assess right heart function in HFpEF.

Patients and methods

The case-control study conducted on fifty patients with preserved LV ejection fraction "diastolic" heart failure selected from the outpatient clinic at Cairo University Hospital. Fifty healthy age and sex matched subjects were recruited as controls. Patients with atrial fibrillation, atrial flutter, bundle branch block, congenital heart diseases, valvular heart diseases or reduced ejection fraction 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.¹⁸ Hypertension was defined according to the recently released American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) hypertension guidelines.¹⁹

Echocardiography study

Transthoracic echocardiography was performed in all patients using General Electric VIVID 7 (GE HealthMedical, Horten, Norway). Images were obtained using a 2.5 MHz transducer. Conventional two-dimensional echocardiography including M-mode was performed on all patients according to the American Society of Echocardiography (ASE) recommendations.²⁰

The left ventricle end-systolic (LVESD) and end-diastolic diameters (LVEDD), left ventricle free wall posterior wall thickness (PWT), and interventricular septum thickness (IVS), left ventricular ejection fraction (LVEF) and chambers quantification were measured according to the recommendations of the American Society of Echocardiography.²⁰

Left ventricle mass was calculated using the Devereux formula.²¹ The LV mass index (LVMI, g/m²) was defined as LV mass divided by body surface area (m²). The reference ranges used to define left ventricle hypertrophy was left ventricle mass index above 115 and 95 g/m² for males and females, respectively.²²

The analysis of trans-mitral inflow velocities was obtained by the pulsed Doppler in the apical four chamber view with the sample volume placed at the mitral valve leaflet tips. Measurements included the trans-mitral early diastolic peak flow velocity (E), late diastolic flow velocity (A), their ratio (M E/A), and deceleration time (E-DT).²³

Right ventricular length and diastolic diameters were measured at the base- and mid-ventricle perpendicularly to the septum.²⁴ Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), pulsed Doppler S wave (S') and fractional area change (FAC) have, by far, the most available reference data to support their use in the evaluation of the right ventricle systolic function.²⁰ Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) represents the systolic movement of the base of the RV free wall. TAPSE is a method to measure the distance of systolic excursion of the RV annular segment along its longitudinal plane, from a standard apical 4-chamber window. TAPSE <17 mm is highly suggestive of RV systolic dysfunction (Fig. 4).²⁵

Right ventricle 2D fraction area change (FAC) provides an estimate of global RV systolic function. It is important to ensure that the entire right ventricle is contained in the imaging sector including the apex and the free wall during both systole and diastole. RV FAC <35% indicates RV systolic dysfunction (Fig. 5).²⁰

Tissue Doppler imaging was used to obtain RV myocardial velocities in the apical 4-chamber view with a 2 mm

Table 3 – Recommendations for treatment of HFpEF⁷

Recommendations	COR	LOE
Systolic and diastolic blood pressure should be controlled according to published clinical practice guidelines	I	B
Diuretics should be used for relief of symptoms due to volume overload	I	C
Coronary revascularization for patients with CAD in whom angina or demonstrable myocardial ischemia is present despite GDMT	IIa	C
Management of AF according to published clinical practice guidelines for HFpEF to improve symptomatic HF	IIa	C
Use of beta-blocking agents, ACE inhibitors, and ARBs for hypertension in HFpEF	IIa	C
ARBs might be considered to decrease hospitalizations in HFpEF	IIb	B
Nutritional supplementation is not recommended in HFpEF	III: No benefit	C

ACE – angiotensin-converting enzyme; AF – atrial fibrillation; ARB – angiotensin-receptor blocker; CAD – coronary artery disease; COR – class of recommendation; GDMT – guideline-directed medical therapy; HF – heart failure; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; LOE – level of evidence.⁷

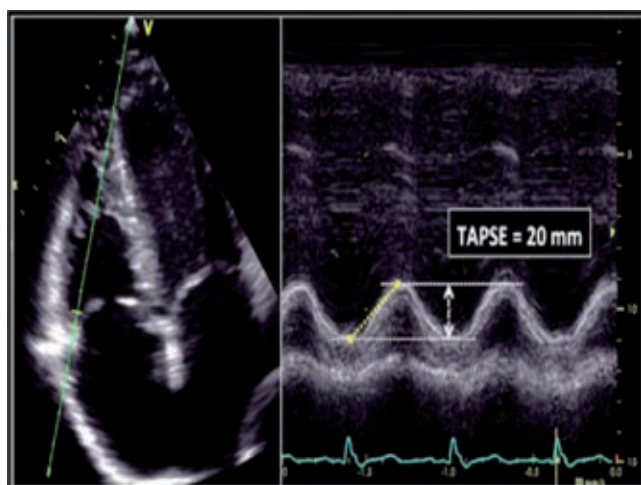


Fig. 4 – Measurement of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).²³

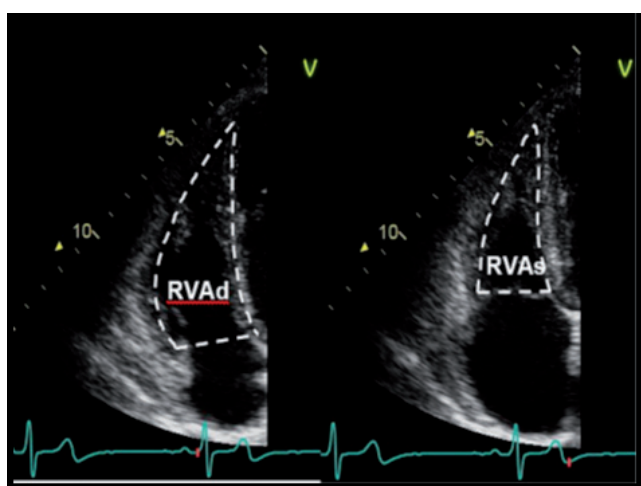


Fig. 5 – Right ventricle 2D fraction area change. Manual tracing of the right ventricle endocardial border from the lateral tricuspid annulus along the free wall to the apex and back along the inter-ventricular septum to the medial tricuspid valve annulus. Measurements done at end-diastole and end-systole.²⁶

sample volume placed at the lateral segment of tricuspid annulus during early diastole (E') and systole (S').²⁰

The parameters necessary for the calculation of the MPI or Tei index were obtained by the tissue Doppler in the apical 4-chamber view.²⁰

The isovolumic contraction time (IVCT) and isovolumic relaxation time (IVRT) were measured from the end of the late diastolic (A') wave to the onset of the systolic wave (S'), and from the end of the systolic wave (S') to the onset of the early (E') wave, respectively.

The ejection time (ET) was defined as the duration of (S') wave. MPI for the RV was calculated according to the formula: $MPI = (IVCT + IVRT)/ET$.

RIMP > 0.54 by Doppler tissue imaging indicate RV dysfunction (Fig. 6).²⁰

RV diastolic function: E/A ratio, E/E' ratio and deceleration time (DT): Tricuspid flow velocities were achieved by the standard pulsed Doppler technique in the apical 4-chamber view placing the sample volume at the tips of the tricuspid leaflets. The following parameters were determined: early diastolic peak flow velocity (E), late dia-

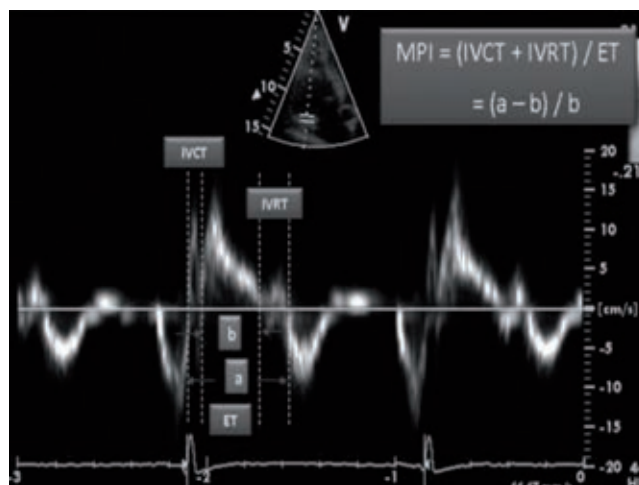


Fig. 6 – Measurement of myocardial performance index (MPI) using tissue Doppler imaging.²⁴ ET – ejection time; IVCT – isovolumic contraction time; IVRT – isovolumic relaxation time.

stolic flow velocity (A), their ratio (E/A), and deceleration time (DT).

Abnormal RV diastolic function was present if tricuspid E/A ratio <0.8 or >2.0, E/E' ratio > 6 and E wave deceleration time (<119 or >242 ms).²⁰

Statistical analysis

Data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows software package version 21.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) and compared by using the t-test for two independent samples as they showed a normal distribution. Median and range and the Mann-Whitney U-test were used for variables that showed non normal distribution. Categorical variables were presented as frequency and percentage. Differences in proportions were compared by using the Chi-square test. Correlations were sought using the Spearman and Pearson correlation analyses where appropriate to determine correlation between different demographic, clinical, and echocardiographic parameters; a value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The study population included 100 individuals divided into two groups. Fifty patients were diagnosed as diastolic heart failure (DHF) and the other 50 were healthy subjects and were included as a control group. There was an important statistical difference in the systolic and diastolic blood pressure measurements between the two groups (Table 4).

We found that 84% (n = 42) of patients with DHF were hypertensive, 32% (n = 16) were diabetics, 38% (n = 19) had coronary artery disease (CAD) (documented by regional wall motion abnormalities, ECG changes of myocardial ischemia or by history of revascularization) and only 2 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

diagnosed by identification of hypertrophied LV of wall thickness typically ≥ 15 mm in adults without another underlying cause.

In DHF group, the main presenting symptom was dyspnea, and the most common presenting sign was bilateral pitting lower limb edema and S4 over the apex. Clinical presentation was ranging from NYHA class I to NYHA class IV (Fig. 7).

Echocardiography parameters

The ratio between trans-mitral early diastolic flow (E) and late diastolic mitral flow (A) was significantly decreased among the DHF patients (1.0 ± 0.4 vs. 1.2 ± 0.1 , $p = 0.002$). EF was significantly decreased (58.2 ± 4.3 vs. $65.4 \pm 3.8\%$, $p < 0.001$) among DHF patients (Table 5).

RV basal, mid and longitudinal diameters were increased in DHF group compared to the control group (4.0 vs. 3.2 cm, $p < 0.001$), (3.3 vs. 2.6 cm, $p < 0.001$) and (7.6 vs. 6.7 cm, $p < 0.001$), respectively.

The prevalence of RV systolic dysfunction in DHF patients was 34, 30, 32, and 36%, by using tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), RV fraction area change (RV FAC), peak systolic tricuspid annular tissue velocity (RV S'), and tissue Doppler myocardial performance index (TD MPI) criteria, respectively.

The prevalence of RV diastolic dysfunction in DHF patients was 64, 32, and 48%, by using tricuspid E/A ratio (T E/A), tricuspid deceleration time (TDT) and tricuspid E/E' ratio (T E/E') criteria, respectively (Table 6).

Using Pearson Correlation Coefficient analysis SBP had significant positive correlation to the RV (TD MPI) ($r = 0.117$, $p = 0.01$) (Fig. 8A) while it shows a negative correlation with T E/A ratio ($r = -0.164$, $p = 0.013$) (Fig. 8B).

Discussion

Diastolic heart failure is a major cause of morbidity and mortality. It is defined as symptoms of heart failure in a patient with preserved LV systolic function. It is characterized by a stiff left ventricle with decreased compliance and impaired relaxation, which leads to increased end-diastolic pressure. Hospital- and community-based reports indicate that about one fourth to one half of patients with heart failure have normal LV systolic function.

RV dysfunction has been observed in a variety of settings, including obesity, cystic fibrosis, chronic aortic stenosis and arterial hypertension.^{27–29} The impairment of RV

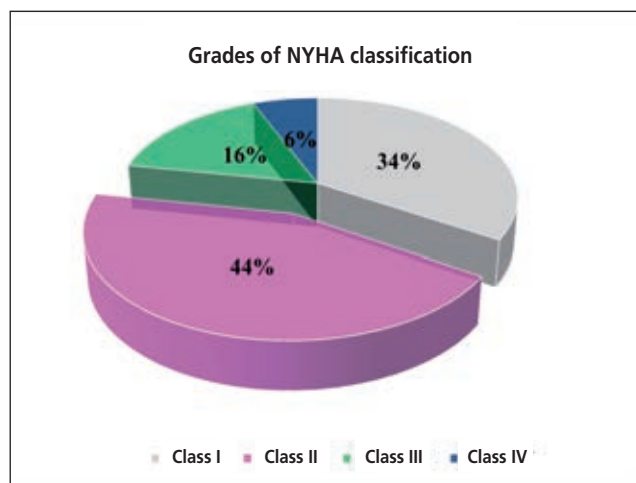


Fig. 7 – New York Heart Association (NYHA) functional classification of diastolic DHF group.

function in left-sided heart failure has been linked to ventricular interdependence, which is often present in heart failure being most apparent with changes in loading conditions such as those seen with volume loading.^{30–32} In contrast to the left heart, few studies have examined the RV in HFpEF.^{33,34}

The current study enrolled 100 subjects divided into two groups; a group of fifty patients with DHF compared to fifty healthy subjects as controls. The mean age of the patients with DHF was 50.9 ± 7.7 years old.

Concordant with previous studies³⁵ that found the prevalence of RV systolic dysfunction in patients with HFpEF was one third to one half, we found that the prevalence of RV systolic dysfunction in patients with DHF was 30–36%.

A recent study found that RV diastolic and systolic dysfunction was found in 60% and 30%, respectively, in hypertensive patients. Possible causes of these structural and functional changes in the RV are translation of the increased LV filling pressure in the pulmonary circulation and interaction of the right and left ventricle.³⁶

Yu et al.³⁷ found that RV diastolic dysfunction is common in patients with heart failure as nearly 60% of patients had prolonged tricuspid isovolumic relaxation time and 55% of patients had reversed tricuspid E/A ratio. However, the study reported the prevalence in overall heart failure patients irrespective of reduced or preserved ejection fraction heart failure. We found that tricuspid

Table 4 – Demographic characteristics and clinical parameters of the study groups

Non-DHF Group		DHF Group	
Variables	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	p-value
Age (years)	50.9 $\pm$ 7.7	54.3 $\pm$ 12.1	0.099
Gender (%)	Males 24 (48%) Females 26 (52%)	Males 24 (48%) Females 26 (52%)	1.000
SBP (mmHg)	120 (100–130)	150 (130–170)	<0.001
DBP (mmHg)	80 (70–85)	90 (70–120)	<0.001

DBP – diastolic blood pressure; DHF – diastolic heart failure; SD – standard deviation; SBP – systolic blood pressure.

Table 5 – Echocardiographic parameters of the study groups

Non-DHF Group		DHF Group	
Variables	Mean±SD/ Median (range)/N	Mean±SD/ Median (range)/N	p-value
AO (cm)	2.6±0.2	3.0±0.3	<0.001
LA (cm)	3.0±0.3	3.9±0.3	<0.001
SWT (cm)	1.0 (0.8–1.1)	1.1 (1.0–1.5)	<0.001
PWT (cm)	0.9 (0.8–1.1)	1.0 (0.7–1.6)	<0.001
LVEDD (cm)	3.9±0.2	4.7±0.4	<0.001
LVESD (cm)	2.6±0.2	3.2±0.4	<0.001
EF (%)	65.4±3.8	58.2±4.3	<0.001
FS (%)	34.0 (27–38)	32.0 (26–36)	0.001
ME/A	1.2±0.1	1.0±0.4	0.002

AO – aortic root diameter; EF – ejection fraction; FS – fraction shortening; LA – left atrium diameter; LVEDD – left ventricle end-diastolic diameter; LVESD – left ventricle end-systolic diameter; ME/A – mitral E/A ratio; PWT – posterior wall thickness; SWT – septum wall thickness.

Table 6 – Right ventricular dimensions and function in the study groups

Non-DHF Group		DHF Group	
Variables	Mean±SD/Median (range)/N	Mean ±SD/Median (range)/N	p-value
Chamber sizes			
RVBD (cm)	3.2 (3–4)	4.0 (4–4)	<0.001
RVMD (cm)	2.6 (2.3–3.2)	3.3 (2.8–3.7)	<0.001
RVLVD (cm)	6.7 (5.8–7.2)	7.6 (6.5–8.8)	<0.001
Systolic function			
TAPSE (cm)	2.4 (2.1–2.6)	1.9 (1.3–2.3)	<0.001
RV S' (cm/s)	13.8±1.3	11.4±2.4	<0.001
TDMPI	0.4±0.04	0.5±0.07	<0.001
RV FAC (%)	48.7±1.4	42.8±7.3	<0.001
Diastolic function			
TE/A ratio	1.4±0.1	0.7±0.2	<0.001
T E/E' ratio	3.9±0.2	6.9±2.2	<0.001
TDT (ms)	177.9±5.8	204.9±33.7	<0.001

DHF – diastolic heart failure; RVBD – right ventricle basal diameter; RVFAC – RV fraction area change; RVLVD – right ventricle longitudinal diameter; RVMD – right ventricle mid-cavity diameter; RV S' – peak systolic tricuspid annular tissue velocity; SD – standard deviation; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; TDMPI – tissue Doppler myocardial performance index; TDT – tricuspid deceleration time; TE/A – tricuspid E/A ratio.

E/A ratio was significantly decreased in DHF. Moreover, it was negatively correlated with systolic and diastolic blood pressure.

Previous studies³⁸ demonstrated that tricuspid and mitral wave velocities have a similar pattern in patients with systemic hypertension.

Cittadini et al.³⁹ stated that RV E/A ratio was strongly related to homologous LV E/A ratio. This independent association suggests a functional interaction of wall passive diastolic properties between the two ventricles developing during LV overload pressure.

Our results were also in agreement with Myslinski et al.⁴⁰ who assessed the RV diastolic function in hypertensive subjects and demonstrated that impairment of LV diastol-

ic function is associated with diastolic disturbances of the RV. The current study demonstrated a similar pattern of tricuspid and mitral wave velocities with a significant statistical correlation was found between the mitral and the tricuspid E/A ratio. Our study showed that there is a significant relation between the systolic blood pressure, diastolic blood pressure and RV diastolic function evidenced by reduction of tricuspid E/A ratio and prolongation of relaxation time.

These results were supported by Cicala et al.²⁹ who studied RV longitudinal function in arterial systemic hypertension by pulsed tissue Doppler and found that arterial systemic hypertension was associated with RV longitudinal diastolic dysfunction.

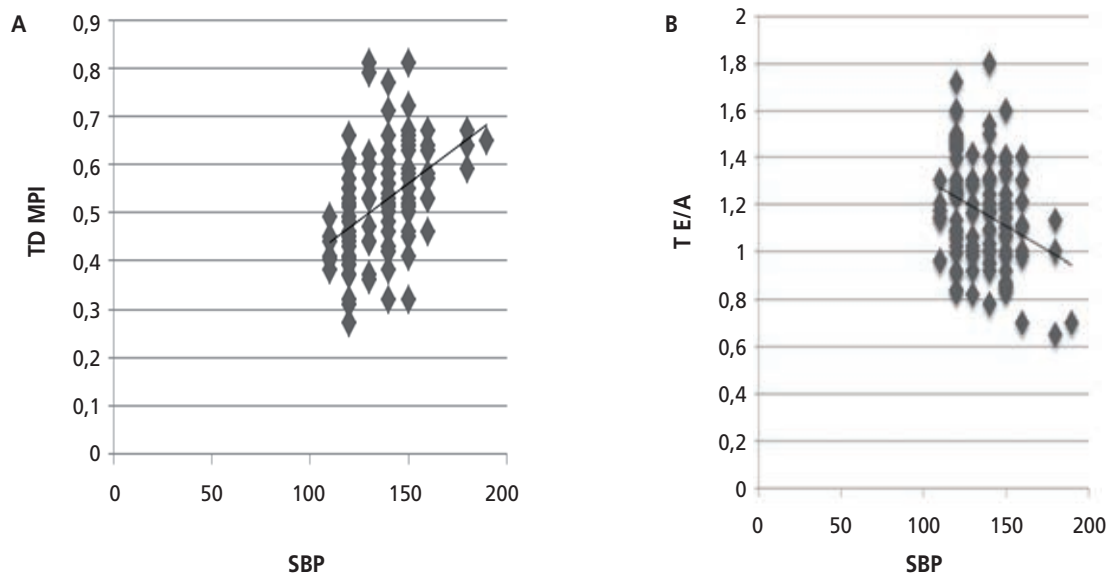


Fig. 8 – (A) Scatter plot showing the correlation between systolic blood pressure (SBP) and right ventricle tissue Doppler myocardial performance index TD MPI. (B) Scatter plot showing the correlation between systolic blood pressure (SBP) tricuspid E/A ratio (T E/A).

The current study found that systolic and diastolic blood pressure levels were positively correlated with septal wall thickness and negatively with mitral E/A ratio.

The mitral E/A ratio was positively correlated with tricuspid E/A ratio while it showed a negative correlation with right ventricular TDMPI.

Nunez et al.⁴¹ demonstrated that RV wall hypertrophy occurred in hypertensive subjects. It can be deduced that the combination of increased posterior wall, septal wall and RV wall thickness will ultimately lead to progressive reduction in the RV end-diastolic dimensions before progressive dilatation may occur in the right heart.

The current study found that RV basal, mid and longitudinal diameters were increased in DHF group compared to the control group (4.0 vs. 3.2 cm, $p < 0.001$), (3.3 vs. 2.6 cm, $p < 0.001$) and (7.6 vs. 6.7 cm, $p < 0.001$), respectively.

Conclusion

RV systolic and diastolic dysfunctions are common in patients with heart failure with preserved ejection fraction. This study recommended more emphasis on the assessment of the RV functions using different echocardiography modalities in the follow up of patients with diastolic heart failure. More studies are needed to clarify the relationship between RV dysfunction and clinical outcomes in patients with diastolic heart failure.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Redfield M, Jacobsen S, Burnett J, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *J Am Med Assoc* 2003;289:194–202.
- Owan T, Hodge D, Herges R, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–259.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260–269.
- Grossman W. Defining diastolic dysfunction. *Circulation* 2000;101:2020–2021.
- Vasan R, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118–2121.
- Fonarow G, Stough W, Abraham W, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–777.
- Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1495–1539.
- Zile M, Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387–1393.
- Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile Behavior of the Left Ventricle in Diastolic Heart Failure With Emphasis on Regional Systolic Function. *Circulation* 2006;113:296–304.
- Senni M, Tribouilloy C, Rodeheffer R, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282–2289.
- Ahmed A, Nanda N, Weaver M, et al. Clinical correlates of isolated left ventricular diastolic dysfunction among hospitalized older heart failure patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:82–89.
- Gelzinis T. New insights into diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;18:208–217.
- Iglesias-Garriz I, Olalla-Gómez C, Garrote C, et al. Contribution of right ventricular dysfunction to heart failure mortality: a meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2012;13:e62–e69.
- Meyer P, Filippatos G, Ahmed M, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010;121:252–258.

15. Haddad F, Doyle R, Murphy D, Hunt S. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–1731.
16. Nishimura R, Tajik A. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8–18.
17. Hunt S, Baker D, Chin M, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101–2113.
18. 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.
19. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2017, 23976; DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14.
21. Devereux R, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613–618.
22. Armstrong AC, Gjesdal O, Almeida A, et al. Left ventricular mass and hypertrophy by echocardiography and cardiac magnetic resonance: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Echocardiography* 2014;31:12–20.
23. Quiñones M, Otto C, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167–184.
24. Lawrence G, Wyman W, Jonathan A, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography, Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
25. Grapsa J, David D, Petros N. Assessment of right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011;19:115–125.
26. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX, et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* 2020;7:G19–G41.
27. Florea V, Florea N, Sharma R, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest* 2000;118:1063–1068.
28. Dourvas I, Parharidis G, Efthimiadis G, et al. Right ventricular diastolic function in patients with chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2004;93:115–117.
29. Cicala S, Galderisi M, Caso P, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler. *Eur J Echocardiogr* 2002;3:135–142.
30. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:948–954.
31. Atherton J, Moore T, Lele S, et al. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1720–1724.
32. Stewart S, Wilkinson D, Hansen C, et al. Predominance of Heart Failure in the Heart of Soweto Study Cohort: *Circulation* 2008;118:2360–2367.
33. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. *J Card Fail* 2012;18:216–225.
34. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:H1373–H1381.
35. Puwanant S, Priester T, Mookadam F, et al. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:733–737.
36. Noha H. Right ventricle morphology and function in systemic hypertension. *Nigerian Journal of Cardiology* 2016;13:11–17.
37. Yu C, Sanderson J, Chan S, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation* 1996;93:1509–1514.
38. Akintude A, Akinwusi P, Familoni O, Opadijo O. Effect of systemic hypertension on right ventricular morphology and function: an echocardiographic study. *Cardiovascular Journal of Africa* 2010;21:252–256.
39. Cittadini A, Fazio S, Strmer H, et al. Optimal determination of right ventricular filling dynamics in systemic hypertension. *Am Heart J* 1995;130:1074–1082.
40. Myśliński W, Mosiewicz J, Ryzak E, et al. Right ventricular function in systemic hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12:149–155.
41. Nunez B, Amodeo C, Garavaglia G, et al. Biventricular cardiac hypertrophy in essential hypertension. *Am Heart J* 1987;114:813–818.

CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores are not associated with cardiac defibrillators therapies

Yakup Alsancak, Hasan Sarı, Ahmet Seyfeddin Gurbuz, Ahmet Lutfi Serdemir, Alp Arıbas, Ahmet Soylu

Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Department of Cardiology, Konya, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 7. 2020

Accepted: 27. 4. 2021

Available online: 7. 7. 2021

Klíčová slova:

HAS-BLED

CHA₂DS₂-VASc

ICD

Terapie

Výboj

Keywords:

CHA₂DS₂-VASc

HAS-BLED

ICD

Shock

Therapy

SOUHRN

Cíl: CHA₂DS₂-VASc (srdeční selhání, hypertenze, věk > 75 let, diabetes mellitus, cévní mozková příhoda v anamnéze, cévní onemocnění, věkové rozmezí 65–74 let, pohlaví) a HAS-BLED (hypertenze, abnormální funkce ledvin/jater, cévní mozková příhoda, nestabilní INR, starší osoby, drogy/alkohol) jsou skórovací systémy, s jejichž pomocí lze hodnotit možnost vzniku cévní mozkové příhody a krvácení při fibrilaci síní. Cílem naší studie bylo posoudit vztah mezi implantovatelnými kardiovertery-defibrilátory (ICD) a hodnotami skóre CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED.

Metody: Po kontrole údajů o pacientech starších 18 let, jimž byl v období 2014–2019, bez ohledu na důvod, implantován ICD a u nichž bylo zjištěno, že jejich kardiostimulátor byl alespoň dvakrát zkontrolován v půlročním intervalu, bylo do naší retrospektivní studie zařazeno celkem 398 pacientů. Skóre CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED byla vypočtena během implantace zařízení a při posledním kontrolním vyšetření.

Výsledky: Léčba s použitím ICD se prováděla u 148 pacientů (vhodný výboj [n = 118] a nevhodný výboj [n = 30]); ICD nemělo implantováno 250 pacientů. Skóre CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED byla v obou skupinách podobná (p = 0,64, resp. p = 0,60). Skóre CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED byla při délce sledování s mediánem 5,5 roku u pacientů s vhodným a nevhodným výbojem podobná (p = 0,89, resp. p = 0,85). Podle multivariační regresní analýzy jsou nezávislými rizikovými faktory léčby pomocí ICD snížená ejekční frakce, použití jednodutinového ICD a dlouhodobý odstup od implantace (p < 0,05).

Závěry: Hodnoty CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED nejsou spojeny s léčbou pomocí ICD.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The CHA₂DS₂-VASc (heart failure, hypertension, age >75, diabetes mellitus, stroke history, vascular disease, 65–74 age range, gender) and HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history, labile INR, elderly, drugs/alcohol) are scoring system for using to estimate stroke and bleeding development in cases with atrial fibrillation. We aim to evaluate the relationship between the implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapies and CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores.

Methods: 398 patients were included in this retrospective study after reviewing the data of the patients above the age of 18 who had ICD implantation for any reason between 2014–2019 and who were found to have at least two pacemaker check-ups with 6-month intervals. CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores were calculated during the device implantation and last control visit date.

Results: 148 of the patients received ICD therapy (appropriate shock [n = 118] and in appropriate therapy [n = 30]) and 250 of them did not receive any therapy. It was observed that the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores were similar in the groups receiving and not receiving therapy (respectively, p = 0.64 and p = 0.60). CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores were similar in patients with appropriate shock or not (respectively, p = 0.89 and p = 0.85) with median follow-up period 5.5 years. Multivariate regression analysis showed that reduced ejection fraction, presence of single-chamber ICD, lapsing of a long time after the implantation were independent risk factors for ICD device therapies (p < 0.05).

Conclusions: CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores are not associated with device-based ICD therapies.

Address: Yakup Alsancak, MD, Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Department of Cardiology Meram/Konya, 042065 Turkey,

e-mail: dryakupalsancak@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.058

Introduction

The CHA₂DS₂-VASc (congestive heart failure, hypertension, age >75, diabetes mellitus, previous stroke or transient ischemic attack history, vascular disease, 65–74 age range, gender category) is a scoring system for estimating the risk of stroke development in cases with atrial fibrillation. It was shown that the higher score was associated with the greater the risk of stroke development.¹ Even though it was identified with atrial fibrillation, it was also reported to predict mortality in heart failure with reduced ejection fraction.² Similarly, a high CHA₂DS₂-VASc score was observed to cause increased mortality in patients with acute pulmonary embolism.³ Besides, it was put forward that a high CHA₂DS₂-VASc score was also correlated with the increased risk of no-reflow and in-hospital mortality in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention due to ST elevation myocardial infarction.⁴ And HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function [1 point each], stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly [> 65 years], drugs/alcohol concomitantly [1 point each]) score is a scoring system developed to estimate the risk of bleeding in patients who received anticoagulant therapy.¹

Despite increasing medical and device treatments in parallel with technological developments, cardiovascular deaths are still placed on the top in the world. One of the approaches that have been shown to decrease mortality in this field is the implantable cardiac defibrillator (ICD).^{5,6} According to current guidelines, mainly reduced ejection fraction, presence of documented ventricular arrhythmias or a sudden cardiac arrest history are taken into account before ICD implantation.^{6,7} However, device therapy is not observed in a significant part of the patients who had ICD implantation.^{8,9} On the other hand, inappropriate shock therapies, which significantly affect the quality of life, can be observed in 15–25% of the patients, and the reason for inappropriate shock therapies in 60–70% of these patients was found to be atrial fibrillation with high ventricular response.^{10,11}

The relationship of the main titles that comprise the CHA₂DS₂-VASc scoring system with each other, their effects on the development of atrial fibrillation and their negative effects on cardiac functions are known well. In this study, our aim is to evaluate the relationship between the forms of treatment applied by the device in patients with ICD implantation and the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scoring systems.

Material and method

Patient population

398 patients were included in the study after reviewing the data of the patients above the age of 18 who had ICD implantation for any reason in our clinic between 2014–2019 and who were found to have at least two pacemaker check-ups visits with 6-month intervals. We tried to include patients who were followed up for at least 1 year after implantation. Apart from ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF), shock therapy was considered as inappropriate shock. Patients who did not receive

any shock therapy but received anti tachycardia pacing therapy (ATP) were also noted. The CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function [1 point each], stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly [> 65 years], drugs/alcohol concomitantly [1 point each]) scores of the patients during the device implantation and last ICD control visit were calculated as previously described.^{12,13} The patients were divided into two groups as patients who received ICD therapy (anti-tachycardia pacing and shock therapy) and patients who did not. The patients who received ICD therapy were again divided into two groups as patients who received appropriate ICD therapy and patients who did not. The basic demographic characteristics, additional systemic diseases (diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease, etc.) and echocardiographic data of the patients were noted. Meanwhile, the patients' basic electrocardiographic data such as heart rhythm, QT interval, and heart rate and their basic medical treatments were recorded. Basic echocardiographic data were obtained from the patient's files. The time that passed following the pacemaker implantation, the frequency of application for pacemaker check-up and the type of the pacemaker implantation were noted. Patients with hypertrophic cardiomyopathy or a known arrhythmogenic syndromes such as Brugada syndrome, long QT syndromes, and ICD therapy due to acute coronary syndromes who need coronary angiography or revascularization were excluded from the study. Besides, the laboratory values of the patients from the period of shock therapy were recorded, and in the patients who did not receive shock therapy, their laboratory values checked in their latest check-ups were recorded. Figure 1 demonstrates a flowchart of study design. The study protocol was approved by our Local Ethics Committee with 13.09.2019/93/2047 ID number.

Statistical analysis

While producing descriptive statistics, continuous variables were shown as mean $\pm$ standard or median (interquartile range), and nominal variables were presented as number of cases (n) and percentage (%). The normality distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Baseline characteristics were compared with independent sample t test, Mann-Whitney U test, chi-square test or Fisher Exact test where appropriate. For the multivariate analysis, the possible factors identified with univariate analyses were further entered into the logistic regression analysis to determine independent predictors of ICD therapies. For all tests, a *p* value <0.05 was regarded as statistically significant. All statistical analyses were performed by means of SPSS for Windows (SPSS 16, Inc.).

Results

The results of 398 patients who had a mean age of 63.68 $\pm$ 13.48 years and 77% of whom were men were evaluated. It was seen that 148 of the patients received ICD therapy and 250 of them did not receive any therapy. In 30.4% (n = 45) of the patients who were receiving ICD therapy, arrhythmia was terminated with antitachycardia pacing. Again, according to the monitored ICD therapies,

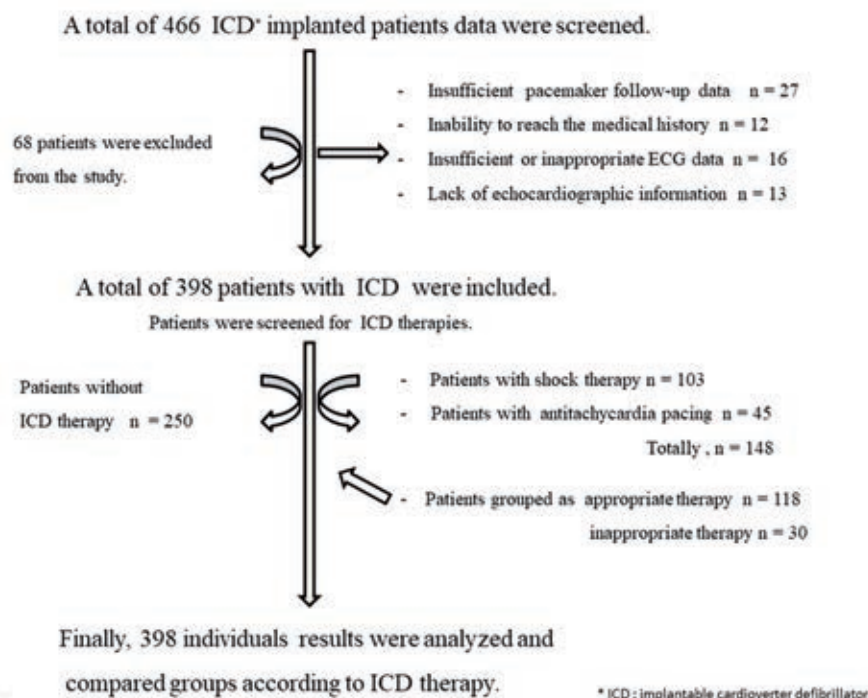


Fig. 1 – Flowchart demonstrates the method of study.

the patients were classified as patients who were receiving appropriate shock ($n = 118$) and patients who were not ($n = 30$), and their clinical characteristics were compared.

Accordingly, it was observed that the basic characteristics of the patient population who received and did not receive ICD therapy such as age, gender, hypertension, smoking, diabetes mellitus were distributed similarly, and there was no difference between the groups. The rate of ischemic cardiomyopathy was also observed to be similarly distributed in the groups who received therapy (60.6%) and who did not (59.6%) ($p = 0.761$). It was observed that the majority of patients were in sinus rhythm ($n = 291$, 73%), 8% ($n = 32$) had AF, and 18.8% ($n = 75$) were in pace rhythm at the time of pacemaker implantation. The mean CHA₂DS₂-VASC score was calculated as 2.77 ± 1.42 in the whole study population during device implantation. It was observed that the CHA₂DS₂-VASC score during implantation date and last control visit were similar in the groups receiving and not receiving therapy (respectively, $p = 0.64$ and $p = 0.63$). When the patients with and without appropriate shock were examined, the CHA₂DS₂-VASC score was found to be similar (for implantation date p value = 0.89, for last control p value = 0.88). It was discovered that the majority of the patients receiving inappropriate shock received shock therapy due to atrial fibrillation (50%). The mean HAS-BLED score was calculated as 2.16 ± 1.06 in the whole study population. It was observed that the HAS-BLED score was distributed similarly in all the groups and did not have statistical significance. In the patient population receiving shock therapy, it was witnessed that the ejection fraction was lower, and the left ventricular end-diastolic/systolic diameters and the left atrium diameter were larger ($p < 0.002$), however, these

differences were not observed in the patients who received and did not receive appropriate shock ($p > 0.018$). In Tables 1 and 2, the basic characteristics and comparative analyses of the study population are presented. Multivariate regression analysis was conducted to identify the independent risk factors for ICD treatment. Accordingly, reduced ejection fraction ($\beta = 0.977$, $p = 0.05$), presence of single-chamber ICD ($\beta = 0.369$, $p = 0.001$), lapsing of a long time after the implantation ($\beta = 1.151$, $p = 0.001$) were found to be the independent risk factors for ICD device therapies (Table 3).

Discussion

In this study which examines the data of a total of 398 patients it could not be revealed that the CHA₂DS₂-VASC score, which was shown to set forth the risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation, and the HAS-BLED score, which put forward the risk of bleeding, were not associated with device-based therapies (ATP, shock therapy) in patients with ICD. Moreover, we also found that these scores did not associate inappropriate ICD shock.

The implantable cardiac defibrillator therapy was shown to reduce mortality in the individuals who had high-risk of cardiovascular diseases and had been diagnosed with ischemic heart disease, dilated cardiomyopathy, congestive heart failure, or beginning ventricular arrhythmia.^{14,15} It is known that 50–60% of the patients received ICD shocks within 9 ± 11 months following the implantation.¹⁶ Furthermore, ICD shocks, which included appropriate and inappropriate shocks, were reported to be correlated with psychological problems, low quality of

Table 1 – Demographic, clinical, and laboratory characteristics of study population

Variables	ICD therapy (+) n = 148	ICD therapy (–) n = 250	p value
Age (years)	63.6±13.7	63.7±13.3	0.97
Sex (female), n (%)	30 (20.3)	61 (24.4)	0.34
Dyslipidemia, n (%)	54 (36.5)	104 (41.6)	0.31
DM, n (%)	41 (28.6)	10 (24.4)	0.66
Hypertension, n (%)	75 (50.7)	124 (49.6)	0.84
Smoking, n (%)	43 (29.1)	79 (31.6)	0.75
Coronary artery disease, n (%)	59 (39.9)	101 (40.4)	0.92
Valve replacement, n (%)	8 (5.4)	10 (4.0)	0.32
Ischemic stroke, n (%)	13 (8.8)	16 (6.4)	0.38
LVEF (%)	34.5±11.2	37.7±11.0	0.006
LA diameter (mm)	43.4±7.5	41.7±6.8	0.02
LVEDD (mm)	57.9±10.3	55.4±8.8	0.02
LVESD (mm)	43.3±11.8	40.3±10.6	0.02
Systolic PAB (mmHg)	37.3±11.2	36.0±11.4	0.29
Heart rate (bpm)	69.7±14.9	71.2±14.0	0.35
QRS duration (ms)	112.1±38.2	107.5±35.2	0.25
QT duration (ms)	410.8±43.1	412.1±49.5	0.79
CHA ₂ DS ₂ -VAsC score	2.74±1.38	2.80±1.44	0.64
HAS-BLED score	2.20±1.03	2.15±1.08	0.60
Type of defibrillator			
VVI-ICD, n (%)	111 (75)	132 (52.8)	<0.001
Dual chamber ICD, n (%)	32 (21)	97 (38.8)	<0.001
Cardiac resynchronization therapy, n (%)	5 (3.3)	21 (8.4)	0.082
Elapsed time after ICD implantation (years)	6.94±2.95	5.57±3.24	<0.001
Number of pacemaker control	7.6±4.07	4.9±3.47	<0.001
Number of atrial fibrillation during pacemaker control, n (%)	45 (30.4)	32 (12.8)	<0.001
Medications			
β-blocker, n (%)	126 (85.1)	218 (87.2)	0.82
ACEI/ARB, n (%)	114 (77)	195 (78)	0.75
MRA, n (%)	53 (35.8)	92 (36.8)	0.84
Diuretic, n (%)	62 (41.9)	108 (43.2)	0.80
Laboratory results			
Creatinine (mg/dl)	1.23±0.78	1.11±0.52	0.09
GFR (mL/min/1.73 m ²)	73.3±28.5	78.3±29.9	0.10
Hb (g/dl)	13.6±1.9	13.5±2.1	0.56
Platelet (10 ³ /mm ³)	234.5±71.0	228.7±72.3	0.44
Leukocyte (10 ³ /mm ³)	9.01±3.2	8.83±3.6	0.63
Sodium (mEq/L)	138.2±3.9	138.2±4.3	0.88
Potassium (mEq/L)	4.59±0.57	4.58±0.56	0.93

ACEI – angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB – angiotensin receptor blocker; DM – diabetes mellitus; GFR – glomerular filtration rate; Hb – hemoglobin; LA – left atrium; LVEF – left ventricular ejection fraction; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist.

life, and increased mortality.^{1,19} To build up on this topic, it has been shown in a recently published meta-analysis that appropriate shock therapy is related to increased mortality,

and appropriate or inappropriate ATP therapies do not have such an effect.²⁰ Therefore, the identification of the predictors of appropriate or inappropriate ICD therapies

Table 2 – Demographic, clinical, and laboratory characteristics of ICD therapy (+) population according to appropriate shock

Variables	Appropriate therapy (n = 118)	Inappropriate therapy (n = 30)	p value
Age (years)	63.4±13.1	64.7±16.3	0.62
Sex (female), n (%)	25 (21.1)	6 (20)	0.88
Dyslipidemia, n (%)	43 (36.4)	10 (33.3)	0.75
DM, n (%)	33 (28.0)	7 (24.3)	0.61
Hypertension, n (%)	59 (50.0)	16 (53.3)	0.74
Smoking, n (%)	35 (29.7)	8 (26.7)	0.76
Coronary artery disease, n (%)	71 (60.2)	19 (63.3)	0.75
Valve replacement, n (%)	7 (5.9)	1 (3.3)	0.85
Ischemic stroke, n (%)	9 (7.6)	4 (13.3)	0.32
LVEF (%)	33.9±10.3	37.0±14.3	0.18
LA diameter (mm)	43.2±6.8	44.5±10.0	0.44
LVEDD (mm)	57.9±9.8	58.5±12.7	0.78
LVESD (mm)	43.3±11.4	43.7±14.4	0.88
Systolic PAB (mmHg)	36.8±10.9	39.9±12.3	0.21
Heart rate (bpm)	69.2±14.2	69.6±11.0	0.88
QRS duration(ms)	111.4±38.2	113.9±45.8	0.74
QT duration (ms)	409.9±41.8	415.3±46.5	0.55
CHA ₂ DS ₂ -VASC score	2.73±1.30	2.76±1.69	0.89
HAS-BLED score	2.21±1.01	2.17±1.13	0.85
Type of defibrillator			
VVI-ICD, n (%)	89 (75.4)	22 (73.3)	0.642
Dual chamber ICD (n/%)	25 (21.1)	7 (23.3)	0.549
Cardiac resynchronization therapy (n/%)	4 (3.3)	1 (3.3)	0.992
Elapsed time after ICD implantation (years)	6.92±2.96	7.06±3.01	0.82
Number of pacemaker control (n)	7.55±4.06	7.96±4.96	0.620
Number of atrial fibrillation during pacemaker control (n/%)	30 (25.4)	15 (50)	< 0.001
Medications			
β-blocker, n (%)	99 (83.9)	27 (90)	0.40
ACEI/ARB, n (%)	91 (77.1)	23 (76.7)	0.95
MRA, n (%)	40 (33.9)	13 (43.3)	0.34
Diuretic, n (%)	49 (41.5)	13 (43.3)	0.85
Laboratory results			
Creatinine (mg/dl)	1.28±0.85	1.03±0.32	0.11
GFR (mL/min/1.73 m ²)	71.2±27.9	82.4±28.9	0.06
Hb (g/dl)	13.7±1.9	13.6±1.7	0.85
Platelet (10 ³ /mm ³)	235.7±72.5	228.6±66.2	0.63
Leukocyte (10 ³ /mm ³)	8.94±3.2	9.13±3.5	0.78
Sodium (mEq/L)	138.0±3.9	139.0±3.6	0.21
Potassium (mEq/L)	4.59±0.57	4.57±0.57	0.88

ACEI – angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB – angiotensin receptor blocker; DM – diabetes mellitus; GFR – glomerular filtration rate; Hb – hemoglobin; LA – left atrium; LVEF – left ventricular ejection fraction; MRA – mineralocorticoid receptor antagonist.

represents a significant step in selecting and following-up the patients who will have ICD implantation. In the studies conducted, observation of documented VT before ICD

implantation, occurrence of VT during myocardial infarction, sedentary lifestyle, kidney failure, ejection fraction ≤35%, emotional stress status, depression, smoking or

Table 3 – Multivariate logistic regression analysis for ICD therapy prediction

	<i>p</i> value	<i>Exp(B)</i>	95% CI for <i>EXP(B)</i>	
			<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
Hypertension	0.234	0.831	0.658	1.142
Diabetes mellitus	0.712	0.912	0.556	1.285
LVEF	0.05	0.977	0.955	1.000
LA diameter	0.361	1.017	0.981	1.055
GFR	0.161	0.994	0.986	1.002
Betablocker	0.562	0.992	0.860	1.007
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0.132	0.982	0.943	1.106
HAS-BLED	0.542	0.984	0.931	1.001
VVI-ICD	<0.001	0.369	0.229	0.596
Elapsed time after ICD implantation	<0.001	1.151	1.072	1.235

GFR – glomerular filtration rate; LA – left atrium; LVEF – left ventricular ejection fraction.

not receiving betablocker treatment of ICD shock therapy have been shown to be predictors for ICD shock therapy.^{21–25} Lead fractures of the device, T-wave oversensing status, electrical interference, atrial fibrillation, and supraventricular tachycardia can also be mentioned as the most common causes of inappropriate shocks.²⁶

Regarding the comorbid loads of the diseases included in the CHA₂DS₂-VASc scoring, it is expected that the mortality rate or the rate of malignant arrhythmia, and therefore, the incidence probability of the ICD therapy will be high in this patient group. Considering heart failure, which ranks in the first place in this scoring, the presence of heart failure with reduced ejection fraction (EF <35%) is still one of the first indications for ICD implantation across the world. Additionally, when LVEF is <35%, the risk of death has been shown to increase 7 times, this risk increases 16 times when multiple shocks occur. It has been shown that the rates of device-based shock therapy decrease with the improvement of the ejection fraction.²⁷ In other words, it is obvious that the probability of ICD shock therapy will be high in patients with heart failure and impaired systolic functions (EF <40%) within the CHA₂DS₂-VASc scoring. It should be remembered that this scoring may also lead to obtaining high scores in this scoring system, since there is no indication of ICD implantation in patients with heart failure whose systolic functions have been preserved alone. When evaluating the CHA₂DS₂-VASc scoring as a predictor for ICD therapy, it may also be a logical option to consider this situation. In our study, no change was observed between the ICD therapy and the CHA₂DS₂-VASc relationship when the patients with ejection fraction > 40% were excluded. However, in our study, supporting the previous data, it was put forward once again that low EF is an independent risk factor for ICD therapies. Secondly, it was suggested that hypertension leads to supraventricular and ventricular arrhythmias by causing diastolic dysfunction, changes in left atrium diameter and function, and eventually left ventricular hypertrophy.²⁸ However, when the previous studies were reviewed, it was observed that hypertension was distributed similarly in groups receiving and not receiving ICD therapy¹¹,

but there are publications reporting that hypertension is predictive for ICD therapy.²⁹ In our study, no difference was observed in the distribution of hypertension between the patients with any ICD therapy and the patients without it. In our study, the diameter of the left atrium was found higher in the patients receiving shock therapy. This can be explained by paying attention to the extending effect of heart failure and hypertension on the diameter of the left atrium. Thirdly, in the studies conducted on patient's age, it was revealed that advanced age was an independent risk factor for mortality in patients with ICD implantation.³⁰ It was stated that, among the CHA₂DS₂-VASc scoring components, being above 75 years of age and heart failure were the strongest predictors.³⁰ In another study, patients who had ICD implantation and received appropriate shocks were seen to be older.³¹ On the contrary, it was reported in a published meta-analysis that elderly patients received less shock therapy than young people. This was explained as the effect of higher mortality rates in elderly patients for several reasons.³² This may be a result from the shorter follow-up time of the patients after ICD implantation in older individuals owing to the high mortality rates mentioned. In our own study, it was observed that age was distributed similarly in the groups receiving and not receiving shock therapy. However, as the ICD implantation time increased, the rate of encounter with shock therapy was found to increase. In this case, it seems as a more realistic approach to think that the period during which the patient kept the device and the incidence rate of the device-based therapies, rather than the age of the person at the time of implantation, have a more linear relationship. The situation is still unclear in patients with diabetes mellitus. Normally, it is known that the presence of diabetes mellitus has a high risk of sudden cardiac death with arrhythmias such as atrial fibrillation and ventricular fibrillation.³³ Some studies have suggested that the first appropriate shock rate is higher in diabetic patients who had ICD implantation whereas others have asserted that being diabetic has no cumulative effect.^{34,35} In patients with a history of stroke, inappropriate shock rates were observed higher.³⁶ This is accepted as the ef-

fect of arrhythmias occurring depending on the development of autonomic dysfunction in such patients.³⁷ In our study, the presence of diabetes and stroke was found to have no effects on ICD therapy. When evaluated in terms of gender, as in our study, no difference has been observed between both genders in many studies. However, in a recent large-scale study, women have been shown to receive less appropriate shock therapy, but receive inappropriate shock at a rate similar to men.³⁸ In this study, it is seen that the presence of ischemic heart disease is the most common cause of device implantation (60%). Because the presence of coronary artery disease is known in many patients carrying devices, it can be assumed that the description of the peripheral artery disease in the VASc component has no effects on the prediction of ICD therapy. For the clarification of this situation, prospective studies are needed in more homogeneous patient groups. When the CHA₂DS₂-VASC scoring system is evaluated as a whole, in a study conducted on this subject before, it was shown that ICD therapy rates were higher in individuals with high CHA₂DS₂-VASC scores.³¹ This score is expected to be high since it was higher in the patients receiving shock in each subgroup that constituted this scoring in the same study. Considering the indications of ICD implantation in the majority of patients with ICD implantation in our study, it is observed that comorbid conditions such as history of heart failure, diabetes mellitus and hypertension are distributed similarly among the groups receiving and not receiving appropriate shock. Thus, the CHA₂DS₂-VASC score was expected to be in similar ranges. In another study, it was speculated that the CHA₂DS₂-VASC score had a predictive value for all-cause mortality in patients with ICD, however, no information was given about ICD therapies in that study.³⁹ In addition, when reviewed in our study, the HAS-BLED score did also not have a predictive effect for ICD therapies. Since hypertension, advanced age and stroke exist in both CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scoring systems, it is not a coincidental but expected result that similar results appear in both scoring systems.

Conclusion

Consequently, according to the data in our study, the predictive value of the CHA₂DS₂-VASC score was not found for device-based therapies in patients who had ICD implantation. More comprehensive and prospective studies are needed on the subject.

Limitations of the study

The study has some limitations. First of all, it stands out that it is a monocentric retrospective observational analysis. Additionally, the absence of mortality data of the patients can be considered as another limitation. Plus, insufficient data on atrial fibrillation is another factor that grabs attention.

Conflict of interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding body

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical statement

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by local ethics committee with 13.09.2019/93/2047 ID number.

References

1. 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.
2. Temizer O, Açar B, Yayla Ç, et al. The Association between CHA₂DS₂-VASC Score and Mortality in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Acta Cardiol Sin* 2017;33:429–435.
3. Onuk T, Karataş MB, İpek G, et al. Higher CHA₂DS₂-VASC Score Is Associated With Increased Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:631–637.
4. İpek G, Onuk T, Karatas MB, et al. CHA₂DS₂-VASC score is a predictor of no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous intervention. *Angiology* 2016;67:840–845.
5. 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. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
6. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace* 2015;17:1601–1687.
7. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018;138:272–391.
8. Wilkoff BL, Hess M, Young J, et al. Differences in tachyarrhythmia detection and implantable cardioverter defibrillator therapy by primary or secondary prevention indication in cardiac resynchronization therapy patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1002–1009.
9. Konstantino Y, Shafat T, Novack V, et al. Incidence of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy and Mortality in Primary and Secondary Prevention of Sudden Cardiac Death. *Isr Med Assoc J* 2015;17:760–763.
10. van Rees JB, Borleffs CJ, de Bie MK, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:556–562.
11. Yang JH, Byeon K, Yim HR, et al. Predictors and Clinical Impact of Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in Korean Patients. *J Korean Med Sci* 2012;27:619–624.
12. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263–273.
13. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the

- Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
14. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics implantable defibrillator study. Cardiac arrest study Hamburg. Canadian implantable defibrillator study. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
 15. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:288–296.
 16. Gradaus R, Block M, Brachmann J, et al. Mortality, morbidity, and complications in 3344 patients with ICDs: Results from the German ICD Registry EURID. *PACE* 2003;26:1511–1518.
 17. Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: Impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002;105:589–594.
 18. Tzeis S, Kolb C, Baumert J, et al. Effect of depression on mortality in implantable cardioverter defibrillator recipients – Findings from the prospective LICAD study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:991–997.
 19. Sood N, Ruwald AC, Solomon S, et al. Association between myocardial substrate, implantable cardioverter defibrillator shocks and mortality in MADIT-CRT. *Eur Heart J* 2014;35:106–115.
 20. Qian Z, Zhang Z, Guo J, et al. Association of implantable cardioverter defibrillator therapy with all-cause mortality – a systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:81–88.
 21. Menon V, Steinberg JS, Akiyama T, et al. Implantable cardioverter defibrillator discharge rates in patients with unexplained syncope, structural heart disease, and inducible ventricular tachycardia at electrophysiologic study. *Clin Cardiol* 2000;23:195–200.
 22. Hreybe H, Bedi M, Ezzeddine R, et al. Indications for internal cardioverter defibrillator implantation predict time to first shock and the modulating effect of blockers. *Am Heart J* 2005;150:1064.e1–1064.e5.
 23. Hreybe H, Ezzeddine R, Bedi M, et al. Renal insufficiency predicts the time to first appropriate defibrillator shock. *Am Heart J* 2006;151:852–856.
 24. Whang W, Albert CM, Sears SF, et al. Depression as a predictor for appropriate shocks among patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1090–1105.
 25. Sanchez JM, Greenberg SL, Chen J, et al. Smokers are at markedly increased risk of appropriate defibrillator shocks in a primary prevention population. *Heart Rhythm* 2006;3:443–449.
 26. Nanthakumar K, Dorian P, Paquette M, et al. Is inappropriate implantable defibrillator shock therapy predictable? *J Interventional Cardiac Electrophysiol* 2003;8:215–220.
 27. Zhang Y, Guallar E, Colmenares BE, et al. Changes in Follow-up Left Ventricular Ejection Fraction Associated with Outcomes in Primary Prevention ICD and CRT-D Recipients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:524–531.
 28. Yildirim A, Batur MK, Oto A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond. *Europace* 2002;4:175–182.
 29. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:320–329.
 30. Morani G, Facchin D, Molon G, et al. Prediction of mortality in patients with implantable defibrillator using CHADS2 score: data from a prospective observational investigation. *Am J Cardiovasc Dis* 2018;8:48–57.
 31. Gunay S, Seyis S, Kurmus O. Benefit of CHA2DS2–VASc score in predicting implantable cardioverter defibrillator shocks. *Cardiol Vasc Res* 2018;2:1–5.
 32. Bergau L, Tichelbacker T, Kessel B, et al. Predictors of mortality and ICD shock therapy in primary prophylactic ICD patients – A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12:e0186387.
 33. Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;177:535–537.
 34. Lee DS, Hardy J, Yee R, et al. Clinical Risk Stratification for Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators CLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Heart Fail* 2015;8:927–937.
 35. Ruwald MH, Zareba W, Jons C. Influence of diabetes mellitus on inappropriate and appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy and mortality in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT) Trial. *Circulation* 2013;128:694–701.
 36. Tenma T, Yokoshiki H, Mizukami K, et al. Predictors and Proarrhythmic Consequences of Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *Circ J* 2015;79:1920–1927.
 37. Finsterer J, Wahbi K. CNS-disease affecting the heart: Brain-heart disorders. *J Neurol Sci* 2014;345:8–14.
 38. Sticherling C, Arendacka B, Svendsen JH, et al. Sex differences in outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy: combined registry data from eleven European countries. *Europace* 2018;20:963–970.
 39. Hong C, Alluri K, Shariff N, et al. Usefulness of the CHA2DS2–VASc Score to Predict Mortality in Defibrillator Recipients. *Am J Cardiol* 2017;120:83–86.

Prevalence of post-procedural pain and associated factors experienced after transradial coronary angiography

Murat Gul^a, Burak Acar^b, Ozlem Karabulut^c, Mustafa Karanfil^c, Sefa Unal^c, Cagri Yayla^c, Ahmet Goktug Ertem^c, Ilke Erbay^c, Derya Tok^c, Burcu Demirkan^c, Ayca Ozdemir^c, Halil Lutfi Kisacik^c

^a Interventional Cardiology, Department of Cardiology, Aksaray University Education and Research Hospital, Aksaray, Turkey

^b Interventional Cardiology, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey

^c Interventional Cardiology, Department of Cardiology, Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 29. 7. 2020

Revised: 25. 10. 2020

Accepted: 29. 10. 2020

Available online: 7. 7. 2021

Klíčová slova:

Bolest

Radiální

Koronarografie

Keywords:

Coronary angiography

Pain

Radial

SOUHRN

Úvod: V moderní kardiologické praxi představuje koronarografie základní diagnostický a terapeutický výkon. Díky svým mnoha přednostem se dnes místo femorálního přístupu používá převážně přístup radiální. Někteří pacienti si však po výkonu stěžují na bolest v oblasti radiální tepny. Starší studie se touto komplikací příliš nezabývaly. Cílem naší studie bylo stanovit prevalenci bolesti v oblasti radiální tepny po koronarografickém vyšetření s radiálním přístupem a určit faktory ovlivňující míru bolesti po tomto výkonu.

Metody: Do této průřezové studie bylo zařazeno celkem 100 po sobě následujících pacientů, u nichž bylo v období mezi lednem 2015 a lednem 2016 provedeno elektivní koronarografické vyšetření s radiálním přístupem ± perkutánní koronární intervence. Po výkonu byli pacienti dotazováni na přítomnost obtěžující bolesti v předloktí, zvláště v oblasti zápěstí. Intenzita bolesti se hodnotila pomocí verbální stupnice. Pacienti byli rozděleni do skupin s časně pociťovanou bolestí (dvě hodiny po výkonu) a s dlouhodobě pociťovanou bolestí (měsíc po výkonu); jejich údaje byly následně analyzovány.

Výsledky: Bolest v časně fázi (po dvou hodinách) uvedlo 55 pacientů, zatímco na dlouhodobější bolest ještě měsíc po výkonu s radiálním přístupem si stěžovalo 26 pacientů. Nezávislémi prediktory bolesti byli muži operatéri (OR = 3,386, 95 % CI 1,484–7,725; $p = 0,004$) a zkušenosti operátora (OR = 4,147; 95% CI 1,637–10,506; $p = 0,003$). Na druhé straně nezávislémi prediktory dlouhodobě pociťované bolesti v oblasti radiální tepny byly nižší věk pacienta (OR = 0,955; 95% CI 0,915–0,966; $p = 0,032$) a zkušenosti operátora (OR = 3,947; 95% CI 1,547–10,047; $p = 0,004$).

Závěr: Bolest po koronarografickém vyšetření s radiálním přístupem není nijak výjimečná. Nezávislémi prediktory bolesti po tomto výkonu jsou zkušenosti a pohlaví operátora a věk pacienta.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Coronary angiography is a principle diagnostic and therapeutic procedure in modern cardiology practice. The transradial access for cardiac catheterization has overtaken the transfemoral approach because of many advantages. However, some patients suffer radial pain after the procedure. Unfortunately, this complication has been poorly evaluated in previous studies. The present study aimed to determine the prevalence of radial pain after transradial coronary angiography and investigate factors that influence post-procedural pain.

Methods: This is a cross-sectional study in which a total of 100 consecutive patients who underwent elective transradial coronary angiography ± percutaneous coronary intervention between January 2015–2016 were evaluated. The patients were asked about presence of disturbing pain in the forearm especially wrist region after the procedure. Verbal rating scale was used to evaluate pain assessment. The patients were divided as early pain group (two hours after the procedure) and prolonged pain group (one month after the procedure) and analysis was performed.

Results: A total of 55 patients suffered from pain in the early phase (after two hours), and 26 of patients had prolonged pain at one month after the radial intervention. Independent pain predictors in the early pain group were male operator ($p = 0.004$, OR = 3.386, 95% CI: 1.484–7.725) and experience of operator (OR = 4.147, 95% CI: 1.637–10.506, $p = 0.003$). On the other hand, the younger age of patients (OR = 0.955, 95% CI: 0.915–0.966, $p = 0.032$) and experience of operator (OR = 3.947, 95% CI: 1.547–10.047, $p = 0.004$) were the independent predictors of prolonged radial pain.

Conclusion: Pain after radial coronary angiography is not uncommon. Experience, operator gender, and age of the patients were independent predictors of pain after transradial coronary angiography.

Address: Murat Gul, MD, Interventional Cardiology, Department of Cardiology, Aksaray University Education and Research Hospital, 68100 Aksaray, Turkey,

e-mail: drmuratgul68@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.099

Introduction

Coronary angiography is a principle diagnostic and therapeutic procedure in modern cardiology practice. The transradial access for cardiac catheterization has overtaken the transfemoral approach because of many advantages. Among those there are a rare incidence of access site-related complications, early mobilization, and shorter hospital stay.^{1–3} Recent evidence showed that transradial coronary angiography (TRCA) was related to fewer vascular complications⁴ and a favorable effect on outcomes, at least in some clinical settings.^{5,6}

Pain control is a major encountered challenge during and after invasive procedures.⁷ Its prevention is usually achieved by local subcutaneous infiltration of anesthetic substances.⁸ However, pain during the procedure is still a common issue for TRCA. It has been investigated mainly concerning the use of various anesthetic techniques and radial artery spasm^{9–11} or anatomy variance.¹²

In our clinical practice, we encounter prolonged radial pain even in the absence of radial spasm, occlusion, and any other complications during the procedure. In some patients, this pain may be prolonged as long as one month. This study aimed to determine the prevalence of radial pain after TRCA in our local population; to investigate factors that influence post-procedural pain.

Methods

Study population

This is a cross-sectional study in which a total of 100 consecutive patients who underwent elective transradial coronary angiography ± percutaneous coronary intervention (PCI) between January 2015–2016 were evaluated. Patients with previous transradial coronary revascularization, acute coronary syndrome, hemodynamic compromise, uncontrolled hypertension, vasculopathy, inability to tolerate nitroglycerin, or lidocaine due to allergy or medication interactions and radial spasm during catheterization were excluded from the study. Hypertension was defined as documented systolic blood pressure of ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure of ≥ 90 mmHg in at least two measurements or active use of any antihypertensive agent. Diabetes was diagnosed as fasting plasma glucose over 126 mg/dl or active use of an antidiabetic agent. Patients' weight and height were recorded and body mass index (BMI) was calculated as weight in kg divided by the square of height in meters. The study complied with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee. The written informed consent was taken from all patients before the procedure. Operators with at least 300 radial interventions by the time of operation were considered an experienced operator.

Cardiac catheterization

All operators in our institution use the radial approach as their default access route. Before angiography, the Allen test was performed to determine the feasibility of the procedure for all patients. After subcutaneous local anesthesia with prilocaine (Citanest, AstraZeneca), cannulation of the radial artery was carried out with 6F hydrophilic

coated 7-cm sheath (Primelife transradial set; Copper Medical Technology Co Ltd, Shenzhen, China). Following the sheath insertion, 200 mg nitroglycerin and 5000 IU heparin were administered. Six French diagnostic coronary catheters (Boston Scientific, Maple Grove, MN, USA) were used for radial coronary angiography in our clinic. Routine premedication with agents such as midazolam or diazepam was not used in the study. To exclude the radial artery spasm or any other complications, we performed radial angiography after the procedure in the same line.

Pain assessment and radial hemostasis

Following the completion of the radial coronary angiography, radial sheaths were removed and local compression was applied with a gauze pad bandage. After 1 hour of sheath removal, the bandage was relaxed and kept on for two hours. The patients were discharged on the same day when the achievement of patent hemostasis and the patients who underwent PCI were discharged the following day. All patients' radial pulse was evaluated by palpation; if radial pulse absent, faint or the patient suffered severe pain duplex ultrasonography was performed to assess radial artery patency.

Post-procedural pain in the forearm, arm, or wrist area was evaluated using the verbal rating scale (VRS) two hours and one month after the intervention. Patients with puncture site pain were not included in the study. The VRS scale is a measure of pain intensity consisting of five numerically ordered words, including none-mild-moderate-severe-unbearable.¹³ Patients were called or interviewed face-to-face for a one-month evaluation.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed in SPSS 20.0 Statistical Package Program for Windows (SPSS Inc., IL, USA). The normality of distributions of the parameters was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. Quantitative variables with a normal distribution were specified as the mean ± standard deviation and those with non-normal distribution were specified with median (interquartile range); categorical variables were specified with number and percentage values. Continuous variables were compared using the independent samples t-test for normally distributed variables, and the Mann-Whitney U test when the distribution was skewed. The chi-square test or Fisher's exact test was used to compare categorical variables.

Univariate logistic regression analysis was used to assess the relationship between variables and the presence of pain after coronary angiography. Variables found to be p value of < 0.1 in the univariate analysis were then used in forwarding stepwise multivariate logistic regression analysis to determine independent predictors of wrist and forearm pain. The results of the regression analyses were presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

In total, 100 patients who underwent TRCA were enrolled in this study. There were 65 males and the mean age of

Table 1 – Verbal rating scale of the patients according to the pain timing

Verbal rating scale	Early pain (n = 55)	Prolonged pain (n = 26)
Mild	42 (76%)	19 (73%)
Moderate	11 (20%)	6 (23%)
Severe	2 (4%)	1 (4%)
Unbearable	0	0

the patients was 64.3 ± 11.1 years. Early pain was present in 55 patients and prolonged pain in 26 patients (Table 1). A comparison of patients' clinical and procedural characteristics according to early pain is shown in Table 2. Male operator ratio was significantly higher in pain positive group than pain negative group (67.3% vs. 37.8%, $p = 0.003$, respectively), and inexperienced operator ratio was also higher in pain positive group than pain negative one (47.3% vs. 17.8%, $p = 0.002$, respectively). Patients' characteristics like age, gender, weight, height, BMI, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and active smoking were similar between the groups. Also, procedure-related factors including radial artery access time, fluoroscopy time, type of intervention (CAG or PCI), intervention route (right or left radial), post-procedural radial occlusion, and the hematoma was not significantly different between the groups.

The comparison of patients' clinical and procedural characteristics according to prolonged pain is shown in Table 3. Inexperienced operator ratio was significantly higher in pain positive group than pain negative group (57.7% vs. 25.7%, $p = 0.003$; respectively). The patients

with prolonged pain were younger compared to pain negative ones (56.2 ± 13.2 vs. 61.8 ± 9.9 , $p = 0.027$; respectively). Patients' characteristics like gender, weight, height, BMI, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and active smoking were similar in the groups. Univariate and multivariate logistic regression analysis to predict pain after TRCA is shown in Table 4. The independent predictors of early pain after TRCA were male operator ($p = 0.004$, OR = 3.386, 95% CI: 1.484–7.725), and inexperienced operator ($p = 0.003$, OR = 4.147, 95% CI: 1.637–10.506). On the other hand, the younger age of patients ($p = 0.032$, OR = 0.955, 95% CI: 0.915–0.966), and inexperienced operator ($p = 0.004$, OR = 3.947, 95% CI: 1.547–10.047), were the independent predictors of prolonged pain after TRCA.

Discussion

In this study, we examined the pain that occurs in patients who underwent TRCA. We found that the gender and experience of the operator were independent factors related to post-procedural early pain. Also, the age of the patient and experience of the operator were independent factors related to prolonged pain; to the best of our knowledge, this is the first study in the literature about the pain after radial coronary angiography.

Transradial access is considered to be a safe and effective technique for coronary interventions, which favored over femoral access in clinical practice.¹⁴ TRCA has many advantages to transfemoral coronary angiography, such as less bleeding complications, more patient comfort, early ambulation, and short hospital stay.^{15–17} Also, it has

Table 2 – Comparison of patients' clinical and procedural characteristics according to the early pain

	Pain (+) (n = 55)	Pain (–) (n = 45)	p-value
Male, n	32 (58.2%)	33 (73.3%)	0.114
Age, years	58.7 ± 11.1	62.4 ± 10.9	0.096
Height, cm	166.3 ± 8.8	167.8 ± 6.5	0.068
Weight, kg	81.1 ± 11.7	84.4 ± 12.5	0.182
BMI, kg/m ²	29.6 ± 3.5	29.6 ± 4.31	0.968
Hypertension, n (%)	31 (56.4%)	27 (60%)	0.714
Diabetes, n (%)	20 (36.4%)	19 (42.2%)	0.550
Hyperlipidemia, n (%)	31 (56.4%)	24 (53.3%)	0.762
Active smoking, n (%)	12 (21.8%)	9 (20.0%)	0.824
Access time, min	3 (5)	3 (5)	0.857
Fluoroscopy time, min	7 (12)	8 (12)	0.766
Only coronary angiography	37 (67.3%)	30 (66.7%)	0.949
Left radial approach	44 (80.0%)	30 (66.7%)	0.130
Male operator	37 (67.3%)	17 (37.8%)	0.003
Inexperienced operator	26 (47.3%)	8 (17.8%)	0.002
Post-procedural radial occlusion	3 (5.0%)	1 (2.0%)	0.540
Hematoma	1 (1.8%)	0	–

Data are expressed as the median (interquartile range) for not normally distributed and mean $\pm$ standard deviation or frequency for other factors. Significant difference if $p < 0.05$.

Table 3 – Comparison of patients' clinical and procedural characteristics according to prolonged pain

	Pain (+) (n = 26)	Pain (–) (n = 74)	p-value
Male, n	18 (69.2%)	47 (63.3%)	0.599
Age, years	56.2 ± 13.2	61.8 ± 9.9	0.027
Height, cm	166.5 ± 8.7	167.0 ± 7.8	0.748
Weight, kg	80.3 ± 10.4	83.3 ± 12.6	0.274
BMI, kg/m ²	29.0 ± 3.3	29.8 ± 4.0	0.344
Hypertension, n (%)	18 (69.2%)	40 (54.1%)	0.177
Diabetes, n (%)	9 (34.5%)	23 (31.1%)	0.596
Hyperlipidemia, n (%)	15 (57.7%)	40 (54.1%)	0.177
Active smoking, n (%)	7 (26.9%)	14 (18.9%)	0.389
Access time, min	3 (5)	3 (5)	0.452
Fluoroscopy time, min	7 (12)	8 (12)	0.351
Only coronary angiography	19 (73.1%)	48 (64.9%)	0.444
Left radial approach	21 (80.8%)	53 (71.6%)	0.360
Male operator	15 (57.3%)	39 (52.7%)	0.661
Inexperienced operator	15 (57.7%)	19 (25.7%)	0.003
Post-procedural radial occlusion	2 (7.6%)	1 (1.3%)	–
Hematoma	1 (3.8%)	0	–

Data are expressed as the median (interquartile range) for not normally distributed and mean ± standard deviation or frequency for other factors. Significant difference if $p < 0.05$.

Table 4 – Univariate and multivariate logistic regression analysis to predict pain after transradial coronary angiography

	Univariate			Multivariate		
<i>Independent predictor of pain after two hours</i>						
	OR	CI 95%	p-value	OR	CI 95%	p-value
Male operator	3.386	1.484–7.725	0.004	2.794	1.141–6.846	0.025
Inexperienced operator	4.147	1.637–10.506	0.003	5.992	2.028–17.699	0.001
<i>Independent predictor of pain at one month</i>						
Age	0.955	0.915–0.996	0.032	0.950	0.908–0.995	0.029
Inexperienced operator	3.947	1.547–10.047	0.004	5.533	1.884–16.245	0.002

substantial superiority in achieving local hemostasis due to its smaller vessel diameter and superficial localization.¹⁸ Therefore it has become the preferred route, especially in aggressive anticoagulation and antiplatelet treatment conditions.¹⁴ On the other hand, radial artery spasm, radial artery thrombosis, and hematoma are among the common complications of TRCA.¹⁹ Other rare complications of radial artery cannulation include dissection, pseudoaneurysm formation, infection, and perforation.¹⁹ Studies regarding pain during coronary angiography are commonly associated with analgesics and anesthetic techniques.^{9,10} Radial artery spasm has been extensively researched and is usually associated with procedure difficulty and procedure failure, and the incidence is around 4–20%.^{20,21} Until now, an optimal vasodilator cocktail has not been identified, the most used cocktail is the combination of nitroglycerin and heparin.²² The patients with radial spasm were excluded from the study.

We found that more than half of our patients suffered from pain in the early phase after TRCA, and this ratio dropped to 26 percent after a one-month follow-up. This prolonged pain rate was relatively high. Pain after TRCA could be explained by various factors. First of all, the patient's pain sensation is subjective and the psychological side should not be forgotten. Indeed, emotional episodes from minimally invasive cardiac procedures can lead to severe complications such as cardiomyopathy and arrhythmias.²³ In our institution, 6F sheaths and catheters are generally used for radial procedures. We only use hydrophilic wires in very demanding situations. In the assessment of pain after the second hour, we found that TRCA performed by inexperienced operators caused more pain. We speculate that multiple puncture attempts could damage the artery and causing the initiation of the arteritis. Additionally, increased catheter maneuvers may result in subclinical spasm and dissections of the radial artery.

The other independent predictor of pain in the second hour was the gender of the operator. Interestingly, we found that the procedures performed by male operators were more painful. According to a recent study, female surgeons have more positive outcomes compared to males in elective cases.²⁴ Although the mechanism is not fully understood, this may be explained by the fact that female doctors are more compliant with guidelines and patient-based therapies. Additionally, a more collaborative approach of female doctors with patients may contribute a positive effect to this situation.²⁴ In another study, it was determined that the basal surgical abilities of female medical students were superior to males.²⁵ In our study, we thought that female operators' approach was more sensitive than male operators. Further, closer communication during the procedure between female operators and the patients may result in less pain.

In the evaluation of the patients at post-procedure first month, we found that TRCA performed by inexperienced operators caused more pain. We also found that younger patients experienced more pain than older patients. It has been shown that pain sensitivity decreases with increasing age.²⁶ Similarly, Hensey et al. found that younger patients experienced more pain with the procedure in their study regarding the relationship between procedural pain and radial artery anatomy.¹² There was no significant difference between the groups in terms of radial artery thrombosis, procedure-related factors, and patients' anthropometric measurements. Therefore, we speculate that these factors do not affect post-TRCA pain.

Conclusion

In conclusion, prolonged pain is not uncommon after transradial coronary angiography. We found that patient's age, operator gender and experience were leading factors associated with pain following TRCA.

Study limitation

This study should be evaluated in the light of some limitations. First, it is not a large sample-sized study. Secondly, we did not assess the anatomic variance of the radial artery that could cause pain. The rate of pain was relatively high that might be due to the catheter and sheath size. Finally, there were more than ten operators who performed procedures with varying degrees of experience.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

References

- Cooper CJ, El-Shiekh RA, Cohen DJ, et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: A randomized comparison. *Am Heart J* 1999;138(3 Pt 1):430–436.
- Mann T, Cubeddu G, Bowen J, et al. Stenting in acute coronary syndromes: a comparison of radial versus femoral access sites. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:572–576.
- Garcia-Blas S, Mainar L, Sanchis J, Nunez J. Complex left main coronary stent restenosis treated through radial approach using a sheathless catheter. *Rev Port Cardiol* 2016;35:543e1–543e5.
- Dangoisse V, Guedes A, Gabriel L, et al. Full conversion from transfemoral to transradial approach for percutaneous coronary interventions results in a similar success rate and a rapid reduction of in-hospital cardiac and vascular major events. *EuroIntervention* 2013;9:345–352.
- Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–1420.
- Giannopoulos G, Raisakis K, Synetos A, et al. A predictive score of radial artery spasm in patients undergoing transradial percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2015;188:76–80.
- Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, et al. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: findings from the SUPPORT research investigations. For the SUPPORT investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Crit Care Med* 1996;24:1953–1961.
- Dai Y, Li C, Zhang F, et al. Safety and Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention via Transradial Versus Transfemoral Approach in Bypass Grafts. *Angiology* 2018;69:136–142.
- Kim JY, Yoon J, Yoo BS, et al. The effect of a eutectic mixture of local anesthetic cream on wrist pain during transradial coronary procedures. *J Invasive Cardiol* 2007;19:6–9.
- Ruiz-Salmeron RJ, Mora R, Masotti M, Betriu A. Assessment of the efficacy of phentolamine to prevent radial artery spasm during cardiac catheterization procedures: a randomized study comparing phentolamine vs. verapamil. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:192–198.
- Ruiz-Salmeron RJ, Mora R, et al. Radial artery spasm in transradial cardiac catheterization. Assessment of factors related to its occurrence and of its consequences during follow-up. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:504–511.
- Hensey M, Cronin E, Owens P. Influence of radial anatomy on pain experienced during transradial coronary angiography. *Int J Cardiol* 2016;218:202–205.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res* 2011;63(Suppl. 11):S240–S252.
- Deveci B, Ozeke O, Gul M, et al. Impact of the radial versus femoral access for primary percutaneous intervention on smoking cessation rates: A paradoxus between the health related quality of life and smoking quitting? *Cor Vasa* 2018;60:e381–e386.
- Amoroso G, Kiemeneij F. Transradial access for primary percutaneous coronary intervention: the next standard of care? *Heart* 2010;96:1341–1344.
- Siudak Z, Zawislak B, Dziewierz A, et al. Transradial approach in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with abciximab results in fewer bleeding complications: data from EUROTRANSFER registry. *Coron Artery Dis* 2010;21:292–297.
- Hahalis G, Tsigkas G, Kakkos S, et al. Vascular Complications Following Transradial and Transulnar Coronary Angiography in 1600 Consecutive Patients. *Angiology* 2016;67:438–443.
- Kubiak G, Traczewska M. Percutaneous coronary interventions via the radial approach — Mandatory or elective in the current circumstances — A Polish perspective.

- Cor Vasa 2013;55:e515–e519.
19. Coghill EM, Johnson T, Morris RE, et al. Radial artery access site complications during cardiac procedures, clinical implications and potential solutions: The role of nitric oxide. *World J Cardiol* 2020;12:26–34.
 20. Coppola J, Patel T, Kwan T, et al. Nitroglycerin, nitroprusside, or both, in preventing radial artery spasm during transradial artery catheterization. *J Invasive Cardiol* 2006;18:155–158.
 21. Varenne O, Jegou A, Cohen R, et al. Prevention of arterial spasm during percutaneous coronary interventions through radial artery: the SPASM study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:231–235.
 22. Bi X, Wang Q, Liu D, et al. Is the Complication Rate of Ulnar and Radial Approaches for Coronary Artery Intervention the Same? *Angiology* 2017;68:919–925.
 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. Wallis CJ, Ravi B, Coburn N, et al. Satkunasivam R. Comparison of postoperative outcomes among patients treated by male and female surgeons: a population based matched cohort study. *BMJ* 2017;359:j4366.
 25. Lou Z, Yan FH, Zhao ZQ, et al. The Sex Difference in Basic Surgical Skills Learning: A Comparative Study. *J Surg Educ* 2016;73:902–905.
 26. Lautenbacher S, Peters JH, Heesen M, et al. Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:104–113.

Brachial flow-mediated vasodilatation in predicting the complexity of coronary artery disease

Wisnu Sakulat, Budi S. Pikir, Eka Prasetya Budi Mulia, Maya Qurota A'yun

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga – Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 16. 8. 2020

Accepted: 20. 11. 2020

Available online: 7. 7. 2021

Klíčová slova:

Endotelová dysfunkce

FMD

Skóre SYNTAX

Závažnost ICHS

SOUHRN

Cíl: Přestože již byla identifikována řada rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy, lze stále obtížně předpovídat, jak tyto faktory interagují při stanovování endotelové funkce a rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS). Neinvazivní vyšetření endotelové funkce se často provádí metodou endotel-dependentní vazodilatace pažní tepny (flow-mediated vasodilatation, FMD). Spolehlivost metody FMD jako zástupného ukazatele závažnosti ICHS zatím nebyla jednoznačně potvrzena. Cílem této studie bylo zjistit korelaci mezi výsledky naměřenými metodou FMD a závažností ICHS s použitím skóre SYNTAX jako spolehlivějších a jednodušších diagnostických nástrojů.

Metoda: Naše studie měla průřezové uspořádání s nenáhodným účelovým vzorkováním. Údaje od pacientů po koronarografickém vyšetření jsme shromažďovali v období od října do prosince 2015. Závažnost ICHS se vypočítávala pomocí skóre SYNTAX. Endotelová funkce se hodnotila metodou FMD pažní tepny s použitím dopplerovského ultrazvuku. Korelace mezi hodnotami FMD a skóre SYNTAX se zjišťovala pomocí Pearsonova korelačního testu.

Výsledky: Do studie jsme zařadili 40 pacientů s ICHS přijatých na kliniku kardiologie nemocnice Dr. Soetomo General Hospital. Průměrný věk pacientů byl $55,38 \pm 9,27$ roku, 85 % ($n = 34$) z nich byli muži, 67 % ($n = 27$) mělo hypertenzi, 80 % ($n = 32$) framinghamské skóre vysokého rizika a u 27,5 % ($n = 21$) bylo podle klasifikace SCORE přítomno středně vysoké riziko. Před katetrizací byla stanovena diagnóza postakutního koronárního syndromu u 65 % ($n = 27$) pacientů s průměrnou hodnotou skóre SYNTAX $33,21 \pm 10,86$. Byla zjištěna těsná, negativní a statisticky významná korelace mezi hodnotou FMD a skóre SYNTAX ($r = -0,787$ a $p < 0,0001$). Čím je hodnota FMD nižší, tím je ICHS závažnější.

Závěr: Při použití skóre SYNTAX vykazuje metoda FMD těsnou a negativní korelaci se závažností ICHS. Nižší hodnota FMD predikuje závažnější ICHS.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Goal: A number of atherosclerosis risk factors have been identified, but it remains difficult to predict how these factors interact in determining the endothelial function and development of coronary artery disease (CAD). Non-invasive assessment of endothelial function is commonly undertaken using the flow-mediated vasodilatation (FMD) technique. The use of FMD as a surrogate indicator for the complexity of CAD remains largely unknown. This study aimed to determine the correlation between FMD with the complexity of CAD based on SYNTAX score for better and simpler diagnostic tools.

Methodology: This was a cross-sectional study with purposive sampling. We collected data from a patient who underwent coronary angiography from October to December 2015. The SYNTAX score was calculated to determine the complexity of CAD. Endothelial function was evaluated by FMD using brachial artery Doppler ultrasonography. Correlation between FMD and SYNTAX score was evaluated using the Pearson correlation test.

Result: We enrolled 40 CAD patients admitted to cardiology ward of Dr. Soetomo General Hospital, mean age 55.38 ± 9.27 years old, 85% ($n = 34$) male, 67% ($n = 27$) has hypertension, 80% ($n = 32$) has high risk Framingham score, and 27.5% ($n = 21$) has moderate risk according SCORE score. Pre-catheterization diagnosis was post-acute coronary syndrome in 65% ($n = 27$) with the mean SYNTAX score being 33.21 ± 10.86 . There was a strong negative and significant correlation between FMD and SYNTAX score ($r = -0,787$ and $p < 0,0001$). The lower the FMD value predicts the higher complexity of CAD.

Conclusion: FMD has a strong and negative correlation with the complexity of CAD based on SYNTAX score. The lower the FMD value predicts the higher complexity of CAD.

Keywords:

CAD complexity

Endothelial dysfunction

FMD

SYNTAX score

Address: Budi S. Pikir, MD, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga – Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia, e-mail: bsp49@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2020.111

Introduction

Atherosclerosis is the most common cause of coronary, carotid, and peripheral artery disease. The progressiveness of atherosclerosis causes narrowing of the arterial vessels, characterized by the occurrence of endothelial dysfunction, vascular inflammation, and accumulation of lipids, calcium, and debris cells in the tunica intima of arterial walls. The development of atherosclerosis results in plaque formation, vascular remodeling, acute obstruction, and chronic vascular lumen, abnormal blood vessel flow, and decreased blood supply to target organs.^{1,2}

In the past two decades, several models of risk factor stratification have been developed to estimate a person who has a cardiovascular disorder at a certain time, one of which is the Framingham Heart Study (FSH). Multifactorial risk assessments that are often used in clinical practice are useful for patient selection and administration of therapy to reduce the incidence of cardiovascular disease by controlling modifiable factors. However, research shows that 25% of patients who suffer from acute myocardial infarction only have 1–2 risk factors or are classified as low risk.³

Atherosclerosis is a process that begins with the occurrence of endothelial function disorders that have an important role as a barrier between blood circulation and blood vessel walls.⁴ endothelial regeneration, inhibition of leukocyte chemotaxis, and platelet adhesion. Endothelium damage induced by atherosclerosis leads to the reduction in bioactivity of endothelial NO synthase (eNOS). Early detection of endothelial dysfunction can be used for prevention before the onset of atherosclerotic plaque, and it can be evaluated using flow mediated vasodilatation (FMD). Brachial arterial ultrasonography, which can also be used for evaluation of therapy whether or not there is an improvement in endothelial function.⁵

Coronary angiography examination is the gold standard for diagnosis of atherosclerotic heart disease complexity. Coronary diagnostic catheterization provides information about the location of the lesion, the number of blood vessels that have lesions, the degree of obstruction, and the presence or absence of collateral circulation. Various scoring systems have been used to quantify the characteristics of coronary lesions by angiography, and SYNTAX score is one of the most used scoring systems which is proven to be associated with the level of CAD complexity and short and long-term cardiovascular outcomes.⁶

This study aimed to analyze the asymmetrical relationship between parameters of flow mediated vasodilatation (FMD), endothelial function and the complexity of coronary artery disease according to SYNTAX score.

Material and methodology

This study was conducted in October 2015–December 2015 in the cardiac outpatient clinic, echocardiography unit, and cardiovascular intervention and diagnostic installation (IDIK) Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya after getting ethical clearance from local institutional review board. The research sample was taken by purposive sampling, with inclusion criteria of male or female patients undergoing elective coronary angiography examination

at Dr. Soetomo General Hospital in October–December 2015 and fulfilling the appropriate and uncertain criteria for diagnostic coronary angiography⁷ and willing to participate in the study and signed informed consent. Subjects with a history of coronary intervention with either coronary angioplasty or coronary bypass surgery, suffering from chronic kidney disease, suffering from or having a history of stroke, and peripheral arterial disease was excluded from the study. Cardiovascular risk factors were evaluated and assessed according to the Framingham risk score and SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).

The FMD was measured by brachial artery suppressed with a sphygmomanometer cuff of 50 mmHg from the systolic blood pressure or a maximum pressure of 220 mmHg at the distal cubital fossa (forearm), and the cuff was removed and then the brachial artery diameter was measured at the 1st, 3rd and 5th minute. The result was done by calculating the difference between brachial artery diameters 1 minute after provocation and reduced by initial diameter. Result of less than 5% is considered to be abnormal. The diameter of the brachial artery was measured in the diastolic end phase by referring to the beginning of the QRS complex electrocardiographic. The measurement used vivid 7 GE echocardiography. The SYNTAX score calculation was done after a coronary angiogram obtained. Data obtained from the examination results were analyzed using Pearson correlation using SPSS.

Table 1 – Baseline characteristics of subjects

Variable	n (%) / mean $\pm$ SD ^a
Gender	
Man	34 (85)
Women	6 (15)
Age (years)	55.38 $\pm$ 9.27
40–49	12 (30)
50–59	15 (37.5)
$\geq$ 60	13 (32.5)
Cardiovascular risk factors	
Hypertension	27 (67)
Diabetes mellitus	17 (42)
Dyslipidemia	19 (47.5)
Smoking	29 (72)
Heredity	4 (10)
Framingham score	
Low risk	2 (5)
Intermediate risk	6 (15)
High risk	32 (80)
SCORE score	
Low risk	2 (5)
Moderate risk	21 (52.5)
High risk	11 (27.5)
Very high risk	6 (15)
Pre cath diagnosis	
Post-acute coronary syndrome	27 (67.5)
Stable angina	10 (25)
Etc.	3 (7.5)
Post cath diagnosis	
Normal	3 (7.5)
Single vessel disease	5 (12.5)
Double vessel disease	11 (27.5)
Triple vessel disease	21 (52.5)

^a Numerical data is displayed in mean $\pm$ SD (standard deviation) while ordinal data is in percentage.

Table 2 – Distribution of mean FMD value and SYNTAX score

Variable	Mean±SD
Flow mediated vasodilatation (%)	6.01±2.60
SYNTAX score	24.99±13.61

and SCORE scores. On the assessment of risk factors using the Framingham score, most subjects were in the high-risk category with 32 subjects (80%). Whereas in the assessment using SCORE, the highest subjects were in the moderate risk category with 21 subjects (52%). Subjects

Table 3 – FMD value (%) based on subject characteristics

Variable	Category	n	Mean±SD	p value
Age (years)	40–49	12	8.03±3.20 ^a	0.003
	50–59	15	5.26±1.94 ^b	
	≥60	13	5.00±1.56 ^b	
Gender	Male	34	5.87±2.53	0.434
	Female	6	6.78±3.13	
Hypertension	Yes	27	5.45±2.36	0.052
	No	13	7.15±2.79	
Diabetes mellitus	Yes	17	5.21±1.35	0.098
	No	23	6.59±3.14	
Dyslipidemia	Yes	19	5.43±1.74	0.193
	No	21	6.52±3.14	
Smoking	Yes	29	5.76±2.42	0.345
	No	11	6.65±3.06	
Heredity	Yes	4	5.62±1.16	0.763
	No	36	6.05±2.72	
Framingham score	Low risk	2	12.50±0.71 ^a	<0.0001
	Intermediate risk	6	6.43±1.22 ^b	
	High risk	32	5.52±2.29 ^b	
SCORE score	Low risk	2	9.85±4.45	0.061
	Moderate risk	21	6.39±2.66	
	High risk	11	4.87±1.94	
	Very high risk	6	5.47±1.80	
Pre cath diagnosis	Post ACS	27	5.43±1.79 ^a	0.005
	Stable angina	10	6.26±3.09 ^{ab}	
	Etc.	3	10.33±3.78 ^b	
Post cath diagnosis	Normal	3	13.5±0.71 ^a	<0.0001
	Single vessel disease	5	8.02±0.78 ^b	
	Double vessel disease	11	5.80±1.80 ^c	
	Triple vessel disease	21	4.63±1.01 ^d	

a,b,c,d Different superscript letters at mean ± standard deviation showed significantly different results.

Results

Characteristics of subjects

We enrolled 40 subjects with baseline characteristics, as described in Table 1. The composition of 40 research subjects consisted of 34 males (85%) and six females (15%). The youngest of the subject was 40 years old, and the oldest was 75 years old. The most commonly found cardiovascular risk factors were smoking (72%), followed by hypertension (67%). The calculation of the global cardiovascular risk score used in this study is the Framingham

who underwent coronary angiography were dominated by post-acute coronary syndrome (ACS) patients (67.5%). Post-coronary angiography revealed that most diagnoses were triple vessel disease (52.5%).

Examination of FMD value and SYNTAX score

The minimum value of FMD was 2.3%, and the maximum value was 14%, and the FMD mean was 6.01±2.60% (Table 2). The mean SYNTAX score in this study was 24.99±13.61, with a minimum SYNTAX score of 0, and a maximum SYNTAX score is 52 (Table 2).

Distribution of FMD based on subject characteristics

Table 3 shows that FMD values were lower in the older age group but did not differ significantly in the age group 50–59 and >60 years. In the ≥ 60 -year age group, FMD mean was $5.00 \pm 1.56\%$. Mean FMD was also found to be lower in men and subjects with major cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and smoking, even though it was not statistically significant. Based on the assessment of global cardiovascular scores, FMD values were found to be lowest in the high-risk group according to SCORE, with mean $4.87 \pm 1.94\%$. Based on the diagnosis, it was found that subjects with post ACS and triple vessel disease had lower FMD values. The mean FMD values in post ACS subjects were $5.43 \pm 1.79\%$, and in triple vessel disease subjects, FMD mean values were $4.63 \pm 1.01\%$.

Distribution of SYNTAX score based on subject characteristics

Table 4 shows that the SYNTAX score is higher in the older age group, but not significantly different in the age group 50–59 and >60 years. In the age group ≥ 60 years, the mean SYNTAX score was 30.42 ± 13.75 . SYNTAX scores were also found to be higher in men and subjects with major cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and smoking. Statistically, a significant difference was found in subjects with hypertension risk factors compared to subjects without hypertension.

This study also showed that based on the assessment of global cardiovascular scores, the higher the SYNTAX score was higher in the Framingham/SCORE risk group, which was also higher. With the highest mean value obtained in the high-risk group according to SCORE, which is 32.14 ± 10.85 ,

Table 4 – SYNTAX score based on subject characteristics

Variable	Category	n	Mean $\pm$ SD	p value
Age (years)	40–49	12	15.50 $\pm$ 11.84 ^a	0.010
	50–59	15	27.87 $\pm$ 11.42 ^b	
	≥ 60	13	30.42 $\pm$ 13.75 ^b	
Gender	Male	34	25.35 $\pm$ 13.31	0.691
	Female	6	22.92 $\pm$ 16.40	
Hypertension	Yes	27	28.09 $\pm$ 13.66	0.036
	No	13	18.54 $\pm$ 11.44	
Diabetes mellitus	Yes	17	29.71 $\pm$ 11.64	0.058
	No	23	21.50 $\pm$ 14.14	
Dyslipidemia	Yes	19	27.05 $\pm$ 12.18	0.368
	No	21	23.12 $\pm$ 14.83	
Smoking	Yes	29	26.72 $\pm$ 13.19	0.194
	No	11	20.41 $\pm$ 14.25	
Heredity	Yes	4	22.00 $\pm$ 8.45	0.650
	No	36	25.32 $\pm$ 14.11	
Framingham score	Low risk	2	0.00 $\pm$ 0.00 ^a	0.008
	Intermediate risk	6	19.50 $\pm$ 7.66 ^b	
	High risk	32	27.58 $\pm$ 13.06 ^c	
SCORE score	Low risk	2	12.50 $\pm$ 17.60 ^a	0.028
	Moderate risk	21	20.45 $\pm$ 12.20 ^a	
	High risk	11	32.14 $\pm$ 10.85 ^b	
	Very high risk	6	31.92 $\pm$ 15.27 ^{a,b}	
Pre cath diagnosis	Post ACS	27	27.48 $\pm$ 12.98 ^b	0.044
	Stable angina	10	23.55 $\pm$ 12.46 ^b	
	Etc.	3	7.33 $\pm$ 2.68 ^a	
Post cath diagnosis	Normal	3	0.00 $\pm$ 0.00	0.0001
	Single vessel disease	5	9.60 $\pm$ 1.94 ^a	
	Double vessel disease	11	23.10 $\pm$ 5.75 ^b	
	Triple vessel disease	21	33.21 $\pm$ 10.86 ^c	

^{a,b,c} Different superscript letters at mean $\pm$ standard deviation showed significantly different results.

however, this mean value is not statistically different from the very high-risk group. Based on the diagnosis, subjects with post ACS and triple vessel disease had higher mean SYNTAX scores. The mean SYNTAX score in post ACS subjects was 27.48 ± 12.98 , and in triple vessel disease subjects, the mean SYNTAX score was 33.21 ± 10.86 .

Data analysis of the correlation between FMD and SYNTAX score

The normality of data distribution of FMD and SYNTAX score variable was tested using one-sample Kolmogorov-Smirnov test and showed that data of FMD and SYNTAX score had $p = 0.191$ and $p = 0.954$, respectively, which means the data had a normal distribution ($p \geq 0.05$). The results of the Pearson correlation test showed a significant correlation between the value of FMD and SYNTAX score with a level of significance of correlation with $\alpha = 0.05$ and value of $r = -0.787$ and $p < 0.0001$. The negative r value indicates that the correlation is in the opposite direction, which indicates that the lower the FMD value, the higher the SYNTAX score. The value of r in this study was $0.600 \leq r < 0.800$ indicates that there was a very strong correlation. The value of $p < 0.0001$ indicates that the negative correlation was significant.

Discussion

More than 50 years of epidemiological studies have identified a number of factors related to CAD. Risk factors that were first introduced to the Framingham Heart Study are still the gold standard in the risk stratification of CAD patients. However, several studies indicate the limitations of the Framingham Risk Score in the form of underprediction or overprediction in populations with CAD risk factors. Therefore other markers of atherosclerosis are needed, which are more individualized.⁸ Some new tools or methods can be used to add information and detect atherosclerosis compared to just assessing traditional risk factors that exist. FMD examination in the brachial artery can be used to assess the presence of endothelial dysfunction, which in some studies has shown a correlation with the risk and incidence of CAD.⁸⁻¹¹

It is widely accepted that age, sex, high blood pressure, smoking, dyslipidemia, and diabetes are the main risk factors for cardiovascular disease. Cardiovascular risk factors often do not stand alone and are multifactorial, which interact with each other to aggravate the atherosclerosis process. The 2016 European Society of Cardiology (ESC) guideline on the prevention of cardiovascular disease states that diabetes mellitus is a major risk factor for CAD that can stand alone without having to be accompanied by other risk factors.¹² Data shows that women with diabetes mellitus will experience an increased risk of cardiovascular disease as much as five times, whereas, in men, diabetes mellitus will increase the risk of cardiovascular disease three times more. In this study, diabetes mellitus was a risk factor for CAD with the lowest FMD score and highest SYNTAX score. The lower FMD value indicates a more severe degree of endothelial dysfunction. Whereas the higher the SYNTAX score value indicates, the more complex the CAD. Simova et al. revealed in their study that

diabetic patients had significantly lower FMD values compared with non-diabetic patients.¹³

Many studies have examined the relationship between CAD risk factors and endothelial function. Benjamin et al. showed the relationship between risk factors for CAD and endothelial function in 2883 subjects of the Framingham study.¹⁴ In general, patients with a higher Framingham and SCORE found increasingly severe degrees of endothelial dysfunction marked by low FMD values.⁸ In our study based on the Framingham score, we found a tendency in the decrease of FMD value in the higher risk group, where the lowest FMD value was found in the high-risk group with a significant difference. The difference in FMD values was also found in the higher SCORE risk group, but the value of this difference was not significant.⁹

The SYNTAX score is an angiographic scoring system to determine the degree of complexity of CAD. In our study based on cardiovascular risk factors, the highest SYNTAX score was found in subjects aged > 60 years and with risk factors for diabetes mellitus. Based on global cardiovascular scores, high-risk subjects based on Framingham and SCORE had a higher degree of complexity of CAD. Tolunay's study of 205 stable angina patients showed that there was a significant relationship between cardiovascular risk factors assessed by the Framingham and SCORE scores, where the mean subject belonged to the moderate risk according to Framingham and intermediate-risk according to SCORE with a mean SYNTAX score of 13.63 ± 8.68 . High CAD complexity (SYNTAX score > 33) was only found in 5.4% of subjects.¹⁵ Whereas in our study, most subjects were in the high-risk group according to the Framingham and moderate risk based on SCORE where the subjects in this study had a higher mean SYNTAX score of 24.99 ± 13.61 and high complexity of CAD was found in 25% of subjects. This might be caused by Dr. Soetomo hospital as a referral center, so the cases referred to for coronary angiography are cases with a high complexity of CAD.

The results of this study showed that FMD measured by ultrasound in the brachial artery decreased in all patients who experienced CAD (SYNTAX score > 0). The strong and inverse correlation in this study showed that the lower the FMD value, the higher the SYNTAX score. This was consistent with the literature review that the more severe degree of endothelial dysfunction as indicated by the low dilatation of the brachial artery after hyperemia is related to the more complex CAD. Our study also confirmed that systemic endothelial dysfunction reflects the tendency of arteries to undergo the process of atherosclerosis, including the coronary arteries. This research is in line with Manganaro et al. who showed a significant linear relationship between SYNTAX score and FMD, where the low value of FMD was related to the complexity of CAD. Manganaro et al. stated that FMD in the brachial artery is a reliable indicator of the severity of CAD.¹⁰

Although FMD examination can reflect the presence of endothelial dysfunction, until now, there has not been the same standard value regarding the normal value of FMD measurements. In the Manganaro et al. study, FMD values $> 12\%$ were associated with the absence of CAD in coronary angiography and FMD values $< 4\%$ related to the severity and complexity of CAD.¹⁰ Whereas in our study, subjects without CAD (SYNTAX score = 0) had a mean FMD of 13.5 ± 0.71 , subjects with complex CAD (SYNTAX score > 33) were found in the triple vessel disease group with an mean FMD of 4.63 ± 1.01 .

Endothelial function measurement applications as a clinical diagnostic method have some limitations conceptually and practically. It is clear that the data obtained is not intended to replace diagnostic methods that have been clinically accepted in the diagnosis of CAD (for example, stress testing). However, on the other hand, the information provided by the assessment of cardiovascular risk factors is sometimes difficult to translate from the study population to be applied to individual patient care, and vascular endothelium is theoretically related and has a function as a good indicator to assess the global status of the cardiovascular system. However, interpretations of complex phenomena such as endothelial dysfunction cannot rely on a single measurement.

This study had several limitations: the study was not randomized and did not use a control group, ultrasound examination only used one observer, and no intra-observer variability testing was carried out, and this study had a small scope and had not been done multicenter with a wider scope.

Conclusion

This study showed that FMD endothelial function is fairly reliable in predicting the complexity of coronary artery disease according to SYNTAX scores in patients undergoing coronary angiography. Further research is needed to find out whether FMD can be used as a preventive strategy or monitoring of endothelial function improvement in patients with coronary artery disease.

Conflict of interest

None declared.

Funding

None declared.

Ethical statement

This study followed the principles of the Declaration of Helsinki and had been approved by the ethical committees of Dr. Soetomo General Hospital.

Literature

1. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005;111:3481–3488.
2. Libby P. Atherosclerosis initiation. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. McGraw Hill; 2008.
3. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006;92:1752–1759.
4. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, et al. Nitric oxide and atherosclerosis: An update. *Nitric Oxide* 2006;15:265–279.
5. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study. *Circulation* 2009;120:502–509.
6. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–227.
7. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 Appropriate Use Criteria for Diagnostic Catheterization. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1995–2027.
8. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, et al. Peripheral Endothelial Function and Cardiovascular Events in High Risk Patients. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000426.
9. Witte DR, Westerink J, de Koning EJ, et al. Is the Association Between Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Risk Limited to Low-Risk Populations? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1987–1993.
10. Manganaro A, Ciraci L, Andre L, et al. Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *Clin Appl Thromb* 2014;20:583–588.
11. Gori T, Muxel S, Damaske A, et al. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2012;33:363–371.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
13. Simova II, Denchev SV, Dimitrov SI, Ivanova R. Endothelial function in patients with and without diabetes mellitus with different degrees of coronary artery stenosis. *J Clin Ultrasound* 2009;37:35–39.
14. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical Correlates and Heritability of Flow-Mediated Dilation in the Community. *Circulation* 2004;109:613–619.
15. Tolunay H, Kurmus O. Comparison of coronary risk scoring systems to predict the severity of coronary artery disease using the SYNTAX score. *Cardiol J* 2016;23:51–56.

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 nasyčovací dávku 10 mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulanciem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablečném 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 antikoagulancií 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. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **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 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 gama-glutamyltransferázy 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/11/691/002-4.9.11.13.14. **Datum poslední revize textu:** 15.4.2021 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně 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

PP-ELI-CZE-0165

Individually tailored 12-week home-based exercise program improves both physical capacity and sleep quality in patients with pulmonary arterial hypertension

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

^a Rīga Stradins University, Rīga, Latvia

^b Pauls Stradins Clinical University Hospital, Rīga, Latvia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 1. 9. 2020

Revised: 24. 11. 2020

Accepted: 14. 12. 2020

Available online: 29. 6. 2021

Klíčová slova:

Cvičení

Domácí cvičební program

Kvalita spánku

Plicní arteriální hypertenze

Tolerance zátěže

SOUHRN

Kontext: Většina pacientů s optimální farmakologickou léčbou plicní arteriální hypertenze vykazuje klinické příznaky a trpí sníženou tolerancí zátěže i špatnou kvalitou života. V roce 2019 byl publikován dokument pracovní skupiny Evropské respirační společnosti (European Respiratory Society) pro cvičení a rehabilitaci pacientů s těžkou chronickou plicní hypertenzí, v němž se uvádí, že individuálně navržené a monitorované cvičební programy jsou pro z klinického hlediska stabilizované pacienty s farmakoterapií plicní hypertenze nejspíše bezpečné. V současné době je práce na rehabilitačních intervencích specifických pro jedince s plicní arteriální hypertenzí teprve ve stadiu výzkumu. Předkládáme předběžné výsledky rozsáhlejší studie s cílem ukázat účinnost individuálně navrženého 12týdenního domácího cvičebního programu v tom, že zlepšuje toleranci zátěže i kvalitu spánku a omezuje emoční vypětí pacientů s plicní arteriální hypertenzí.

Metody: Popisované výsledky byly získány v prospektivní randomizované kontrolované intervenční studii. Do analýzy byly zařazeny údaje 16 pacientů s plicní arteriální hypertenzí. Celá skupina absolvovala komplexní tréninkový program sestávající z 12týdenního individuálně navrženého cvičení, edukace, informací o zásadách sebeovládání a telerehabilitace. Součástí programu byly i posilování svalstva, dechové aerobní cvičení i relaxační techniky.

Výsledky: V trénované skupině bylo zaznamenáno statisticky významné průměrné prodloužení vzdálenosti překonané v 6minutovém testu chůze (6MWT) ($\Delta = 51,7 \pm 45,1$ m). U šesti účastníků studie (66,7 %) z trénované skupiny a dvou pacientů (28,6 %) z kontrolní skupiny byl pozorován minimální klinicky významný rozdíl ve vzdálenosti překonané v 6MWT (25–33 m). V trénované skupině se výsledky IP_{submax} testu změnilly statisticky významně ($\Delta = 9,8 \pm 4,7$ cm H₂O). V sebeposuzovacím dotazníku kvality spánku se hodnoty PSQI zlepšily ze špatné na dobrou u čtyř (44,5 %) pacientů z trénované skupiny. Skóre podškál nemocniční deprese a úzkosti (HADS) potvrdila klinicky významný úbytek symptomů úzkosti v obou skupinách. U symptomů deprese nebyly klinicky významné změny nalezeny. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky.

Závěr: U pacientů se stabilizovanou plicní arteriální hypertenzí námi hodnocený 12týdenní individuálně navržený domácí cvičební program účinně zlepšuje jejich funkční kapacitu (toleranci zátěže) i kvalitu spánku. Další zdokonalení metodologie cvičebních programů v oblasti plicní arteriální hypertenze si vyžádá další studie. Tento text přináší předběžné výsledky dosud probíhající studie.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Most patients with optimal PAH-targeted medical therapy suffer from clinical symptoms, reduced exercise tolerance and have a poor quality of life. The 2019 European Respiratory Society task force statement on physical exercise and rehabilitation in patients with severe, chronic PH suggests that individually adjusted and monitored exercise programs are likely to be safe for PH patients, who are clinically stable on medical therapy. Currently, the development of PAH-specific rehabilitation interventions is still in the research stage. We present the preliminary results of a more extensive study with the aim to show the effectiveness of a 12-week individualized, home-based exercise program in promoting physical capacity, quality of sleep and reducing signs of emotional distress in patients with PAH.

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

DOI: 10.33678/cor.2020.115

Keywords:

Exercise training
Home-based exercise
Physical capacity
Pulmonary arterial hypertension
Sleep quality

Methods: This was a prospective randomized controlled interventional study. 16 PAH patients were included in the analysis. Training group underwent a complex training program, consisting of 12-week individually tailored home-based exercise training, education, self-control measures and tele-rehabilitation components. The program included muscle strength training, respiratory, aerobic exercise and relaxation techniques.

Results: A statistically significant mean increase in 6MWT distance was observed for the training group ($\Delta = 51.7 \pm 45.1$ m). In six participants (66.7%) from the training group and two patients (28.6%) from the control group, the minimal clinically significant difference for 6MWT distance was observed (25–33 m). IP_{submax} test results changed significantly in training group ($\Delta = 9.8 \pm 4.7$ cm H_2O). PSQI values sleep quality improved from poor to good in four (44.5%) patients from training group. HADS sub-scales scores values confirmed clinically important reduction of anxiety symptoms in both groups. Depression symptoms did not show clinically important changes. No adverse events were observed.

Conclusion: The studied 12-week individually tailored home-based exercise program is effective in stable PAH patients by improving physical functional capacity, as well as sleep quality. Further studies are required to solidify the methodology of exercise programmes in the field of PAH. These are the preliminary results of ongoing study.

Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and severe disease characterized by an increase in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance, which ultimately lead to right ventricular failure and death.¹ Most patients with optimal PAH-targeted medical therapy suffer from clinical symptoms, reduced exercise tolerance and have a poor quality of life.²

The significance of physical exercise as an important component of therapy has already been proven in the scope of various cardiopulmonary diseases. Over the last 15 years, benefits of exercise have also been extensively studied in the field of PAH.³ The 2019 European Respiratory Society task force statement on physical exercise and rehabilitation in patients with severe, chronic PH suggests that individually adjusted and monitored exercise programs are likely to be safe for PH patients, who are clinically stable on medical therapy.

Currently, the development of PAH-specific rehabilitation interventions is still in the research stage. Nevertheless, the available studies provide recommendations based on strong evidence. The training program has to consist of different types of activity: aerobic exercise, resistance training, respiratory muscle training, breathing and relaxation techniques.³ These programs should be created long-term, and all PAH patients should be encouraged to take part in regular exercise training.⁴ Availability of such programs needs to be increased. For this reason, more recently outpatient and home-based rehabilitation programmes have been studied the most. Home-based rehabilitation programs appear to be safe, effective, as well as cost effective, although adequate self-control and monitoring requirements have to be met, including various practices of telerehabilitation.^{3,5}

Physical exercise can improve exercise tolerance, muscle function, quality of life and potentially right ventricular function and pulmonary hemodynamics. Further studies are required to solidify the methodology of exercise programs in the field of PAH.⁶

The effect of physical exercise programs on the mental health of PAH patients is yet to be studied, even though benefits of exercise have been proven in patients with anxiety and depression.⁷

More recently, the role of sleep quality has been emphasized for patients with chronic diseases, as it can be a key factor in symptom management and more effective coping strategies, as well as in promotion of general health (e.g. reducing cardiovascular disease risk). Adequate quality of sleep is important for a healthy society, but it is also closely related to quality of life in patients with chronic diseases.^{8–10} For patients with cardiovascular disease (including PAH), structural changes in sleep are observed – decreased length and the overall quality of sleep. As sleeping disorders become more prominent in PAH patients, deterioration of clinical symptoms and HRQoL results is noted. Strong association between depression, anxiety and quality of sleep has been found in patients with chronic diseases.^{11,12} Patient education on sleep hygiene and/or cognitive behavioral therapy is highly recommended, and the positive effect of moderate physical exercise on improving the quality of sleep should not be forgotten.¹³

We present the preliminary results of a more extensive study with the aim to show the effectiveness of a 12-week individualized, home-based exercise program in promoting physical capacity, quality of sleep and reducing signs of emotional distress in patients with PAH.

Methods

Study population and design

This is a prospective, randomized and controlled interventional study and we present the preliminary results, as the second follow-up assessment is still ongoing. The participants were enrolled from Latvian PH registry in two steps. After the screening of the registry data, all relevant PAH patients ($n = 189$) were selected and afterwards the study selection criteria were applied by a cardiologist specialized in PH. The inclusion criteria for this study were: NYHA functional class II–III, age between 18 and 80 years, clinically stable and on optimized medical therapy for at least 3 months before entering the study.

At the second stage, 27 of the initially selected patients were contacted via phone and inclusion criteria such as consent to participate in the study and ability to visit the university clinic for on-site assessments were applied. Ultimately, 19 participants were enrolled in this study.

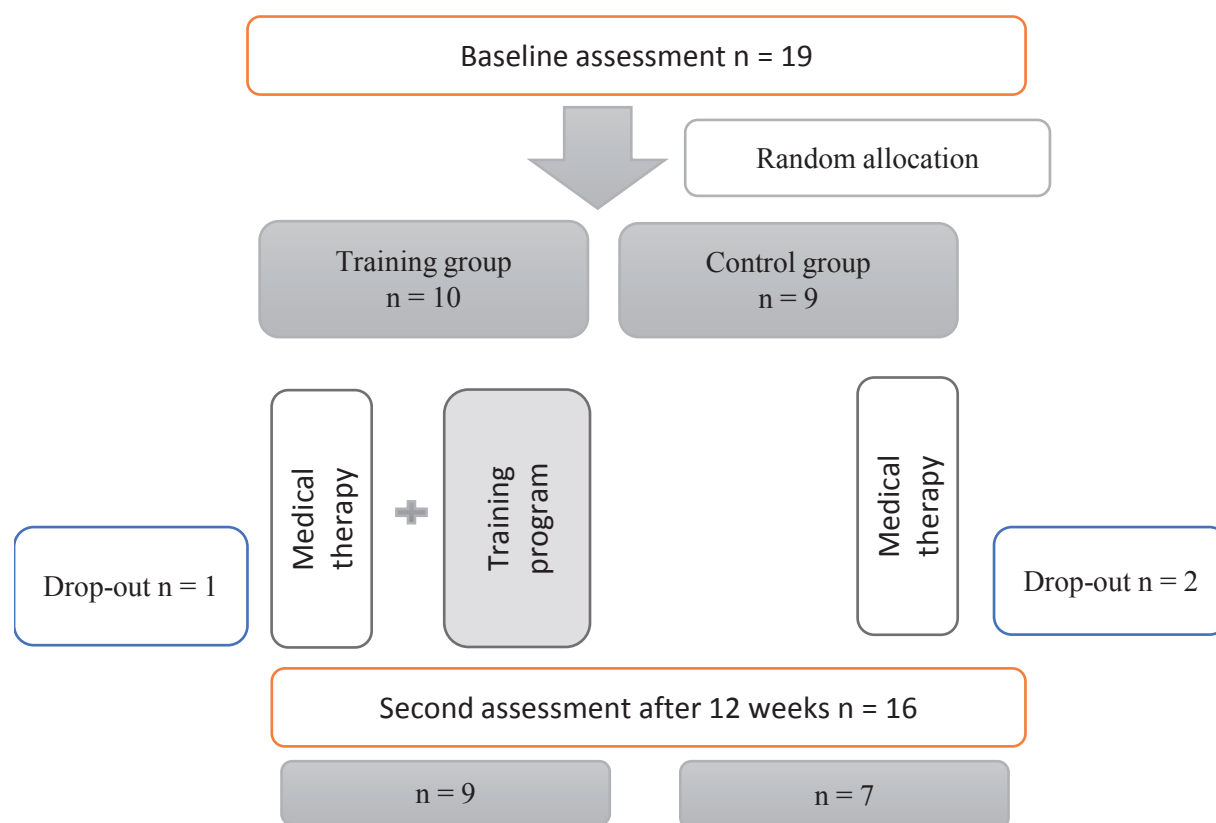


Fig. 1 – The study flow chart.

The study was approved by Riga Stradins University Ethics Committee and all of the patients signed written informed consent form prior to inclusion in the study. An independent researcher ensured a blinded assessment. Randomization process was done by block randomization method. The study flow chart is shown in Fig.1.

Intervention – the training program

All of the patients continued medical therapy under the care of a cardiologist and their primary care doctor. Pa-

tients in the training group underwent a complex training program developed specifically for PAH patients, consisting of 12-week individually adjusted home-based exercise training, education, self-control measures and tele-rehabilitation components (Fig. 2).

A specialized physiotherapist led the training program and included muscle strength training, respiratory, aerobic exercise and relaxation techniques as described in Figure 2. The exercises were adapted individually and clearly explained for each patient. The included training modalities had the following characteristics:

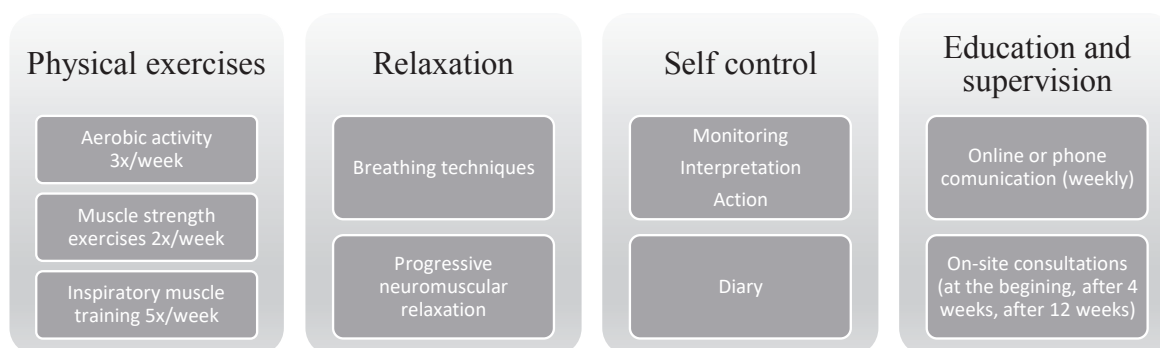


Fig. 2 – The training program content.

- (I) Aerobic activity: 20–40 min cyclic activity, three times a week. Type of activity was selected individually (e.g., walking, bicycle ergometer). Intensity: perceived exertion as 5–6 on 10 points Borg scale and sustained SpO₂ or decrease of no more than 5% from the baseline. Progression was based on individual tolerability and provided by an increase in training duration and limited by “alarm signs”: peak heart rate of more than 120 bpm, decrease in SpO₂ to 85%; perceived exertion as very hard (>6 on Borg scale) and subjective symptoms of exercise intolerance (severe dyspnea or fatigue, dizziness, pain etc.).
- (II) Strength training: five to six resistance exercises (involving upper or lower limbs) with 5 to 10 repetition in each set, two times a week; accomplished using person's own body weight or low weights (dumbbells or water bottles (0.5–1 kg)).
- (III) Inspiratory muscle training: with Philips breathing trainer Threshold IMT, five times a week. Progression: repetitions from 3×3 to 3×7 in each set; resistance from 30% to 65–70% from max.
- (IV) Relaxation: five times a week. Includes breathing techniques (diaphragmatic breathing; slow breathing; pursed lip breathing; breathing pattern perception and awareness) and elements of progressive neuromuscular relaxation and body awareness.

Self-control included monitoring of heart rate, SpO₂, perceived exertion on Borg scale, subjective clinical symptoms, recognition of alarm and warning signs with appropriate action that was initially discussed. To enhance compliance, patients were required to fill a daily study diary. Each participant of the training group was provided with a paper or online format diary and pulse oximeter (Beurer PO 60) to ensure self-control measures.

The educational and motivational elements provided by a physiotherapist (both in verbal and visual handout material) was a part of the program. Education included both information about the benefits of exercises, relaxation and optimal self-control, possible adverse events of exercise, options of managing daily life activities, as well as self-management strategies for coping with exacerbation of disease symptoms or stress situations. Weekly phone communication and three on-site consultations (at the beginning, after 4 weeks, after 12 weeks) were carried out by a physiotherapist to ensure both individualized adjustments and proper execution, and to maximize clinical safety as well as provide education (training) and encouragement.

Outcome measures

Six-minute walk test (6MWT) was performed according to guidelines,¹⁴ with SpO₂, heart rate, and blood pressure monitoring. Distance (m) covered during the test was recorded and minimal clinically significant difference (25–33 m) was determined based on previous studies.¹⁵

IP_{submax} (inspiratory pressure) test with Philips Threshold IMT was performed. The patients were asked to perform an uninterrupted, maximal deep inhalation through mouth with a special nose clip on, and the pressure reached (cm H₂O) was recorded.

Sleep quality was assessed by self-reported questionnaire PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), general score

was recorded (higher total scores indicating poor sleep quality). The cutoff score of 5 and more was defined as poor sleep quality.¹⁶

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) questionnaire was used to detect symptoms of anxiety and depression, and score of subscales HADS – anxiety, HADS – depression was recorded. Cutoff score of 7 and more was defined as clinically significant symptoms.¹⁷

Statistical analysis

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

Table 1 – Baseline characteristics of the participants

	Training group (n = 9)	Control group (n = 7)
Age (years)	61.6 ± 18.5	68.3 ± 16.6
Gender (n)		
Women/Men	8/1	7/0
BMI (kg/m ²)	26.0 ± 5.3	25.8 ± 5.1
IPAH/APAH (n)	7/2	5/2
NYHA (n)		
II/III	4/5	2/5
PAH therapy (n)		
PDE5 inhibitor	8	7
ERA	4	4
Ventavis	1	0
Spironolactone	9	6
Oxygen therapy	0	2
Co-morbidities (n)		
Hypertension	5	4
Dyslipidemia	3	5
CHF	7	4
AF	5	4
Time since diagnosis (years)	3.1 ± 3.0	2.7 ± 1.1
Cardiac catheterization		
mPAP (mmHg)	44.1 ± 15.7	49.1 ± 14.4
PCWP (mmHg)	10.1 ± 2.2	11.0 ± 3.2
PVR (WU)	8.7 ± 5.4	9.1 ± 7.4

Data are presented as n, or mean ± SD. AF – atrial fibrillation; APAH – associated pulmonary arterial hypertension; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; ERA – endothelin receptor antagonist; IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension; mPAP – mean pulmonary arterial pressure; NYHA – New York Heart Association; PAH – pulmonary arterial hypertension; PAWP – pulmonary arterial wedge pressure; PDE – phosphodiesterase; PVR – pulmonary vascular resistance.

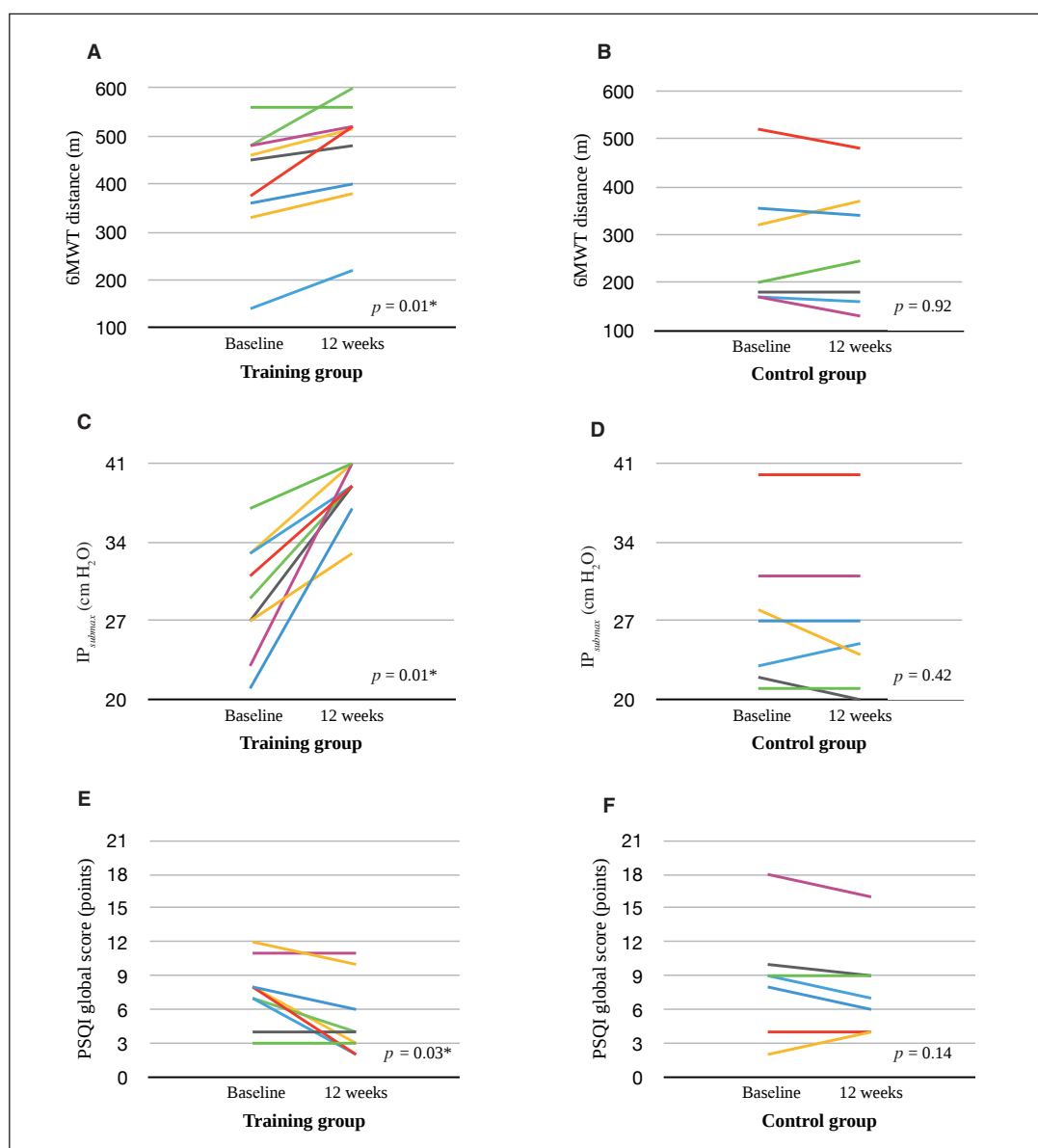


Fig. 3 – Individual changes in 6MWT, IP_{submax} and PSQI at baseline and after 12 weeks. (A) 6MWT distance (m) for each participant ($n = 9$) in the training group; (B) 6MWT distance (m) for each participant ($n = 7$) in the control group; (C) IP_{submax} test results (cm H_2O) for each participant ($n = 9$) in the training group; (D) IP_{submax} test results (cm H_2O) for each participant ($n = 7$) in the control group; (E) PSQI global score (points) for each participant ($n = 9$) in the training group; (F) PSQI global score (points) for each participant ($n = 7$) in the control group. 6MWT – 6-min walk test; IP_{submax} – sub-maximal inspiratory pressure test; PSQI – the Pittsburgh Sleep Quality Index. Wilcoxon signed-rank test was used to prove difference between baseline and 12 weeks for all outcome variables. * $p < 0,05$ indicating a statistically significant difference.

Results

Baseline characteristics of training and control groups are summarized in Table 1. When compared with the baseline values, the 6MWT distance increased for eight of nine patients in the training group and for three patients in the control group. A statistically significant ($p < 0,05$) mean increase in distance was observed for the training group ($\Delta = 51.7 \pm 45.1$ m) with almost no changes for control group ($\Delta = -1.4 \pm 36.6$ m) (Figs 3A, 3B, Table 2). For six participants (66.7%) from the training group and two patients (28.6%) from the control group, the minimal cli-

nically significant difference for 6MWT distance was observed. For one participant from training group and one from control group 6MWT distance remained the same as at the baseline, but from control group four patients showed decreased 6MWT distance in assessment after 12 weeks, compared with baseline.

IP_{submax} test results after 12 weeks compared to the baseline values changed significantly only in training group ($\Delta = 9.8 \pm 4.7$ cm H_2O , $p = 0,01$) (Table 2).

The baseline PSQI global score values revealed poor sleep quality for seven (77.8%) patients in training group and five in control group (71.4%). The significant

Table 2 – Change in 6MWT, IP_{submax}, PSQI and HADS results

Variable	Training group (n = 9)	Control group (n = 7)	Between groups difference
6MWT distance (m)			
Baseline	412.2 ± 120.8	278.6 ± 128.9	<i>p</i> = 0.08
12 weeks	463.9 ± 118.0	277.1 ± 125.2	<i>p</i> = 0.01*
Δ	51.7 ± 45.1	−1.43 ± 36.6	<i>p</i> = 0.04*
Intra-group difference:	<i>p</i> = 0.01*	<i>p</i> = 0.50	
IP_{submax} (cm H₂O)			
Baseline	29 ± 5.1	27.6 ± 6.9	<i>p</i> = 0.46
12 weeks	38.8 ± 2.5	27 ± 7.2	<i>p</i> = 0.01*
Δ	9.8 ± 4.7	−0.7 ± 2.1	<i>p</i> < 0.001*
Intra-group difference:	<i>p</i> = 0.01*	<i>p</i> = 0.42	
PSQI global score (points)			
Baseline	7.2 ± 2.5	8.9 ± 5.2	<i>p</i> = 0.40
12 weeks	5.3 ± 3.1	7.7 ± 4.1	<i>p</i> = 0.17
>5 points (n, %)			
Baseline	7 (77.8)	5 (71.4)	
12 weeks	3 (33.4%)	5 (71.4)	
Intra-group difference:	<i>p</i> = 0.03*	<i>p</i> = 0.18	
HADS anxiety sub-scale (points)			
Baseline	6.3 ± 5.4	5.9 ± 5.1	<i>p</i> = 0.71
12 weeks	6.3 ± 2.3	7.7 ± 3.7	<i>p</i> = 0.56
≥ 7 points (n, %)			
Baseline	5 (55.6)	3 (42.6)	
12 weeks	3 (33.4%)	3 (42.6)	
Intra-group difference:	<i>p</i> = 0.91	<i>p</i> = 0.17	
HADS depression sub-scale (points)			
Baseline	3.7 ± 2.5	6.7 ± 4.2	<i>p</i> = 0.08
12 weeks	3.4 ± 2.6	7.1 ± 4.0	<i>p</i> = 0.04*
≥ 7 points (n, %)			
Baseline	1 (11.1)	3 (42.6)	
12 weeks	1 (11.1)	3 (42.6)	
Intra-group difference:	<i>p</i> = 0.55	<i>p</i> = 0.58	

Values are mean ± SD. Wilcoxon signed-rank was used to analyze changes between the baseline and at the end of 12 weeks in both outcome variables within each group. Mann-Whitney U test was used to compare both outcome values in training and control group at the baseline and at the end of 12 weeks. * *p* < 0.05 indicating a statistically significant difference. 6MWT – 6-min walk test; IP_{submax} – sub-maximal inspiratory pressure test; PSQI – the Pittsburgh Sleep Quality Index; HADS – the Hospital Anxiety and Depression Scale.

improvement in PSQI score only in training group was observed. (Figs 3C, 3D, Table 2) After 12 weeks according to PSQI values sleep quality improved from poor to good in four (44.5%) patients only from training group. Compared with the baseline values domains of PSQI had changed after 12 weeks in both groups for sleep latency (C2) and sleep disturbances (C5), but only participants from training group showed improvement in domains describing sleep quality (C3) and daytime dysfunction due to sleepiness (C7).

HADS results approved clinically important anxiety symptoms at the baseline assessment in five (55.6%) patients from the training group and three (42.6%) patients from the control group and depression symptoms in one patient from the training group and in three patients from the control group. Compared with the baseline

after 12 weeks HADS sub-scales scores values confirmed clinically important reduction of anxiety symptoms in two of five patients from the training group and in one from three patients from the control group who had elevated anxiety level at the baseline assessment, but one patient from the control group showed clinically important increase of anxiety. Depression symptoms did not show clinically important changes for any of the participants (Table 2).

No adverse events (defined as clinical worsening or exacerbation, hospitalization, significant raise in BNP level) were observed during the course of the training program, confirming a safety of the program. A reason for drop-out (*n* = 1) in the training group was excessively increased psychosocial distress due to the emergency situation in COVID-19 pandemic during the study.

Discussion

Our findings show that 12-week, individually tailored home-based exercise program is effective in stable PAH by improving physical functional capacity, as well as improving sleep quality. 6MWT and IP_{submax} test results showed significantly higher improvement in the training group, when compared to control group. Mean improvement in 6MWT distance (51.7 m) was higher than in our preliminary study (39 m).⁵ Comparing results with the data from other studies – the reported improvement ranged from 40–69 meters in 12-week-long programs.⁴ But only one of the studies analyzed home-based program, in which the improvement in mean distance was 40 meters, therefore our results demonstrate similar improvement.¹⁸

Visible heterogeneity of participants in both patient groups according to 6MWT results was present, but similarly to our previous research,⁵ a possibility to individually adapt the program for each patient ensured achievement of improvement both in patients with relatively low (baseline distance 140 m, improvement 80 m) and high (baseline distance 480 m, improvement 120 m) exercise capacity.

The study results confirmed a significant improvement of inspiratory muscle function described by IP_{submax} test results after the 12-week-long home-based exercise program and significant difference between groups was noted. It is difficult to compare with results from other studies because we did not test maximal inspiratory pressure. Otherwise, the IP_{submax} test used in the study was appropriate to detect inspiratory muscle dysfunction and improvements after training in study population. Results of recently published studies on inspiratory muscle training in PAH patients have showed improvements in IP_{max} (Δ 17.8– Δ 30.8 cm H₂O) after 8-week inspiratory muscle training compared to our results (Δ 9.8 cm H₂O). This could be explained with training intensity (lower in our study) and baseline values (mean 29 cm H₂O in our study, 55.7–78.2 cm H₂O in other).^{19,20}

More than 70% of the participants presented with poor sleep quality at baseline assessment pointing out important health concern in PAH patients.^{16,21} Contrary to expected, we did not find clinically significant symptoms of depression in the studied population and approximately half of patients had clinically significant symptoms of anxiety that can also explain poor quality of sleep. Prevalence of mental disorders in PAH patients lies between 7.8–53%.¹⁷ We want to highlight the improvement in sleep quality that reached level of statistical significance, as well as clinically significant change of proportion of patients with poor sleep quality (from 77.8% at baseline to 33.4% after training). This could be attributed to improvement of sleep habits and daytime planning, as well as positive impact on autonomic balance by exercise training.^{11,22} Most likely inspiratory muscle training and relaxation techniques made higher impact on sleep quality in the training group, and the results are similar to recently published pilot study findings about slow breathing in PAH.¹¹ Positive influence on relaxation could explained clinical important reduction of anxiety symptoms in two of five patients from the training group.

Study limitations

As mentioned above these are the preliminary results of a bigger ongoing study. One of the main limitations is the small sample size which could potentially limit statistical power for some of the outcome measures. Since we did not use maximal inspiratory pressure measurements, it was difficult to compare our results with other studies.

Our findings about the effectiveness of home-based exercise program acquire a special meaning in the context of unexpected external conditions created by COVID-19 pandemic. The 12-week intervention study period coincided with state emergency lockdown time in Latvia. Therefore, process and results of the training program reflect the opportunity to carry out a safe and effective exercise training at home environment using remote control by a specialist to provide optimal rehabilitation in such high-risk group patients as PAH during virus pandemic.

Conclusion

The studied 12-week individually tailored home-based exercise program is effective in stable PAH patients by improving physical functional capacity, as well as sleep quality. Further studies are required to solidify the methodology of exercise programmes in the field of PAH. These are the preliminary results of ongoing study.

References

1. Hewes JL, Lee JY, Fagan KA, et al. The changing face of pulmonary hypertension diagnosis: a historical perspective on the influence of diagnostics and biomarkers. *Pulm Circ* 2019;10:1–26.
2. Babu AS, Padmakumar R, Maiya AG, et al. Effects of exercise training on exercise capacity in pulmonary arterial hypertension: A systematic review of clinical trials. *Heart Lung Circ* 2016;25:333–341.
3. Johnson MK, Peacock AJ. Treating Pulmonary Arterial Hypertension with Exercise: The Role of Rehabilitative Medicine. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2019;18:56–62.
4. Waller L, Krüger K, Conrad K, et al. Effects of Different Types of Exercise Training on Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. *J Clin Med* 2020;9:1689.
5. Butane L, Šmite D, Šablinskis M, et al. Individualized home-based exercise program for idiopathic pulmonary arterial hypertension patients: a preliminary study. *Cor Vasa* 2019;61:403–410.
6. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, et al. European Respiratory Society statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1800332.
7. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017;249:102–108.
8. Dai H, Mei Z, An A, et al. Association between sleep problems and health-related quality of life in Canadian adults with chronic diseases. *Sleep Med* 2019;61:26–30.
9. Ahn S, Jiang L, Smith ML, Ory MG. Improvements in sleep problems among the chronic disease self-management program participants. *Fam Community Health* 2014;37:327–335.
10. Kemple M, O'Toole S, O'Toole C. Sleep quality in patients with chronic illness. *J Clin Nurs* 2016;25:3363–3372.

11. Matura LA, Fargo J, Fritz JS, et al. Slow-paced respiration therapy to treat symptoms in pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung* 2017;46:7–13.
12. Matsuda R, Kohno T, Kohsaka S, et al. The prevalence of poor sleep quality and its association with depression and anxiety scores in patients admitted for cardiovascular disease: A cross-sectional designed study. *Int J Cardiol* 2017;228:977–982.
13. Tseng TH, Chen HC, Wang LY, et al. Effects of exercise training on sleep quality and heart rate variability in middle-aged and older adults with poor sleep quality: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2020;16:1483–1492.
14. American Thoracic Society Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
15. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, et al. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:428–433.
16. Spiesshoefer J, Linz D, Skobel E, et al. Sleep – the yet underappreciated player in cardiovascular diseases: A clinical review from the German Cardiac Society Working Group on Sleep Disordered Breathing. *Eur J Prev Cardiol* 2019 Oct 29;2047487319879526. doi: 10.1177/2047487319879526. Online ahead of print.
17. Bussotti M, Sommaruga M. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension: impact and management challenges. *Vasc Health Risk Manag* 2018;14:349–360.
18. Brown MB, Kempf A, Collins CM, et al. A prescribed walking regimen plus arginine supplementation improves function and quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pulm Circ* 2018;8:2045893217743966.
19. Aslan GK, Akinci B, Yeldan I, et al. A randomized controlled trial on inspiratory muscle training in pulmonary hypertension: Effects on respiratory functions, functional exercise capacity, physical activity, and quality of life. *Heart Lung* 2020;49:381–387.
20. Tran D, Munoz P, Lau EMT, et al. Inspiratory Muscle Training Improves Inspiratory Muscle Strength and Functional Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Randomised Controlled Study. *Heart Lung Circ* 2021;30:388–395.
21. Matura LA, McDonough A, Hanlon AL, et al. Sleep disturbance, symptoms, psychological distress, and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2015;14:423–430.
22. Banno M, Harada Y, Taniguchi M, et al. Exercise can improve sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Peer J* 2018;6:e5172.

Gender specific differences in functional capacity in asymptomatic patients with severe aortic stenosis

Marko Banovic^{a,b}, Voin Brkovic^b, Martin Penicka^c, Vladan Vukcevic^{a,b}, Milika Asanin^{a,b}, Andrea Manojlovic^d, Milica Bojanic^b, Ivana Nedeljkovic^{a,b}, Srdjan Aleksandric^{a,b}, Miodrag Jovanovic^e, Serge Nikolic^f

^a Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Serbia

^b Belgrade Medical School, Belgrade, Serbia

^c Aalst Cardiovascular Center, Aalst, Belgium

^d Clinical Center Bezanijska Kosa, Belgrade, Serbia

^e Clinical Center Veliko Gradiste, Veliko Gradiste, Serbia

^f CDI, Redwood City, California, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 30. 9. 2020

Accepted: 17. 11. 2020

Available online: 7. 7. 2021

Klíčová slova:

Aortální stenóza

Asymptomatický

Funkční kapacita

Pohlaví

SOUHRN

Ženské pohlaví je spojováno se zvýšeným rizikem nežádoucích příhod po chirurgické náhradě aortální chlopně, avšak s lepším výsledným stavem po katetrizační implantaci aortální chlopně (TAVI). Méně se toho již ví o rozdílech mezi pohlavími ve funkční kapacitě s těžkou aortální stenózou (AS). Cílem naší studie bylo zjistit, zda existuje rozdíl mezi pohlavími ve funkční kapacitě u skupiny asymptomatických pacientů s těžkou AS.

Metoda: Asymptomatictí pacienti s těžkou AS byli zařazováni prospektivně a absolvovali kardiopulmonální zátěžové vyšetření (cardiopulmonary exercise testing, CPET) na bicyklovém ergometru (pacient v poloze na zádech, protokol RAMP, 15W/min). Pacienti s prokázanou ischemií byli ze studie vyřazeni.

Výsledek: Do studie bylo zařazeno celkem 139 pacientů, z toho 61 žen. Při vstupním vyšetření nebyly mezi pohlavími nalezeny žádné rozdíly ve věku (66,11 vs. 64,8 roku; $p = ns$), echokardiografickými parametry závažnosti AS (V_{max} 4,53 vs. 4,53 m/s ani P_{mean} 52,27 vs. 53,42 mm Hg, vše $p = ns$), až na hodnoty AVA ($0,75 \pm 0,1$ vs. $0,63 \pm 0,17$), EF LK (68,7 vs. 71,6 %), E/e' (12,6 vs. 14,3) a BNP (92,5 vs. 103 pg/ml), vše $p = ns$. Ženy měly vyšší hodnoty BMI (29,5 vs. 27,3; $p = 0,018$), nižší VO_{2max} (13,10 vs. 17,6 ml/kg/m²; $p = 0,001$) a vyšší VE/CO_2 slope (33,69 vs. 28,87; $p = 0,004$). K určení vztahu mezi klinickými a echokardiografickými charakteristikami s VO_{2max} byly provedeny univariační/multivariační lineární regresní analýzy. Proměnnými nezávisle spojenými s VO_{2max} byly ženské pohlaví ($\beta = -0,365$; $p = 0,002$), V_{max} ($\beta = -0,341$; $p = 0,004$), věk ($\beta = -0,239$; $p = 0,035$) a BMI ($\beta = -0,246$; $p = 0,028$).

Závěr: Ženské pohlaví je nejsilnější nezávislý prediktor snížené funkční kapacity, a to i po adjustaci na ostatní proměnné včetně BMI a echokardiografických markerů závažnosti AS. Ke zjištění, zda výše uvedená fakta nějak ovlivňují výsledný stav pacienta po onemocnění, je třeba provést další studie.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Female gender has been linked to increased risk of adverse events after surgical aortic valve replacement but with better outcome after TAVI. Less is known regarding functional capacity between the genders with severe AS. We investigated whether there is a gender difference in functional capacity in asymptomatic group of patients with severe AS.

Method: Asymptomatic patients with severe AS were prospectively enrolled and underwent cardiopulmonary exercise testing (CPET) on supine ergobicycle, ramp protocol, 15W/min. Patients with test positive for ischemia were excluded.

Results: There were 139 patients, 61 women. There were no baseline gender differences in age (66.11 vs 64.8, $p = ns$), echo parameters of AS severity (V_{max} 4.53 vs 4.53 m/s, and P_{mean} 52.27 vs 53.42 mmHg, all $p = ns$) except AVA (0.75 ± 0.1 vs 0.63 ± 0.17), LVEF (68.7 vs 71.6%), E/e' (12.6 vs 14.3) and BNP (92.5 vs 103 pg/ml), all $p = ns$. Women had higher body mass index (29.5 vs 27.3, $p = 0.018$), lower VO_{2max} (13.10 vs 17.6 ml/kg/m²,

Keywords:

Aortic stenosis
Asymptomatic
Functional capacity
Gender

$p = 0.001$) and higher VE/VCO_2 slope (33.69 vs 28.87, $p = 0.004$). Univariable/multivariable linear regression analyses were used to test the relation between clinical and echocardiographic characteristics with VO_{2max} . The variables independently associated with the VO_{2max} were female gender ($\beta = -0.365$, $p = 0.002$), V_{max} ($\beta = -0.341$, $p = 0.004$), age ($\beta = -0.239$, $p = 0.035$) and BMI ($\beta = -0.246$, $p = 0.028$)

Conclusion: Female gender is the strongest independent predictor of decreased functional capacity, even when adjusting for other variables, including BMI and echo markers of AS severity. Further studies are needed to determine whether this finding affects the outcome of the disease

Introduction

Risk stratification and treatment decisions in asymptomatic patients with isolated severe aortic stenosis (AS) are still a matter of debate and are addressed in ongoing randomized trials.^{1–3} The prognosis of asymptomatic patients with AS is mainly defined by the severity of AS, left ventricular (LV) global systolic function and hemodynamic burden. However, pathophysiological response of the LV to chronic pressure overload in AS may be gender dependent. Female gender has been linked to increased risk of adverse events after surgical aortic valve replacement as compared to males (SAVR)⁴ but with better outcome after transcatheter aortic valve implantation (TAVI).^{5,6} Yet, less is known regarding difference in functional status between the men and women with severe AS. If the difference in LV pathophysiological adaptive response affects the onset of symptoms and timing of optimal intervention, than the objective indicators of the functional status of patients could be different between sexes with similar AS severity. So far, objective measures directly comparing cardiopulmonary exercise parameters in women vs men with severe AS is lacking. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is appropriate to be used as an objective tool for assessment of functional status and exercise tolerance⁷ in patients with AS.

Therefore, we aim to investigate whether there is a gender difference in functional capacity, assessed through CPET, in asymptomatic group of patients with isolated severe AS.

Method

We have analyzed patients with asymptomatic severe AS ($V_{max} > 4\text{ m/s}$, $P_{max} \geq 40\text{ mmHg}$, $AVA < 1\text{ cm}^2$) from the cohort screened for AVATAR trial eligibility (NCT02436655). Asymptomatic status was confirmed during exercise testing in each patient. AVATAR is a randomized trial designed to evaluate elective/early SAVR vs watchful waiting strategy in asymptomatic patients with severe AS; details of the trial have been previously given.⁸ Blood sampling was performed at rest, before CPET.

The AVATAR trial has been approved by local ethical committees. All patients within this study have been screened for AVATAR trial participation and have given the informed consent.

Echocardiography

The diagnosis of severe AS was established according to standard echocardiography criteria.⁹ All echocardiogra-

phic examinations were performed by two expert operators. Multiple views were recorded including parasternal long and short axis (basal, mid, apical), apical 2-, 3-, and 4-chamber and the subcostal view. LV internal dimension, posterior wall thickness, and interventricular septum thickness were measured at end-diastole, at a level immediately apical to the mitral valve leaflet tips, in two-dimensional parasternal long-axis view. The LV mass was calculated using the corrected formula of the American Society of Echocardiography and was indexed for body surface area.¹⁰ AS was graded using the continuity equation⁹ calculated as moderate aortic valve area (AVA; from 1.0 to 1.5 cm^2) or severe ($AVA \leq 1.0\text{ cm}^2$). The subaortic diameter was measured from inner edge to inner edge at the level of the base of the aortic cusps in a parasternal long-axis frame frozen in mid systole. Pulsed-Doppler recordings were made in apical five-chamber view with the sample volume moved axially from the aortic annulus, 0.5–1 cm below the valve, recording V_{max} and velocity-time integral. Continuous wave recordings were made from all available transducer windows to obtain the Doppler signal most parallel with the direction of the stenotic jet flow, which provided the highest velocity recording. Continuous-wave signal was traced to obtain peak velocity, velocity-time integral, and peak and mean pressure difference. All acquired images were stored digitally for off-line analysis. The average of at least three cardiac cycles was computed for each measurement.

Cardiopulmonary exercise testing

The CPET analysis was done on semi-supine ergo-bicycle (Schiller CS 200, Germany) with Ramp 15 protocol (R15). First 3 minutes of pedaling were without workload. After that, there was incremental increase in workload, 15 W for every minute. During CPET special attention was paid on AS symptom onset. Test was stopped if emergence of symptoms was observed. Patients were encouraged to exercise as much as possible. During CPET, patients undergo 12 lead ECG monitoring, and blood pressure measurement every 3 minutes during exercise, at peak effort, and 3 minutes later during recovery. The criteria for interrupting test were severe chest pain, dizziness/syncope, ST-segment shift $\geq 2\text{ mm}$ (at least 0.08 seconds after J point) diagnostic for ischemia in the setting of LV hypertrophy, extreme dyspnea/fatigue, excessive increase (systolic blood pressure $>240\text{ mmHg}$, diastolic blood pressure $>120\text{ mmHg}$), or drop in blood pressure ($\geq 20\text{ mmHg}$).

Expiratory gases were collected on a breath-by-breath basis and analyzed by metabolic cart (Schiller CS 200, Germany). Ventilatory anaerobic threshold (VAT) was deter-

mined by the 'V-slope' analysis on oxygen consumption (VO_2) vs. carbon dioxide production (VCO_2). The values of VO_2 at VAT and at peak exercise (peak VO_2) are expressed as $\text{ml O}_2/\text{kg}/\text{min}$ during the 30 seconds in which the examined event occurred and printed using rolling averages every 10 seconds. Ventilatory efficiency/ VCO_2 slope was measured by excluding data points after the onset of maximal hyperventilation at the maximal effort. The respiratory exchange ratio 1.10 at the end of the CPET test was considered as the achievement of the maximal effort.

Results

Data were analyzed in 139 patients, 61 women and 78 men. The most frequent form of AS was degenerative AS (80.5%, while 15.6% had bicuspid AS) and the most frequent comorbidity associated with AS was hypertension (90.9%), while 20.7% had diabetes mellitus. Mean age was 66.73 ± 10.32 , mean gradient was 52.75 ± 12.23 mmHg,² mean AVA was 0.69 ± 0.17 cm^2 , while mean LVEF was $69.25 \pm 7.16\%$. There were no baseline gender differences in age, LVEF, brain natriuretic peptide (BNP), and in most echo parameters of AS severity except of aortic valve area (AVA) (Table 1). Females had higher body mass index, lower maximal oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{max}}$), lower O_2 pulse, higher VE/VCO_2 slope, worse relationship between O_2 consumption and workload and also achieved significantly lower workload during testing while re-

ached similar maximal heart rate (Table 2). Univariable and multivariable linear regression analysis were used to test the relation between various clinical and echocardiographic characteristics with $\text{VO}_{2\text{max}}$ (Tables 3 and 4). The variables independently associated with the $\text{VO}_{2\text{max}}$ were female ($\beta = -0.365$, $p = 0.002$), V_{max} ($\beta = -0.341$, $p = 0.004$), age ($\beta = -0.239$, $p = 0.035$) and BMI ($\beta = -0.246$, $p = 0.028$) (Table 4).

Statistical analysis

The normality assumption for continuous variables was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. Normally distributed variables are presented with mean $\pm$ standard deviation, and variables that did not show a normal distribution are presented as the median value and interquartile range. Categorical variables are reported as counts with percentages. Continuous variables were compared using the two-sided Student's t test for normal distributed, or Mann-Whitney U test for non-normal distributed variables. Differences in categorical variables were tested by χ^2 test or Fisher test, as appropriate. Univariable logistic regression analysis was used to test the relation between various clinical and echocardiographic characteristics with $\text{VO}_{2\text{max}}$. To select covariates independently associated with $\text{VO}_{2\text{max}}$, significant univariable predictors were reassessed by a multivariable logistic analysis, with values for inclusion and elimination set at $p < 0.10$.

Table 1 – Elementary, echocardiographic, and laboratory parameters in comparison according to gender

Parameters	Male	Female	p
Age	66 $\pm$ 11.6	64 $\pm$ 8.4	0.718
BMI	27 $\pm$ 3.5	29 $\pm$ 5.1	0.018
EF biplane (%)	68 $\pm$ 7.4	71 $\pm$ 6.7	0.062
SVi (ml/m^2)	43.79 $\pm$ 13.08	39.26 $\pm$ 10.84	0.043
LVd mass index (g/m^2)	164.7 $\pm$ 38.65	150.8 $\pm$ 31.66	0.146
LVESV (ml)	36.7 $\pm$ 14.8	27.5 $\pm$ 12.3	0.014
LVEDV (ml)	121.3 $\pm$ 33.97	102.2 $\pm$ 30.3	0.028
Relative wall thickness (cm)	0.471 $\pm$ 0.057	0.494 $\pm$ 0.065	0.063
BNP pg/ml Median (interquartile range)	92.5 (104.75)	103 (111.75)	0.832
E/e'	12.6 $\pm$ 5.59	14.3 $\pm$ 6.47	0.105
TAPSE (cm)	2.23 $\pm$ 0.60	2.13 $\pm$ 0.43	0.362
PASP (mmHg)	29.4 $\pm$ 9.50	31.3 $\pm$ 7.55	0.492
V_{max} (m/s)	4.53 $\pm$ 0.36	4.53 $\pm$ 0.35	0.974
P_{mean} (mmHg)	52.27 $\pm$ 12.09	53.42 $\pm$ 12.52	0.590
P_{max} (mmHg)	81.75 $\pm$ 16.20	81.60 $\pm$ 14.38	0.955
AVA (cm^2)	0.75 $\pm$ 0.15	0.63 $\pm$ 0.17	<0.001
AVAi (cm^2/m^2)	0.38 $\pm$ 0.08	0.35 $\pm$ 0.09	0.025
Zva ($\text{mmHg}/\text{ml}/\text{m}^2$)	4.65 $\pm$ 1.31	5.14 $\pm$ 1.5	0.064

AVA – aortic valve area; BMI – body mass index; BNP – brain natriuretic peptide; E/e' – ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity; EF – ejection fraction; LVESV/LVEDV – left ventricular end-diastolic and end-systolic volume; PASP – pulmonary artery systolic pressure; P_{max} – maximal gradient across aortic valve; P_{mean} – mean gradient across aortic valve; SVi – indexed stroke volume; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; V_{max} – maximal velocity across aortic valve; Zva – valvulo-arterial impedance.

Table 2 – Comparing parameters of cardiopulmonary exercise testing between genders

Parameters	Male	Female	p
VO _{2max} (mL/kg/min)	17.64±4.61	13.10±3.32	<0.001
O ₂ pulse (ml/beat)	12.03±3.07	7.91±1.93	<0.001
VE/VO ₂ slope	28.87±5.57	33.69±7.50	0.004
Achieved workload (Watts)	112.91±30.66	71.64±22.17	<0.001
Maximal heart rate (bpm)	126.84±19.37	131.18±23.28	0.271
dVO ₂ dWR (mL/min/Watt)	9.08±4.77	4.65±2.93	<0.001
PETCO ₂ (mmHg)	36.71±6.77	35.30±8.05	0.481

dVO₂dWR – relationship between oxygen consumption and workload; PETCO₂ – extrapolated end-tidal carbon dioxide tension; VO_{2max} – maximal oxygen consumption; VE/VO₂ slope – ratio between pulmonary ventilation and carbon dioxide production.

Table 3 – Univariate logistic regression analysis for relation to VO_{2max}

VO _{2max}	B	Beta	p	CI 95%
Female	4.534	−0.365	<0.001	2.442–6.625
Age	−0.177	−0.306	0.010	−0.310 to −0.044
BMI	−0.366	−0.327	0.012	−0.646 to −0.085
EF biplane	0.046	0.052	0.669	−0.167–0.258
SVi	0.083	0.050	0.106	−0.019–0.184
LVd mass index	0.005	0.039	0.833	−0.046–0.056
LVESV	0.094	0.245	0.200	−0.053–0.240
LVEDV	0.022	0.143	0.460	−0.039–0.083
BNP	−0.011	−0.217	0.162	−0.028–0.005
NTproBNP	−0.001	−0.163	0.334	−0.003–0.001
E/E''	93.536	0.304	0.011	21.965–165.107
TAPSE	1.232	0.140	0.259	−0.930–3.394
SPDK	0.232	0.283	0.215	−0.146–0.610
V _{max}	−3.849	−0.264	0.029	−7.282 to −0.416
P _{mean}	−0.035	−0.089	0.469	−0.130–0.061
P _{max}	−0.078	−0.195	0.108	−0.173–0.018
AVA	10.283	0.385	0.001	4.277–16.288
AVAi	17.859	0.320	0.008	4.871–30.846
Zva	−0.780	−0.246	0.046	−1.545 to −0.014
S'mean	28.376	0.094	0.440	−44.468–101.219
SWL	−0.027	−0.080	0.515	−0.109–0.055
ELI	13.007	0.358	0.003	4.530–21.484

AVA – aortic valve area; BMI – body mass index; BNP – brain natriuretic peptide; EF – ejection fraction; ELI – energy loss index; LVESV/ LVEDV – left ventricular end-diastolic and end-systolic volume; P_{ASP} – pulmonary artery systolic pressure; P_{max} – maximal gradient across aortic valve; P_{mean} – mean gradient across aortic valve; S' – systolic velocity of mitral annulus; SVi – indexed stroke volume; SWL – stroke work loss; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; V_{max} – maximal velocity across aortic valve; Zva – valvulo-arterial impedance.

Statistical analyses were performed using the statistical package for social sciences, version 21 (SPSS, Chicago, Ill). Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Discussion

Our study showed that female gender is the strongest independent predictor of decreased functional capacity,

even when adjusting for other variables, including age, body mass index, and echo markers of AS severity in asymptomatic patients with severe AS. It is the first study to directly compare the functional capacity assessed through the CPET parameters in group of asymptomatic opposite sex patients with severe AS. CPET is an expression of the functional health of the combined cardiovascular, pulmonary and skeletal muscle systems,¹¹ and as such it serves as an objective measure of functional status and capaci-

Table 4 – Multivariate logistic regression analysis for relation to VO_{2max}

VO_{2max}	B	Beta	p	CI 95%
Female	3.389	−0.365	0.002	1.453–5.924
Age	−0.140	−0.239	0.035	−0.269 to −0.010
BMI	−0.312	−0.246	0.028	−0.589 to −0.035
V_{max}	−5.609	−0.341	0.004	−9.294 to −1.924
e/E'	–	–	0.892	–
AVA	–	–	0.589	–
AVAi	–	–	0.819	–
Zva	–	–	0.752	–
ELI	–	–	0.494	–

AVA – aortic valve area; BMI – body mass index; CI – confidence interval; E/e' – ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity; ELI – energy loss index; V_{max} – maximal velocity across aortic valve; VO_{2max} – maximal oxygen consumption; Zva – valvulo-arterial impedance.

ty. Although women generally tend to have lower VO_{2max} values compared to men in our study the groups were well matched, the severity of AS and the frequency of comorbidities were the same, thus the interaction analysis between sex and AS on VO_{2max} directly demonstrated that females indeed have risk for impaired functional capacity. Our finding also implicates that for same severity of AS AVR may be considered earlier in women in comparison to men.

Although LV hypertrophy regression occurs relatively early post AVR (up to 20–30%), normalization of myocardial structure and function is not always possible.¹² Thus, timely recognition of myocardial fibrosis and latent myocardial inability to significantly enhance its function in exertion is important. Fairbairn and coworkers in their study showed that in most patients with significant AS there was preoperative evidence of myocardial fibrosis.¹³ In their study they also hypothesized that even if reverse LV remodeling occurs post AVR the fibrosis is irreversible and thus limits potential functional capacity improvement. In other words, the AVR may be successfully performed but the recovery is suboptimal as the optimal time for the operation was missed, and thus certain symptoms, such as fatigue, could persist after the intervention. In this sense females seem to be at greater risk than males. Studies have demonstrated that females have significantly lower increase in functional capacity in comparison to males following cardiac rehabilitation after acute cardiac event or with regard to chronic heart disease.^{14,15}

For a given aortic valve area and/or mean gradient females tend to have higher amount of fibrosis and a greater proportion of dense connective tissue in aortic valve as compared to males.^{16,17} Women also appear to obtain a greater degree of diffuse fibrosis during chronic pressure overload. Demonstrated with cardiac MRI (CMRI), women often have smaller LV cavity size and more pronounced concentric remodeling/hypertrophy^{18,19} compared with men who have AS of similar severity and with similar comorbidities. This has been confirmed in our study, as females had smaller end-diastolic and end-systolic LV volumes, lower indexed stroke volume, and borderline higher relative wall thickness. Females also had smaller

LV outflow tract diameter and consequently smaller AVA. The observed LV geometric changes with increased wall thickness relative to left ventricular diameter, tends to reduce wall stress and thereby myocardial metabolic demand, yet this adaptive response is not necessarily always beneficial to the patient. Beside the fact that low-flow severe AS has been associated with increased AS-related morbidity and mortality,^{20,21} the smaller the LV cavity and the more pronounced the concentric LV remodeling is, the more decreased is exercise capacity.²² Saeed et al. demonstrated in 316 patients with moderate or severe AS that exercise capacity was lower in women than men, and the determinants of exercise capacity differed among genders,²³ with women having smaller LV dimensions in this study. In our study females achieved significantly lower workload during exercise and also had almost all cardiopulmonary parameters worse than males.

A prospective study by Singh et al.²⁴ found that females had earlier onset of symptoms in comparison to males for a similar indexed aortic valve area. However, it is challenging to attribute symptoms to AS, especially in the elderly, thus, relying entirely on symptom onset to guide the timing of AVR is problematic for either gender. Aortic stenosis is an insidious disease and hence every effort should be made to perform a thorough analysis, assess the actual clinical status, especially in risk groups, and determine adequate risk stratification.^{25,26} This can halt the otherwise inevitable progression of systolic deterioration by timely sending the patient to AVR and unloading the LV. With regard to this fact, CPET might be of help as an objective indicator of functional and symptomatic status. According to our results gender-specific AS risk-evaluation strategy should be considered.

Study limitations

The number of analyzed patients is relatively low and as such it might be difficult to generalize the results. However, it is still the largest number of asymptomatic AS patients that were analyzed in the context of gender-related functional capacity. The fact that patients were screened and included in the randomized study allowed the study groups to be equal in the majority of baseline

characteristics. Although the screening and inclusion of patients was prospective (within the AVATAR trial) the results of this study were presented as part of the subsequent analysis.

Conclusion

Female gender is the strongest independent predictor of decreased functional capacity, even when adjusting for other variables, including body mass index and echo markers of AS severity. Further and larger studies are needed to evaluate the mechanisms of gender differences in patients with AS and to determine whether this finding affects the course and outcome of the disease.

Conflict of interest

Nothing to report.

References

- Bing R, Everett RJ, Tuck C, et al. Rationale and design of the randomized, controlled Early Valve Replacement Guided by Biomarkers of Left Ventricular Decompensation in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis (EVOLVED) trial. *Am Heart J* 2019;212:91–100.
- Banovic M, lung B, Bartunek J, et al. The Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): A protocol update. *Am Heart J* 2018;195:153–154.
- Banovic M, Nikolic SD, Putnik S. A Randomized Trial in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: A Future Has Begun! *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1970–1971.
- Chaker Z, Badhwar V, Alqahtani F, et al. Sex differences in the utilization and outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006370.
- Chandrasekhar J, Dangas G, Yu J, et al. Sex-Based differences in outcomes with transcatheter aortic valve therapy: TVT registry from 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2733–2744.
- Skelding KA, Yakubov SJ, Kleiman NS, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgery in women at high risk for surgical aortic valve replacement (from the CoreValve us high risk pivotal trial). *Am J Cardiol* 2016;118:560–566.
- Fortin S, Nkomo V, Brala D, et al. Role of Cardiopulmonary test performance in post-aortic valve replacement patients, relationship with echocardiographic parameters, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1998.
- Banovic M, lung B, Bartunek J, et al. Rationale and design of the Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): A randomized multicenter controlled event-driven trial. *Am Heart J* 2016;174:147–153.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al; American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1–5.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Wezman A; The committee on M Mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantification in M mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072.
- Albouaini K, Egred M, Alahmar A. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J* 2007;83:675–682.
- Treibel T, Kozor R, Schofield R, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:860–871.
- Fairbairn T, Steadman CD, Mather AN, et al. Assessment of valve hemodynamic, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart* 2013;99:1185–1191.
- Gee MA, Viera AJ, Miller P, Tolleson-Rineheart S. Functional capacity in men and women following cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2014;34:255–262.
- Jarrell L, Hains SM, Kisilevsky BS, Brown CA. Gender differences in functional capacity following myocardial infarction: an exploratory study. *Can J Cardiovasc Nurs* 2005;15:28–33.
- Shan Y, Pellikka P. Aortic stenosis in women. *Heart* 2020;106:970–976.
- Simard L, Côté N, Dagenais F, et al. Sex-Related discordance between aortic valve calcification and hemodynamic severity of aortic stenosis: is valvular fibrosis the explanation? *Circ Res* 2017;120:681–691.
- Dobson LE, Fairbairn TA, Musa TA, et al. Sex-Related differences in left ventricular remodeling in severe aortic stenosis and reverse remodeling after aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study. *Am Heart J* 2016;175:101–111.
- Tastet L, Kwiecinski J, Pibarot P, et al. Sex-Related differences in the extent of myocardial fibrosis in patients with aortic valve stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:699–711.
- Lauten A, Figulla HR, Mollmann H, et al. TAVI for low-flow, low gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention* 2014;10:850–859.
- Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856–2864.
- Meyer M, McEntee R, Nyotowidjojo I, et al. Relationship of Exercise Capacity and Left Ventricular Dimensions in Patients with a Normal Ejection Fraction. An Exploratory Study. *PLoS One* 2015;10(3):e0119432.
- Mihos CG, Klassen SL, Yucel E. Sex-Specific Considerations in Women with Aortic Stenosis and Outcomes After Transcatheter A.
- Singh A, Chan DCS, Greenwood JP, et al. Symptom onset in aortic stenosis: relation to sex differences in left ventricular remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:96–105.
- Banovic M, lung B, Brkovic V, et al. Silent coronary artery disease in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and normal exercise testing. *Coron Artery Dis* 2020;2:166–173.
- Banovic M, Athithan L, McCann GP. Aortic stenosis and diabetes mellitus: An ominous combination. *Diab Vasc Dis Res* 2019;16:310–323.

Microscopical assessment of explanted allograft heart valves: a limited contribution of histopathology to the pathogenic mechanism of the graft failure in long-term explants

Ondřej Fabián^{a,b,c}, Mariia Havova^d, Roman Gebauer^e, Rudolf Poruban^e, Ondřej Materna^e, Jaroslav Špatenka^f, Jan Burkert^f, Václav Chaloupecký^e, Vilém Rohn^d, Filip Mikuš^c, Eliška Obešlová^c, Jan Janoušek^e

^a Clinical and Transplant Pathology Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

^b Department of Pathology and Molecular Medicine, Thomayer Teaching Hospital, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague

^c Department of Pathology and Molecular Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague

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

^e Children's Heart Centre, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague

^f Transplant Centre, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 16. 10. 2020

Revised: 28. 10. 2020

Accepted: 28. 10. 2020

Available online: 24. 6. 2021

Klíčová slova:

Explantace

Histopatologie

Chlopenní alograft

Rejekce

Selhání

SOUHRN

Pozadí studie: Kryoprezervované chlopenní alografty (CAHV) v současné době představují konduity volby vykazující delší dobu přežití v porovnání s jinými typy chlopenních protéz. Nicméně téměř všichni pacienti v průběhu času rozvinou časné nebo pozdní selhání alograftu. Přesný mechanismus selhání či případná role buněčné nebo humorální rejekce však zůstávají nejasné. V této studii jsme se zaměřili na mikroskopickou strukturu CAHV s ohledem na dobu trvání implantace, hodnotili stupeň degenerativních změn a pátrali po známkách celulární rejekce.

Metodika: Do studie bylo prospektivně zařazeno 24 pacientů s CAHV a jeden pacient s chlopenním xeno-graftem, kteří podstoupili explantaci konduitu v období od listopadu 2017 do května 2020. Zaznamenán byl věk pacientů v době implantace, doba trvání implantace, typ konduitu, hlavní diagnóza příjemce a počet předchozích implantací. Mikroskopická struktura konduitů byla hodnocena pomocí světelné mikroskopie s užitím základních barvicích metod i imunohistochemie.

Výsledky: Všechny konduity byly kompletně avitální, s úseky nekrotické, hyalinizace, kalcifikací, metaplastické kosti a přerůstání fibrózním pánem. Ve třech případech byly zastíženy okrsky zánětu rejekčního charakteru. Tři další pacienti vykazovali v průběhu operace i následně mikroskopicky známky subakutní infekční endokarditidy. Jak tíže mikroskopických změn, tak i přítomnost rejekčních infiltrátů byly nezávislé na době trvání implantace či jakékoliv jiné klinické proměnné.

Závěry: Histopatologické hodnocení explantovaných konduitů může přispět k objasnění přesného patogenetického mechanismu selhání alograftu. Nicméně mikroskopická struktura dlouhodobých explantátů je často nespecifická a známky celulární rejekce jsou mírné. Přínosnější tak může být mikroskopické vyšetření krátkodobých explantátů.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Cryopreserved allograft heart valves (CAHV) currently represent conduits of choice showing longer event-free survival compared to other types of prostheses. However, almost all patients develop early or late allograft failure. The exact mechanism of the failure and eventual role of cellular or antibody-mediated rejection remain uncertain. In this study, we targeted the microscopical structure of CAHV in correlation to the duration of implantation, assessed the degree of degenerative changes and searched for signs of cellular rejection.

Address: MUDr. Ondřej Fabián, Clinical and Transplant Pathology Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Vídeňská 1958/9, 140 21 Prague 4, e-mail: ondrejfabian5@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.098

Keywords:
 Allograft heart valve
 Explantation
 Failure
 Histopathology
 Rejection

Methods: 24 patients with CAHV and one patient with xenograft heart valve who required conduit explantation in the period of 11/2017–5/2020 were prospectively enrolled in the study. Age of the patients at the time of implantation, duration of implantation, type of conduit, main diagnosis and number of previous implantations were recorded. Conduits were subjected to light microscopy and the microscopic structure was assessed using basic staining methods and immunohistochemistry.

Results: All conduits were completely non-vital, with areas of necrosis, hyalinization, calcification, metaplastic bone formation and pannus overgrowth. Foci of rejection-type inflammatory infiltrate were noted in three cases. Three other patients showed perioperative and microscopical signs of subacute infective endocarditis. Both severity of the microscopical changes and presence of rejection-type infiltrate were independent of duration of implantation or any other clinical variable.

Conclusions: Histopathological assessment of explanted conduits may contribute to understanding of exact pathogenic mechanisms of allograft failure. However, the microscopic appearance of long-term explants is often non-specific and signs of cellular rejection are sparse. Examination of short-term and intermediate-term explants may be more beneficial.

Introduction

Cryopreserved allograft heart valves (CAHV) represent conduits of choice showing better hemodynamics, higher resistance to infections, lower risk of thromboembolic events and superior longevity compared to other types of allografts.^{1–3} However, all implanted allografts inevitably reach the failure requiring replacement or another form of surgical intervention. Negative predictors of graft failure stem from clinical studies and include small age of donor and recipient, low weight of recipient, small size of allograft or aortic type of allograft.^{2–6} Histopathological examination of explanted allografts is not a part of routine biopsy practice and studies describing their microscopical appearance are limited in number. The exact pathophysiological mechanism of allograft failure and an eventual role of cellular or antibody-mediated rejection thus remain uncertain.

In this study, we aimed at the microscopical structure of the explanted allografts. We assessed the degree of degenerative changes with regards to the duration of implantation, evaluated the presence of rejection-type inflammatory infiltrate and searched for any other histopathological variables that could alleviate the cause of the graft failure.

Materials and methods

All patients with CAHV (ten pulmonary, seven aortic, and eight not specified) and one patient with xenograft heart valve implanted in the right ventricular outflow tract position, whom reached failure and required explantation in our center in the period from November 2017 to June 2020 were prospectively enrolled in the study. Age of the patients at the time of implantation varied from 1 month to 24 years (mean 59, median 31, inter-quartile range 13–62 months). Duration of implantation ranged from 6 months to 23 years (mean 131, median 133, inter-quartile range 68–197 months). Main diagnosis of the recipient and number of previous implantations were also recorded. All the clinical details are summarized in Table 1.

The explanted conduits were fixed in 10% formalin and decalcified. After that, they were dissected and submitted to histopathological evaluation by light micro-

copy. Specimens were embedded in paraffin blocks and sections of 2 µm thickness were taken. All the microscopical slides were stained with hematoxylin and eosin. To properly assess the degree of structural deterioration, additional stains and immunohistochemistry highlighting individual components of the arterial wall and valvar cusps were performed. All samples were stained with Masson's trichrome highlighting smooth muscle cells and fibrous tissue, Weigert's resorcin fuchsin highlighting the elastic fibers and alcian blue/periodic acid-Schiff stain demonstrating the presence of glycosaminoglycans. For the immunohistochemistry, 1-µm tissue sections were deparaffinized and specific primary antibodies were used: anti-vimentin (DAKO, at dilution 1 : 100) highlighting the overall cellularity of the sample, anti- α -caldesmon (BioSB, at dilution 1 : 100) demonstrating smooth muscle cells and anti-CD34 (BioGenex, at dilution 1 : 40) staining the endothelial cells. To highlight signs of cellular-type immune rejection, immunohistochemical stains of CD20 (DAKO, at dilution 1 : 300), CD3 (BioGenex, at dilution 1 : 100) and CD8 (DAKO, at dilution 1 : 200) antigens were performed and the number of positive cells per 1 high power field ($\times 400$) was counted. HRP/DAB PolyDetector (Bio SB) was used as a detection kit for all the aforementioned antibodies.

Ethical considerations

Legal representatives of the patients signed an informed consent form for inclusion into the study. The study was approved by the Ethics Committee of Motol University Hospital.

Results

At the gross examination, all the explanted conduits appeared extensively calcified and fibrotic, with markedly reduced valvar cusps. In three cases (patients number 11, 14, and 23), the perioperative macroscopic appearance was suggestive for infective endocarditis. On the microscopical level, all the conduits were completely non-vital, with loss of original trilaminar structure. Therefore, an exact quantification of individual histopathological changes by grading system was not possible. The-

Table 1 – Clinical characteristics of the patients

Patient No.	Sex	Age at implantation (months)	Duration of implantation (months)	Site of implantation	Graft type	Pulmonary/Aortic	Main diagnosis	Previous implantations (n)	Infective endocarditis
1	M	25	20	RVOT	CAHV	P	TGA, VSD	2	No
2	M	7	6	RVOT	CAHV	A	PA, VSD	0	No
3	F	51	64	RVOT	CAHV	P	PA, VSD	2	No
4	M	2	54	RVOT	xenograft	N/A	TA	1	No
5	F	25	142	RVOT	CAHV	A	PA, VSD	1	No
6	M	14	172	RVOT	CAHV	P	PA, VSD	1	No
7	F	15	88	RVOT	CAHV	P	PA, VSD	1	No
8	F	21	197	RVOT	CAHV	A	PA, VSD	1	No
9	F	1	54	RVOT	CAHV	N/A	TA	1	No
10	M	36	186	RVOT	CAHV	N/A	AS, ROSS	1	No
11	M	211	97	RVOT	CAHV	A	TOF	2	Yes
12	M	50	83	RVOT	CAHV	N/A	DORV	1	No
13	F	59	69	RVOT	CAHV	A	TA	4	No
14	M	96	208	RVOT	CAHV	P	TOF	0	Yes
15	M	7	11	RVOT	CAHV	N/A	DORV	1	No
16	M	N/A	N/A	RVOT	CAHV	A	TOF	0	No
17	M	24	222	RVOT	CAHV	N/A	TA	2	No
18	M	11	123	RVOT	CAHV	P	PA, VSD	1	No
19	F	122	202	RVOT	CAHV	P	TOF	1	No
20	M	48	282	RVOT	CAHV	N/A	DORV	1	No
21	M	38	197	RVOT	CAHV	A	TGA, VSD	1	No
22	F	1	146	RVOT	CAHV	P	PA, VSD	1	No
23	M	289	254	RVOT	CAHV	P	TOF	1	Yes
24	F	71	111	RVOT	CAHV	N/A	TOF	2	No
25	F	193	157	RVOT	CAHV	P	TGA, VSD	1	No

A – aortic; AS – aortic stenosis; CAHV – cryopreserved allograft heart valve; DORV – double outlet right ventricle; F – female; M – male; P – pulmonary; PA – pulmonary atresia; ROSS – Ross-Konno procedure; RVOT – right ventricular outflow tract; TA – tricuspid atresia; TGA – transposition of the great arteries; TOF – tetralogy of Fallot; VSD – ventricular septal defect.

re were extensive degenerative changes with large areas of necrosis, followed by fibrosis and hyalinization. Hyalinized areas were hypocellular and consisted predominantly by collagenous extracellular matrix. Apart from that, extensive nodular calcifications and even a metaplastic bone were focally present. Elastic fibers were numerous in necrotic areas, but substantially fragmented and crumbled. In fibrotic areas, elastic component was markedly reduced. Deposits of glycosaminoglycans were focally present. Valvar cusps were found only in a form of small fibrotic and necrotic remnants. In all patients, there was a fibrotic pannus overgrowth from the luminal surface. The immunohistochemical assessment of vimentin antigen was negative in the wall of the conduit, positive cells were found only in the fibrous tissue of pannus and fibrous adhesions around the conduit. H-caldesmon stain was negative as well. CD34 antigen showed almost complete loss of endothelial layer, preserved only in a few remnants. In one case (patient number 2), the microscopical appearance was different. There was a predominant necrosis affecting both the conduit wall and the free valvar cusps. Fibrosis was less prominent, and calcifications were small and delicate. Foci of re-

jection-type inflammatory infiltrate were noted only in three cases (patients' number 22, 24, and 25). The inflammatory cells consisted mostly of CD8+ T-lymphocytes with a smaller number of CD8 negative CD3+ T-cells and CD20+ B-cells. Overall histopathological structure of explanted conduits is demonstrated in Figures 1A–1J. Duration of implantation did not substantially differ from the rest of the patients. Patients with perioperative suspicion for infective endocarditis showed extensive areas of necrosis with rich histiocytic reaction around the necrotic foci. Surfaces of the conduits were covered by fibrinous and purulent exudate with clusters of Gram-positive cocci. The microscopical picture was thus consistent with the clinical diagnosis.

Discussion

All patients with implanted conduit develop graft dysfunction or failure requiring surgical intervention. The cause of the failure is most likely multifactorial, with contribution of both immune and non-immune mechanisms. However, a direct causative effect of the immu-

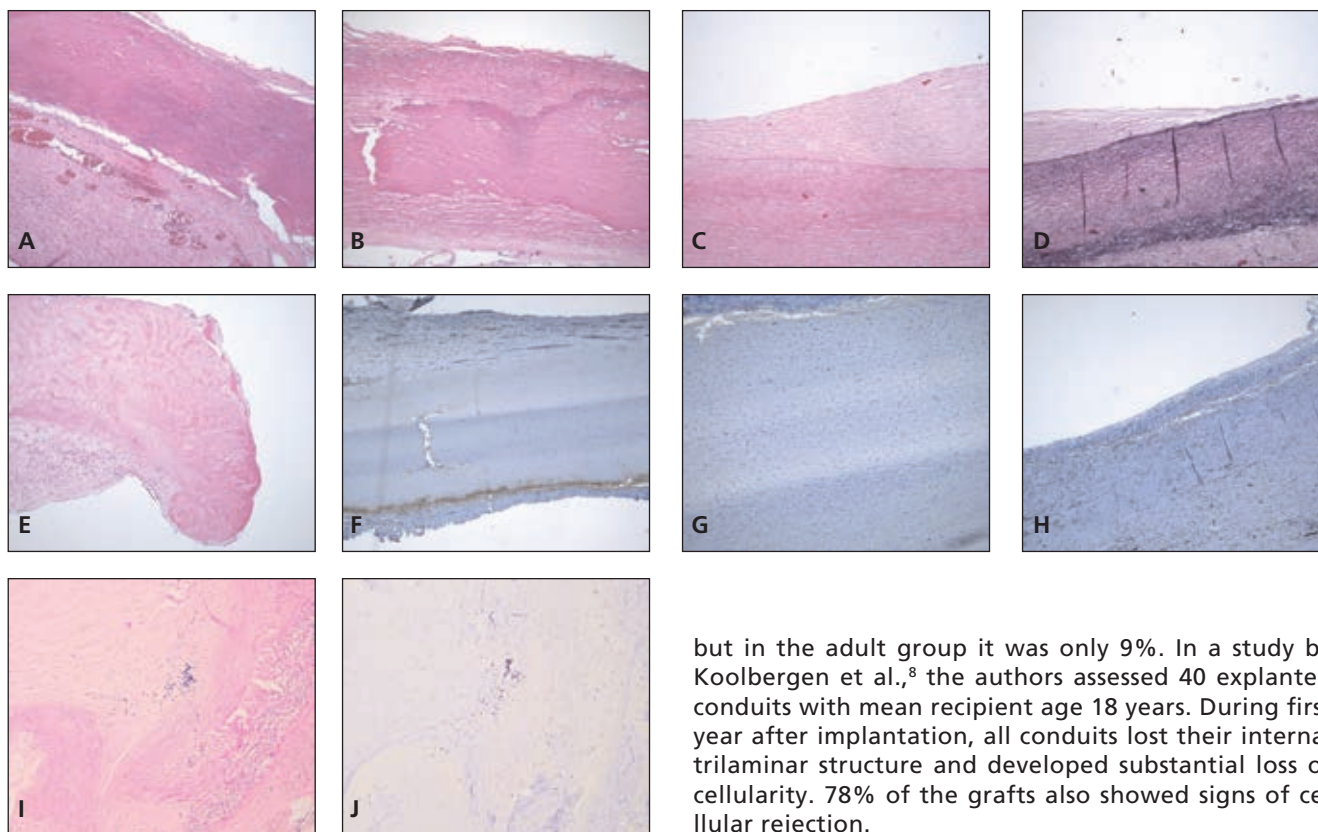


Fig. 1 – Microphotographs showing the histopathological appearance of explanted conduit. (A) The wall of the conduit shows extensive necrosis with dystrophic calcium deposits and fragmented elastic fibers (hematoxylin and eosin, 100 $\times$). (B) Focus of calcification in the wall of the conduit (hematoxylin and eosin, 200 $\times$). (C) Necrotic wall of the conduit with fibrous pannus overgrowth from the luminal side (hematoxylin and eosin, 200 $\times$). (D) Necrotic wall of the conduit with fragmented elastic fibers and fibrous pannus overgrowth (Weigert's resorcin fuchsin, 200 $\times$). (E) Acellular remnant of valvar cusp with fibrotic overgrowth (hematoxylin and eosin, 200 $\times$). (F) Immunohistochemical assessment of vimentin antigen is negative in the necrotic wall of the conduit and focally positive in fibroblasts of the pannus (on the top) and fibrous adhesions (at the bottom) (100 $\times$). (G) Immunohistochemical assessment of h-caldesmon antigen showing absence of smooth muscle cells in the wall of the conduit (200 $\times$). (H) Immunohistochemical assessment of CD34 antigen demonstrating complete absence of endothelial cells (200 $\times$). (I) Focus of rejection-type inflammatory infiltrate in the wall of the conduit (hematoxylin and eosin, 200 $\times$). (J) The inflammatory infiltrate consists mostly of CD8+ lymphocytes (200 $\times$).

ne reaction is still not confirmed. Some authors suggest that early graft failure might be immune-mediated, while the failure of long-term implants may be caused predominantly by non-immune degenerative process. Stronger immune response can be expected also in pediatric patients. Basket et al.⁵ proposed that frequent occurrence of early graft dysfunction between 6 and 12 months after implantation in pediatric patients is probably immunologically driven. Vogt et al.⁷ assessed conduits from both adult patients and infants explanted between 8 months and 9 years after implantation. All pediatric cases showed signs of cellular rejection,

but in the adult group it was only 9%. In a study by Koolbergen et al.,⁸ the authors assessed 40 explanted conduits with mean recipient age 18 years. During first year after implantation, all conduits lost their internal trilaminar structure and developed substantial loss of cellularity. 78% of the grafts also showed signs of cellular rejection.

The level of immunogenicity of the graft is probably related to the degree of cellular preservation, since more preserved grafts keep higher amounts of viable immunogenic cells. This led to the introduction of decellularized allografts. Decellularization represents a promising way to eliminate valve tissue viability as a possible reason for the accelerated allograft deterioration due to immune related factors.⁹ Data from our previous work (not published yet) support this premise, since we demonstrated an association between reduced cellular component of cryopreserved allografts and decreased number of antigen-presenting dendritic cells. On the other hand, involvement of cellular rejection in a graft failure is still not fully elucidated and therefore using immunosuppression in high-risk patients (i.e. children or patients who underwent several graft transplantations) in the form of short course low dose postoperative therapy cannot be justified.^{10,11}

A significant contribution to understand the immune-mediated process of graft deterioration stem from the assessment of the valves acquired from hearts transplanted as a whole organ. Neves et al.¹² compared microscopical appearance of five such valves with seven explanted conduits. Valves excised from whole hearts had almost normal microscopic structure, showing only mild fibrous thickening on the free edges of the cusps. On the other hand, the explanted conduits demonstrated marked degenerative changes with extensive areas of hyalinization, calcifications and loss of original trilaminar structure. Rejection-type inflammatory infiltrates were found in three conduits. Mitchell et al.¹⁰ described similar findings in their study on 33 explanted conduits and 16 whole hearts. The microscopical appearance of valves excised from transplanted hearts had almost physiological

histological appearance, even in patients who developed heart failure due to acute rejection. One of the possible explanations may be a different microvasculature of the myocardium decelerating the blood flow and enhancing the possibility of mononuclear cell binging. A faster laminar blood flow on the surface of the heart valves may serve as a possible protective mechanism against the margination of the inflammatory cells.¹⁰

A contribution of antibody-mediated rejection in graft failure remains obscure. Koolbergen et al.⁸ found no deposits of IgG nor C3 in any of the explanted conduits in their study. However, they described a transient elevation of ICAM leukocyte adhesive molecule expression on the valvar cusps of the conduits explanted up to 1 year after implantation. Antibody-mediated rejection thus may manifest as an early and short-term phenomenon.

Individual microscopical changes appearing during the process of graft degeneration can be reconstructed from previous studies. One of the first observed changes is a loss of endothelium. Due to its high sensitivity to ischemia and traumatization, endothelial cell breakdown starts already at the time of multiorgan harvest and continues during the cryopreservation, subsequent thawing and handling of the conduit.^{13,14} Goffin et al.¹⁵ described a substantial loss of endothelia in conduits explanted a few hours after the implantation, accompanied by small stromal hemorrhages and influx of neutrophils. Since the endothelium represents a highly immunogenic structure, its absence may decrease the immunogenicity of the graft.¹⁶ On the other hand, unprotected surface of the valve may enhance an influx of plasma proteins and subsequent alteration of its extracellular matrix. The process may resemble the development of atherosclerosis, with endothelial dysfunction and subsequent fibrosis and calcification.⁸ In next days, process of the cellular lysis and structural deterioration with progressive loss of interlayer demarcations and loss of interstitial cells continues. Mural thrombi and stromal mononuclear inflammatory cell infiltration may be present.¹⁰ During the second week after implantation, signs of early healing process may be seen, with recipient fibroblasts proliferating from fibrous anulus towards the free edges of the cusps.¹⁵ Such a pannus overgrowth is highly variable. It may develop because of previous insult, represent a foreign body reaction or appear as a result of thrombus organization. As a non-thrombotic layer, it may decrease the risk of mural thrombosis. On the other hand, it may lead to valve dysfunction.¹¹ Intermediate-term implants (up to 1 year after implantation) show marked deterioration of the internal structure of the conduits with fragmentation and loss of elastic fibers. Valvar cusps are markedly flattened and reduced, containing almost no vital cells.¹⁰ Long-term implants (years after implantation) are non-vital, with undistinguishable layers, substantial loss of the elastic component, marked reduction of valvar cusps, presence of nodular calcifications and variable pannus overgrowth.¹⁰ At the end, there is very little of donor-derived interstitial cells in such implants. O'Brien et al.¹⁷ were able to cultivate small amount of donor fibroblasts even 9 years after the implantation. However, such a small group of cells is unlikely to contribute to anatomically appropri-

ate cellularity capable of functional matrix remodeling. It is likely that a durability of the grafts largely depends on the quality of the original collagenous skeleton.

In our study, all explanted conduits were markedly degenerated, with complete loss of cellular elements and extensive areas of necrosis, fibrosis, calcifications and pannus overgrowth. The changes were uniform in all patients except for one conduit, which was explanted 6 months after implantation and showed earlier signs of degeneration with predominant necrotic areas. We can speculate that the development of necrosis precedes a process of fibrosis and calcification. However, calcification may develop also as a direct consequence of disrupted extracellular matrix, which may serve as a nucleation center.¹⁸ Due to uniformity of the histopathological findings, no association could be found with any of the clinical variables such as main diagnosis of the recipient, age at implantation, duration of implantation, type of the valve or number of previous implants. Rejection-type inflammatory infiltrates were apparent in three cases. With regards to the small overall age of the patients in the study (mean age was 4 years and 11 months), we could expect more cases with microscopic signs of cellular rejection. However, a vast majority of the conduits were long-term explants, with average 10 years and 11 months duration of implantation. It is presumable that specific morphological signs that could eventually alleviate an etiopathogenetic mechanism of the graft failure had ceased or were covered by extensive degenerative changes.

The study has several limitations. It is a descriptive, single center study with small number of patients. In addition, the predominance of long-term explants with advanced degenerative changes and paucity of rejection-type inflammatory infiltration did not allow exact objectivization and grading of individual microscopical changes.

Conclusions

Graft failure is an inevitable phenomenon with involvement of both immune and non-immune mechanisms. Histopathological assessment of explanted conduits may contribute to our understanding of exact pathogenic mechanisms. However, the microscopical appearance of long-term explants is often non-specific and signs of cellular rejection are sparse. Examination of short-term and intermediate-term explants may be more beneficial.

Acknowledgements

We would like to thank Azzat al-Redouan for reviewing the manuscript.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Funding

This work was supported by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organization 00064203 (University Hospital Motol, Prague, Czech Republic).

References

1. Albert JD, Bishop DA, Fullerton DA, et al. Conduit Reconstruction of the Right Ventricular Outflow Tract. Lessons Learned in a Twelve-Year Experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:228–236.
2. Bielefeld MR, Bishop DA, Campbell DN et al. Reoperative Homograft Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2001;71:482–488.
3. Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, et al. Factors Affecting Longevity of Homograft Valves Used in Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction for Congenital Heart Disease. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III130–III135.
4. Niwaya K, Knott-Craig CJ, Lane MM, et al. Cryopreserved Homograft Valves in the Pulmonary Position: Risk Analysis for Intermediate-Term Failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:141–147.
5. Baskett RJ, Ross DB, Nanton MA, et al. Factors in the Early Failure of Cryopreserved Homograft Pulmonary Valves in Children: Preserved Immunogenicity? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1170–1179.
6. Kalfa DM, Loundou A, de Gorce YN, et al. Pulmonary Position Cryopreserved Homograft in non-Ross Patients: How to Improve the Results? *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:981–987.
7. Vogt PR, Stallmach T, Niederhäuser U, et al. Explanted cryopreserved allografts: a morphological and immunohistochemical comparison between arterial allografts and allograft heart valves from infants and adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:639–645.
8. Koolbergen D, Hazekamp MG, de Heer E, et al. The pathology of fresh and cryopreserved homograft heart valves: an analysis of forty explanted homograft valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:689–697.
9. Cebotari S, Lichtenberg A, Tudorache I, et al. Clinical Application of Tissue Engineered Human Heart Valves Using Autologous Progenitor Cells. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I132–I137.
10. Mitchell RN, Jonas RA, Schoen FJ. Pathology of explanted cryopreserved allograft heart valves: comparison with aortic valves from orthotopic heart transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:118–127.
11. Gellis L, Baird CW, Emani S, et al. Morphologic and histologic findings in bioprosthetic valves explanted from the mitral position in children younger than 5 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:746–752.
12. Neves J, Monteiro C, Santos R, et al. Histologic and genetic assessment of explanted allograft valves. *Ann Thorac Surg* 1995;60(2 Suppl):S141–S145.
13. Krs O, Slizova D, Burkert J, et al. Impact of Processing on Surface Structure of Human Cardiac Valve Allografts. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2004;47:97–99.
14. Burkert J, Krs O, Vojacek J, et al. Cryopreserved Semilunar Heart Valve Allografts: Leaflet Surface Damage in Scanning Electron Microscopy. *Zentralbl Chir* 2008;133:367–373.
15. Goffin YA, de Gouveia RH, Szombathelyi T, et al. Morphologic Study of Homograft Valves before and after Cryopreservation and after Short-Term Implantation in Patients. *Cardiovasc Pathol* 1997;6:35–42.
16. Lupinetti FM, Christy JP, King DM, et al. Immunogenicity, Antigenicity, and Endothelial Viability of Aortic Valves Preserved at 4°C in a Nutrient Medium. *J Cardiol Surg* 1991;6:454–461.
17. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MAH, et al. A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves, with a note on chromosomal studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:812–823.
18. Lisy M, Kalender G, Schenke-Layland K et al. Allograft Heart Valves: Current Aspects and Future Applications. *Biopreserv Biobank* 2017;15:148–157.

The secondary effect of the first wave of COVID-19 and its consequences on myocardial infarction care in a high volume Hungarian cardiovascular centre

Réka Skoda^a, Gábor Fülöp^a, Emese Csulak^a, Krisztina Danics^b, Klára Törő^b, Laura Bokor^a, György Bárczi^a, Béla Merkely^a, Dávid Becker^a

^a Semmelweis University, Heart and Vascular Center, Budapest, Hungary

^b Department of Forensic and Insurance Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 2. 11. 2020

Accepted: 3. 11. 2020

Available online: 7. 7. 2021

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom
COVID-19

SOUHRN

Úvod: Vysoký počet případů onemocnění COVID-19 klade vysoké nároky na zdravotnické systémy. V zemích těžce postižených pandemií uvádějí lékaři méně pacientů přivážených do nemocnic s akutními koronárními syndromy (AKS). Znepokojující je skutečnost, že u pacientů s život ohrožujícím onemocněním může docházet k více komplikacím, případně mohou zemřít na infarkt myokardu.

Informací o péči o jedince s AKS v zemích méně postižených pandemií je málo. Vzhledem k tomu, že do této skupiny zemí patří Maďarsko, bylo naším cílem posoudit změny v péči o jedince s infarktem myokardu na největším pracovišti v zemi, které provádí perkutánní koronární intervence.

Metody: Byly analyzovány výsledky celkem 512 po sobě následujících pacientů; z tohoto počtu jich 396 bylo ošetřeno v letech 2018 a 2019 ve srovnání se 116 jedinci s AKS v roce 2020 během pandemie. V naší studii jsme porovnali demografické a klinické charakteristiky pacientů i počty úmrtí mimo nemocnici v době před vypuknutím pandemie a v jejím průběhu.

Výsledky: Během pandemie došlo k 41% (116/298) poklesu počtu všech AKS a k 29% snížení počtu pacientů s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) (61/87) i 51% snížení počtu pacientů s infarktem myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) (54/111). Podíl pozdě přijatých pacientů se STEMI přitom vzrostl (17,49 %, 18/105 vs. 34,48 %, 10/29). Zaznamenali jsme i pokles v počtu těžkých případů, intervencí na kmeni levé věnčité tepny i pacientů s vysoce rizikovým NSTEMI. Úmrtnost mimo nemocnici vzrostla o 17 %.

Závěr: I když v první vlně byl maďarský zdravotnický systém pandemií méně zasažen, pozorovali jsme významný pokles v počtu případů AKS. Opožděné poskytnutí péče nebo její naprostá absence mohou mít závažné důsledky pro prognózu pacienta. Vzhledem ke zvyšujícím se počtům případů onemocnění COVID-19 ve druhé vlně nabývá na významu nutnost zvýšit povědomí pacientů i zdravotnických pracovníků o nezbytnosti časného poskytnutí péče jedincům s AKS.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: The high number of COVID-19 cases lean much burden on the healthcare system. Physicians report fewer acute coronary syndrome (ACS) patients presenting to hospitals in countries severely affected by the pandemic. It is concerning that patients with life-threatening illness can suffer more complications or die due to their myocardial infarction.

We have limited information about ACS-care in countries less affected by the pandemic. Being Hungary one of them, we aimed to investigate the changes in myocardial infarction care in the country's biggest PCI-center.

Methods: A total of 512 consecutive patients have been investigated, 396 people have been treated in 2018 and 2019 compared to 116 subjects suffering ACS in 2020 during the pandemic. We compared patients' demographic and clinical characteristics as well as out-of-hospital death rates before versus during COVID-19 outbreak.

Results: A 41% (116/298) decrease in total ACS cases, a 29% (61/87) decline in STEMI and 51% (54/111) in NSTEMI patients could be witnessed during the pandemic. The proportion of STEMI patients admitted late (17.49%, 18/105 vs. 34.48%, 10/29). The number of severe cases – LM intervention, very high risk NSTEMI – decreased. Out-of-hospital mortality increased by 17%.

Conclusion: Although the Hungarian healthcare system in the first wave was less burdened by the pandemic we saw a significant decline in ACS cases. The hazards of the delayed or lacking care can have a serious effect on the prognosis of these patients. Seeing the increasing number of COVID-cases in the second wave, it is even more important to raise awareness among patients and healthcare workers that ACS patients need to be treated.

Keywords:

Acute coronary syndrome
COVID-19

Address: David Becker, MD, PhD, FESC, Városmajor u. 68, 1122 Budapest, Hungary, e-mail: becker.david@med.semmelweis-univ.hu

DOI: 10.33678/cor.2020.101

Introduction

The SARS-COVID-19 pandemic counts more than 3.5 million confirmed cases and about 250 000 deaths worldwide by the time we closed our analysis, by 30th April 2020.¹ In Hungary the numbers are 1882 confirmed cases, 312 deaths. Severe cardiovascular complications are one of the most common causes leading to death. That is why patients suffering from chronic cardiovascular diseases are at higher risk.

Physicians report that there are fewer acute coronary syndrome (ACS) patients presenting to hospitals during the pandemic. There is a concern that patients with ACS are presenting later to the Emergency Departments. Without proper, on time cardiac care unnecessary mortality rates can increase. Delays can lead to LV systolic dysfunction, cardiogenic shock, mechanical complications in short term. Long-term complications of the delay, such as suboptimal revascularization, worse remodelling, chronic heart failure, higher likelihood of developing arrhythmias can affect the prognosis of these patients.

Although it's known that SARS-CoV-2 raises the risk of thrombosis, there is a STEMI-paradox during the pandemic. A Spanish study involving 73 cardiac centres reports 40% decrease in STEMI patients.² Americans report 38% reduction in catheterization due to STEMI.³ A multicentre, nationwide, observational study in Italy states a reduction in both STEMI by 26.5% and NSTEMI by 65.1%.⁴

There are some possible reasons for the decrease in ACS cases. During the pandemic patients are less likely to seek medical attention, they fear being admitted to a hospital. Besides patient's anxiety there was a significant delay on the part of the care providers. During the pandemic the safety measures can slow down the usual process.⁵ According to new guidelines, there was a change of threshold referring patients to cardiac catheterization.⁶

Besides the decrease in ACS cases, an increase in sudden cardiac death – outside of a hospital – can be detected. In Lodi, one of the most affected regions, the numbers of sudden cardiac death cases have risen by 183%.⁷

Seeing the decline in the number of patients with a life-threatening condition, we aimed to examine the situation in Hungary where the number of infected patients needing hospitalization and the mortality rates are not that high compared to those in Italy or Spain.

Methods

A total of 116 patients were admitted to our institute between 26.02.–22.04.2020. These cases were compared to those 396 ACS patients who had been treated in 2018 and 2019 in the same period (26.02.–22.04). We chose the starting date to be 26.02. because that was the first week when we saw a significant decrease in ACS cases (Fig. 1).

For the diagnosis of STEMI, a clinical presentation typical of ongoing myocardial ischaemia, ST-segment elevation in at least 2 consecutive leads on the 12-lead electrocardiogram (ECG), and subsequent confirmation by elevation of necrosis markers was required. The diagnosis of NSTEMI and the differentiation between the NSTEMI groups was based on the Guideline of the European Society of Cardiology on the management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients presenting without persistent ST-segment Elevation.⁸ We sorted NSTEMI patients into very high risk and high risk infarction groups, being said that NSTEMI alone is already considered to be high risk. Those patients were enrolled to the very high risk group who had NSTEMI and either CX intervention (having deep ST-depression in the thoracic leads on ECG) or heart failure, cardiogenic shock or malignant arrhythmia due to their infarction.

Demographic and clinical patient data of these consecutive patients have been collected from the medical database of our institution and from the database of the Hungarian Central Statistical Office. Results are expressed as mean $\pm$ standard deviation of mean (SD) and sample size (n) for each treatment group of normal distribution. The level of significance was $\alpha = 0.05$.



Fig. 1 – Weekly distribution of acute coronary syndrome cases before (2018–2019) and during the first wave of the COVID-19 pandemic (2020).

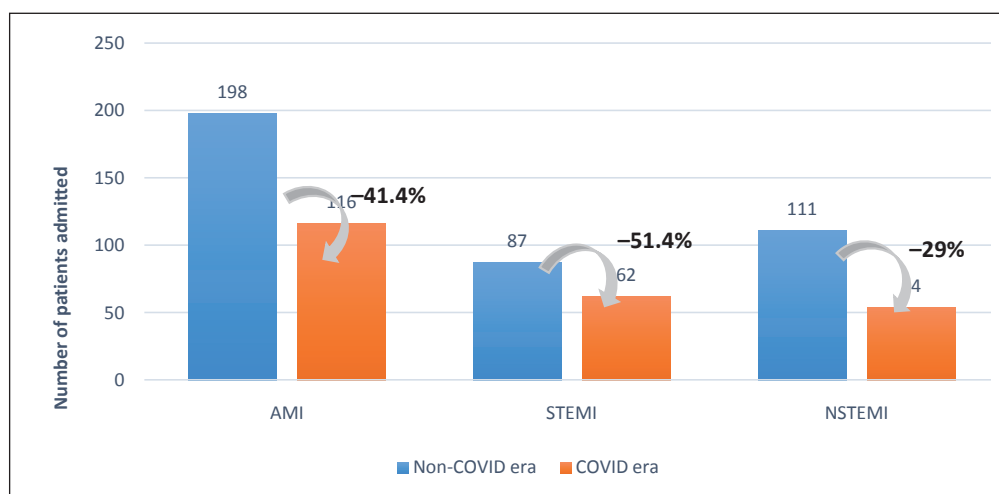


Fig. 2 – Dropping number of admissions during the first wave of the COVID-19 pandemic. AMI – acute myocardial infarction; NSTEMI – non ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction.

Results

All of our patients have been tested and nobody was found COVID-19 positive considering an active infection.

We compared the numbers of MI cases in 2020 to the mean of 2018's and 2019's totals.

A 41.4% decrease in ACS cases (116/298) can be noticed in 2020 compared to 2018–2019. Similar tendency can be seen examining the two different infarction types separately. ST-elevation myocardial infarction (STEMI) cases reduced by 29% (61/87). The decline in NSTEMI-ACS patients is more alarming, it is by 51.4% (54/111). The admission rates for myocardial infarction during the COVID-19 pandemic are presented in Figure 2.

Significant differences could be seen in the proportion of STEMI patients admitted late (17.49%, 18/105 vs 34.48%, 10/29) and in the type of the admission – from home by AMS (40.66%, 161/396 vs 54.31%, 63/116) or from another hospital (56.82%, 225/396 vs 41.38%, 48/116). The other parameters and clinical characteristics of the two patient groups – non-COVID era vs COVID era – are presented in Table 1.

One of the main differences between the non-COVID and COVID era is that in 2020 73% of the patients were sent home directly compared to 38% in 2018 and 2019.

The number of AMI cases dropped dramatically. We saw a decline in the proportion of the LM interventions before vs during the pandemic (STEMI: 6.29%, 10/159 vs

Table 1 – Demography and clinical characteristics of patients before versus during COVID-19

	Non-COVID era	COVID era	p
Male (%)	69.2% (274/396)	62.07% (72/116)	0.1248
Mean age (years)	67.6±12.76	68.1±11,6	0.381
STEMI (%)	43.94% (174/396)	53.45% (62/116)	0.0987
Median STEMI time frame (h)	4±14.6	6±27.5	0.0014
STEMI patients admitted late >12 h (%)	17.14% (18/105)	34.48% (10/29)	0.1498
Admission from home or scene (%)	40.66% (161/396)	54.31% (63/116)	0.0323
Referred from another hospital (%)	56.82% (225/396)	41.38% (48/116)	0.0257
In-hospital death (%)	6.06% (24/396)	6.03% (7/116)	0.4988
STEMI-in hospital death (%)	7,47% (13/174)	9,68% (6/62)	0,4351
NSTEMI-in hospital death (%)	4,95% (11/222)	1,85% (1/54)	0,3492
Mean inpatient days	3.4±3.4	3.05±1.7	0.1426
Proportion of patients sent home directly from our institute (%)	37.9% (141/372)	73.39% (80/109)	<0.0001
Heart failure (%)	30.75% (119/387)	38.79% (45/116)	0.1642
VF (%)	6.84% (27/395)	9.48% (11/116)	0.3903
Reanimation (%)	10.35% (41/396)	8.62% (10/116)	0.4351

STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction; VF – ventricular fibrillation.

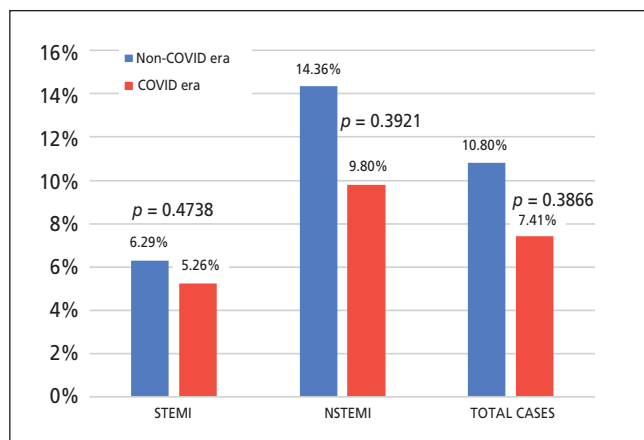


Fig. 3 – Percentage of LM interventions before and during the COVID-19 pandemic. LM – left main coronary artery; NSTEMI – non ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction.

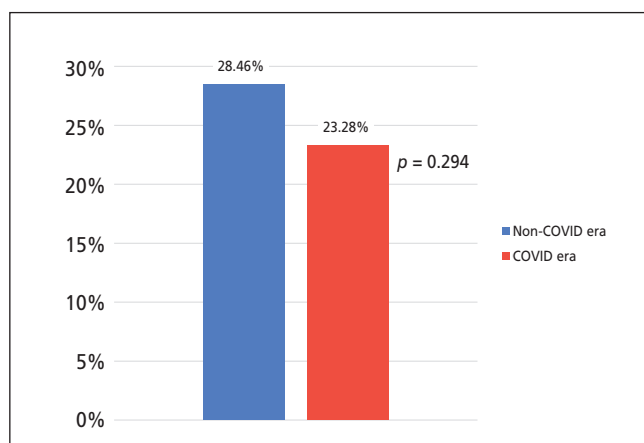


Figure 4 – Percentage of very high risk NSTEMI patients before and during the pandemic

5.26%, 3/57; NSTEMI: 14.36%, 29/202 vs 9.8% 5/51) and in the number of very high risk NSTEMI patients (28.46%, 113/397 vs 23.28%, 27/116). Our results are shown in Figures 3 and 4.

According to the results from the Hungarian Central Statistical Office the out of hospital mortality increased (0.0641% vs 0.0808%) significantly in Central-Hungary representing our PCI-centers provider territory.

Discussion

Similar to the numbers seen in Spain, Italy or in the USA²⁻⁴ we saw a serious decline in admission rates due to myocardial infarction. In these countries one of the main reasons for the delay was the overwhelmed healthcare system due to the daily raising numbers of new coronavirus cases.

Compared to the countries mentioned above, in Hungary the virus had a slower spread, the number of the confirmed cases and the mortality rates lags behind those in Italy or Spain. In Hungary the first COVID-19 positive

patient was confirmed on 4th and the first patient died on 15th March. The government declared nationwide state of emergency on 11th March, restrictions on movement were announced on 27th March. But there was no action that would have affected the acute cardiac care. The highest number of new confirmed cases was 150 patients a day, the mean of the new confirmed cases was 46.25 daily. According to this data we can say that compared to other countries in the region and in Europe, in Hungary the number of the cases were moderate that would lean much burden on the healthcare system, patients with acute life-threatening illnesses can be treated with no delays as usual protocols recommend.

Our institute is the biggest interventional cardiology centre in Hungary handling high amount of patients – about 2000 ACS cases a year –, and caring for almost one third of Hungary's population, ca 3 million citizens. So our data and results can represent Middle-Hungary or even the whole country.

Comparing infarction cases before and after COVID-19 era, we detected similar decrease in the numbers such as in Spain and Italy. It is alarming that 34.48% (10/29) STEMI patients were admitted late, 12 hours or later after the start of the symptoms in the COVID era, compared to 17.14% (18/105) in the non-COVID era. The prolonged timeframe caused higher in hospital mortality (7.47% vs 9.68%). Meanwhile the receptivity of our institution was constant.

According to the guidelines low risk NSTEMI cases can be managed medically and only high risk patients need to be transported to cath-lab. We suggested that during the pandemic high-risk patients are more likely to be admitted to catheterization. Studying the results of the coronary angiography there was no significant difference between LM interventions before vs during the COVID era. We examined whether during the pandemic it is more likely to treat very high risk NSTEMI patients. However, we saw a decline in LM interventions and the number of very high risk patients.

This year most ACS patients were treated the whole time in the same institute, there were less cases referred to another hospital or to rehabilitation facilities. Usually patients are referred to another hospital – not interventional centre – for further evaluation. Knowing that COVID-19 infection had higher incidence in hospitals and healthcare facilities, we kept our patients away from transferring to another hospital. Despite the fact that this year most of the post infarction work up was made in our institute, the mean of the inpatient days did not differ from the data of the previous years. In the future we have to evaluate how this year's less patient education and less rehabilitation affect the compliance and post infarction-state.

The data suggests that because of the reasons mentioned above high number of MI patients remained untreated. The increase seen in out-of-hospital mortality may support this theory. This rises attention to the fact that in extraordinary times, like a pandemic, proper patient information is even more important. We saw the decline in case numbers a week before the first COVID-19 positive case was confirmed in Hungary which supports that the mental impact of the pandemic precedes its actual clinical

effect. Healthcare providers have to highlight those cases that are urgent and applying the safety protocols they have to be ready to treat these patients without delay.

Conclusion

The 40% drop of all ACS cases during the COVID-19 pandemic came with less high risk patients meaning less LM-interventions and less very high risk NSTEMI patients. So supposedly high number of patients remained untreated during the pandemic. Mortality rates, in the next few months, years, more complicated cases, more patients with heart failure, malignant arrhythmias can be expected due to their untreated infarction.

The pandemic has a serious secondary effect which will have an emphasized importance in the future. The hazards of the delayed care due to anxiety and other mental reasons should be stated among healthcare providers as well as population wise.

Seeing the rising number of cases in the second wave of the pandemic it is even more important to highlight this problem. With the epidemiologic precautions all ACS patients need to be treated according to the guidelines.

Conflict of interest

None declared.

Funding body

This study was supported by the National Research, Development and Innovation Office of Hungary (NKFI; NVKP_16-1-2016-0017 National Heart Program). The research was financed by the Thematic Excellence Programme (Tématerületi Kiválósági Program, 2020-4.1.1.-TKP2020) of the Ministry for Innovation and Technology in Hungary, within the framework of the Therapeutic

Development and Bioimaging programmes of the Semmelweis University.

Ethical statement

The study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

Acknowledgements

Special thanks to Kinga Fülöp for her contribution.

References

1. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center, <https://coronavirus.jhu.edu/>
2. Rodriguez-Leor O, Cid-Alvarez B, Ojeda S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. *REC Interv Cardiol* 2020;2:82–89.
3. Garcia S, Albaghdadi MS, Mejrán PM, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2871–2872.
4. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction in hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur. Heart J* 2020;41:2083–2088.
5. Tam CCF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e006631.
6. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
7. Wendling P. Cardiac Arrests Out-of-Hospital Soar During COVID-19 in Italy. *N Engl J Med*. Published April 29, 2020. Letter.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al., ESC Scientific Document Group 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate

Dávkování u 7 schválených indikací¹



Chronické srdeční selhání¹

Doporučená počáteční dávka přípravku po dobu prvních dvou týdnů je 25 mg jednou denně. U pacientů třídy III-IV podle NYHA se doporučuje počáteční dávka 12,5 mg jednou denně po dobu prvního týdne. Doporučuje se dávku vždy po 14 dnech zvýšit na dvojnásobnou až na cílovou dávku 200 mg jednou denně (nebo nižší maximálně tolerovanou dávku).



Hypertenze¹

50 mg 1× denně mírná až středně těžká hypertenze, 100–200 mg 1× denně při potřebě zvýšení dávky nebo kombinace s jinými antihypertenzivy



Udržovací léčba po infarktu myokardu¹

200 mg 1× denně



Angina pectoris¹

100–200 mg 1× denně, lze kombinovat s jinými antianginózními léčivy



Srdeční arytmie¹

100–200 mg 1× denně



Funkční srdeční poruchy s palpitacemi¹

100 mg 1× denně, lze zvýšit na 200 mg



Profylaxe migrény¹

100–200 mg 1× denně



Dávkování 1× denně¹

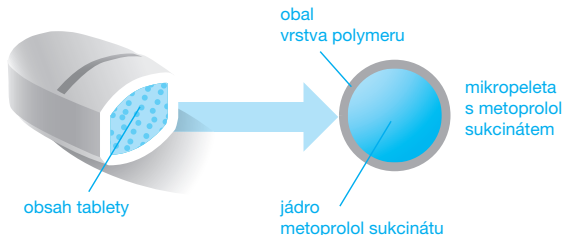
Podávání léku 1× denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují několik stovek mikropellet s jantaranem metoprololu. Každá mikropelleta je potažena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování. Po spolknutí se tableta rychle rozpadá a mikropellety se dispergují v gastrointestinálním traktu a uvolňují léčivou látku po dobu asi 20 hodin. Tak je dosaženo rovnoměrných plazmatických koncentrací metoprololu po dobu 24 hodin (na rozdíl od konvenčních tablet s metoprololem).¹

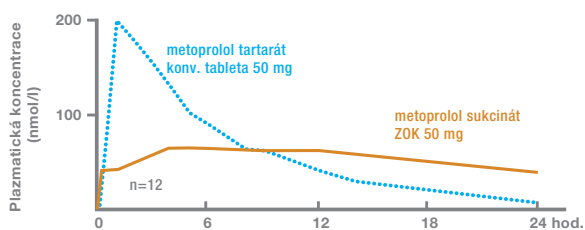
Stavba tablety Betaloc® ZOK¹



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

Dávkování 1× denně

Stabilní plazmatická koncentrace 24 hodin^{1,3}



Upraveno dle Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28 -32

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 metoprolol succinát 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg (odp. metoprolol 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 drtit. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrom, 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 monoaminoxidázy; betablokátory; blokátoři

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; současné 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 vzácné 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:** 15. 3. 2021. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 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.

Lék k vnitřnímu užití. 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>.

MAH/Výhradní distributor:

Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika

Datum výroby materiálu: březen 2021

Kód materiálu:

CZ-BET-2021-05-inzerát

Tento materiál je určen pro odbornou veřejnost a interní účely společnosti.



RECORDATI

Pohlavní rozdíly v citlivosti srdečního svalu k ischemicko-reperfuznímu poškození – úloha mitochondrií

(Sex differences in cardiac tolerance to ischemia-reperfusion injury – the role of mitochondria)

Bohuslav Ošťádal^a, Zdeněk Drahota^a, Petr Ošťádal^b, Jan Neckář^a

^a Fyziologický ústav AV ČR, Praha

^b Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 12. 1. 2021

Přijat: 7. 2. 2021

Dostupný online: 21. 6. 2021

Klíčová slova:

Estrogen

Ischemicko-reperfuzní poškození

Mitochondrie

Pohlavní rozdíly

Srdce

SOUHRN

Experimentální i klinická pozorování prokázala, že struktura a funkce mužského a ženského (resp. samčího a samičího) srdce se významným způsobem liší, a to jak za fyziologických, tak patologických podmínek. Významné pohlavní rozdíly v citlivosti srdečního svalu k ischemii jsou toho nejlepším dokladem: dospělé mužské srdce je ve srovnání s ženským (do menopauzy) podstatně citlivější. Závažnost těchto rozdílů potvrzuje fakt, že množství prací, které se touto problematikou zabývají, v posledních letech strmě stoupá. Detailní molekulární a buněčné mechanismy odpovědné za pohlavní rozdíly na své objasnění teprve čekají; je však zřejmé, že odlišnosti není možno vysvětlit pouze účinkem estrogenů. V posledních letech se objevila nová nadějná hypotéza, jež naznačuje, že na pohlavních rozdílech v odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku se mohou výrazným způsobem podílet mitochondrie. Jedno je však jisté: pohlavní rozdíly jsou tak závažné, že by na ně měl být již dnes brán zřetel v klinické praxi při volbě optimálních diagnostických a léčebných postupů.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Experimental and clinical studies have clearly demonstrated significant sex differences in myocardial structure and function under normal and pathological conditions. The best examples are significant sex differences in cardiac tolerance to ischemia-reperfusion injury: adult male hearts are more susceptible as compared to pre-menopausal female heart. The importance of these findings is documented by the increasing number of publications on this topic during the last years. Detailed cellular and molecular mechanisms, responsible for sex differences are, unfortunately, still not known; it has been stressed that estrogens are not the only factor involved. Recently, a new hypothesis has been developed, suggesting an important role of cardiac mitochondria. One is clear already today: sex differences are so important that they should be taken into consideration in the clinical practice for the selection of the optimal diagnostic and therapeutic strategy.

Keywords:

Estrogen

Heart

Ischemia-reperfusion injury

Mitochondria

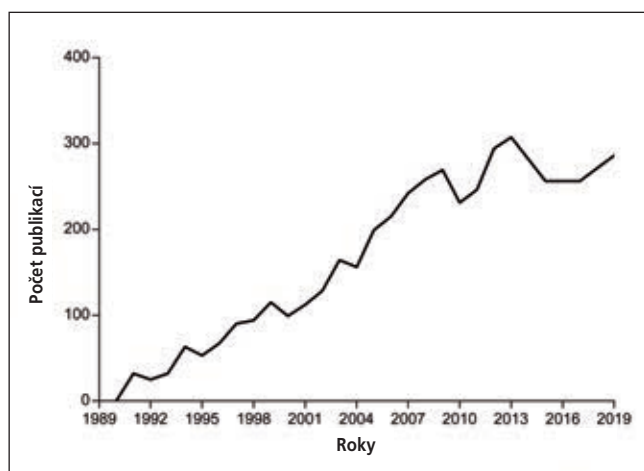
Sex differences

Úvod

Je známo, že pohlaví ovlivňuje řadu onemocnění; jak uvádí „Committee on understanding the biology of sex and gender differences“, ženy jsou ve srovnání s muži více ohroženy depresemi, osteoporózou, astmatem, kuřáckým karcinomem plic či autoimunitními chorobami.¹ Ne všechna onemocnění však vykazují sexuální dimorfismus; např. u infekčních chorob pohlavní rozdíly pozorovány nebyly. Choroby srdce a cév patří mezi onemocnění, kde se pohlavní rozdíly významně uplatňují. Nejedná

se přitom jen o ischemickou chorobu srdeční (IHS), ale pohlavní rozdíly existují i u dalších poruch kardiovaskulárního systému, jako jsou hypertenze, arytmie či srdeční selhání.^{2,3} Muži jsou obecně vystaveni většímu riziku; po menopauze však incidence kardiovaskulárních chorob stoupá i u žen a rozdíly se vyrovnávají. Tento fakt svádí k jednoznačnému vysvětlení, že za všechno můžou estrogeny. Avšak výsledky rozsáhlých klinických studií, které ukázaly, že podávání estrogenů po menopauze kardiovaskulární onemocnění u žen dokonce zhoršuje, tento názor značně zpochybnil.^{4,5}

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc., Fyziologický ústav AV ČR, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, e-mail: ostadal@biomed.cas.cz
DOI: 10.33678/cor.2021.023



Obr. 1 – Počet klinických a experimentálních prací na téma „sex and heart and female heart“ za léta 1989–2019. Zdroj: Web of Science.

K nejčastějším, a proto i nejvíce studovaným chorobám kardiovaskulárního systému patří bezpochyby ICHS. Je zajímavé, že výzkum pohlavních rozdílů v incidenci tohoto onemocnění začal teprve koncem 80. let minulého století. První experimentální pozorování ukazující, že srdce samic je odolnější k nedostatku kyslíku než srdce samců, jsme publikovali v roce 1984.⁶ V roce 1987 uveřejnili Tobin a spol. první klinickou studii upozorňující, že ženy se známkami ICHS vyžadovaly méně intenzivní léčbu než muži.⁷ Další sdělení stejného výzkumného týmu poukázalo na problémy spojené s indikací koronární chirurgické intervence u žen.⁸ Ve stejném roce byla publikována i první souborná kniha o ICHS u žen.⁹ Podle údajů Web of Science bylo ještě na počátku devadesátých let minulého století množství prací zabývajících se pohlavními rozdíly kardiovaskulárního systému zanedbatelné, v posledních letech však jejich počet dramaticky stoupá (obr. 1).¹⁰ Co může být příčinou rostoucího zájmu? Zdá se, že jsou to především dvě skutečnosti: (i) přibývá důkazů o odlišném chování mužského a ženského srdce za fyziologických a patologických podmínek a (ii) rozporuplné zprávy o prospěšnosti či škodlivosti hormonální substituční terapie u žen po menopauze.

Mechanismus vzniku pohlavních rozdílů v odolnosti srdečního svalu k nedostatečnému zásobení kyslíkem nebyl dosud uspokojivě vysvětlen; rozhodně se nejedná jen o účinky estrogenu. Stále čekáme na důvěryhodné objasnění buněčné a molekulární podstaty tohoto klinicky významného biologického fenoménu. V této souvislosti je nutno zdůraznit, že v posledních letech se objevily zprávy, že důležitou úlohu ve zvýšené odolnosti samičího myokardu k nedostatku kyslíku mohou hrát mitochondrie. Pokusme se nyní krátce shrnout dostupné informace o pohlavních rozdílech v citlivosti srdečního svalu k ischemii, se zvláštním zřetelem k experimentálnímu ischemicko-reperfuznímu (I/R) poškození a jeho mechanismům, včetně možné úlohy mitochondrií.

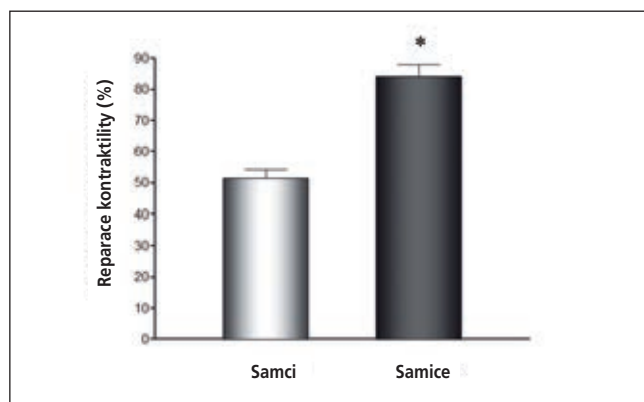
Pohlavní rozdíly v normálním myokardu

Podívejme se nejprve na pohlavní rozdíly, které se týkají zdravého srdce; ty mohou být předpokladem rozdílů,

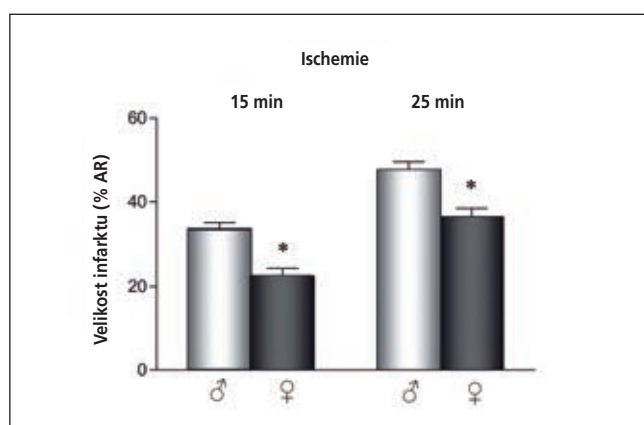
jež vznikají za patologických podmínek.¹¹ Jedním ze základních parametrů je jistě velikost srdce.¹² Před pubertou se hmotnost srdce u chlapců a dívek neliší; poté se srdce zvětšuje více u mužů a tento rozdíl dosahuje v dospělosti 15–30 %. Významný pohlavní rozdíl byl nalezen v počtu srdečních buněk. Zatímco ontogenetický vývoj mezi 20. a 95. rokem života neovlivní počet srdečních buněk v ženském myokardu, jejich počet v mužském srdečním svalu se v průběhu stejného období dramaticky mění: mužský myokard ztrácí každým rokem 45 milionů myocytů v levé komoře a 19 milionů buněk v komoře pravé.¹³ Ztráta buněk je v samčím myokardu doprovázena zvětšováním jejich průměru (o 51 % u opičích samců ve srovnání s 8 % u samic). Tato růstová odpověď může do jisté míry úbytek počtu srdečních buněk kompenzovat, avšak se zvětšováním buněk se prodlužuje i vzdálenost mezi kapilárami, a vytváří se tak potenciální zdroj nedostatečného zásobení buněk kyslíkem. Překvapivé je zjištění, že výskyt programované smrti – apoptózy – je v srdci a věncitých cévách zdravých mužů třikrát vyšší než u žen; věk tento rozdíl neovlivnil.¹⁴

Liší se i funkce srdečního svalu: již v roce 1920 poukázal Bazett na skutečnost, že klidová frekvence ženského srdce je vyšší než u mužů.¹⁵ Tento rozdíl byl později potvrzen velkou populační studií a činí 3–5 tepů za minutu.¹⁶ Ženské srdce má ve srovnání s mužským delší trvání akčního potenciálu, delší interval QT a kratší sinus node recovery time.¹⁷ Průměrný systolický tlak je u mužů mladších 60 let o 6–7 mm Hg a diastolický o 3–5 mm Hg vyšší než u žen. U žen po menopauze však systolický krevní tlak stoupá, takže incidence hypertenze může být stejná, nebo dokonce vyšší než u mužů.¹⁸ Údaje o pohlavních rozdílech v kontraktilitě myokardu se liší a byly nedávno shrnuty Machukim a spol.¹⁹ Zatímco Schwartz a spol.^{20,21} a Machuki a spol.¹⁹ pozorovali, že samičí kardiomyocyty mají ve srovnání se samčími delší kontrakci a větší amplitudu vápníkového proudu, Farrel a spol.²² žádné rozdíly nepozorovali. Rozdílné výsledky mohou být alespoň částečně vysvětlitelné odlišným metodickým postupem (např. bazální vs. apikální myocyty).¹⁹

V poslední době přibývá prací, které prokazují buněčné a molekulární pohlavní rozdíly v normálním myokardu; jejich výčet přesahuje možnosti tohoto přehledu. K zásadním patří jistě pohlavní rozdíly v mechanismu spáření excitace a kontrakce,²² v odlišném buněčném metabolismu Ca^{2+} , v tvorbě kyslíkových radikálů²³ či v hustotě β -adrenergických receptorů.²⁴ Významnou úlohu v kontrakci myocytů hrají vápníkové kanály L-typu;²⁵ jejich denzita stejně jako intenzita vápníkového proudu byly větší u samic než u samců; estrogen reguluje expresi genů pro vápníkové kanály L-typu, a tak přispívá k pohlavnímu rozdílu v kontraktilních vlastnostech srdečního svalu.¹⁹ Bylo rovněž zjištěno, že vápníková homeostáza se mění v závislosti na estrálním cyklu;²⁶ citlivost myofilament k vápníku u ovariektomovaných samic laboratorního potkana významně stoupala. Je zajímavé, že vápníková homeostáza je regulována též hodnotou testosteronu, který zvyšuje uvolňování Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula, a tím i koncentraci intracelulárního Ca^{2+} .²⁷ V samičím myokardu byla zjištěna zvýšená exprese sarkolemálních a mitochondriálních draslíkových kanálů (K_{ATP}); jejich inhibice při ischemii zvyšuje rozsah tkáňového poškození.²⁸



Obr. 2 – Obnovení kontrakce izolované pravé komory po 20 min anoxie u dospělých samců a samic laboratorního potkana (vyjádřené jako procento hodnot před anoxií); * $p < 0,01$. Data: Ošťádal a spol.⁶



Obr. 3 – Pohlavní rozdíly ve velikosti infarktu u laboratorního potkana. Izolované perfundované srdce; * $p < 0,01$. Data: Bae and Zhang.³⁹ AR – ohrožená oblast (area at risk).

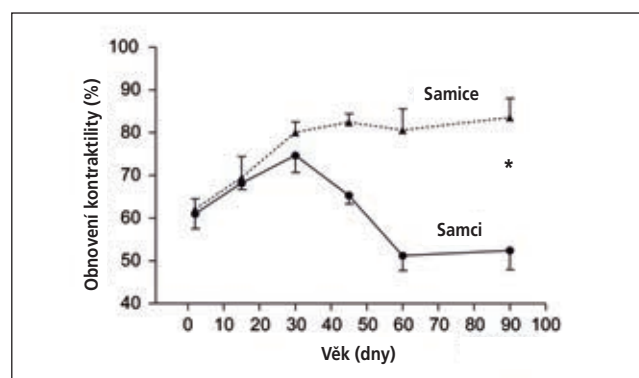
A konečně Dworatzek a spol. pozorovali pohlavní rozdíly v kolagenním složení myokardu: kolageny typu I, III a VI byly významně sníženy v srdcích samic.²⁹ Uvedené pohlavní rozdíly, charakteristické pro zdravý myokard, vytvářejí logický předpoklad možné odlišné citlivosti srdečního svalu na různé patologické podněty, včetně I/R poškození.

Pohlavní rozdíly v odolnosti srdce k ischemicko-reperfúznímu poškození

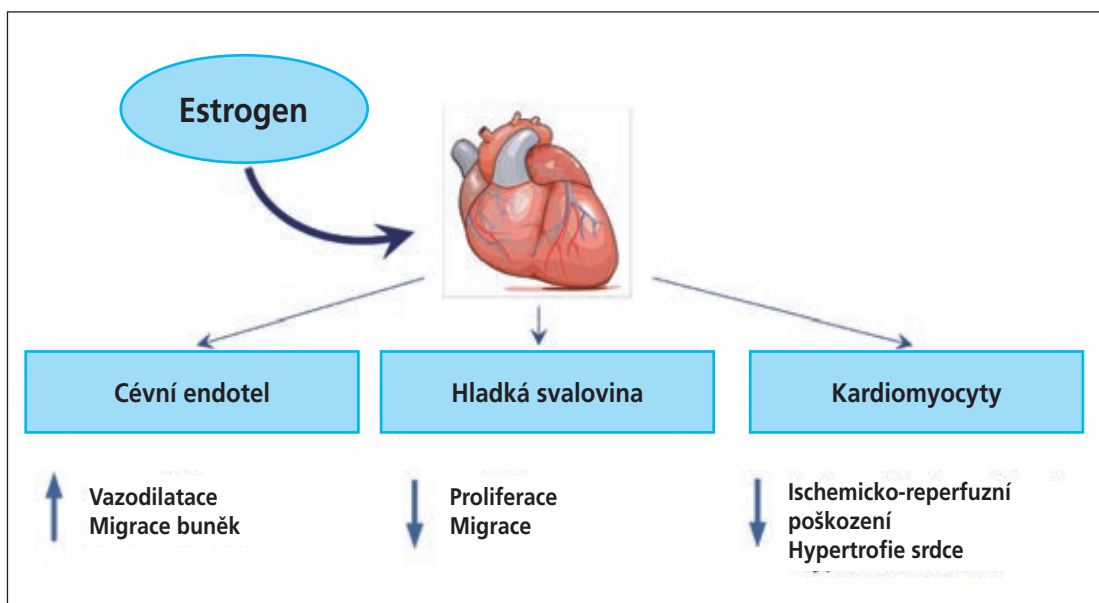
Epidemiologické studie jednoznačně prokázaly, že u žen před menopauzou začíná ICHS asi o deset let později než u mužů, výskyt infarktu myokardu je opožděn dokonce o 20 let. Po menopauze však výskyt tohoto onemocnění stoupá u žen více než desetkrát, zatímco u mužů stejného věku jen 4,5x.^{30,31} Příčinou jsou zřejmě pohlavní rozdíly v rozvoji aterosklerotických změn v průběhu vývoje, na které upozornil již Fejfar v roce 1975;³² činí přibližně oněch zmíněných deset let; tuto skutečnost potvrzují i nižší hodnoty LDL-cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě) a vyšší hodnoty HDL-cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě) u žen do menopauzy.³³

Experimentální studie ve své velké většině klinická pozorování potvrzují.^{34–37} Sami jsme zjistili již před více než 35 lety, že izolovaná pravá komora samic laboratorních potkanů je významně odolnější k akutnímu nedostatku kyslíku než pravá komora samců (obr. 2).⁶ Intenzivní výzkum této otázky začal však o mnoho let později. Vyšší odolnost samičího srdečního svalu k I/R poškození byla opakovaně prokázána u různých druhů laboratorních zvířat^{28,38–42} s výjimkou psů.⁴³ Samice mají menší rozsah infarktu myokardu (obr. 3), u samic dochází k lepší obnově kontraktility funkce a k nižšímu výskytu reperfučních arytmií. Lepší funkční zotavení bylo u samic doprovázeno menším rozsahem ischemického poškození, nižší koncentrací laktát dehydrogenázy v krvi a nižší produkcí zánětlivých cytokinů.⁴⁴ Rovněž transgenní samice se zvýšenou expresí $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměníku a β -adrenergních receptorů měly menší I/R poškození a zvýšenou kontraktilitu ve srovnání s transgenními samci.^{45,46} Sami jsme pozorovali, že pohlavní rozdíly v I/R poškození existují i u spontánně hypertenzních laboratorních potkanů: postischemická obnova kontraktility byla významně vyšší u hypertenzních samic, a to přesto, že hladina krevního tlaku byla u obou pohlaví srovnatelná.⁴⁷ Pohlavní rozdíly existují i u obězních zvířat: velikost infarktu byla významně větší u samců než u samic.⁴⁸ Experimentální i klinické studie popisují významné pohlavní rozdíly i v remodelaci po infarktu myokardu;^{49,50} u samců bylo hojení pomalejší s čtenějším výskytem srdečních ruptur, způsobených zřejmě předčasnou degradací extracelulární matrix v důsledku aktivace metaloproteináz.⁵¹

Vývoj odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku má charakteristický ontogenetický vývoj: po porodu se odolnost srdcí samců a samic laboratorního potkana neliší. Od začátku pohlavní zralosti se odolnost samičího srdce snižuje, zatímco u samic se nemění; v dospělosti tak vzniká významný pohlavní rozdíl (obr. 4).⁵² Je zajímavé, že odolnost dospělého srdečního svalu k ischemii mohou významně ovlivnit zásahy v časných fázích ontogenetického vývoje, a to v závislosti na pohlaví. Z naší studie vyplývá, že perinatální hypoxie zvyšuje odolnost dospělých samic k ischemii; naopak dospělí samci byli ischemií podstatně více poškozeni než samci chovaní v normoxických podmínkách.^{10,37} Tyto výsledky podporují hypotézu, že perinatální hypoxie představuje pro srdce primární programový stimulus, který může vést k pohlavně rozdílné citlivosti



Obr. 4 – Ontogenetický vývoj odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku u samců a samic laboratorního potkana; izolovaná pravá komora, obnovení kontrakce po 20 min anoxie (vyjádřeno jako procento hodnot před anoxií); * $p < 0,01$. Data: Ošťádal a spol.⁵²



Obr. 5 – Schematické znázornění vlivu estrogenu na srdeční sval. Upraveno dle Menazza a Murphy.⁶¹

dospělého srdce k ischemii. Tato skutečnost může být klinicky závažná u pacientů, kteří v časných fázích vývoje prošli delší hypoxickou periodou.

V této souvislosti zbývá ještě otázka, zda vysoká odolnost samicího srdce k hypoxii může být zvýšena některým ze známých kardioprotektivních fenoménů. Odpověď však není jednoduchá: experimentální práce, které se touto problematikou zabývaly, jsou ojedinělé, a navíc ve svých závěrech nejednotné, klinická pozorování jsme v literatuře nenalezli. Sami jsme prokázali, že adaptace na chronickou hypoxii zvyšuje odolnost srdečního svalu u obou pohlaví; pohlavní rozdíl pozorovaný u normoxických zvířat byl však zachován.⁶ Údaje o účinku ischemického preconditioningu jsou rozporné: např. Humphreys a spol.⁵³ pozorovali stejný stupeň protekce u potkaních samců a samic, naproti tomu Wangovi a spol. se zvýšit odolnost samicího myokardu králíků nepodařilo.⁵⁴ A konečně Song a spol. zjistili, že ochranný efekt preconditioningu je u samic nižší než u samců;⁵⁵ k podobným závěrům dospěli Crisostomo a spol. v případě ischemického postconditioningu.⁵⁶ Nedávno Lieder a spol. pozorovali, že pohlaví není pro kardioprotektivní efekt pre- a postconditioningu rozhodující.⁵⁷ Zdá se, že nejbližší vysvětlení je pozorování Turcata a spol.: protektivní vliv ischemického preconditioningu nezjistili u mladých samic, jejichž odolnost byla již primárně relativně vysoká; s poklesem tolerance k ischemii u starších jedinců se efekt ischemického preconditioningu objevil.⁵⁸ Zdá se, že se jedná o obecně biologický jev; míra odolnosti má zřejmě svůj práh. Podobný efekt jsme totiž pozorovali u srdcí novorozeneckých potkanů; jejich vysokou odolnost nebylo možno dále zvýšit ani adaptací na chronickou hypoxii, ani ischemickým preconditioningem; protektivní fenomén se objevil až s poklesem přirozené odolnosti v průběhu dalších fází ontogenetického vývoje.⁵⁹ V této souvislosti je nutno připomenout výsledky klinické studie CONDI-2/ERIC PPCI, která neprokázala kardioprotektivní efekt vzdáleného

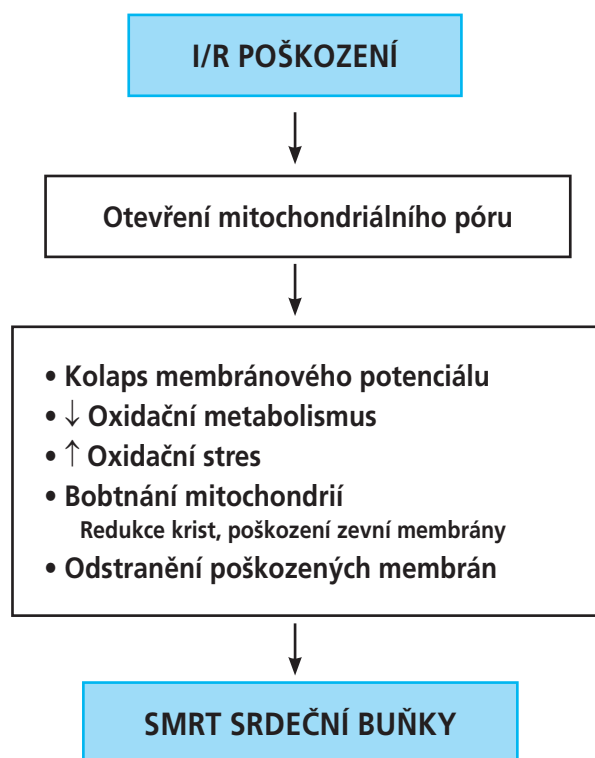
ischemického preconditioningu u pacientů s akutním infarktem myokardu, a to bez ohledu na pohlaví.⁶⁰

Z uvedeného je zřejmé, že pohlaví významně ovlivňuje odolnost srdečního svalu k I/R poškození. Na objasnění patogenetických mechanismů, které se na rozdílech podílejí, však dosud čekáme. Pokusme se v krátkosti shrnout existující hypotézy.

Úloha hormonů při vzniku pohlavních rozdílů v citlivosti srdečního svalu k ischemicko-reperfuznímu poškození

Nejčastěji zmiňovanou příčinou vzniku rozdílů jsou pohlavní hormony, především estrogen. I když jeho podíl zdaleka není tak jednoznačný, jak se předpokládalo, nelze říci, že by neměl na kardiovaskulární systém žádný vliv. Jeho koncentrace se mění v průběhu ovariálního cyklu, v těhotenství, při hormonální antikoncepci; ovlivňuje mj. funkci cév, zánětlivou odpověď, citlivost myocytů k inzulinu či stupeň rozvoje hypertrofie srdečního svalu (obr. 5).⁶¹ Je proto logické, že experimentální studie se soustředily na vysvětlení úlohy estrogenu v odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku. Je přitom nutno mít na zřeteli, že kardioprotektivní účinky estrogenu, jež byly pozorovány v experimentálních studiích, se liší od shora zmíněných negativních vlivů hormonální terapie u žen.

Bylo jasně prokázáno, že ovariectomie u samic laboratorního potkana zvětšuje velikost infarktu; naopak podání estrogenu má protektivní vliv na samčí srdeční sval.⁴⁴ Většina protektivních účinků estrogenu je připisována jejich vazbě na estrogenové receptory α a β , které byly prokázány v samicích i v samčích srdečních buňkách, fibroblastech i v hladkém svalu cév,^{61,62} nacházejí se však také v buněčných membránách a mitochondriích.⁶³ Jejich afinita k vazbě na 17β -estradiol je přitom u obou pohlaví stejná. Experimentální studie ukazují, že právě tyto receptory



Obr. 6 – Důsledky otevření mitochondriálního póru přechodné propustnosti (mitochondrial permeability transition pore, MPTP), vyvolané ischemicko-reperfučním (I/R) poškozením. Dle Halestrapa a Richardsona.⁶¹

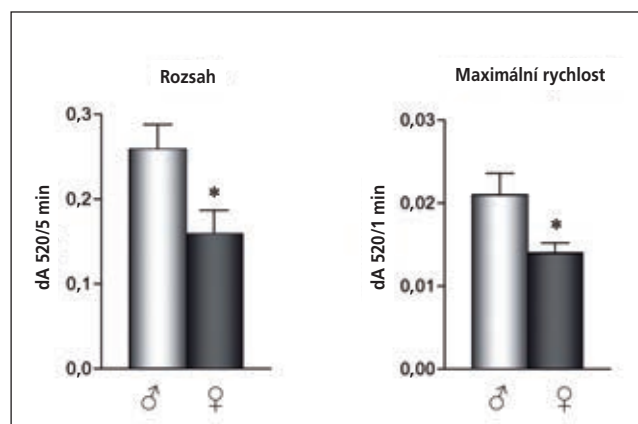
hrají významnou úlohu v protekci proti I/R poškození.⁶⁴ Bohužel dosud není jednotný názor na to, který z obou receptorů je za vyšší odolnost samičího srdce odpovědný. Existuje však ještě třetí membránový estrogenový receptor, označovaný jako estrogenový receptor spážený s G-proteinem (GPER);⁶⁵ bylo zjištěno, že inhibuje otevření mitochondriálního póru na vnitřní mitochondriální membráně, který se podílí na rozvoji ischemického poškození.⁶⁶ Vazba estrogenů na receptory vede k ovlivnění genové exprese řady funkčních a strukturálních bílkovin (tzv. genomic effect). Kromě genomického efektu existují však také tzv. non-genomic efekty estrogenu; projevují se rychle a jsou nezávislé na syntéze bílkovin.⁶⁷ Jeden z mnoha faktorů, které mohou ovlivnit odpověď samičího myokardu, je oxid dusnatý; jeho koncentrace je vyšší v samičím než v samčím myokardu. Blokáda NO syntázy (eNOS) pomocí L-NAME pohlavní rozdíly v citlivosti k I/R poškození ruší. Je třeba dodat, že vyšší koncentrace eNOS je spojena též s S-nitrosylací vápníkových kanálů L-typu, což významně snižuje I/R poškození u samic poklesem vápníkového přetížení buňky.⁶⁸ To však zřejmě nejsou jediné mechanismy, které se v protekci samičího myokardu uplatňují. Svou roli zde, zdá se, hrají např. vyšší koncentrace sarkolemálních a mitochondriálních K_{ATP} kanálů,⁶⁹ vyšší aktivita serin/threonin protein kinázy (Akt) a protein kinázy $C\epsilon$ ^{28,70} či inhibice prozánětlivého tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α) v ischemickém myokardu; dochází ke zlepšení obnovy kontraktilní funkce a k redukcí apoptózy a nekrózy. Při všech těchto úvahách musíme mít na

paměti významné pohlavní rozdíly v buněčném metabolismu vápníku, jak jsme o nich hovořili výše.

Převážná většina experimentálních prací si však z pohlavních hormonů vybrala pouze jeden – estrogen. Je přitom jasné, že kardiovaskulární systém ovlivňuje nejméně jeden další silný hráč, androgenní hormony. Jak estrogeni, tak androgenní hormony jsou přítomny u obou pohlaví, i když v různých koncentracích a poměrech. Testosteron aktivuje androgenové receptory, které jsou exprimovány v myocytech; zvyšuje koncentraci homocysteinu a endotelinu-1 a stimulací tyroxin hydrolázy zvyšuje syntézu katecholaminů. Názory na vliv testosteronu na kardiovaskulární funkce se různí. Bylo zjištěno, že testosteron může zvýšit citlivost k ICHS u mužů,⁷¹ vyšší dávky androgenních steroidů zvyšovaly rozvoj aterosklerózy.⁷² Avšak neexistuje žádný experimentální důkaz, že by fyziologická koncentrace testosteronu zvyšovala riziko ischemického poškození myokardu. Naproti tomu jiné klinické práce ukazují, že testosteron může mít na srdeční sval pozitivní vliv.⁷³ Tento efekt je zřejmě způsoben nepřímo přeměnou na dihydrotestosteron nebo 17 β -estradiol. Bylo např. zjištěno, že podání testosteronu ovariectomizovaným samicím zmenšilo rozsah ischemického poškození.⁷⁴ Nedávno Ghimire a spol. ukázali, že nízké dávky testosteronu mají protektivní vliv proti I/R poškození.⁷⁵ Tyto sporné výsledky jsou zřejmě dány použitím různých experimentálních modelů, dávkováním a časovým nastavením. Je však nutno připomenout, že funkce steroidních hormonů je obecně ovlivňována řadou regulačních proteinů, které ovlivňují jejich transkripci; tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu při interpretaci a zvažování významnosti uvedených dat.⁷⁶

Možná úloha mitochondrií

Jak vidět, množství různých hypotéz, jež se pokoušejí vysvětlit příčiny pohlavních rozdílů v odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku, přibývá. V posledních letech se však objevil nový nadějný názor, jenž naznačuje, že na pohlavních rozdílech v odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku se mohou výrazným způsobem podílet



Obr. 7 – Pohlavní rozdíly v bobtnání mitochondrií, vyvolaném vyššími koncentracemi vápníku. Rozsah bobtnání vypočítaný jako pokles absorbance při 520 nm po přidání 200 μ M $CaCl_2$; maximální rychlost bobtnání vypočítána derivací křivek rozsahu bobtnání. * $p < 0,01$. Data: Milerová a spol.⁸⁸

mitochondrie. Sexuální dimorfismus mitochondrií byl popsán v řadě orgánů, jako jsou játra, srdce, mozek a tuková tkáň. Kardiomyocyty samičího srdce mají nižší počet mitochondrií, ale jsou daleko efektivnější: lépe využívají tuky a mají větší oxidační kapacitu než mitochondrie samců.⁷⁷ Podle Murphyové a Steenbergena hrají mitochondrie klíčovou roli v kardioprotektivní signalizační kaskádě.⁷⁸ A skutečně, Lagranha a spol. pozorovali, že u samic je kardioprotekce doprovázena změnou mitochondriálních proteinů; mitochondrie izolované ze samičího srdce vykazují řadu posttranslačních modifikací enzymů, které se podílejí na regulaci tvorby kyslíkových radikálů; samice proto mají sníženou tvorbu kyslíkových radikálů při re-oxygenaci.⁴⁴ Pohlavní rozdíly byly pozorovány rovněž v hospodaření s mitochondriálním Ca^{2+} . Samičí mitochondrie mají nižší rychlost vychytávání Ca^{2+} a lépe obnovují mitochondriální membránový potenciál po depolarizaci, jež byla vyvolána vápníkem.⁷⁹ Daleko účinněji se vypořádávají s vysokou koncentrací externího Ca^{2+} : snižují rychlost jeho vstupu pomocí vápníkového nosiče.⁸⁰ Všechny tyto skutečnosti ukazují, že mitochondrie samičího srdce jsou odolnější k přetížení Ca^{2+} v průběhu I/R poškození; to může být jeden z možných mechanismů vzniku větší odolnosti samičího srdce.

Je známo více než 60 let, že vysoká koncentrace Ca^{2+} , jež provází oxidační stres, zvyšuje propustnost vnitřní mitochondriální membrány, označované jako „permeability transition“. Otevření mitochondriálního póru přechodné propustnosti (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) vede k depolarizaci mitochondriální membrány, ke snížení oxidačního metabolismu, k zastavení syntézy adenosintrifosfátu (ATP), ke zvýšení oxidačního stresu, k uvolňování vápníku a k bobtnání mitochondriální matrix (obr. 6).⁸¹ Bylo opakovaně prokázáno, že porucha mitochondriální funkce a zvláště otevření póru hrají významnou roli při vzniku I/R poškození.⁸² Blokáda MPTP cyklosporinem měla ochranný efekt jak v experimentu,⁸³ tak u malé skupiny pacientů s ICHS;⁸⁴ velká multicentrická studie CIRCUS však kardioprotektivní vliv cyklosporinu A neprokázala.⁸⁵ Důvodem může být řada faktorů, jako např. závažnost infarktu, způsob podání, poměrně úzké okno protektivního působení, přítomnost komorbidit či extramitochondriální účinky cyklosporinu A. Zajímavé je v této souvislosti pozorování Morkuniene a spol.⁸⁶ a Pavón a spol.,⁸⁷ kteří prokázali, že otevření shora zmíněného MPTP při reperfuzi může být zablokováno fyziologickou koncentrací estrogenu, podobně jako klasickým inhibitorem cyklosporinem.

V našich pracích jsme testovali hypotézu, zda je úloha MPTP v patogenezi I/R poškození srdečního svalu závislá na pohlaví.^{36,88,89} Zjistili jsme, že srdeční mitochondrie samic jsou významně odolnější k bobtnání, vyvolanému vyšší koncentrací Ca^{2+} , což svědčí pro jejich větší odolnost k otevření MPTP (obr.7). Vzhledem k tomu, že otevření póru na vnitřní mitochondriální membráně je úzce spojeno se vznikem I/R poškození, je vyšší odolnost této struktury k Ca^{2+} jedním z možných vysvětlení vyšší tolerance samičího srdce. V této souvislosti se nabízí otázka, zda je za tyto pohlavní rozdíly odpovědné bílkovinné složení MPTP. Naše pokusy ukázaly, že v oxidaci substrátů ani v tvorbě ATP pohlavní rozdíl není, což svědčí pro srovnatelný obsah enzymů respiračního řetězce. Toto pozo-

rování bylo potvrzeno kvantitativní imunodetekcí: samičí a samčí mitochondrie obsahují srovnatelné množství ATP syntázy, proteinového komplexu, odpovědného za funkci MPTP, stejně jako regulačního proteinu cyklofilinu D. Je zajímavé, že podobné výsledky jsme pozorovali v naší předchozí studii, ve které jsme srovnávali úlohu mitochondriálního póru u vysoce hypoxicky odolných neonatálních a dospělých srdcí laboratorního potkana.⁹⁰ Zdá se tedy, že za rozdíly v odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku není odpovědné bílkovinné složení MPTP, ale svou roli zde hrají spíše rozdíly v regulaci jeho funkce. Lze se domnívat, že jde především o interakce vápníku s cyklofilinem D a otevřením póru, zvláště pak s možnou regulací cyklofilinu D posttranslačními modifikacemi.⁸⁴ Cyklofilin D tak zůstává atraktivním cílem pro experimentální i klinické studie, které se zabývají hledáním možných blokátorů MPTP jako cesty ke zmenšení I/R poškození srdečního svalu.⁹¹ Lze tedy říci, že mitochondrie, organely odpovědné za hospodaření buňky kyslíkem a produkci energie v podobě ATP, jsou významně zapojeny do regulace odolnosti srdečního svalu k ischemii.

Závěr

Experimentální i klinická pozorování jednoznačně prokazují, že mužské a ženské (resp. samčí a samičí) srdce se v řadě parametrů významným způsobem liší, a to jak za fyziologických, tak patologických podmínek; významné pohlavní rozdíly v citlivosti srdečního svalu k ischemii jsou toho nejlepším dokladem. Závažnost těchto rozdílů potvrzuje fakt, že množství prací, které se touto problematikou zabývají, v posledních letech strmě stoupá. Detailní molekulární a buněčné mechanismy, za pohlavní rozdíly odpovědné, na své objasnění teprve čekají; je však zřejmé, že odlišnosti není možno vysvětlit pouze účinkem estrogenů. V posledních letech se objevila nová nadějná hypotéza, jež naznačuje, že na pohlavních rozdílech v odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku se mohou výrazným způsobem podílet mitochondrie, především funkce jejich póru na vnitřní mitochondriální membráně. Jedno je však jisté: pohlavní rozdíly jsou tak závažné, že by na ně měl již dnes být brán zřetel v klinické praxi při volbě optimálních diagnostických a léčebných postupů.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů

Financování

Práce byla podpořena granty GACR 18-032075 a MH CZ – DDO (Nemocnice Na Homolce-NNH, 00023884) IG 150501.

Literatura

1. Leinwand LA. Sex is a potent modifier of the cardiovascular system. *J Clin Invest* 2003;112:302–307.
2. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:425–439.
3. Kolář F, Ošťádal B. Ex Acta: Sex differences in cardiovascular function. *Acta Physiol* 2013;207:584–587.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart

- disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–613.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
 6. Ošťádal B, Procházka J, Pelouch V, et al. Comparison of cardiopulmonary responses of male and female rats to intermittent high altitude hypoxia. *Physiol Bohemoslov* 1984;33:129–138.
 7. Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP, et al. Sex bias in considering coronary-bypass surgery. *Ann Intern Med* 1987;107:19–25.
 8. Steingart RM, Packer M, Hamm P, et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:226–230.
 9. Legato MJ, Colman C. The female heart: the truth about women and coronary artery disease. New York: Prentice Hall, 1991.
 10. Ošťádal B, Netuka I, Malý J, et al. Gender differences in cardiac ischemic injury and protection-experimental aspects. *Exp Biol Med* 2009;234:1011–1019.
 11. Legato MJ, Leghe JK. Gender and the heart: sex-specific differences in the normal myocardial anatomy and physiology. In: Legato MJ, ed. *Principles of gender specific medicine*. New York: Elsevier, 2010:151–161.
 12. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension* 1995;26:979–983.
 13. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1068–1079.
 14. Mallat Z, Fornes P, Costagliola R, et al. Age and gender effect on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart. *J Gerontol* 2001;56A:M719–M723.
 15. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:370.
 16. Burke JH, Goldberger JJ, Ehler FA, et al. Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *Am J Med* 1996;100:537–543.
 17. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26:1585–1595.
 18. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002;53:688–708.
 19. Machuki JO, Zhang HY, Geng J, et al. Estrogen regulation of cardiac cAMP-L-type Ca^{2+} channel pathway modulates sex differences in basal contraction and responses to β_2 AR-mediated stress in left ventricular apical myocytes. *Cell Commun Signal* 2019;17:1–17.
 20. Schwertz DW, Vizgirda V, Solaro RJ, et al. Sexual dimorphism in rat left atrial function and response to adrenergic stimulation. *Mol Cell Biochem* 1999;200:43–53.
 21. Schwertz DW, Beck JM, Kowalski JM, Ross JD. Sex differences in the response of rat ventricle to calcium. *Biol Res Nurs* 2004;5:286–298.
 22. Farrell SR, Ross JL, Howlett SE. Sex differences in mechanisms of cardiac excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H36–H45.
 23. Colom B, Oliver J, Roca P, Garcia-Palmer FJ. Caloric restriction and gender modulate cardiac muscle mitochondrial H_2O_2 production and oxidative damage. *Cardiovasc Res* 2007;74:456–465.
 24. Chu SH, Sutherland K, Beck J, et al. Sex differences in expression of calcium-handling proteins and beta-adrenergic receptors in rat heart ventricle. *Life Sci* 2005;76:2735–2749.
 25. Curl CL, Delbridge LM, Wendt JR. Sex differences in cardiac muscle responsiveness to Ca^{2+} and L-type Ca^{2+} channel modulation. *Eur J Pharmacol* 2008;586:288–292.
 26. MacDonald JK, Pyle WG, Reitz CJ, Howlett SE. Cardiac contraction, calcium transients, and myofilament calcium sensitivity fluctuate with the estrous cycle in young adult female mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H938–H953.
 27. Vicencio JM, Ibarra C, Estrada M, et al. Testosterone induces an intracellular calcium increase by a non-genomic mechanism in cultured rat cardiac myocytes. *Endocrinology* 2006;147:1386–1395.
 28. Bae S, Zhang L. Gender differences in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in adult rat hearts: focus on Akt and protein kinase C signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1125–1135.
 29. Dworatzek E, Baczko I, Kararigas G. Effects of aging on cardiac extracellular matrix in men and women. *Proteomics Clin Appl* 2016;10:84–91.
 30. Duvall WL. Cardiovascular disease in women. *Mt Sinai J Med* 2003;70:293–305.
 31. Bassuk SS, Manson JE. Gender specific-aspects of selected coronary heart disease risk factors: a summary of the epidemiologic evidence. In: Legato MJ, ed. *Principles of Gender-Specific Medicine*. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier, 2010:162–174.
 32. Fejfar Z. Prevention against ischaemic heart disease: a critical review. In: Oliver MF, ed. *Modern trends in cardiology*. London: Butterworths, 1975:465–495.
 33. Mathur P, Ošťádal B, Romeo F, Mehta JL. Gender-related differences in atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015;29:319–327.
 34. Ošťádal P, Ošťádal B. Women and the management of acute coronary syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2012;90:1151–1159.
 35. Ošťádal B, Ošťádal P. Sex-based differences in cardiac ischaemic injury and protection: therapeutic implications. *BJP* 2014;171:541–554.
 36. Ošťádal B, Drahota Z, Houštěk J, et al. Developmental and sex differences in cardiac tolerance to ischemia-reperfusion injury: the role of mitochondria. *Can J Physiol Pharmacol* 2019;97:808–814.
 37. Ošťádal B, Ošťádal P, Neckář J. Sex differences in cardiac ischemia/reperfusion injury. In: Ošťádal B, Dhalla NS, eds. *Sex Differences in Heart Disease*. Switzerland: Springer, 2020:25–37.
 38. Murphy E, Steenbergen C. Gender-based differences in mechanisms of protection in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2007;75:478–486.
 39. Booth EA, Lucchesi BR. Estrogen-mediated protection in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Toxicol* 2008;8:101–113.
 40. Ross JL, Howlett SE. Age and ovariectomy abolish beneficial effects of female sex on rat ventricular myocytes exposed to stimulated ischemia and reperfusion. *PLoS ONE* 2012;7:1–11.
 41. Bell JR, Porrello ER, Huggins CE, et al. The intrinsic resistance of female hearts to an ischemic insult is abrogated in primary cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H1514–H1522.
 42. Lujan HL, DiCarlo SE. Sex differences to myocardial ischemia and beta-adrenergic receptor blockade in conscious rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H1523–H1529.
 43. Przyklenk K, Ovize M, Bauer B, Kloner RA. Gender does not influence acute myocardial infarction in adult dogs. *Am Heart J* 1995;129:1108–1113.
 44. Lagranha CJ, Deschamps A, Aponte A, et al. Sex differences in the phosphorylation of mitochondrial proteins result in reduced production of reactive oxygen species and cardioprotection in females. *Circ Res* 2010;106:1681–1691.
 45. Cross HR, Lu L, Steenbergen C, et al. Overexpression of the cardiac $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger increases susceptibility to ischemia/reperfusion injury in male, but not female, transgenic mice. *Circ Res* 1998;83:1215–1223.
 46. Cross HR, Murphy E, Steenbergen C. Ca^{2+} loading and adrenergic stimulation reveal male/female differences in susceptibility to ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H481–H498.
 47. Bešík J, Szarszoi O, Kuneš J, et al. Tolerance to acute ischemia in adult male and female spontaneously hypertensive rats. *Physiol Res* 2007;56:267–274.

48. Clark C, Smith W, Lochner A, Du Toit EF. The effect of gender and obesity on myocardial tolerance to ischemia. *Physiol Res* 2011;60:291–301.
49. Piro M, Bona RD, Abbate A, et al. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1057–1065.
50. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Hetzer R. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Circ J* 2010;74:1265–1273.
51. Cavaşin MA, Tao Z, Menon S, Yang XP. Gender differences in cardiac function during early remodeling after acute myocardial infarction in mice. *Life Sci* 2004;75:2181–2192.
52. Ošťádal B, Ošťádalová I, Dhalla NS. Development of cardiac sensitivity to oxygen deficiency: comparative and ontogenetic aspects. *Phys Rev* 1999;79:635–659.
53. Humphreys RA, Kane KA, Parratt JR. The influence of maturation and gender on the anti-arrhythmic effect of ischaemic preconditioning in rats. *Basic Res Cardiol* 1999;94:1–8.
54. Wang M, Crisostomo P, Wairiuko GM, Meldrum DR. Estrogen receptor- α , mediates acute myocardial protection in females. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2204.
55. Song X, Li G, Vaage J, Valen G. Effects of sex, gonadectomy, and estrogen substitution on ischaemic preconditioning and ischaemia-reperfusion injury in mice. *Acta Physiol Scand* 2003;177:459–466.
56. Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM, et al. Postconditioning in females depends on injury severity. *J Surg Res* 2006;134:342–347.
57. Lieder HR, Irmert A, Kamler M, et al. Sex is no determinant of cardioprotection by ischemic preconditioning in rats, but ischemic/reperfusion tissue mass is for remote ischemic preconditioning. *Physiol Rep* 2019;7:e14146.
58. Turcato S, Turnbull L, Wang GY, et al. Ischemic preconditioning depends on age and gender. *Basic Res Cardiol* 2006;101:235–243.
59. Ošťádalová I, Ošťádal B, Kolář F, et al. Tolerance to ischaemia and ischaemic preconditioning in neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:857–865.
60. Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Moller UK, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2019;394:1415–1424.
61. Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. *Circ Res* 2016;118:994–1007.
62. Hutson DD, Gurrall R, Ogola BO, et al. Estrogen receptor profiles across tissues from male and female *Rattus norvegicus*. *Biol Sex Differ* 2019;10:1–13.
63. Chen Q, Yager JD, Russo J. Regulation of mitochondrial respiratory chain structure and function by estrogens/estrogen receptors and potential physiological/pathophysiological implications. *Biochim Biophys Acta* 2005;1746:1–7.
64. Gabel SA, Walker VR, London RE, et al. Estrogen receptor beta mediates gender differences in ischemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005;38:289–297.
65. Deschamps AM, Murphy E. Activation of a novel estrogen receptor, GPER, is cardioprotective in male and female rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1806–H1813.
66. Bopassa JC, Eghbali M, Toro L, Stefani E. A novel estrogen receptor GPER inhibits mitochondria permeability transition pore opening and protects the heart against ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H13–H23.
67. Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther* 2012;135:54–70.
68. Sun J, Picht E, Ginsburg KS, et al. Hypercontractile female hearts exhibit increased S-nitrosylation of the L-type Ca^{2+} channel $\alpha 1$ subunit and reduced ischemia-reperfusion injury. *Circ Res* 2006;98:403–411.
69. Lee TM, Su SF, Tsai CC, et al. Cardioprotective effects of 17 beta-estradiol produced by activation of mitochondrial ATP-sensitive K^{+} channels in canine hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1147–1158.
70. Johnson MS, Moore RL, Brown DA. Sex differences in myocardial infarct size are abolished by sarcolemmal K_{ATP} channel blockade in rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2644–H2647.
71. Van Der Wall EE. Testosterone bad for men, good for women? *Neth Heart J* 2011;19:1–2.
72. Parker MW, Thompson PD. Anabolic-androgen steroids: worse for the heart than we knew? *Circ Heart Fail* 2010;3:470–471.
73. Jones TH, Kelly DM. Randomized controlled trials-mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system. *Asian J Androl* 2018;20:120–130.
74. Maldonado O, Ramos A, Guapillo M, et al. Effects of chronic inhibition of testosterone metabolism on cardiac remodeling after ischemia/reperfusion-induced myocardial damage in gonadectomized rats. *Biol Open* 2019;8:1–7.
75. Ghimire A, Bisset ES, Howlett SE. Ischemia and reperfusion injury following cardioplegic arrest is attenuated by age and testosterone deficiency in male but not female mice. *Biol Sex Differ* 2019;10:42–55.
76. Mendelsohn ME. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005;335:1583–1587.
77. Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, et al. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clin Sci* 2017;131:803–822.
78. Murphy E, Steenbergen C. Gender-based differences in mechanisms of protection in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2007;75:478–486.
79. Arieli Y, Gursahani H, Eaton MM, et al. Gender modulation of Ca^{2+} uptake in cardiac mitochondria. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:507–513.
80. Williams GS, Boyman L, Lederer WJ. Mitochondrial calcium and the regulation of metabolism in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2015;78:35–45.
81. Halestrap AP, Richardson AP. The mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2015;78:129–141.
82. Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore: a mystery solved? *Front Physiol* 2013;4:95.
83. Ong SB, Samangouei P, Kalkhoran SB, Hausenloy DJ. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2015;78:23–34.
84. Alam MR, Baetz D, Ovize M. Cyclophilin D and myocardial ischemia-reperfusion injury: a fresh perspective. *J Mol Cell Cardiol* 2015;78:80–89.
85. Cung TT, Morel O, Cayla G, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1021–1031.
86. Morkuniene R, Arandarcikaite O, Ivanoviene L, Borutaite V. Estradiol-induced protection against ischemia-induced heart mitochondrial damage and caspase activation is mediated by protein kinase C. *Biochim Biophys Acta* 2010;1797:1012–1017.
87. Pavon N, Martinez-Abundis E, Hernandez L, et al. Sexual hormones: effects on cardiac and mitochondrial activity after ischemia-reperfusion in adult rats. Gender difference. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;132:135–146.
88. Milerová M, Drahota Z, Chytilová A., et al. Sex difference in the sensitivity of cardiac mitochondrial permeability transition pore to calcium load. *Mol Cell Biochem* 2016;412:147–154.
89. Drahota Z, Hlaváčková M, Ošťádal B. Cardiac mitochondria and ischemia/reperfusion injury – sex differences. In: Ošťádal B, Dhalla NS, eds. *Sex Differences in Heart Disease*. Switzerland: Springer, 2020:257–265.
90. Milerová M, Charvátová Z, Škárka L, et al. Neonatal cardiac mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Mol Cell Biochem* 2010;335:147–153.
91. Bernardi P, DiLisa F. The mitochondrial permeability transition pore: molecular nature and role as a target in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol* 2015;78:100–106.

A review of cardiovascular involvements associated with medications used to treat COVID-19 infection

**Zeinab Mohseni Afshar^a, Arefeh Babazadeh^b, Alireza Janbakhsh^a,
Masomeh Bayani^b, Elham Ramezani^c, Arezoo Salami Khaneshan^d,
Soheil Ebrahimpour^b**

^a Clinical Research Development Center, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

^b Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

^c Department of Cardiology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

^d Department of Infectious Diseases, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 7. 7. 2020

Accepted: 18. 7. 2020

Available online: 7. 7. 2021

Klíčová slova:

COVID-19

Farmakoterapie onemocnění

Kardiovaskulární systém

SOUHRN

Koronavirové onemocnění 2019 (COVID-19) se rychle rozšířilo po celém světě a vyvolalo globální krizi zdravotnických systémů. Toto onemocnění dnes představuje jednu z nejzávažnějších pandemií v historii lidstva; přitom postihuje řadu orgánů včetně celého kardiovaskulárního systému. U pacientů s onemocněním COVID-19 bylo popsáno poškození myokardu, myokarditida, akutní infarkt myokardu, dysrytmie a srdeční selhání. V současné době není k dispozici žádné specifické antivirové léčivo pro léčbu onemocnění COVID-19; zatím se používají některá léčiva jako interferon, remdesivir, ribavirin, favipiravir a tocilizumab. Tyto látky používané při léčbě onemocnění COVID-19 mohou mít nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém, případně mohou interagovat s jinými farmaky určenými k léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky těchto farmak jsou prodloužení intervalu QT a torsade de pointes (TdP), které mohou vést k náhlému úmrtí. V tomto článku popisujeme nežádoucí účinky různých farmak na kardiovaskulární systém i možné interakce mezi látkami používanými při léčbě onemocnění COVID-19 a farmaky uplatňujícími se v kardiologii.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has spread rapidly across the world and is introduced as a global health crisis. COVID-19 is one of the threatening pandemics in history involving many organs, including the cardiovascular system. The cardiovascular involvements, such as myocardial injury, myocarditis, acute myocardial infarction, dysrhythmias, and heart failure, have been reported in the COVID-19 patients. Currently, there is no specific antiviral treatment for COVID-19; though, some therapies such as interferon, remdesivir, ribavirin, favipiravir, and tocilizumab are being used. The medications used to treat COVID-19 may have cardiovascular adverse events or interact with some cardiovascular drugs. The most concerning conditions caused by these medications are QTc prolongation and torsades de pointes (TdP), which might cause abrupt death. Here, we describe cardiac adverse effects and potential interactions of COVID-19 medications with cardiovascular agents.

Keywords:

Cardiovascular system

COVID-19

COVID-19 drug treatment

Address: Soheil Ebrahimpour, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran, e-mail: drsoheil1503@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2020.073

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is known to have originated from Wuhan, China, in late 2019.¹⁻³ This viral infection was officially named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). By August 31, 2020 there have been 21 026 758 confirmed cases of COVID-19, including 755 786 deaths, reported to the World Health Organization (WHO).⁴ The pandemic is spreading quickly in the world. COVID-19 is one of the most threatening pandemics in history involving several organs, including the cardiovascular system, which leads to more severe disease, intensive care unit (ICU) admission, and mortality.⁵

Cardiovascular involvement may occur through various mechanisms and include respiratory failure, hypoxemia due to progressive cardiac load, direct myocarditis or cardiomyopathy, indirect effects of the systemic inflammatory response, and drug interaction.⁶

The important concerns about the association between cardiac complications during COVID-19 therapy are hospital severe cases with increased death. Furthermore, these patients are usually taking cardiac medications for their underlying cardiovascular disorder.

A medication used to treat COVID-19 may interact with some cardiovascular drugs such as antihypertensive or antiarrhythmic agents, anticoagulant or antiplatelet drugs, and statins.⁷ Although, these adverse reactions occur frequently with long-term use. The most concerning and significant conditions caused by these medications are QTc prolongation and torsades de pointes (TdP), which might lead to sudden death.⁸ Here, we review cardiac adverse effects and potential interactions of COVID-19 medications with cardiovascular agents.

Medication interactions

Hydroxychloroquine and chloroquine

Chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) were one of the first drugs proposed as a treatment for COVID-19, which belongs to the antimalarial class.⁹ HCQ/CQ has been widely administered to patients with COVID-19. This agent functions through changes in endosomal/organelle pH. However, it is potentially harmful to the heart and causes cardiotoxicity through different mechanisms such as impairing electrolyte balances, especially potassium channel blocking, prolongation of the QT interval, or drug-drug interactions.^{10,11}

Risk factors for the development of HCQ-induced cardiotoxicity include long-term use (greater than 3 months), higher doses, underlying heart disease, and renal failure.¹² It may interact with antiarrhythmic medications such as beta-blockers (metoprolol, carvedilol, propranolol, and labetalol), and digoxin.¹³ In the case of co-administration, it suggests reducing beta-blockers and digoxin doses, while monitoring electrocardiogram (ECG).

They can lead to direct myocardial toxicity, cause restrictive or dilated cardiomyopathy, worsen the pre-existing cardiomyopathy, and cause dysrhythmias through inducing hypokalemia.^{14,15}

They might influence the cardiac system and result in different arrhythmias such as QTc prolongation, ST and T wave depression, U-wave, bundle branch block, atrio-ventricular (AV) block, TdP, sick sinus syndrome, and sino-atrial node arrest.¹⁶ Atrial fibrillation and ventricular tachycardia are the most prevalent ones in the settings of HCQ/CQ use, alone or in combination with a macrolide.¹²

Less common cardiac complications are left ventricular hypertrophy or hypokinesia, heart failure, valvular involvement, and pulmonary arterial hypertension. On rare occasions, irreversible cardiac damage such as death, need for a pacemaker, and heart transplantation has been reported.¹⁷ CQ/HCQ-related cardiac toxicity can be sub-grouped into these categories:¹⁶ (1) sudden deaths; (2) cardiac arrests; (3) ventricular arrhythmias (i.e. TdP and syncope); (4) conduction disorders (with or without QTc prolongation); (5) isolated prolonged QTc.

TdP, an uncommon polymorphic ventricular tachycardia may be induced by CQ/HCQ.⁸ It is important to note these arrhythmias develop more commonly in individuals with preexisting QT prolongation, higher doses, and also in combination therapy with QT-prolonging agents such as macrolides.¹⁸

The dose of HCQ required to cause cardiotoxicity in each person may differ markedly from each other. Also, the cardiotoxicity of HCQ is more likely to appear with cumulative doses. Therefore, it is recommended to optimize the HCQ dosage based on pharmacokinetic (PK) characteristics in patients.¹⁹

It is important to note, the complete atrioventricular block is more common with CQ; whereas, left ventricular hypokinesia is much more related to HCQ.²⁰ Furthermore, injection reactions with CQ are much more common than HCQ. Generally, HCQ/CQ is banned in individuals with congenital long QT syndrome or those with a prior history of TdP.²¹ However, one study demonstrated that HCQ/CQ may decrease the risk of cardiovascular complications in rheumatologic patients, possibly due to atherosclerosis reduction.²²

Protease inhibitors

Protease inhibitors including lopinavir/ritonavir (LPV/r) and atazanavir (ATV) were another group of medications proposed as a treatment during the COVID-19 pandemic.²³ LPV/r was more commonly used compared with ATV. However, it had multiple adverse effects including cardiac complications and drug-drug interactions.

Arrhythmias reported to be triggered by LPV/r include various cardiac conduction abnormalities such as bradycardia-tachycardia syndrome, QTc prolongation, AV blocks, and TdP.²⁴ Also, LPV/r tends to raise serum cholesterol levels and predisposes to atherosclerosis.²⁵ Furthermore, LPV/r may cause serious drug interactions with anticoagulants, antiplatelet, antiarrhythmic, and statins.²⁶ Interactions with apixaban, edoxaban, rivaroxaban, and warfarin among commonly used anticoagulants seem to be more significant. In these situations, apixaban should be taken with a half dose and should not be received more than 2.5 mg twice daily. Monitoring international normalized ratio (INR) in warfarin co-administration is necessary.²⁷ Rivaroxaban and edoxaban are contraindicated in the case of LPV/r use.²⁸ Other medications may

interact with LPV/r are antiplatelet agents such as clopidogrel and ticagrelor, while prasugrel can be an appropriate alternative.^{26,29}

Also, interaction with statins such as atorvastatin, rosuvastatin, lovastatin, and simvastatin has been reported.³⁰ In this situation, gradually increasing the dose of rosuvastatin and atorvastatin is reasonable, whereas lovastatin and simvastatin should not be co-administered. Switching to pitavastatin or pravastatin can be another option while LPV/r is necessary.³¹ Another consideration is the potential drug reactions between LPV/r and antiarrhythmic agents such as digoxin and ranolazine.³² In these situations, the digoxin dose must be decreased and its level should be monitored, whereas ranolazine should not be co-administered. The ATV has been utilized in some patients, due to the vast range of adverse reactions induced by LPV/r and because of ATV has less interaction with other co-administered medications compared with LPV/r.

Studies have shown that ATV similar to LPV/r can affect QTc interval.³³ However, the ATV is the only protease inhibitor that does not cause dyslipidemia. Some dysrhythmias reported in the settings of ATV include AV block, bradycardia, and TdP.³⁴ Dysrhythmias can lead to sudden cardiac death, particularly in patients with underlying heart disease.

Ribavirin

Ribavirin inhibits viral protein synthesis as a result of the inhibition of RNA and DNA replication.³⁵ It was used in severe cases of COVID-19. No significant cardiovascular adverse events have been reported for this agent, except severe hemolytic anemia which may lead to high cardiac output heart failure.³⁶ It can interact with anticoagulants such as warfarin through an unknown mechanism of action.³⁷

Favipiravir

It has recently tested the efficacy of favipiravir for treating COVID-19 and found clear treatment benefit. Favipiravir exerts an antiviral effect through the inhibition of RNA-dependent RNA polymerases; however, it can lead to QT interval prolongation.³⁸ Also, it can interfere with anticoagulant, antiarrhythmic, and statin therapy.³⁹

Remdesivir

Remdesivir is a nucleotide analog inhibitor of RNA-dependent RNA polymerases from SARS-CoV-2 with high potency. Some adverse effects of remdesivir such as hypotension, various dysrhythmias, atrial fibrillation, deep-vein thrombosis, septic shock, and cardiac arrest have been reported.^{40,41} However, cardiovascular drug interactions have not yet been reported.⁴²

Interferon

Interferons proved effective in the current pandemic. However, interferon may induce myocardial toxicity through worsening the pre-existing cardiomyopathy, hypotension, ischemic attacks, cardiogenic shock, and pericardial effusion.⁴³ Its interaction with warfarin has been reported, so monitoring of INR and reduction in warfarin dose may be needed.³⁷

Glucocorticoids

Glucocorticoids such as dexamethasone and methylprednisolone are very effective in reversing adverse pulmonary immunologic reactions of COVID-19, which lead to a reduction in COVID-19 mortality.⁴⁴ However, adverse events of glucocorticoids such as fluid overload, hypertension, and electrolyte disarrangements have been reported and their interaction with anticoagulant agents such as warfarin is a point of care.⁴⁵

Monoclonal antibodies

Monoclonal antibodies such as tocilizumab and sarilumab are interleukin-6 (IL-6) inhibitor used for the treatment of rheumatologic disorders, which are used for suppressing cytokine storm in COVID-19 infection.⁴⁶ Fortunately, these agents are not arrhythmogenic and have no risk of precipitating factors leading to heart failure decompensation. Although, shortening of the QT interval hypercholesterolemia, hypertension, and drug-drug interactions have been reported.⁴⁷ The most significant interactions are with antiarrhythmics such as amiodarone, anticoagulants (i.e. apixaban, rivaroxaban, and warfarin), antiplatelets such as ticagrelor and clopidogrel, statins (i.e. simvastatin, atorvastatin, and lovastatin), and beta-blockers (i.e. metoprolol, carvedilol, propranolol, and labetalol).⁴⁸ Also, no dose adjustment is needed and merely monitoring of INR and ECG seems to be sufficient.

Other medications suggested theoretically or proved to be beneficial in the COVID-19 treatment

Anakinra and pirfenidone

No cardiac adverse events have yet been reported.

Bevacizumab

It may cause cardiomyopathy or exacerbates the pre-existing one. Also, severe hypertension and thromboembolic accidents have been reported.⁴⁹

Ecilizumab

Tachyarrhythmias, hypertension or hypotension, and peripheral edema have been reported along with the use of ecilizumab.⁵⁰

Fingolimod

Hypertension, AV blocks, bradyarrhythmias, and QTc prolongation have been reported. Fingolimod is contraindicated after myocardial infarction, angina pectoris, and cerebrovascular events.⁵¹ Furthermore, it may interact with medications such as beta-blockers, and calcium channel blockers, and class Ia and class III antiarrhythmic drugs.⁵²

Colchicine

Despite, no cardiac side effects have been seen but colchicine may interact with non-DHP calcium channel blockers such as verapamil and diltiazem, and statins (i.e. simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, and pravastatin).⁵³

Convalescent plasma

There is no evidence of direct cardiovascular adverse events, except potential transfusion-related complications such as circulatory overload.⁵⁴

Antimicrobials

Antimicrobials carry the risk of following cardiotoxicities:^{55–59} (1) piperacillin-tazobactam has been shown to induce TdP; (2) fluoroquinolones such as levofloxacin may potentially prolong the QT interval and caution should be taken with co-administering them with class I and class III antiarrhythmic drugs and in electrolyte imbalances; (3) vancomycin has not been reported to induce any cardiac adverse events, except the vascular collapse; (4) azithromycin also has been implicated in QTc prolongation and proarrhythmic events, particularly with CQ/HCQ. It can interact with anticoagulants, antiarrhythmics, other QT prolonging agents, and statins. Previously, it had been shown that a combination of CQ/HCQ with a macrolide might pose challenges for cardiovascular safety.⁶⁰ In the current pandemic COVID-19, because of the antimicrobial, immunomodulatory and anti-inflammatory effects of azithromycin, and their synergistic effects in eliminating virus replication, combination therapy with CQ/HCQ has been quite prevalent.⁶¹ Some authorities believe that the combined treatment not only has not proven efficacy but also poses harm and toxicity for high-risk patients. Factors that predispose to these adverse events include coronary artery disease, heart failure, previous cardiac arrhythmias, and chronic obstructive pulmonary disease. Therefore, in high-risk populations, we should take precautions in administering the mentioned combination therapy. The combination of azithromycin and HCQ can cause arrhythmias due to metabolic changes including hypomagnesemia, hypocalcemia, and hypokalemia, or acute renal failure.^{62,63} In other words, this combination may have additive effects on QT prolongation.⁶⁴ It has been shown that minocycline can be a good alternative to azithromycin. It is believed that minocycline may prevent QT prolongation.

Conclusion

We should pay attention to the point that patients in the convalescent phase of COVID-19 might be so debilitated and reluctant to take their routine cardiac medication such as beta-blockers and antiplatelet, which may pose a significant risk of their underlying cardiac condition decompensation, or induce newly occurring coronary artery disease. It is important to note, in terms of cardiotoxicity with patients receiving antiviral agents, we cannot attribute the events to drugs adverse effects or interactions, since COVID-19-induced cardiomyopathy or myocarditis might be responsible for the condition.

Conflicts of interest

All authors declare no conflict of interest.

Funding body

None.

Ethical statement

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

Acknowledgements

All of the authors wish to thank the Department of Infectious Diseases, Babol University of Medical Sciences, Iran.

References

- Javanian M, Bayani M, Shokri M, et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med* 2020;58:161–167.
- Mohseni Afshar Z, Ebrahimpour S, Javanian M, et al. Vital role of chest CT in diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Caspian J Intern Med* 2020;11:244–249.
- Javanian M, Masrou-Roudsari J, Bayani M, Ebrahimpour S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): What we need to know (In Press). *Caspian J Intern Med* 2020;11:235–236.
- Organization WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 82. (2020).
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation* 2020;142:68–78.
- Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart* 2020;106:1132–1141.
- Talasaz AH, Kakavand H, Van Tassel B, et al. Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:249–259.
- Jankelson L, Karam G, Becker ML, et al. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm* 2020;17:1472–1479.
- Li X, Wang Y, Agostinis P, et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis* 2020;11:512.
- Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38:1504–1507.
- Kunal S, Gupta K, Sharma SM, et al. Cardiovascular system and COVID-19: perspectives from a developing country. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020 May 7;90(2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1305.
- Joyce E, Fabre A, Mahon N. Hydroxychloroquine cardiotoxicity presenting as a rapidly evolving biventricular cardiomyopathy: key diagnostic features and literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:77–83.
- Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:549–554.
- Zhao H, Wald J, Palmer M, Han Y. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy and heart failure in twins. *J Thorac Dis* 2018;10:E70–E73.
- Kamp TJ, Hamdan MH, January CT. Chloroquine or Hydroxychloroquine for COVID 19: Is Cardiotoxicity a Concern? *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016887.
- Saleh M, Gabriels J, Chang D, et al. The effect of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e008662.
- Muthukrishnan P, Roukoz H, Grafton G, et al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: a case report. *Circ Heart Fail* 2011;4:e7–e8.
- Karamchandani K, Quintili A, Landis T, Bose S. Cardiac arrhythmias in critically ill patients with COVID 19: A brief review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020 Aug 11;34:053–0770(20)30807-7.
- Morrisette T, Lodise TP, Scheetz MH, et al. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Hydroxychloroquine and Dose Selection for COVID-19: Putting the Cart Before the Horse. *Infect Dis Ther* 2020;9:561–572.

20. Oren O, Yang EH, Gluckman TJ, et al. The Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19 and Cardiovascular Implications: Understanding Safety Discrepancies to Improve Interpretation and Design of Clinical Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e008688.
21. Offerhaus JA, Wilde AAM, Remme CA. Prophylactic (hydroxy) chloroquine in COVID-19: Potential relevance for cardiac arrhythmia risk. *Heart Rhythm* 2020;17:1480–1486.
22. Dos Reis Neto ET, Kakehasi AM, de Medeiros Pinheiro M, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv Rheumatol* 2020;60:32.
23. Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, Lima CR, et al. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production. *bioRxiv* (2020).
24. Wang Y, Wang Z, Tse G, et al. Cardiac arrhythmias in patients with COVID 19. *J Arrhythm* 2020;36:827–836.
25. Javorac D, Grahovac L, Manić L, et al. An overview of safety assessment of the medicines currently used in the treatment of COVID-19 disease. *Food Chem Toxicol* 2020;144:111639.
26. Dixon DL, Van Tassel BW, Vecchié A, et al. Cardiovascular Considerations in Treating Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;75:359–367.
27. Hughes CA, Freitas A, Miedzinski LJ. Interaction between lopinavir/ritonavir and warfarin. *CMAJ* 2007;177:357–359.
28. Pastori D, Mezzaroma I, Pignatelli P, et al. Atrial fibrillation and human immunodeficiency virus type-1 infection: a systematic review. Implications for anticoagulant and antiarrhythmic therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:508–515.
29. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2352–2371.
30. Aberg JA. Lipid management in patients who have HIV and are receiving HIV therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:207–222.
31. Morgan RE, Campbell SE, Suehira K, et al. Effects of steady-state lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy adult volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:158–164.
32. Sürmelioglu N, Yalçın N, Kuşçu F, et al. Physicians' knowledge of potential covid-19 drug–drug interactions: An online survey in turkey. *Postgrad Med* 2021;133:237–241.
33. Rivas P, Morello J, Garrido C, et al. Role of atazanavir in the treatment of HIV infection. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:99–116.
34. Han SN, Sun XY, Zhang Z, Zhang LR. The protease inhibitor atazanavir blocks hERG K(+) channels expressed in HEK293 cells and obstructs hERG protein transport to cell membrane. *Acta Pharmacol Sin* 2015;36:454–462.
35. Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2007;3:218–225.
36. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, et al. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID 19. *J Med Virol* 2020;92:740–746.
37. Schulman S. Inhibition of warfarin activity by ribavirin. *Ann Pharmacother* 2002;36:72–74.
38. Li C, Wang L, Ren L. Antiviral mechanisms of candidate chemical medicines and traditional Chinese medicines for SARS-CoV-2 infection. *Virus Res* 2020;286:198073.
39. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:242–247.
40. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569–1578.
41. Mesta F, Delgado-Roche L. Remdesivir and Cardiovascular Safety Issues: Beyond the Treatment of COVID-19. *Rea Int J of Card and Cardio Med* 2020;1(1):006-004. DOI: 10.37179/rjccm.000002.
42. Yu WL, Toh HS, Liao CT, Chang WT. A Double-Edged Sword – Cardiovascular Concerns of Potential Anti-COVID-19 Drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:205–214.
43. Le Corguillé M, Pochmalicki G, Eugene C. Cardiovascular complications of alpha interferon. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:1081–1084.
44. Lu S, Zhou Q, Huang L, et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2020;8:627.
45. Ng MKC, Celermajer DS. Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease. *Heart* 2004;90:829–830.
46. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
47. Soubrier M, Pei J, Durand F, Gullestad L, John A. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis: a post hoc analysis. *Rheumatol Ther* 2017;4:133–149.
48. Lazzarini PE, Acampa M, Capecci PL, et al. Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: tocilizumab reduces corrected QT interval by controlling systemic inflammation. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:332–339.
49. Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ. Thromboembolic Events Associated with Bevacizumab plus Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Health Drug Benefits* 2016;9:221–232.
50. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013;3:e003573.
51. Camm J, Hla T, Bakshi R, Brinkmann V. Cardiac and vascular effects of fingolimod: Mechanistic basis and clinical implications. *Am Heart J* 2014;168:632–644.
52. Behjati M, Etemadifar M, Esfahani MA. Cardiovascular effects of fingolimod: A review article. *Iran J Neurol* 2014;13:119–126.
53. Pakkiri Maideen NM. Drug interactions of non-dihydropyridine calcium channel blockers involving CYP3A enzymes and P-gp transporter protein. *Biointerface Research in Applied Chemistry* 2020;10:6026–6032.
54. Roback JD, Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges. *JAMA* 2020;323:1561–1562.
55. Kumaresan R, Palaian S, Thapa S, Shankar PR. Risk of cardiovascular effects with azithromycin. *J Clin Diagn Res* 2015;9:FL01.
56. Lu ZK, Yuan J, Li M, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:295–303.
57. Reis AG, Grisi SJ. Adverse effects of vancomycin in children: a review of 22 cases. *Sao Paulo Med J* 1997;115:1452–1455.
58. Alzahrani T, Baddour LM, Karasik PE. Preoperative Vancomycin and the Risk of Cardiovascular Implantable Electronic Device Infection: A Cohort Study in a Veteran Population. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2018;11:A266.
59. Berni E, de Voogd H, Halcox JP, et al. Risk of cardiovascular events, arrhythmia and all-cause mortality associated with clarithromycin versus alternative antibiotics prescribed for respiratory tract infections: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e013398.
60. Guzman-Prado Y. Recent Findings on Cardiovascular Safety With the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for COVID-19. *Am J Cardiol* 2020;130:162–163.
61. Fantini J, Chahinian H, Yahi N. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: What molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106020.
62. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Azithromycin and risk of sudden cardiac death: guilty as charged or falsely accused? *Cleve Clin J Med* 2013;80:539–544.
63. Wu TC, Sacilotto L, da Costa Darrieux FC, et al. QT Interval Control to Prevent Torsades De Pointes During Use of Hydroxychloroquine and/or Azithromycin in Patients With COVID-19. *Arq Bras Cardiol* 2020;114:1061–1066.
64. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA* 2020;323:2493–2502.

Peripartální kardiomyopatie – review patofyziologie a klinických aspektů onemocnění

Tereza Schimerová^{a,b}, Miloš Kubánek^a

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

^b *Fyziologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 10. 2020

Přepřacován: 2. 11. 2020

Přijat: 2. 11. 2020

Dostupný online: 21. 6. 2021

Klíčová slova:

Peripartální kardiomyopatie

Prolaktin

Srdeční selhání

SOUHRN

Peripartální kardiomyopatie (PPCM) je vzácná, ale potenciálně život ohrožující forma kardiomyopatie. Projevuje se srdečním selháním u žen bez předchozí kardiální anamnézy v časové návaznosti na období kolem porodu, u kterých nelze tento stav vysvětlit jinou příčinou. Incidence PPCM vykazuje velké geografické rozdíly, patrně kvůli rozdílům v socioekonomických a genetických faktorech. Jde o velmi vzácné onemocnění, v jehož etiologii, patofyziologii i léčbě existuje stále mnoho neznámých.

Podle současných představ jsou podkladem patofyziologie peripartální kardiomyopatie genetické predispozice a dále patologické procesy asociované s těhotenstvím – například preeklampsie, nadměrný oxidační stres a hypersekrece prolaktinu. I když je léčba tohoto onemocnění zatím vzdálena kauzálním postupům, PPCM má v podmínkách vyspělých zdravotnických systémů relativně příznivou prognózu.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Peripartum cardiomyopathy is a rare, but potentially life-threatening idiopathic form of cardiomyopathy characterized by manifestation of heart failure within the last month before or 5 months after the labour in previously healthy women when no other cause of heart failure is identified. The incidence of PPCM greatly varies geographically, most likely because of socioeconomic and genetic factors. The etiology, pathophysiology, and treatment of this rare disease are still quite poorly understood.

PPCM reflects genetic predisposition and/or can be triggered by pathologic processes associated with pregnancy, such as preeclampsia, oxidative stress, and prolactin hypersecretion. Despite the fact that no causal treatment is yet known, females with PPCM in well developed countries have a relatively good prognosis.

Keywords:

Heart failure

Peripartum cardiomyopathy

Prolactin

Úvod

Peripartální kardiomyopatie (PPCM) je definována jako neischemická systolická dysfunkce levé komory srdeční, která se manifestuje ke konci gravidity nebo v časném postpartálním období bez jiné zjištěné příčiny srdečního selhání.¹ I přes intenzivní výzkum v posledních desetiletích není etiologie PPCM plně objasněna a chybí kauzální léčba onemocnění. Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled nejnovějších informací k epidemiologii, patofyziologii a klinickým aspektům PPCM.

Historie

PPCM byla poprvé popsána Virchowem v roce 1880, který si všiml možné asociace srdečního selhání a období šesti-

nedělí. V roce 1937 diagnostikovali Gouley a spol. známky závažného srdečního selhání u sedmi žen v posledním měsíci před porodem a o rok později popsali Hull a spol. osmdesát pacientek s podobnými projevy onemocnění. V roce 1971 Demakis a spol. poprvé použili termín peripartální kardiomyopatie.² V 90. letech byl nalezen konsenzus ohledně diagnózy PPCM: 1) rozvoj srdečního selhání v posledním měsíci těhotenství nebo do pěti měsíců po porodu; 2) absence jiné příčiny srdečního selhání. Jedná se tedy o diagnózu per exclusionem.³ Pozdější práce Elkayama a spol. ukázala ve skupině 123 pacientek s dilatační kardiomyopatií (DKMP) manifestovanou v těhotenství a po porodu, že v 19 % se onemocnění manifestovalo v 17.–36. týdnu gravidity a mělo stejný klinický obraz a prognózu jako klasická PPCM.⁴

V současné době je PPCM chápána jako idiopatická forma kardiomyopatie vedoucí k manifestnímu srdeční-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Tereza Schimerová, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4; Fyziologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Kateřinská 1660/32, 121 08 Praha 2; e-mail: nedt@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.100

mu selhání v důsledku systolické dysfunkce levé komory (ejekční frakce levé komory [EF LK] < 45 %), která může nebo nemusí být dilatována. Časově je vázána na poslední měsíce před porodem a šest měsíců po porodu. Jedná se o diagnózu per exclusionem.¹

Epidemiologická data a rizikové faktory

Ačkoli má PPCM pochopitelně celosvětové rozšíření, nejvíce epidemiologických dat pochází ze Spojených států amerických, Jihoafrické republiky, Nigérie a Haiti. Uváděná incidence PPCM se v jednotlivých studiích liší (od udávaných 1 : 100 v Nigérii po 1 : 20 000 v Japonsku), jde navíc jistě o poddiagnostikované onemocnění. Studie z registru pacientů v USA udává rostoucí incidenci PPCM při porovnání dat z roku 2004 a 2011 z 1 : 1 181 na 1 : 849 porodů.⁵ Autoři tyto nálezy vysvětlovali zlepšením diagnostiky onemocnění a dále narůstajícím věkem rodiček, častějším výskytem preeklampsie a vícečetných těhotenství, což jsou rizikové faktory pro vznik PPCM. Dále se v populaci rodiček zvyšuje celkové kardiovaskulární riziko, především výskyt arteriální hypertenze, diabetu a obezity.⁶ Rizikem je také příslušnost k afroamerickému etniku. Velmi vysoká incidence PPCM na Haiti a v Nigérii je vysvětlována pravděpodobnou genetickou predispozicí a dále některými vnějšími faktory, jako je zvýšený příjem soli a horké lázně při tradičních postupech během porodu a šestinedělí v Nigérii. Věk matky je nezávislým rizikovým faktorem – ženy starší 30 let mají riziko vzniku PPCM 1,7–1,8násobně vyšší než ženy mladší 30 let.⁷ Výše zmíněná preeklampsie, či dokonce eklampsie sdílí s PPCM některé patofyziologické mechanismy (viz níže), není tedy divu, že je její výskyt asociován s vyšším výskytem PPCM. Metaanalýza 22 studií na pacientkách s PPCM z roku 2013 vyčíslila prevalenci preeklampsie u těchto žen na 22 %, což více než čtyřnásobně převyšuje prevalenci preeklampsie v běžné populaci.⁸ Podobné číslo udává u pacientek s PPCM registr EURObservational Research Programme, kde se u 411 zařazených žen vyskytla preeklampsie v 22,8 %.⁹ Heterogenita studií zatím brání jednoznačně rozlišit, zda se asociace mezi PPCM a preeklampsií liší u pacientek s tmavou pletí, u kterých se obě klinické jednotky vyskytují častěji, a u žen s jiným rasovým či etnickým zázemím.

Patofyziologie

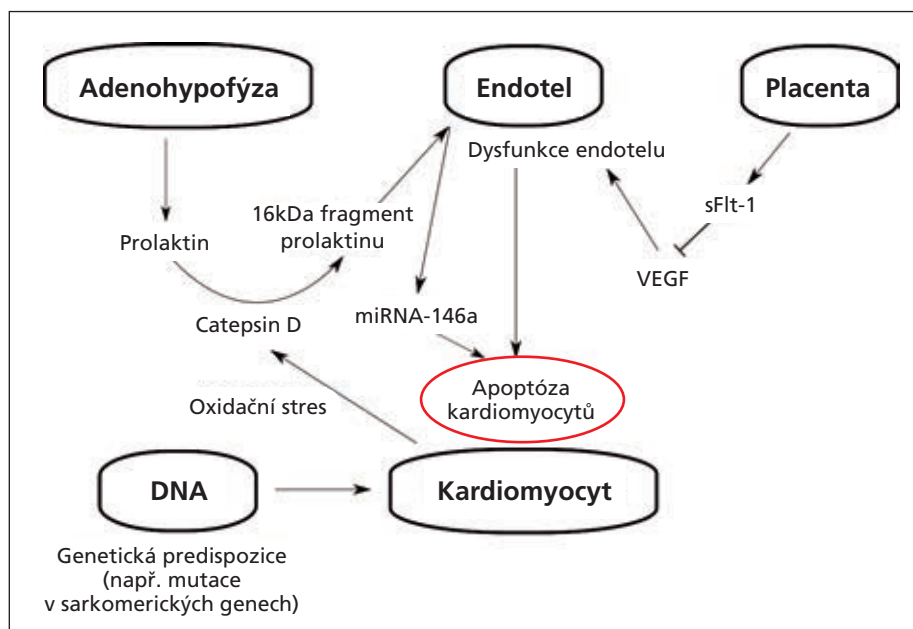
Dříve se předpokládalo, že je vznik PPCM iniciován virovou myokarditidou. Porovnání výsledků endomyokardiálních biopsií pacientek s PPCM s jinými typy kardiomyopatií ale ukázalo, že u obou skupin byl podobný výskyt genomů kardiotropních virů v endomyokardiální biopsii.¹⁰ S variabilní frekvencí byly v endomyokardiální biopsii zachyceny zánětlivé změny, jen výjimečně však splňovaly kritéria pro myokarditidu. Ačkoli jsou u pacientek s PPCM často zvýšeny zánětlivé parametry, infekce se nezdá být hlavní patofyziologickou příčinou.

V současné době je všeobecně přijímán model „dvou zásahů“. Za rozhodující je považována genetická predispozice v kombinaci s cévními změnami a hormonálními efekty v pozdním těhotenství nebo časně postpartum pe-

riodě. Byly pozorovány některé rodiny s vysokou incidencí PPCM. Byla provedena genetická analýza 43 genů (asociovaných s dilatační kardiomyopatií) u 172 žen s PPCM a u 15 % z nich byla nalezena pravděpodobně příčinná varianta, což je podobné jako u dilatační kardiomyopatie, kde byla ve stejné studii nalezena příčinná varianta celkem v 17 %.¹¹ Nejčastěji byly uváděny trunkující (genový produkt zkracující) mutace v genu pro titin, kde se v mnoha případech patogenní varianty popsány u DKMP a PPCM překrývaly.¹² Trunkující mutace v genu pro titin v porovnání s mutacemi v ostatních genech byly asociovány s nižší EF LK po 12 měsících od diagnózy.¹¹ Důvody, proč se u některých žen s těmito mutacemi vyvine PPCM a u některých DKMP (obvykle s manifestací v pozdějším věku, ale bez spontánní úpravy EF LK), zůstává neuspokojivě neobjasněna. Výskyt trunkujících mutací titinu je u zdravé populace přítomen ve 3 % případů.¹² Zvýšený výskyt těchto variant u PPCM tedy svědčí pro modifikující vliv genotypu na průběh onemocnění, ve většině případů ale zůstává genetická predispozice neobjasněna.

Dalším možným vysvětlením je skutečnost, že titin může v kardiomyocytech existovat ve dvou izoformách – N2BA a N2B – které se liší svou tuhostí/poddajností. Větší zastoupení N2BA titinové izoformy vede ke snížení pasivní tuhosti vláken myokardu a bylo již dříve popsáno u pacientů s dilatační kardiomyopatií (DKMP).¹³ Předpokládá se, že zastoupení izoformou titinu hraje roli ve schopnosti srdce měnit kontraktilitu v závislosti na pasivním tažení, tedy na Frankově–Starlingově mechanismu.¹⁴ Kromě posunu v zastoupení izoform mají na výslednou tuhost vláken s titinem vliv jeho posttranslační modifikace, například fosforylace.¹⁵ Zvýšení koncentrace formy titinu se sníženou tuhostí bylo pozorováno u jedné pacientky s PPCM.¹⁶ Data, která by blíže objasnila roli izoformou titinu v patofyziologii PPCM, zatím bohužel chybí.

Dalšími z hráčů v patofyziologii PPCM jsou zvýšený oxidační stres a hypersekrece prolaktinu, což je 23kDa protein vylučovaný adenohypofýzou. Těhotenství je spojeno s postupným nárůstem oxidačního stresu, který klesá v období po porodu k normálním hodnotám.¹⁷ Tyto změny jsou vyvažovány zvýšenou aktivitou antioxidantních systémů, která zůstává zachována i v období po porodu. K ochraně kardiomyocytů před oxidačním stresem přispívá STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Tento transkripční faktor zvyšuje produkci manganové superoxid dismutázy, která se podílí na inaktivaci kyslíkových radikálů.¹⁸ STAT3 je aktivován za fyziologických podmínek v kardiomyocytech matky během těhotenství a po porodu. V pokusu na myších se zvýšenou expresí transkripčního faktoru STAT3 byla prokázána relativní rezistence ke kardiotoxické indukované antracyklinem, kde je významným mechanismem právě zvýšený oxidační stres. Oxidační stres stimuluje kardiomyocyty neznámým mechanismem k produkci cathepsinu D, enzymu, který štěpí prolaktin na 16kDa fragment. Tento fragment prolaktinu má škodlivý efekt na kardiomyocyty a mikrovaskulaturu. Je zodpovědný za apoptózu buněk endotelu, což vede k snížení tvorby kapilár. U březích myší se sníženou expresí STAT3 docházelo ve zvýšené míře ke štěpení prolaktinu na 16kDa fragment. Tyto myši poté na rozdíl od myší se zachovanou expresí STAT3 vykazovaly fenotyp PPCM. Injekce adenovirového vektoru s expresí 16kDa fragmen-



Obr. 1 – Patofyziologie peripartální kardiomyopatie. Sekrece prolaktinu adenohypofýzou, upregulace endoteliální miRNA-146a a placentární sekrece solubilního fms-like tyrosinkinázového receptoru 1 (sFlt-1) vede k endoteliální dysfunkci a apoptóze kardiomyocytů. Genetická predispozice se u některých pacientů podílí na vnímavosti kardiomyocytů. Upraveno podle Honigberg a Givertz.⁵ sFlt-1 – solubilní fms-like inhibitor tyrosinkinázy 1; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor.

tu prolaktinu u nebřezí myši replikovala fenotyp PPCM. Důležité je zjištění, že léčba bromocriptinem, inhibitorem sekrece prolaktinu, dokázala snížit projevy PPCM u myši se sníženou expresí STAT3. Nižší exprese STAT3 v kardiomyocytech (z provedených biopsií nebo explantátů při transplantacích), zvýšený oxidační stres, vysoké koncentrace cathepsinu D a vyšší hodnoty 16kDa fragmentu prolaktinu v séru v porovnání se zdravými kontrolami byly dokumentovány také u žen s PPCM.¹⁷ Kardiotoxické účinky 16kDa fragmentu jsou zprostředkovány microRNA-146a, jejíž produkce je jeho působením upregulována. MiR146a blokuje některé metabolické cesty v kardiomyocytech, snižuje jejich metabolickou aktivitu, a přispívá tak k fenotypovému projevu PPCM. Ženy s PPCM (na rozdíl od pacientů s DKMP) mají zvýšenou koncentraci miR-146a, která se normalizuje při užívání bromocriptinu. V experimentu podání antisense oligonukleotidů k vyvážení miR-146a snížila depleci kapilární sítě v srdci i kardiální fibrózu a vede ke zlepšení EF LK. MiR-146a by tak mohl sloužit zároveň jako marker i jako cíl léčby PPCM.¹⁹

Expresí miRNA – ať už volně cirkulujících, nebo tkáňově specifických – je vnímána jako modulátor a biomarker, který hraje roli v patofyziologii, diagnostice i prognóze mnohých onemocnění včetně srdečního selhání. V mnoha studiích byly potvrzeny změny skladby miRNA během komplikací v těhotenství, přičemž mnoho z nich je produkováno placentou. Je známo, že miRNA jsou mediátory mnoha zásadních procesů podílejících se na vzniku srdečního selhání, je tedy pravděpodobné, že hrají svou roli i v patofyziologii srdečního selhání při těhotenství. MiR-146a, jak je popsáno výše, má jasnou roli v patofyziologii PPCM. Kromě něj byla u pacientek s PPCM dále nalezena upregulace miR-199a-5p. V tomto kontextu snížená koncentrace STAT3 indukuje inhibici ERBB4 v kardiomyocytech,

která je zprostředkována miR-199a-5p. To vede ke snížení utilizace glukózy v buňkách srdečního svalu, ke zvýšení produkce kyslíkových radikálů a k buněčné smrti. Snížené koncentrace STAT3 navíc skrze miR-199a-5p snižují funkci ubiquitin-proteasomového systému, což vede k dezorganizaci sarkomer. Tato cesta aktivující ubiquitin-proteasomový systém dále vede k sekreci molekuly s názvem asymetrický dimethylarginin. Tato látka v krvi snižuje tvorbu oxidu dusnatého, a tím se zhoršuje endoteliální dysfunkce. Patrně také přispívá k progresi aterosklerózy.²⁰

Vysoká prevalence preeklampsie u pacientek s PPCM naznačuje přítomnost možných sdílených mechanismů vzniku těchto dvou klinických jednotek. Placenta produkuje angiogenní protein jménem solubilní fms-like inhibitor tyrosinkinázy 1 (sFlt-1). Jeho produkce během těhotenství exponenciálně stoupá. sFlt-1 snižuje působení vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a placentárního růstového faktoru (PIGF), a je tedy považován za hlavní příčinu hypertenze a endoteliální dysfunkce při preeklampsii. Koncentrace sFlt1 navíc koreluje se snížením globálního longitudinálního strainu a se zvýšením hmotnosti LK u pacientek s preeklampií. Experimenty provedené na myším modelu naznačují, že sFlt-1 má roli také v patogenezi PPCM.²¹ K vysvětlení tohoto mechanismu je třeba ještě představit proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α), což je transkripční koaktivátor, který kromě regulace mitochondriálního metabolismu také zvyšuje angiogenezi a expresi manganové superoxid dismutázy (MnSOD), a tím snižuje oxidační stres. U myši s delecí genu pro PGC-1 α v kardiomyocytech se po období březosti vyvinula DKMP. Pokud byl těmto myším exogenně dodán sFlt-1, vyvinula se u nich DKMP a srdeční selhání nezávisle na březosti. U myši bez delecí genu pro PGC-1 po injekci sFlt-1 byl

také pozorován vznik kardiomyopatie (KMP). Bromocriptin a VEGF podávané dohromady dokázaly zcela znormlizovat systolickou funkci, při separátním podání jen jedné z uvedených substancí KMP regredovala částečně. Hodnota sFlt-1 po porodu u zdravých žen rychle klesá, jelikož zdrojem je placenta. Naproti tomu u žen s PPCM klesá pomaleji – zdroj jeho sekrece ale není znám. Koncentrace sFlt-1 u zkoumané kohorty pacientek s PPCM dokonce korelovala s třídou NYHA. U většiny žen se PPCM manifestuje až v postpartum periodě. Během porodu je stejně jako ostatní hormony produkované placentou sFlt-1 vylučován nejvíce a tento vrchol pravděpodobně vede k manifestaci PPCM po porodu (což je majorita případů). Role dalších placentárních hormonů v patogenezi kardiomyopatie není zatím zcela známa (obr. 1).^{5,22}

Klinické projevy

Pacientky s PPCM mívají typické projevy kongesce – stěžují si na dušnost při mírné zátěži, která může progredovat až do ortopnoe, mohou trpět paroxysmální noční dušností a také otoky dolních končetin. V některých případech se může onemocnění projevit kardiogenním šokem vyžadujícím inotropní nebo mechanickou podporu cirkulace.

K raritnějším projevům mohou patřit arytmie či systémové embolizace u pacientek s trombem v dutině LK.

Fyzikální vyšetření odhalí projevy levostranné (chrůpky na plicích) a pravostranné kardiální insuficience (zvýšená náplň krčních žil, otoky dolních končetin...). Někdy může být slyšitelná 3. ozva, která je ale v těhotenství nespecifická a může být přítomna i fyziologicky. EKG může být normální, často s nespecifickými změnami úseku ST. Rentgen hrudníku typicky odhalí známky městnání v malém oběhu a může ukázat i zvětšení srdečního stínu, případně pleurální výpotky. Laboratorní hodnoty natriuretického peptidu typu B (BNP) a N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) bývají obvykle zvýšeny.⁵ Zlatým standardem je vždy echokardiografické vyšetření, které odhalí redukcí EF LK pod 45 %, přičemž levá komora může a nemusí být dilatována.¹

Diferenciální diagnostika

Symptomy srdečního selhání při PPCM mohou někdy zůstat bez povšimnutí, protože se částečně překrývají s obtížemi, které ženy v pokročilém stadiu těhotenství zažívají běžně. Diferenciální diagnóza zahrnuje preexistující kardiomyopatii, prodělanou myokarditidu, toxiny nebo

Tabulka 1 – Diferenciální diagnostika dušnosti v těhotenství. Upraveno podle Honigberg a Givertz.⁵

ONEMOCNĚNÍ	ANAMNÉZA A FYZIKÁLNÍ NÁLEZY	DIAGNOSTIKA
Benigní dyspnea v těhotenství	Obvykle mírná, postupně se zhoršující, bez náhlého začátku, normální saturace kyslíkem, náplň krčních žil v normě	Není nutná, ale rtg srdce a plic i echokardiografické vyšetření by měly být v normě
PPCM	Známky a symptomy srdečního selhání, ve většině případů vzniká v prvním měsíci po porodu	Plicní edém na rtg srdce a plic, echokardiograficky EF LK < 45 % s globální hypokinezi
Preeklampsie či eklampsie	Obvykle před porodem, přítomny otoky, bolest hlavy, hypertenze	Proteinurie, plicní edém na snímku srdce a plic, echokardiograficky zachovaná nebo mírně snížená EF LK, při dlouhodobější hypertenzi je přítomna hypertrofie stěn
Ischemie vedoucí ke kardiální dysfunkci nebo stresová kardiomyopatie	Bolest na hrudi následovaná známkami a symptomy akutního srdečního selhání	Ischemické změny na EKG, zvýšené hodnoty kardiomarkerů, plicní edém na snímku srdce a plic, echokardiograficky ložisková porucha kinetiky, koronarografie může odhalit stenózu/uzávěr věnčitých tepny
Arytmie vedoucí ke kardiální dysfunkci	Palpitace následované známkami a symptomy akutního srdečního selhání, tachykardie	Tachyarytmie na EKG nebo teletetrii, plicní edém na snímku srdce a plic, echokardiograficky typicky difúzní hypokineze
Nově zjištěná chlopenní vada	Obvykle začátek projevů ve třetím trimestru, známky a symptomy srdečního selhání, poslechový šelest	EKG může poukázat na zvětšení některého ze srdečních oddílů, plicní edém na snímku srdce a plic, echokardiograficky zřejmena chlopenní vada
Plicní embolie	Náhlý začátek obtíží dušnosti, často doprovázený pleurálními bolestmi, může být doprovázena symptomy hluboké žilní trombózy (jednostranný otok a bolestivost), často tachykardie	CT angiografie zobrazí plicní embolii
Embolie plodovou vodou	Náhlý nástup respiračního a oběhového selhání v těsné časové souvislosti s porodem, často asociovaný s krvácením při diseminované intravaskulární koagulaci, tachypnoe, hypotenze	Elevace hodnot D-dimerů, schistocyty, nízká hodnota fibrinogenu, trombocytopenie, nutné vyloučit jiné příčiny stavu pomocí echokardiografie, CT
Asthma bronchiale	Anamnéza astmatu, kašel, expirační písky	Spirometrie s pozitivním provokačním testem, odpověď na bronchodilataci

CT – výpočetní tomografie; EF – ejekční frakce; EKG – elektrokardiografie; LK – levá komora; rtg – rentgen.

Tabulka 2 – Léky používané u pacientů se srdečním selháním a jejich užití v těhotenství a při kojení. Upraveno podle Honigberg a Givertz.⁵

LÉK	UŽÍVÁNÍ BĚHEM TĚHOTENSTVÍ	UŽÍVÁNÍ BĚHEM KOJENÍ
Klíčková diuretika	Kompatibilní	Kompatibilní
Beta-blokátory	Kompatibilní	Kompatibilní
ACEI a sartany	Nekompatibilní	Kompatibilní (captopril, enalapril, quinapril, benazepril)
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	Nekompatibilní	Kompatibilní
Sacubitril/valsartan	Nekompatibilní	Chybějící data
Hydralazin/nitrát	Kompatibilní	Kompatibilní
Ivabradin	Nedoporučovaný	Chybějící data
Digoxin	Kompatibilní	Kompatibilní
Heparin (nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární)	Kompatibilní	Kompatibilní
Warfarin	Nedoporučovaný	Kompatibilní
NOAC	Nekompatibilní	Chybějící data

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; NOAC – nová perorální antikoagulancia.

léky indukovanou kardiomyopatii, významnou chlopenní vadu (nejčastěji se v období těhotenství demaskuje mitrální stenóza či aortální stenóza), vrozené srdeční vady, případně plicní arteriální hypertenzi. V těhotenství se zvýší objem krve a srdeční výdej se zvýší o 50 % do konce druhého trimestru. Pacientky s výše uvedenými diagnózami obvykle mají obtíže již v tomto stadiu, tedy dříve, než pacientky s PPCM.⁵ Riziko vzniku akutního infarktu myokardu (ať už mechanismem ruptury aterosklerotického plátu, či spontánní koronární disekcí) je v peripartální periodě trojnásobně vyšší v porovnání s ostatními ženami a může se projevit bolestí na hrudi, dušností i známky srdečního selhání.²³ V neposlední řadě je v diferenciální diagnostice třeba myslet i na plicní embolii, jejíž vznik je během těhotenství a v postpartum periodě 5-10x pravděpodobnější než v běžné populaci, a embolii plodovou vodou (tabulka 1).

Léčba

Doporučení týkající se léčby pacientek s PPCM vycházejí z léčby jiných forem srdečního selhání s redukcí EF LK, případně jsou na úrovni evidence C, opírají se tedy o názory expertů, nikoli o větší studie. Léčba by tedy měla probíhat standardně podle doporučení pro srdeční selhání, s nutnou modifikací u žen, které jsou stále těhotné. Restrikce příjmu sodíku je preferována před užitím klíčkových diuretik při hyperhydrataci; ta mohou být použita při známkách městnání v malém nebo velkém oběhu. Důležité je ale vyvarovat se hypovolemie a hypotenze, které mohou vést k hypoperfuzi placenty a plodu. Pokud je pacientka hemodynamicky stabilní, má být zahájena terapie beta-blokátory (BB) s preferencí β_1 -selektivních (například metoprolol). Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptoru pro angiotenzin (sartany) jsou v těhotenství kontraindikovány z důvodu jejich teratogenicity. Některé ACEI je nicméně možno užívat

během kojení. Sacubitril/valsartan je v těhotenství kontraindikován a jeho případné nežádoucí účinky v době laktace nebyly zatím studovány. Hydralazin i nitráty je možno užívat k vazodilataci i u těhotných žen. Podávání antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) je indikováno u pacientů ve třídě NYHA II–IV se srdečním selháním a EF LK < 40 %. Během těhotenství je jejich podávání kontraindikováno z důvodu jejich anti-androgeních účinků, ale během laktace je jejich užívání možné. Digoxin lze v těhotenství užívat.^{5,24,25}

Tromboembolismus je relativně častou komplikací PPCM. Nejsou k dispozici žádná data, která by naznačovala, jak vybírat ženy s PPCM vhodné k antikoagulaci. Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) radí zahájit antikoagulaci u pacientek s PPCM s EF LK < 35 % a u těch, kterým je podáván bromocriptin. Doporučení American Heart Association (AHA) radí zvážit antikoagulaci u pacientek s EF LK < 30 %. Existují i názory, že by měly být antikoagulovány všechny pacientky s PPCM do doby osm týdnů po porodu.²⁶ Warfarin přestupuje přes placentu a může být teratogenní, ale lze ho užívat během kojení. Studie s novými perorálními antikoagulanty (NOAC) na těhotných a kojících ženách nejsou dostupné. Heparin (nefrakcionovaný i nízkomolekulární) nepřestupuje přes placentární bariéru, a proto je považován za lék volby u těhotných žen s PPCM (tabulka 2).

Bromocriptin je podáván na základě předchozích studií, které ukázaly, že prolaktin, hormon vylučovaný při kojení, jehož hodnoty jsou při porodu extrémně vysoké, má pravděpodobně vliv v patofyziologii PPCM. Prolaktin se vlivem mnoha faktorů, například oxidačního stresu, štěpí na 16kDa velký antiangiogenní a proapoptotický fragment, který má negativní vliv na funkci kapilární sítě v myokardu. Bromocriptin inhibuje sekreci prolaktinu, a snižuje tak pravděpodobnost zhoršení PPCM.¹⁷ Efekt bromocriptinu byl nejdříve zkoumán v malých klinických studiích, kde měl pozitivní efekt na průběh onemocnění. Podání ihned po porodu je považováno za relativně

bezpečné a je asociováno s lepší prognózou. Nyní se jeho použití u pacientek s vážnějším průběhem PPCM považuje za zlatý standard.²⁷ Jeho podání je naproti tomu spíše nevhodné u žen s mírným průběhem onemocnění a jen lehkou systolickou dysfunkcí LK, a to zvláště v zemích s nižší hygienickým standardem, kde by zastavení kojení mohlo vést k vážným komplikacím pro novorozence.²⁸ Po podávání bromocriptinu byly popsány trombotické komplikace včetně infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhody.⁵ Podání tohoto léku je off-label a je vyhrazeno pro těžké případy PPCM.

Prognóza

PPCM je onemocněním mladých fertálních žen, proto je velmi důležité pomýšlet na jejich dlouhodobější prognózu. Relativně velké množství studií se zabývalo krátkodobým výstupem a klinickým stavem pacientek, ale existuje minimum studií popisujících vývoj po dobu několika let až dekád. Je ale nasnadě, že mladé pacientky s PPCM nezajímá pouze jejich krátkodobá léčba, ale chtějí mít informace i o své dlouhodobější prognóze či rizicích dalšího těhotenství. V této chvíli jsou data z větších kohort, která by vyčíslila pětileté přežití pacientek s PPCM či pravděpodobnost normalizace EF LK, značně limitována.

Dlouhodobá prognóza pacientek s PPCM se jeví příznivěji než u většiny ostatních kardiomyopatií. Nedávná data ukazují, že u 50–80 % žen s PPCM se EF LK znormalizuje – u většiny k tomu dojde během prvních šesti měsíců. Tato čísla ukazují výrazné zlepšení prognózy PPCM proti období 70. let 20. století, kdy byla dokumentována mortalita 30–50 %. Recentnější mortalitní data u PPCM jsou ale stále velmi omezená a byla sbírána a publikována především mimo Evropu (Haiti, JAR, USA, Pákistán, Turecko). Většina studií měla navíc pouze krátkou dobu sledování a soustředila se na šest měsíců po stanovení diagnózy. Dostupná mortalitní data se značně liší a kolísají od 2 % v Německu po 12,6 % v Jihoafrické republice.^{29,30} Podobná variabilita panuje v mortalitních datech po měsíci sledování.

Některé studie s delším sledováním neshledávají rozdíl v mortalitě na základě srdečního selhání při porovnání EF LK a end-diastolického rozměru (EDD) v době diagnózy.^{1,31} Naproti tomu stojí výsledky turecké studie na 42 ženách, kde byly EF LK a EDD v době diagnózy identifikovány jako významný prediktor pozdní mortality na srdeční selhání. Podobná pozorování byla nalezena v kohortě IPAC, kde byl end-diastolický rozměr LK > 60 mm v době diagnózy PPCM asociován se sníženou pravděpodobností normalizace EF LK a zároveň znamenal zvýšené riziko nutnosti zavedení mechanické srdeční podpory či podstoupení transplantace. Z 27 žen s EF LK < 30 % v době diagnózy se pouze u deseti z nich po 12 měsících normalizovala EF LK. K normalizaci EF LK po 12 měsících došlo naproti tomu u 56 z 65 žen s EF LK > 30 % v době diagnózy.³² Prediktory pozdní mortality tedy ještě nejsou zcela vyjasněny.

Nedávná studie porovnávající morbiditu a mortalitu pacientek s PPCM z Německa a z Jihoafrické republiky potvrdila předchozí pozorování, kdy byl u pacientek z Afriky popisován horší průběh onemocnění. U pacientek z Německa byla EF LK na začátku sledování nižší (24 ± 8 %), ale bylo dosaženo signifikantnějšího zvýšení funkce po šesti

měsících (úplná normalizace EF LK v 52 %, mortalita 0 %) v porovnání s kohortou z Jihoafrické republiky (vstupně 30 ± 9 %, úplná normalizace EF LK 32 %, mortalita v 11 %).³³

Riziko úmrtí je nejvyšší v časně postpartum periodě, přesto nejsou výjimkou ani úmrtí pozdější, která nastávají buď vlivem progresu srdečního selhání, následkem maligních arytmií, nebo z nekardiálních příčin (jako např. HIV v jihoafrickém souboru). Kardiální komplikace se vyskytují častěji u žen, kde nedošlo k normalizaci funkce levé komory. Přestože riziko vzniku komorových arytmií a náhlé srdeční smrti je jistě vyšší v akutní fázi PPCM, může se objevit i v dalších fázích onemocnění. V časně fázi onemocnění lze využít při ambulantním sledování pacientek s těžkou systolickou dysfunkcí LK nositelného externího kardioverteru-defibrilátoru dle platných evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání.³⁴ Při přetrvávání těžké systolické dysfunkce LK na optimální farmakoterapii je indikace k primární preventivní implantaci defibrilátoru (ICD). Byly popsány ojedinělé případy náhlé srdeční smrti u pacientek s normalizací funkce LK, zatím není jasné jak tyto pacientky identifikovat.

S výše uvedenou nejistotou se přímo pojí další, pro ošetřující lékaře velmi praktická otázka, kdy a zda vůbec vysadit léky na srdeční selhání u pacientek, kterým se EF LK znormalizovala? Současné guidelines se tomuto problému vyhýbají a existují jen skromná data popisující průběh onemocnění u pacientek, jimž byla terapie srdečního selhání po určité době vysazena. Je nicméně dokumentováno, že podobně jako u pacientů s DKMP se může EF LK po přechodném zlepšení (či normalizaci) opět snížit, a vysazení léků tedy musí být pečlivě zváženo.

Současné postupy vycházejí z konsenzu Heart Failure Association (HFA) PPCM Study Group members. Pacientky mají být sledovány v pravidelném odstupu maximálně šesti měsíců včetně provedení echokardiografie, dokud není EF LK > 50 %. Pokud zůstanou stabilní i po postupném vysazování medikace na srdeční selhání, je možné omezit kontroly na jednou ročně po dobu až deseti let.³⁵

Pacientky s přetrvávající sníženou EF LK by měly pokračovat v terapii ACEI/sacubitril/valsartanem, BB a MRA, eventuálně ivabradinem podle platných evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání.³⁴ Neexistuje žádné doporučení, kdy, jak a jestli vůbec zredukovat či vysadit léčbu srdečního selhání pacientkám s úplným zotavením EF LK či se subklinickou dysfunkcí LK. Pokud se ale pro postupné vysazování rozhodneme, má být provedeno postupně a za častých klinických kontrol, ideálně se zátěžovým testem.³⁶ Někteří členové PPCM Study Group doporučují terapii srdečního selhání nevysazovat a podávat ji celý život v maximálních tolerovaných dávkách. Své doporučení odůvodňují pozorováním, že u některých žen s normalizací EF LK byla později pozorována opětovná deteriorace EF LK. Podobné pozorování bylo učiněno u pacientů s DKMP, u kterých došlo k zotavení EF LK. Britská studie TRED-HF rozdělila 51 těchto pacientů do dvou větví, přičemž u jedné větve byla terapie srdečního selhání ukončena a u druhé se v ní dále pokračovalo. V prvních šesti měsících byla u první větve pozorována deteriorace EF LK u 11 (46 %) pacientů, kdežto zhoršení EF LK se nedostavilo u žádného pacienta pokračujícího v léčbě. Po šesti měsících byla ukončena terapie srdečního selhání u dru-

hé skupiny pacientů a u devíti (35 %) z nich po šesti měsících došlo ke zhoršení EF LK. Z této studie plyne, že dokud neobjevíme jasné prediktory relapsu onemocnění u těchto pacientů, měli bychom u nich v léčbě srdečního selhání pokračovat i přes normalizaci EF LK z důvodu vysoké pravděpodobnosti relapsu.³⁷

U některých pacientek, zejména u těch s rodinnou anamnézou kardiomyopatie, je vhodné zvážit provedení genetického screeningu. Nedávné studie totiž ukazují, že přinejmenším některé pacientky s PPCM nesou mutace zodpovědné za vznik jiných kardiomyopatií. Například pacientky nesoucí trunkující varianty v genu pro titin měly signifikantně nižší EF LK při jednoletém sledování.¹¹ Rodinný screening a genetické testování se zaměřením na „kardiomyopatické“ geny tedy může mít potenciální význam pro dlouhodobou strategii léčby.

Doporučení k dalšímu těhotenství

Zatím největší studie zabývající se průběhem dalších těhotenství u žen s diagnózou PPCM byla publikována v *New England Journal of Medicine* již v roce 2001. Popisuje soubor 44 žen, z nichž 16 mělo perzistující dysfunkci LK. U všech žen bylo další těhotenství spojeno se snížením EF LK (ze $49,9 \pm 12$ % na 42 ± 13 %, $p < 0,001$). U žen s normalizovanou EF LK před dalším těhotenstvím nebylo zaznamenáno žádné úmrtí z kardiálních příčin na rozdíl od pacientek s perzistující dysfunkcí LK, kde byla mortalita 19 %. Vzhledem k tomu, že se jednalo o retrospektivní studii, není zde údaj o užívané medikaci a jejím eventuálním přerušení.³⁸

Recentnější prospektivní studie na 34 ženách s diagnózou PPCM z Německa, Skotska a Jihoafrické republiky zaznamenala relaps PPCM (snížení EF LK pod 50 % nebo úmrtí z kardiálních příčin) u následujícího těhotenství u 56 % pacientek, z čehož 12 % zemřelo (zde se ve všech čtyřech případech jednalo o pacientky s perzistující dysfunkcí před následujícím těhotenstvím). Pacientky léčené standardní terapií srdečního selhání a bromocriptinem ihned po porodu měly signifikantně lepší EF LK při dalším sledování a také vyšší procento úplné normalizace EF LK v porovnání s pacientkami léčenými pouze standardní terapií srdečního selhání. Toto pozorování nebylo závislé na rase pacientek.³⁹

Dle HFA PPCM Study Group je úplná normalizace EF LK před dalším těhotenstvím asociována s nižší mortalitou a lepší EF LK při dalším sledování. I tyto ženy jsou ale ve vysokém riziku zhoršení EF LK a dle doporučení ESC pro léčbu kardiiovaskulárních onemocnění (KVO) během těhotenství patří mezi rizikové pacientky do třídy mWHO III, kde procento kardiálních komplikací během těhotenství dosahuje 19–27 %. Pacientky se sníženou EF LK před následujícím těhotenstvím mají riziko relapsu ještě vyšší, častější je výrazné zhoršení srdečního selhání a úmrtí. U těchto pacientek se další těhotenství jednoznačně nedoporučuje. Dle doporučení ESC pro léčbu KVO během těhotenství jsou tyto pacientky zařazeny do třídy mWHO IV, tedy třídy s nejvyšším rizikem, kde procento kardiálních komplikací během těhotenství dosahuje 40–100 %.²⁵ U těhotných pacientek se musí ukončit terapie ACEI, které jsou teratogenní. Načasování porodu má být modifi-

kováno od normálního průběhu pouze při progresivním zhoršování EF LK s manifestací srdečního selhání se snahou o dosažení alespoň 37. týdnu těhotenství.²⁸

Závěr

I přes významné pokroky zůstává řada patofyziologických a klinických aspektů PPCM neobjasněna. Je třeba věnovat další úsilí výzkumu tohoto onemocnění.

Financování

Podporováno institucionální podporou – projekt 00023001 (IKEM, Praha, ČR) a grantem Ministerstva zdravotnictví ČR [NV19-08-00122]. Všechna práva vyhrazena.

Literatura

1. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767–778.
2. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971;44:1053–1061.
3. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: Diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:659–670.
4. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: Clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005;111:2050–2055.
5. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *BMJ* 2019;364:1–14.
6. Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: A nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:1–13.
7. Kao DP, Hsieh E, Lindenfeld JA. Characteristics, adverse events, and racial differences among delivering mothers with peripartum cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2013;1:409–416.
8. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1715–1723.
9. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1131–1141.
10. Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M, et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:363–365.
11. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233–241.
12. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2011;23(1):1–7.
13. Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, et al. Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res* 2004;95:708–716.
14. Fukuda N, Wu Y, Farman G, et al. Titin isoform variance and length dependence of activation in skinned bovine cardiac muscle. *J Physiol* 2003;553:147–154.
15. Granzier H, Labeit S. Cardiac titin: An adjustable multi-functional spring. *J Physiol* 2002;541:335–342.

16. Van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, Van Den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2165–2173.
17. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. *Cell* 2007;128:589–600.
18. Negoro S, Kunisada K, Fujio Y, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress through the upregulation of manganese superoxide dismutase. *Circulation* 2001;104:979–981.
19. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123:2143–2154.
20. Aryan L, Medzikovic L, Umar S, Eghbali M. Pregnancy-associated cardiac dysfunction and the regulatory role of microRNAs. *Biol Sex Differ* 2020;11:1–17.
21. Shahul S, Medvedofsky D, Wenger JB, et al. Circulating antiangiogenic factors and myocardial dysfunction in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension* 2016;67:1273–1280.
22. Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333–338.
23. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:396–410.
24. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:579–646.
25. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–3241.
26. Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2016;133:1397–1409.
27. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Masuko D, et al. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1723–1728.
28. Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20:951–962.
29. Libhaber E, Sliwa K, Bachelier K, et al. Low systolic blood pressure and high resting heart rate as predictors of outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;190:376–382.
30. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108:366.
31. Huang GY, Zhang LY, Long-Le MA, Wang LX. Clinical characteristics and risk factors for peripartum cardiomyopathy. *Afr Health Sci* 2012;12:26–31.
32. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:905–914.
33. Azibani F, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, et al. Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers. *ESC Heart Fail* 2020;7:512–522.
34. 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.
35. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:827–843.
36. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: Current management and future perspectives. *Eur Heart J* 2015;36:1090–1097.
37. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61–73.
38. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *JACC Hear Fail* 2013;23:1–7.
39. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:364–370.

Nová indikace od AstraZeneca

Přípravek Forxiga je indikován k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.¹

Proč zvolit lék Forxiga®

-26%

Forxiga® signifikantně snižuje riziko KV mortality, hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentního příjmu pro srdeční selhání

ve srovnání s placebem o 26 % RRR (4,9 % ARR, NNT 21), $p < 0,0001^{*1,2}$

-17%

Forxiga® snižuje riziko úmrtí ze všech příčin

ve srovnání s placebem o 17 % RRR (2,3 % ARR)**^{1,2}



Forxiga® zlepšuje život pacientů a má bezpečnostní profil srovnatelný s placebem

u pacientů s diabetem 2. typu i bez něj ***^{1,2}

1x

Jednoduché podání bez titrace: 10 mg, 1x denně¹

Nová indikace je založena na výsledcích studie DAPA HF. V této studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí bylo 2368 pacientů léčeno dapagliflozinem 10 mg a 2368 pacientů placebem po dobu 18 měsíců (medián). Populace pacientů zahrnovala pacienty s diabetem 2. typu, pacienty bez onemocnění diabetem a pacienty s eGFR ≥ 30 ml/min. /1,73 m².^{1,2}

Pro symptomatické pacienty

Forxiga® je doporučena HFA-ESC³

se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

forxiga
(dapagliflozin)

Forxiga® zlepšuje život pacientů a snižuje mortalitu²

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 5 mg potahované tablety, FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 5 mg tableta obsahuje 25 mg laktosy. Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů – jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie – jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; – jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. Diabetes mellitus 1. typu (DM1) – u dospělých pacientů – jako přídavná léčba k inzulinu u pacientů s BMI ≥ 27 kg/m², pokud podávání samotného inzulinu při optimalizaci léčby nevede k adekvátní kontrole glykémie. Srdeční selhání (SS) – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Dávkování a způsob podání:** DM2 – 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávky, aby se snížilo riziko hypoglykémie. DM1 – 5 mg jednou denně, pouze jako přídavná léčba k inzulinu. Léčba má být zahajována a kontrolována specialisty na léčbu diabetu 1. typu. SS – 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Glykemická účinnost je závislá na funkci ledvin, a proto léčba nemá být zahajována za účelem zlepšení glykemické kontroly u pacientů s GFR < 60 ml/min a má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. U pacientů se SS a s poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) jsou s dapagliflozinem pouze omezené zkušenosti. U pacientů se SS a DM2 je třeba zvážit další léčbu snižující glykémii, pokud hodnota GFR trvale klesne pod 45 ml/min. Dapagliflozin nebyl studován u pacientů se SS a DM1. Forxiga 10 mg se nedoporučuje k léčbě SS u pacientů s DM1. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. DM2 – U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. DM1 – V klinických studiích s dapagliflozinem měli pacienti s DM1 vyšší výskyt příhod DKA než ve skupině s placebem. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. U pacientů s DM1 a známým rizikem časté nebo závažné hypoglykémie, může být nezbytné snížit dávku inzulinu v době zahájení léčby dapagliflozinem, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulinem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémie byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulinem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, DKA (DM1, u DM2 vzácně), závrať, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, velmi vzácně angioedém. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Bezpečnostní profil dapagliflozinu u subjektů se SS a DM1 byl podobný profilu bezpečnosti dapagliflozinu u subjektů s DM2. Výjimkou byl vyšší výskyt příhod DKA ve studiích s DM1. Dapagliflozin 10 mg se nemá používat k léčbě pacientů s DM1. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blistr, 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/004-005, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 3. 11. 2020. © AstraZeneca 2020. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 03112020API. Přípravek Forxiga 5 mg není v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přechtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

* HR 0,74; 95 % CI (0,65 – 0,85); ** HR 0,83; CI (0,71–0,97). *** Léčba dapagliflozinem ve srovnání s placebo léčbou vedla ke statisticky i klinicky významnému zmírnění příznaků srdečního selhání, jak dokumentuje změna v KCCQ-TSS v 8. měsíci léčby, při srovnání s výchozí hodnotou (WR 1,18 [95% CI 1,11 – 1,26]; $p < 0,0001$).²

KV = kardiovaskulární, HFA ESC = Asociace pro srdeční selhání Evropské kardiologické společnosti, ARR = absolutní snížení rizika, RRR = relativní snížení rizika, NNT = number needed to treat, eGFR = odhadovaná rychlost glomerulární filtrace, CI = confidence interval, HR = hazard ratio, WR = win ratio

Reference: 1. SPC Forxiga 2. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. 3. Seferovic PM et al. Eur J Heart Fail. 2020. doi:10.1002/ehfj.2026.

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.
U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

Diabetes mellitus 2. typu a srdeční selhání – jak optimalizovat spolupráci kardiologa a diabetologa?

(Type 2 diabetes and heart failure – how to optimize cooperation of cardiologist and diabetologist)

Markéta Kubíčková^a, Josef Bis^b

^a Diabetologické centrum, III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^b Kardiocentrum, I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 6. 2021

Přepřeván: 21. 6. 2021

Přijat: 22. 6. 2021

Dostupný online: 1. 7. 2021

Klíčová slova:

Dapagliflozin

Diabetes mellitus 2. typu

Chronické srdeční selhání

Inhibitory SGLT2

Kardioprotektivita

Nefroprotektivita

Keywords:

Cardioprotective effects

Chronic heart failure

Dapagliflozin

Nephroprotective effects

SGLT2 inhibition

Type 2 diabetes

SOUHRN

Srdeční selhání a diabetes mellitus 2. typu se často vyskytují společně a jsou spojeny s nepříznivou prognózou a vysokou mortalitou. Kardiologické studie s inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) provedené v posledních letech u diabetiků 2. typu prokázaly příznivý vliv na redukci hospitalizací pro srdeční selhání. Tento příznivý efekt prokázán u všech gliflozinů (empagliflozinu, dapagliflozinu, canagliflozinu) se stal předmětem dalšího výzkumu, a tak i nadějí pro léčbu srdečního selhání. Studie DAPA-HF s dapagliflozinem zaměřená na pacienty s chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (HFrEF) potvrdila pokles hospitalizací pro srdeční selhání a pokles mortality z kardiologických příčin i celkové mortality u nemocných léčených dapagliflozinem bez ohledu na přítomnost diabetu. Dapagliflozin je tak nejen antidiabetikem, ale stává se i lékem vhodným pro léčbu chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Heart failure and type 2 diabetes mellitus often occur together and are associated with poor prognosis and high mortality. Cardiovascular studies with SGLT2 inhibition carried out in recent years in type 2 diabetics have shown its beneficial effect on the reduction of hospitalization for heart failure. This beneficial effect demonstrated with all gliflozins (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) became the subject of further research and thus hope for the treatment of heart failure. DAPA-HF studies with dapagliflozin aimed at patients with chronic heart failure and reduced EF (HFrEF) confirmed a decrease in hospitalization for heart failure and a decrease in cardiovascular and overall mortality in patients treated with dapagliflozin regardless of the presence of diabetes. Dapagliflozin is therefore not only an antidiabetic, but becomes also a useful drug for the treatment of the chronic heart failure with reduced EF.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je velmi časté onemocnění provázené závažnými cévními komplikacemi a zvýšenou mortalitou. Výskyt srdečního selhání u pacientů s DM 2. typu je 2,5krát vyšší a srdeční selhání je jednou z hlavních příčin zvýšené mortality diabetiků.¹

Srdeční selhání je považováno za „epidemii 21. století“ a postihuje přibližně 1–2 % dospělé populace v rozvinutých zemích. Prevalence DM 2. typu u nemocných s chronickým srdečním selháním je až 30 %.² Ve skupině hospitalizovaných pacientů se srdečním selháním se vyskytují diabetici ještě častěji, a to až ve 40 %.² Srdeční selhání a DM 2. typu se tedy nezdá objevují společně, což je

Adresa pro korespondenci: MUDr. Markéta Kubíčková, Diabetologické centrum, III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: marketa.kubickova@fnhk.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.084

spojeno s nepříznivou prognózou. Mortalita nemocných s chronickým srdečním selháním zůstává vysoká nadále navzdory pokrokům v terapii, ke kterým došlo v posledních letech.^{3,4}

Epidemiologie

Podle údajů ÚZIS z roku 2018 se chronické srdeční selhání vyskytuje v ČR u více než 285 tisíc nemocných, přičemž diabetes mellitus 2. typu je současně přítomen u 117 tisíc z nich. To představuje 41 %.⁵

Celosvětově trpí chronickým srdečním selháním 64 milionů lidí.⁶

Chronické srdeční selhání je hlavní příčinou hospitalizace u nemocných starších 65 let. Pětileté přežití nemocných s chronickým srdečním selháním dosahuje pouze 50 %.⁷

Obě onemocnění DM 2. typu a chronické srdeční selhání jsou závažná a jejich prognóza a mortalita je podobná jako u maligních nádorových chorob.⁸

Inhibitory SGLT2 – glifloziny

V léčbě srdečního selhání se v nedávné době objevily nové léčebné možnosti. Jednou z nich jsou inhibitory SGLT2 (glifloziny). Jedná se o antidiabetika, u nichž byl prokázán příznivý vliv na výskyt srdečního selhání.

Glifloziny působí mechanismem zvýšení vylučování glukózy močí bloádou sodíko-glukózového kotransportéru v proximálním tubulu ledvin. Glukóza z primární moči

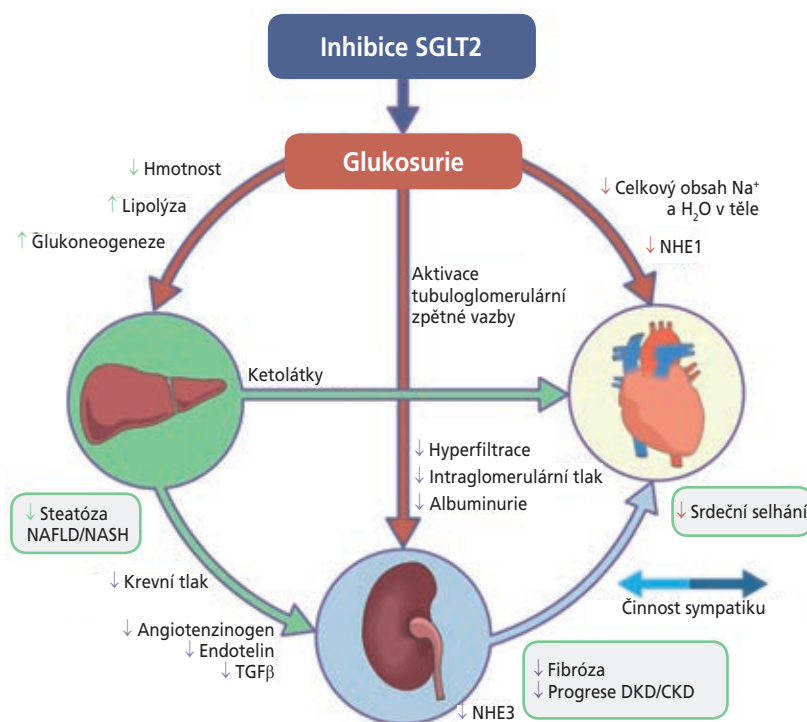
není zpětně reabsorbována, ale je vyloučena. Denně se takto vyloučí až 70 g glukózy. Současně dochází i k ztrátě energie, proto kromě snížení glykémie dochází také k snížení hmotnosti. Glifloziny rovněž snižují krevní tlak a mají silné nefroprotektivní účinky.

Onemocnění ledvin je častou komplikací diabetu a obráceně diabetes mellitus je jednou z nejčastějších příčin renálního selhání s nutností hemodialýzy. Navíc onemocnění ledvin zvyšuje riziko srdečního selhání a mortality.⁹

Účinek gliflozinů je komplexní a je nezávislý na inzulinu (obr. 1).

Analoga receptoru pro GLP-1

Druhou lékovou skupinou, která může příznivě ovlivnit prognózu nemocných s DM 2. typu, jsou analoga receptoru pro GLP-1, inkretinová antidiabetika stimulující endogenní cestou sekreci inzulinu a potlačující sekreci glukagonu. K jejich metabolickým účinkům patří kromě snížení glykémie také úbytek hmotnosti (potlačují chuť k jídlu, zpomalují vyprazdňování žaludku), pokles krevního tlaku a lipidů. Kardiovaskulárně zaměřené studie prokázaly u několika zástupců ze skupiny analog receptoru pro GLP-1 (liraglutid – LEADER, semaglutid SUSTAIN-6, dulaglutid REWIND, albiglutid HARMONY) statisticky významné snížení výskytu kardiovaskulárního složeného cílového ukazatele (závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody [MACE] – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální CMP). Jejich vliv na srdeční selhání byl neutrální.^{11–14}



Obr. 1 – Mechanismus účinku gliflozinů.¹⁰ CKD – chronické onemocnění ledvin; DKD – diabetické onemocnění ledvin; NAFLD – nealkoholická steatóza jater; NASH – nealkoholická steatohepatitida; NHE1 – sodíko-vodíkový výměník 1; NHE3 – sodíko-vodíkový výměník 3; TGFβ – transformující růstový faktor β.

Analoga receptoru pro GLP1 jsou preferována podle současných doporučení u nemocných s DM 2. typu s přítomnými kardiovaskulárními komplikacemi, ale i s rizikovými kardiovaskulárními faktory. Jsou alternativou i u nemocných se srdečním selháním, pokud není léčba glifloziny tolerována anebo je kontraindikována.

CVOT s novými antidiabetiky

Studie zaměřené na kardiovaskulární výsledné ukazatele (cardiovascular outcome trial, CVOT) jsou standardně prováděny u všech nových antidiabetik před jejich uvedením na trh. Tuto povinnost uložily americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropská léková agentura (EMA) výrobcům léčiv v roce 2008 a původním cílem nařízení bylo prokázat kardiovaskulární bezpečnost nových léků.

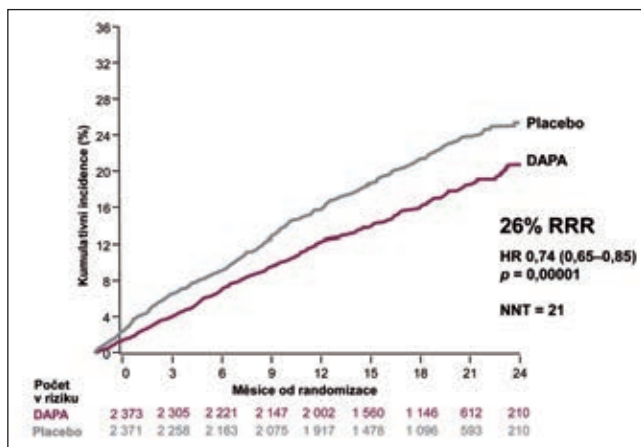
Takto byla postupně testována skupina inhibitorů dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), agonistů pro receptory GLP-1 a inhibitory SGLT2. Zatímco inhibitory DPP-4 byly shledány jako bezpečné s kardioneutrálním vlivem, studie s několika zástupci ze skupiny inhibitorů GLP-1 a inhibitory SGLT2 prokázaly kardioprotektivitu.

Zvláštní pozornost vyvolala skupina inhibitorů SGLT2, u nichž byl prokázán příznivý vliv na výskyt srdečního selhání a nefroprotektivita. Poprvé byl pokles hospitalizací pro srdeční selhání prokázán u empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME,¹⁵ následně pak byl podobný příznivý vliv prokázán i u canagliflozinu ve studii CANVAS,¹⁶ u dapagliflozinu ve studii DECLARE-TIMI.¹⁷

Studie DAPA-HF

DAPA-HF je první studie zaměřená na pacienty s chronickým srdečním selháním a sníženou EF pod 40 % (HFrEF), v níž byl sledován vliv dapagliflozinu.¹⁸

Do studie bylo zařazeno 4 744 pacientů, a to s DM 2. typu, ale i bez diabetu. Primární složený cílový ukazatel zahrnoval úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo zhoršení srdečního selhání (definované jako hospitalizace nebo urgentní ošetření pro srdeční selhání).



Obr. 2 – DAPA-HF – primární složený cílový ukazatel: úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání či urgentní ošetření pro srdeční selhání.²¹ DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik; KV – kardiovaskulární; NNT – number needed to treat.

Dapagliflozin prokázal statisticky významný pokles výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin a snížení rizika zhoršení chronického srdečního selhání u pacientů s HFrEF (26 % RRR, poměr rizik [HR] 0,74, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,65–0,85, $p < 0,0001$) (obr. 1). NNT byl 21. Efekt dapagliflozinu byl konzistentně přítomen ve všech skupinách pacientů, nezávisle na přítomnosti DM 2. typu, a to i u nemocných s onemocněním ledvin a glomerulární filtrací $< 60 \text{ ml/h/1,73 m}^2$.¹⁸

Současně bylo prokázáno snížení mortality z kardiovaskulárních příčin i celkové mortality při terapii dapagliflozinem a byla zlepšena i kvalita života pacientů.

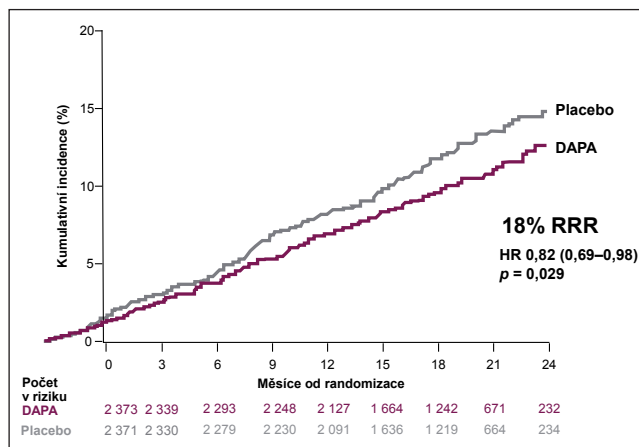
Na základě výsledků ze studie DAPA-HF získal dapagliflozin jako první a dosud jediný gliflozin indikaci pro léčbu pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou EF. Dle SPC lze dapagliflozin podat pacientům s glomerulární filtrací $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (obr. 2, 3).¹⁹

Preskripční a úhradové omezení gliflozinů

Navzdory přesvědčivým výsledkům z CVOT a schváleným indikacím dapagliflozinu nejen pro léčbu DM 2. typu, ale i pro symptomatické srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí mají v současné době všechny glifloziny preskripční omezení. S úhradou z veřejného zdravotního pojištění je mohou předepsat pouze diabetologové, endokrinologové a internisté u pacientů s DM 2. typu, kteří jsou neuspokojivě kompenzováni a jejich HbA_{1c} je $\geq 60 \text{ mmol/mol}$, a to pouze v kombinaci s metforminem nebo metforminem a inzulinem anebo s inzulinem samotným. Kombinace s ostatními antidiabetiky hrazena není.

Léčba předepsaná kardiologem, přestože jsou glifloziny velmi nadějnou lékovou skupinou pro léčbu chronického srdečního selhání i u nediabetiků, v tuto chvíli hrazena není. Zde se nabízí varianta přímé úhrady ze strany pacienta do doby získání úhrady. Měsíční léčba dapagliflozinem, který je již nyní indikován k léčbě srdečního selhání, vychází na necelých 1 200 Kč.

Na druhou stranu ale existuje velké množství pacientů s DM 2. typu, kteří jsou ohroženi srdečním selháním nebo diabetickým onemocněním ledvin. Zejména u nich je léč-



Obr. 3 – Složky primárního cílového ukazatele DAPA-HF – úmrtí z kardiovaskulárních příčin.²¹ DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik.

ba inhibitory SGLT2 preferována a je spojena se zlepšením jejich prognózy.

Role diabetologa a kardiologa

Důležité je u diabetiků myslet na riziko srdečního selhání a včas toto onemocnění diagnostikovat. Jednak cíleným pátráním po symptomech, hlavně po dušnosti, která bývá nezdávka podceňována a přisuzována nadváze či dekonkci pacienta, ale i například vyšetřením N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), echokardiografií a konzultací kardiologa. Glifloziny je vhodné nasadit včas, a to již u pacientů s podezřením na srdeční selhání, jsou-li splněny podmínky úhrady.

Na druhou stranu nemocní, kteří trpí srdečním selháním a nedosáhnou na úhradu ze zdravotního pojištění, by měli alespoň o této léčebné možnosti vědět, a sami tak rozhodnout o tom, zda chtějí být léčeni v režimu vlastní úhrady. Péče o nemocné se srdečním selháním by měla být dlouhodobě soustředěna do specializovaných ambulančních srdečního selhání.

Mezioborová spolupráce

Diabetes mellitus 2. typu, srdeční selhání a diabetické onemocnění ledvin často probíhají společně. Pro tyto pacienty jsou glifloziny nadějnou léčbou, která může zlepšit jejich prognózu. Klíčem k tomu, aby tito pacienti byli dobře a včas léčeni je mezioborová spolupráce a vzájemná komunikace mezi diabetology, kardiology a nefrology. U těchto pacientů může těsná spolupráce v ambulantní péči vést ke zlepšení dostupnosti moderní farmakoterapie. Nabízí se zejména sdružení návštěv u více specialistů – kardiologa, diabetologa, nefrologa – během jednoho dne a vzájemná otevřená komunikace s optimalizací léčby, odpovídající nejen doporučené léčbě, ale i aktuálnímu hemodynamickému stavu, vývoji metabolických a ledvinových funkcí.

Při nasazení inhibitory SGLT2 je potřeba posoudit a mnohdy upravit ostatní diabetickou medikaci, zejména posoudit riziko hypoglykemií, v průběhu léčby pak monitorovat renální funkce a krevní tlak. Opatrnost je namístě u pacientů s anamnézou diabetické ketoacidózy, jejíž riziko je při terapii glifloziny mírně zvýšeno. Koordinace léčby glifloziny s diabetologem vzhledem k již mnohalejším zkušenostem s touto terapií je tedy velice důležitá. Zvláštní pozornost pak vyžadují i pacienti vyššího věku a pacienti polymorbidní, u nichž je nutno pečlivě monitorovat průběh léčby.

Diskuse

Dapagliflozin je první z gliflozinů, u něhož byl prokázán pokles mortality a pokles hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů s přítomným DM 2. typu i u nediabetiků. Dle výsledků ze studie DAPA-HF byl tento příznivý efekt přítomen již několik týdnů po nasazení dapagliflozinu, a to u nemocných s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, kteří již byli léčeni standardní

terapií srdečního selhání, zahrnující inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu/sartany, antagonisty mineralokortikoidních receptorů, ivabradin, sacubitril/valsartan i u pacientů s implantovaným kardioverterem-defibrilátorem (ICD) nebo s resynchronizační terapií. Navíc byla terapie dapagliflozinem provázána zvýšením kvality života a ústupem symptomů srdečního selhání.¹⁸ Dapagliflozin má tedy potenciál do budoucna se stát základní součástí léčby pacientů se srdečním selháním.

Závěr

Inhibitory SGLT2 jsou moderní antidiabetika s prokázaným kardioprotektivním a nefropotektivním účinkem. Zároveň jsou velmi účinná a bezpečná.

Na základě dostupné evidence z CVOT jsou inhibitory SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin a canagliflozin) doporučeny v terapii DM 2. typu u pacientů s přítomným kardiovaskulárním onemocněním nebo se srdečním selháním nebo s diabetickým onemocněním ledvin bez ohledu na hodnotu HbA_{1c}.²⁰

Kardioprotektivní i nefropotektivní účinky gliflozinů jsou velmi komplexní a jsou přítomny u diabetiků i nediabetiků. Tento fakt rozšiřuje možnosti využití gliflozinů nejen jako antidiabetik, ale i jako léků v terapii a prevenci srdečního selhání a při zpomalení progresu diabetického i nediabetického onemocnění ledvin.

Literatura

1. Cheng YJ, Imperatore G, Geiss LS, et al. Trends and Disparities in Cardiovascular Mortality Among U.S. Adults With and Without Self-Reported Diabetes, 1988–2015. *Diabetes Care* 2018;41:2306–2315.
2. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853–872.
3. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699–703.
4. Johansson I, Dahlström U, Edner M, et al. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1404–1416.
5. Táborský M, Aiglová R, Lazárová M, et al. Beta-blockers utilization in heart failure patients: sub-analysis of a nationwide population-based study in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020;164:XX.
6. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211–1259.
7. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 2016;133:187–225.
8. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1095–1104.
9. Lovshin JA, Bjornstad P, Lovblom LE, et al. Atherosclerosis and microvascular complications: results from the Canadian Study of longevity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:2570–2578.
10. Wanner C, Marx N. SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. *Diabetologia* 2018;61:2134–2139.

11. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–130.
12. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–1529.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
15. Zinman B, Wanner CH, Lachin JM, et al. The EMPA-REG OUTCOME investigators: empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KV. The CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
17. Clinicaltrials.gov. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
19. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
20. Glucose lowering medication in type 2 diabetes: 2021 ADA Professional Practice Committee Adaptation of Davies et al and Buse et al. *Diabetes Care* 2021;44:S111–S124.
21. McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1; 2019; Paris, France.

Giant Pseudoaneurysm in Distal Anastomosis of Prosthetic Aorto-Femoral Bypass

Róbert Novotný^a, Tomáš Marada^a, Michal Kudla^a, Květoslav Lipár^a,
Jakub Křístek^{a,b}, Jiří Novotný^c, Jiří Froněk^{a,b}, Libor Janoušek^{a,d}

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

^b Department of Anatomy, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague

^c Department of Radiology, Charles University, Prague

^d First Faculty of Medicine, Charles University, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 10. 2020

Revised: 12. 11. 2020

Accepted: 17. 11. 2020

Available online: 29. 6. 2021

Key words:

Anastomotika

Aortofemorální bypass

Pozdní komplikace

Pseudoaneurysma

SOUHRN

Úvod: Anastomotická pseudoaneurysmata (APSA) jsou pozdní komplikací cévních rekonstrukcí. Přesná prevalence APSA není známa, protože mnoho případů není v literatuře publikováno. Ruptura APSA je však spojena s vysokou morbiditou a mortalitou.

Metoda: Operační výkon byl proveden v celkové anestezii. Byl proveden řez v levém třísele současně s resekci nekrotické kůže nad APSA. APSA bylo pečlivě vypreparováno s potvrzením nálezu CT angiografie (CTA) – masivní trombotizované APSA vystupující z distální anastomózy aortofemorálního bypassu (AFB). APSA bylo plně resekováno. AFB byl částečně resekován a za pomoci protetického interpozitu prodloužen. Společná stehenní tepna byla podvázána pod tříselným vazem.

Výsledky: Pacient byl propuštěn 7. pooperační den s nízkými parametry zánětu. V současné době máme pacienta ve sledování jedenáct měsíců. Pacient má průchodnou cévní rekonstrukci bez známek anastomotického APSA na Dopplerově ultrasonografii.

Závěr: Nejčastějším místem výskytu APSA po AFB je femorální oblast. Endovaskulární léčbu lze použít pouze ve velmi vybraných případech s velmi vysokým rizikem komplikací souvisejících s endovaskulárními intervencemi.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Anastomotic pseudoaneurysms (APSA) are late complications of vascular reconstructions. The precise prevalence of APSA is not known, as many cases are not published in the literature. However, the rupture of APSA is associated with high morbidity and mortality.

Method: The procedure was performed under full anesthesia. An incision was made in the left groin resecting the necrotic skin above APSA. APSA was carefully dissected, confirming the CT angiography finding of a massive thrombotized APSA arising from the distal anastomosis of the aorto-femoral bypass (AFB). The APSA was fully resected. An extension of the AFB with the use of prosthetic vascular graft was performed. The common femoral artery was ligated below the inguinal ligament. Necrotic skin from the groin was resected, and the wound was closed with a patent vascular reconstruction.

Results: The patient was discharged on the 7th postoperative day with low infection's parameters. Currently we have eleven months of follow-up on the patient. The patient has a patent vascular reconstruction without any signs of anastomotic APSA on Doppler's ultrasonography.

Conclusion: The most frequent site of APSA occurrence after AFB is the femoral region. Endovascular treatment can be used only in very selected cases with a very high risk of complications related to the endovascular devices.

Keywords:

Anastomotic

Aortofemoral bypass

Late complication

Pseudoaneurysm

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

DOI: 10.33678/cor.2020.108

Introduction

Anastomotic pseudoaneurysms (APSA) are late complications of vascular reconstructions. The precise prevalence of APSA is not known, as many cases are not published in the literature. However, the rupture of APSA is associated with high morbidity and mortality ranging from 20–40%.¹ Skourtis et al. demonstrated in his series of 49 patients that anastomosis in the femoral region is the most frequent site for APSA formation.¹ The gold standard in the treatment of APSA is open repair consisting of the entire APSA resection followed by a vascular reconstruction. Endovascular modalities have limited applications in APSA treatment.² Nevertheless, the management of APSA especially in elderly polymorbid patients demands a multidisciplinary approach between interventional radiologists and vascular surgeons.³

Case presentation

An 86-year-old male patient was admitted into our center with a suspected massive APSA in the left groin (Fig. 1). Patient's medical history revealed; left prosthetic aorto-femoral reconstruction (AFB) 2003, full myocardial revascularization for ischemic heart disease and mitral valve repair in 2015, compensated arterial hypertension (WHO

II. stage), atrial fibrillation, and chronic obstructive pulmonary disease (III. stage). Patient's medical therapy upon admission; *aspirin*, *spironolactone*, *carvedilol*, *atorvastatin*.

Upon admission, the patient underwent a CT angiography (CTA) revealing a massive 10 × 9 cm thrombosed pseudoaneurysm in the distal anastomosis of the AFB in the left groin (Fig. 2). Patient's inflammatory parameters were low (CPR: 19.5 mg/l, WBC: $4.5 \times 10^9/l$). Therefore, an infection was ruled out as a cause of the APSA. A prophylactic intravenous antibiotic's treatment of *Cefazolin* was started in the patient as no cultures were available at the moment. The patient was scheduled for an open emergency repair of the APSA due to its size and local skin necrosis in the left groin.

The procedure was performed under full anesthesia. An incision was made in the left groin resecting the necrotic skin above APSA. APSA was carefully dissected, confirming the CTA finding of a massive thrombosed APSA arising from the distal anastomosis of the AFB. The AFB above the APSA and femoral bifurcation were carefully dissected. Under full heparinization, vascular clamps were placed on the AFB and femoral bifurcation. The APSA was fully resected. An extension of the AFB with the use of 7mm Silver graft (B. Braun Melsungen AG, B. Braun Aesculap AG, Tuttlingen, Germany) prosthesis was anastomosed to the femoral bifurcation (Fig. 3A). The



Fig. 1 – Anastomotic pseudoaneurysm after aorto-femoral bypass in the left groin: local finding



Fig. 2 – CT angiography showing thrombosed 8.9 × 10.5 cm anastomotic pseudoaneurysm after aorto-femoral bypass in the left groin.

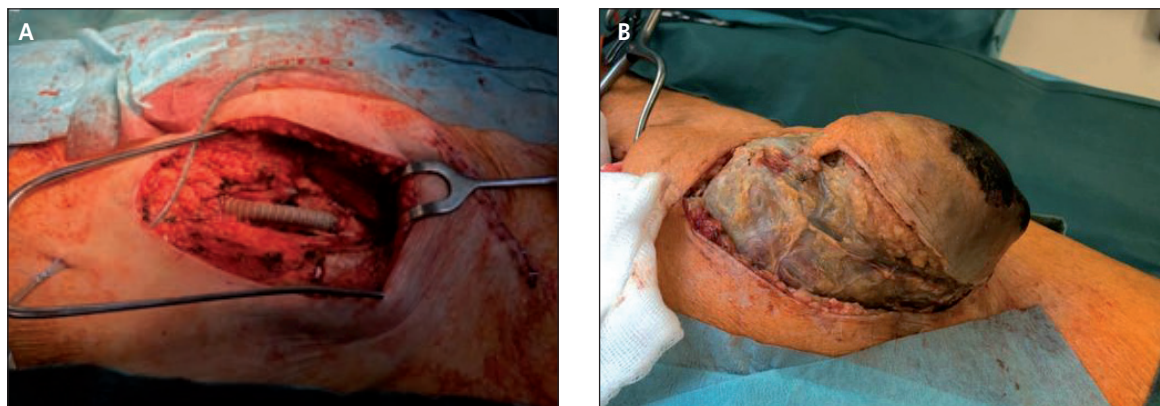


Fig. 3 – Periprocedural finding: (A) resected APSA, extension of AFB anastomosed to the femoral bifurcation using 7mm Silver graft. (B) Dissected anastomotic pseudoaneurysm (APSA) after aorto-femoral bypass (AFB) in the left groin.

common femoral artery was ligated below the inguinal ligament. Cultures were taken from the wound and the AFB. Necrotic skin from the groin was resected, and the wound was closed with a patent AFB (Fig. 3B).

The postoperative course was uneventful. All cultures from the AFB and wound came negative. The prophylactic intravenous antibiotic therapy with *Cefazolin* was stopped on the 3rd postoperative day. The patient was discharged on the 7th postoperative day with low infection's parameters (CPR: 17 mg/l, WBC: $4.8 \times 10^9/l$). Patient's medication was unchanged to the medication upon admission.

Currently we have eleven months of follow-up on the patient. The patient has a patent vascular reconstruction without any signs of anastomotic APSA on Doppler's ultrasonography.

Discussion

APSA is a pulsatile mass formed by a leakage of blood through a vascular anastomosis into the surrounding soft tissues forming a hematoma with turbulent blood flow with subsequent fibrous encapsulation.⁴

APSA after AFB is a severe vascular complication. The timeframe for development of APSA is reported to be between 5 and 9 years after primary operation.^{5,6} The APSA in the femoral region is very rare with an estimated prevalence of 0.8–2.2%.⁷ Skourtis et al. showed in his analysis that femoral anastomosis was the most frequent site of APSA formation after AFB. From all of the APSA formed after AFB, 85.7% were present in the femoral region. The associated mortality with an open emergency repair in this series was 46.6%.¹

Overt time a structural degeneration of a graft in a part of higher tensile stress, distal anastomosis of an AFB, can increase the chance of APSA formation.⁸ Takami et al. demonstrated that Gelatin sealed knitted dacron grafts frequently used for aorto-femoral reconstructions have been reported to dilate over up to 10.5% within five years.⁹ Thus, possibly playing a role in an APSA formation.

Until recently, the open repair had been the gold standard in the treatment of APSA. Emergency intervention

is crucial due to high mortality, high chance of APSA rupture especially in large APSA with weekend/necrotic skin above. Klonaris et al. reported the treatment of ruptured femoral artery APSA in six patients using emergency percutaneous covered stent deployment.¹⁰ However, the placement of stent graft in the femoral region, especially common femoral artery, is very risky as femoral artery is the most frequent access site for endovascular procedures.¹¹ The anatomical changes in the femoral artery during movement pose a high risk of stent-graft fracture, rupture and further arterial damage.^{2,12}

Conclusion

The presented case shows the successful treatment of a giant APSA after AFB. The most frequent site of APSA occurrence after AFB is the femoral region. Endovascular treatment can be used only in very selected cases with a very high risk of complications related to the endovascular devices. Open repair of APSA is up-to-date considered to be the gold standard.

Acknowledgements

The author would like to thank doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS, and doc. MUDr. Libor Janoušek, Ph.D., FEBS, Transplant Surgery Department, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, 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. Skourtis G, Bountouris I, Papacharalambous G, et al. Anastomotic pseudoaneurysms: our experience with 49 cases. *Ann Vasc Surg* 2006;20:582–589.
2. Baldwin D, Mashbari H, Chow KL, Sarhan M. Ruptured Superficial Femoral Artery Anastomotic Pseudoaneurysm after 30 Years. *Case Rep Vasc Med* 2019;2019:1679214.
3. Wu AY, Al-Jundi W, Ziadi Z, et al. Huge anastomotic femoral pseudoaneurysm following aorto-bifemoral bypass. *BMJ Case Rep* 2011;2011:bcr0720103160.
4. Rivera PA, Dattilo JB. Pseudoaneurysm. [Updated 2019 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542244/>
5. Levi N, Schroeder TV. Anastomotic femoral aneurysms: Increase in interval between primary operation and aneurysm formation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:207–209.
6. Marković DM, Davidović LB, Kostić DM, et al. [Anastomotic pseudoaneurysms]. *Srp Arh Celok Lek* 2006;134:114–121. Serbian.
7. Naouli H, Jiber H, Bouarhroum A. False aneurysm of perforating branch of the deep femoral artery – report of two cases. *Int J Surg Case Rep* 2015;14:36–39.
8. Van Damme H, Deprez M, Creemers E, Limet R. Intrinsic structural failure of polyester (Dacron) vascular grafts. A general review. *Acta Chir Belg* 2005;105:249–255.
9. Takami Y, Tajima K, Kato W, et al. Long-term size follow-up of knitted Dacron grafts (Gelseal™) used in the ascending aorta. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:529–531.
10. Klonaris C, Katsargyris A, Vasileiou I, et al. Hybrid repair of ruptured infected anastomotic femoral pseudoaneurysms: Emergent stent-graft implantation and secondary surgical debridement. *J Vasc Surg* 2009;49:938–945.
11. Vatakencherry G, Molloy C, Sheth N, et al. Percutaneous access planning, techniques and considerations for endovascular aortic repair (EVAR). *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(Suppl 1):S184–S190.
12. Drachman DE, Armstrong EJ. Stenting the Common Femoral Artery: Crossing the Rubicon of Endovascular Treatment? *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1355–1356.

Infekční endokarditida bikuspidální aortální chlopně komplikovaná abscesem v aortomitralní kontinuitě a intrakardiální píštělí

(Infective endocarditis of bicuspid aortic valve complicated by an abscess in aortomitral continuity and intracardiac fistula)

Jitka Kůtová Stránská^a, Pavel Nedbal^a, Jan Vojáček^b, Tomáš Roubíček^{a,c},
Rostislav Polášek^{a,c}

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

^b Kardiokirurgická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^c Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec, Liberec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 28. 10. 2020

Revidován: 3. 1. 2021

Přijat: 4. 1. 2021

Dostupný online: 25. 6. 2021

Klíčová slova:

Absces v aortomitralní kontinuitě

Bikuspidální aortální chlopně

Hemi-Commando procedure

Infekční endokarditida

Intrakardiální píštěl

Keywords:

Abscess in aortomitral continuity

Bicuspid aortic valve

Hemi-Commando procedure

Infective endocarditis

Intracardiac fistula

SOUHRN

Infekční endokarditida je závažné onemocnění s významným ovlivněním morbiditu a mortality. Je známo, že pacienti s bikuspidální aortální chlopní mají vyšší náchylnost ke vzniku infekční endokarditidy. Absces v aortomitralní kontinuitě s intrakardiální píštělí je velmi vzácná a závažná komplikace infekční endokarditidy. Popisujeme případ 47letého muže s infekční endokarditidou komplikovanou abscesem a intrakardiální píštělí, jenž se prezentoval dušností a rozvojem srdečního selhání s nutností urgentního operačního řešení.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Infective endocarditis is a serious disease with a significant effect on morbidity and mortality. Patients with bicuspid aortic valve are known to be more prone to infective endocarditis. An abscess in aortomitral continuity with intracardiac fistula is a very rare and serious complication of infective endocarditis. We describe the case of a 47-year-old man with infective endocarditis complicated by an abscess and intracardiac fistula presenting with dyspnea and development of heart failure with a need for an urgent surgical solution.

Úvod

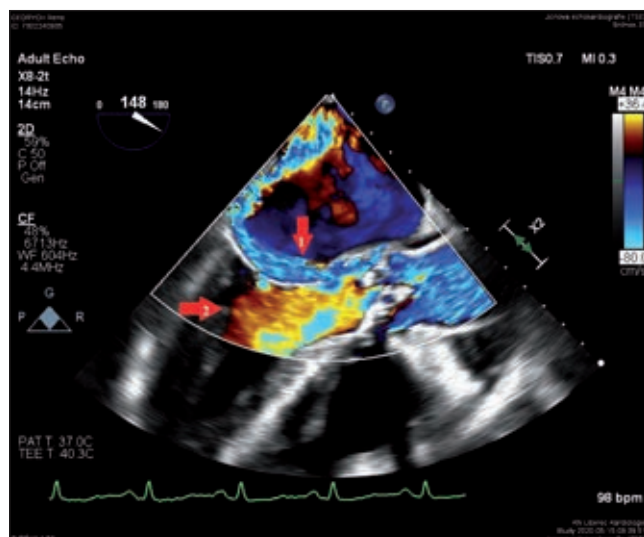
Infekční endokarditida (IE) je zánětlivé poškození endokardu srdečních struktur, případně kardiovaskulárních implantátů způsobené patologickými mikroorganismy. Jedná se o velmi závažné onemocnění s vysokou mortalitou u 20–30 % případů a incidencí v rozmezí 3–10 případů na 100 000 obyvatel za jeden rok.¹ Rostoucí počet invazivních výkonů, nárůst počtu umělých implantátů, zvyšující se počet imuno-

suprimovaných osob, intravenózních narkomanů, dále pak stárnutí populace a rozvoj rezistence bakterií na antibiotika způsobují, že i přes zlepšování zdravotní péče incidence a mortalita IE v posledních dekadách neklesají.^{2,3} Základem konzervativní terapie IE je několikátý denní podávání antimikrobiálních léků podle vyvolávajícího agens (baktericidní antibiotika či antimykotika) a symptomatická terapie. Chirurgická intervence je indikována až v 30 % akutních případů, dalších 20–40 % případů vyžaduje operaci po vyléčení infekce.⁴ Nejčastější indikací je nezvladatelné srdeční selhá-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jitka Kůtová Stránská, Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Husova 357/10, 460 63 Liberec,

e-mail: jitka.kutova@nemlib.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.002



Obr. 1 – TEE: CFM významného zkratu z abscesové dutiny do levé síně (šipka 1). CFM významné AR (šipka 2). AR – aortální regurgitace; CFM – barevné dopplerovské mapování; TEE – jícnová echokardiografie.



Obr. 2 – TEE: Intrakardiální píštěl z abscesové dutiny do levé síně (šipka 1). Vegetace (šipka 2). TEE – jícnová echokardiografie.

ni v důsledku významné insuficience destruované chlopně a šíření infekce do okolní tkáně s tvorbou abscesů.⁵ Vzácně se může absces šířit dál do aortomitrální kontinuity, ještě vzácněji zde může dojít k perforaci tkáně se vznikem intrakardiální píštěle.

Kazuistika

Sedmačtyřicetiletý pacient s arteriální hypertenzí byl léčen praktickým lékařem antibiotiky pro suspektní pneumonii doprovázenou horečkami. Po 14 dnech terapie byl pacient již afebrilní, ale pro přetrvávající námahovou dušnost a trvalý mírný tlak v prekordiu byl odeslán k dovyšetření na interní oddělení spádové nemocnice. Během vstupního klinického vyšetření byl pacient normotenzní, s normální saturací krve kyslíkem 98 %, afebrilní a bledého koloritu. Dále byl přítomen středně hlasitý systolický šelest s maximem v 2. mezižebří parasternálně vpravo s propagací do karotid a tichý decrescendový diastolický šelest slyšitelný v Erbově bodě. Na vstupním elektrokardiogramu byla přítomna sinusová tachykardie. V laboratorních výsledcích dominovala mírná elevace zánětlivých parametrů (C-reaktivní protein 43 mg/l, leukocyty $15 \times 10^9/l$), mikrocytární hypochromní anémie s hodnotou hemoglobinu 86 g/l a dále vyšší hodnota vysoce senzitivního troponinu I bez dynamiky během kontrolních odběrů (35 ng/l při hraniční hodnotě 10 ng/l). Gastroskopie ozřejmila portální gastropatii a sonografie břicha počínající jaterní cirhózu. Pacient přiznává abúzus 0,5 l destilátu denně po dobu několika let. Na rentgenu srdce a plic nebyl přítomen zánětlivý infiltrát v plicním parenchymu, ale byly přítomny známky městnání v plicním oběhu. Při transthorakálním vyšetření byl zjištěn vládní útvar na aortální chlopni velikosti 5x5 mm, minimálně středně významná aortální regurgitace, dále byly změřeny vyšší průtokové rychlosti na aortální chlopni (V_{max} 3,4 m/s). Ejekční frakce levé komory srdeční byla 60 % a pacient byl referován k jícnové echokardiografii na naše pracoviště.

Pro známky kardiální dekompenzace byla zahájena parenterální terapie diuretiky s dobrým efektem. Kultivace z moči odhalila *Staphylococcus aureus*, proto byla podána antibiotika dle citlivosti. Výsledek kultivace jednoho páru hemokultur odebraného z centrálního žilního katétru byl hodnocen jako zavádějící (*Enterococcus faecalis* a *Streptococcus epidermidis*). Pacient byl odeslán na naše pracoviště k dalšímu vyšetření. Jícnová echokardiografie odhalila bikuspidální aortální chlopeň destruovanou vegetacemi s významnou aortální regurgitací 4. stupně a dále abscesovou dutinu v aortomitrální kontinuitě (AMC), komunikující z výtokového traktu levé komory (LVOT) do levé síně píštělí s významným zkratem (obr. 1, 2). Na základě tohoto nálezu byl u pacienta indikován akutní kardiokirurgický výkon na Kardiokirurgické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Selektivní koronarografie potvrdila normální nálezy na věnčitých tepnách. Po výkonu u pacienta došlo k akutní kardiální dekompenzaci, která přetrvávala i po diuretické terapii. Proto bylo přistoupeno k urgentnímu operačnímu řešení: urgentní rekonstrukci aortálního kořene, AMC a předního cípu mitrální chlopně (hemi-Commando procedure). Během výkonu v mimotělním oběhu kardiokirurg odstranil veškeré infikované tkáně, tedy bikuspidální aortální chlopeň, anulus, AMC, ponechal zdravý volný okraj předního cípu mitrální chlopně a celý zadní cíp mitrální chlopně. Poté implantoval aortomitrální homograft, do kterého reimplantoval věnčité tepny (obr. 3). Dle perioperační jícnové echokardiografie byl homograft a napojení na přední cíp mitrální chlopně bez vady, avšak byla přítomna minimálně středně významná funkční mitrální regurgitace za dané situace k ponechání (obr. 4, 5). Pooperační průběh byl komplikovaný významnou posthemoragickou anémií s nutností převodu krve a koncentrátů koagulačních faktorů. Odpojení od mimotělního oběhu probíhalo s vazoaktivní a inotropní podporou. Kultivace operačního materiálu byla negativní, cílené PCR na DNA meticilin senzitivní *Staphylococcus aureus* (MSSA) a meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA) bylo také negativní, ale prokázalo přítomnost *Enterococcus faecalis*.



Obr. 3 – Aortomitralní homograft s předním cípem mitralní chlopně (šipka)

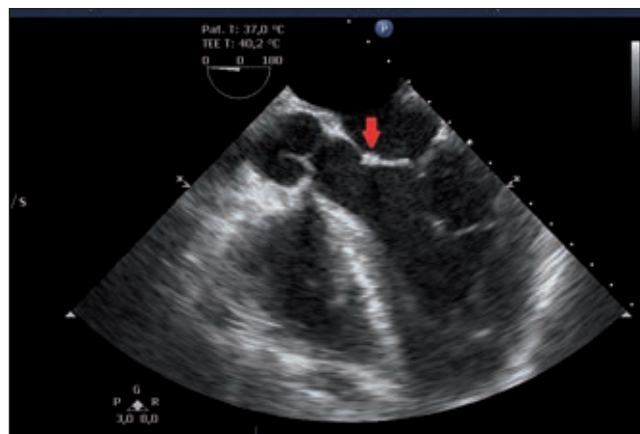
Antibiotické centrum doporučilo pokračovat v parenterálním podávání antibiotik ampicilinu a gentamicinu šest týdnů (1 gram ampicilinu každých 6 hodin a 160 mg gentamicinu každých 24 hodin s úpravou dávkování dle jeho hodnoty v krvi).

Diskuse

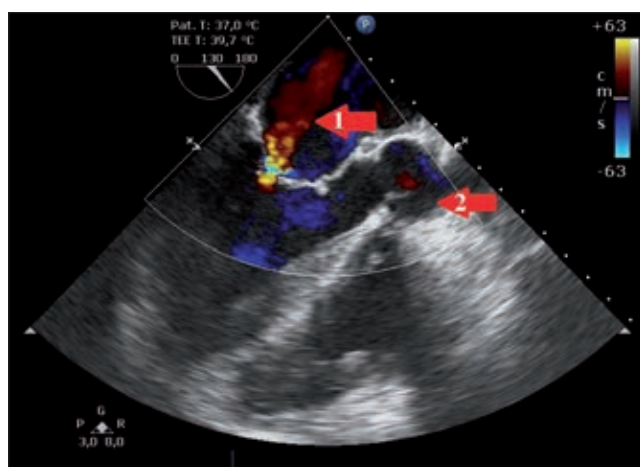
Intrakardiální píštěl je vzácná a extrémně závažná komplikace infekční endokarditidy, při které vzniká intrakardiální zkrat se svými hemodynamickými důsledky.⁶ Dle výsledků retrospektivní multicentrické studie Anguery a spol. zahrnující 4 681 pacientů s infekční endokarditidou je incidence intrakardiálních píštělí 1,6 % ze všech infekčních endokarditid na nativní chlopni (NVE) a 5,8 % z infekčních endokarditid na protetické chlopni (PVE).⁷ Z výsledků této studie dále vyplývá, že 87 % pacientů muselo podstoupit chirurgickou intervenci a pooperační 30denní mortalita byla velmi vysoká (42 %). Intrakardiální píštěl byla asociována s perivalvulárním abscesem až v 78 % případů. Výsledky této studie ukazují jednak na důležitost včasné detekce perivalvulárních abscesů pomocí jícnové echokardiografie a jednak na nutnost cíleně vyhledávat absces u pacientů s PVE nebo NVE spojenou s déletrvající sepsí či akutním hemodynamickým zhoršením. U výše zmíněných pacientů zdůrazňují včasnou chirurgickou intervenci.

Chirurgická intervence u takto komplikované infekční endokarditidy, která narušuje AMC, vyžaduje radikální odstranění veškeré infikované tkáně. Jedině tak můžeme předejít rekurenci onemocnění. Následuje komplexní náročný kardiokirurgický výkon s cílem obnovy integrity AMC a funkce aortální a mitralní chlopně, který přináší nejvyšší šanci na vyléčení.⁸ Navzdory chirurgickým zkušenostem jsou tyto výkony spojeny se značnou mortalitou a morbiditou.

Dlouhodobější výsledky kardiokirurgické terapie infekčních endokarditid komplikovaných infekcí v AMC přináší Navia a spol. z Cleveland Clinic, kteří v letech 1988 až 2011 operovali 138 takovýchto pacientů.⁹ Tato retrospektivní monocentrická studie porovnávala dvě skupiny výkonů. První skupina zahrnovala náhrady aortální i mitralní chlopně (Commando procedure), druhá skupina



Obr. 4 – TEE: Napojení volného okraje předního cípu mitralní chlopně pacienta a předního cípu mitralní chlopně homograftu (šipka). TEE – jícnová echokardiografie.



Obr. 5 – TEE: CFM středně významné mitralní regurgitace (šipka 1). Homograft bez vady (šipka 2). CFM – barevné dopplerovské mapování; TEE – jícnová echokardiografie.

pak náhrady pouze aortální chlopně s plastikou mitralní chlopně (hemi-Commando procedure), přičemž náhrada aortální chlopně byla v 94 % pomocí homograftu. Z výsledků je patrné, že pacienti podstupující hemi-Commando výkon měli nižší pooperační mortalitu (13 % vs. 24 %), nižší rekurenci IE po jednom roce a pěti letech (5 % a 18 % vs. 13 % a 23 %), méně reoperací po jednom roce a pěti letech (7 % a 7 % vs. 17 % a 37 %) a lepší dlouhodobé přežití po pěti a sedmi letech (64 % a 57 % vs. 40 % a 35 %). Použití homograftu přináší další výhody – je více rezistentní k infekci¹⁰ a více podobný nativní resekované tkáni. To umožňuje lepší rekonstrukci v křehké, infikované oblasti.¹¹ Výše zjištěné poznatky tak mohou potvrdit a doplnit platné doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu IE z roku 2015. V těchto doporučených postupech je zmíněno, že ačkoliv neexistují důkazy, že by oprava chlopně byla spojena s lepšími výsledky ve srovnání s její náhradou, v případě výskytu abscesu je použití homograftu mnohými odborníky upřednostňováno.¹² Pokud je tedy možné při chirurgické rekonstrukci zachovat mitralní chlopeň a použít aortomitralní homograft, mělo by to být upřednostněno před náhradou obou chlopní. Jedná se však o technicky velmi

Tabulka 1 – Stavy, při kterých je indikována antibiotická profylaxe infekční endokarditidy¹²

1. Pacienti s jakoukoli chlopenní protézou, včetně katetrizačně implantované, nebo ti, u nichž byl použit jakýkoli protetický materiál k plastice srdeční chlopně
2. V minulosti prodělaná infekční endokarditida
3. Pacienti s VSV: (a) Jakákoli cyanotická VSV (b) Jakýkoli typ VSV korigované chirurgicky nebo katetrizačně protetickým materiálem do šesti měsíců od výkonu nebo celoživotně, pokud zůstává reziduální zkrat nebo chlopenní regurgitace

VSV – vrozená srdeční vada.

Tabulka 2 – Výkony, při kterých je indikována antibiotická profylaxe infekční endokarditidy

Druh výkonu	Indikována profylaxe IE
Stomatologický výkon	Výkon na dásních Výkon v oblasti zubního apexu Výkon spojený s perforací sliznice ústní dutiny

náročný výkon, který by měl být soustředěn do specializovaných center s bohatými zkušenostmi.

Bikuspidální aortální chlopeň (BAV) je nejčastější vrozená srdeční vada s prevalencí 0,5–2 % dospělé populace¹³ a je známo, že pacienti s BAV mají vyšší výskyt infekční endokarditidy (přibližně 2 % pacientů s BAV¹⁴). Na základě doporučení evropských i amerických odborných kardiologických společností dochází od roku 2008–2009 k zásadním změnám v antibiotické (ATB) profylaxi IE, a to významné redukci užívání antibiotik.^{15,16} ATB profylaxe je v současné době doporučována pouze u nejrizikovějších stavů při nejrizikovějších výkonech (tabulka 1, 2) a nedoporučuje se pacientům se středním rizikem IE, tj. s jakoukoli formou vady na nativní chlopni, včetně bikuspidální aortální chlopně. Autoři argumentují tím, že jednak časté podávání ATB přispívá k nárůstu mikrobiální rezistence a dále zdůrazňují fakt, že přechodná bakteriémie vzniká dokonce při běžných denních aktivitách (žvýkání jídla, čištění zubů a mezizubních prostor), nejen při stomatologickém výkonu.^{17,18} Z výše jmenovaného vyplývá zásadní doporučení pro všechny pacienty: kvalitní dentální hygiena, pravidelné kontroly stomatologem a včasná sanace infekčních fokusů. Tyto „jednoduché“ postupy tak mohou snížit výskyt infekční endokarditidy u pacientů s bikuspidální aortální chlopní.

Závěr

Naše kazuistika poukazuje na důležitost včasné detekce perivalvulárních abscesů pomocí jícnové echokardiografie a včasné zahájení radikální chirurgické intervence této závažné komplikace infekční endokarditidy. Chirurgické odstranění veškeré infikované tkáně spolu s několikátýdenní antibiotickou terapií přináší jedinou šanci na vyléčení. Pokud je možné při chirurgické rekonstrukci zachovat mitrální chlopeň a použít aortomitralní homograf, mělo by to být upřednostněno před náhradou obou

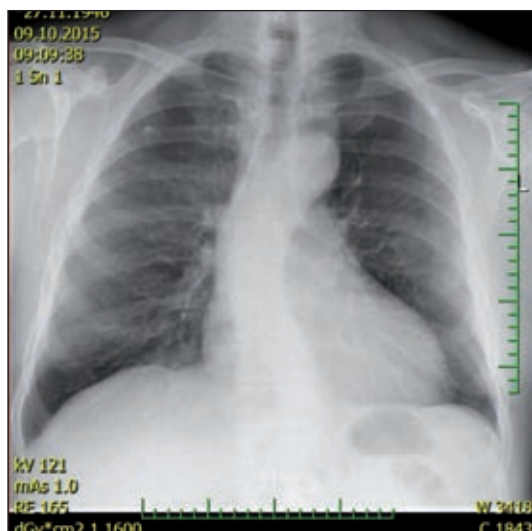
chlopní. V prevenci vzniku IE u všech pacientů jsou zásadní kvalitní dentální hygiena, pravidelné kontroly stomatologem a včasná sanace infekčních fokusů.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

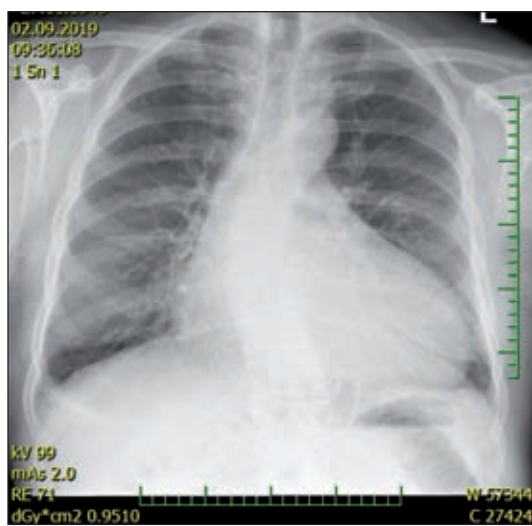
Autoři nemají střet zájmů.

Literatura

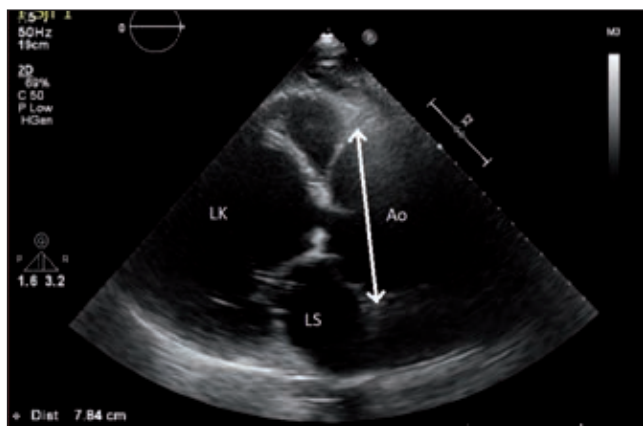
1. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463–473.
2. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882–893.
3. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2013;8:e82665.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes, et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
5. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571–575.
6. Anguera I, Quaglio G, Miró JM, et al. Aortic cardiac fistulas complicating infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2001;87:652–654.
7. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005;26:288–297.
8. Vojacek J, Zacek P, Ondrasek J. Multiple valve endocarditis: a Hemi-Commando procedure. *Ann Cardiothor Surg* 2019;8:705–707.
9. Navia JL, Elgharably H, Hakim AH, et al. Long-term Outcomes of Surgery for Invasive Valvular Endocarditis Involving the Aortomitral Fibrosa. *Ann Thorac Surg* 2019;108:1314–1323.
10. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:650–659.
11. Navia JL, Al-Ruzzeh S, Gordon S, et al. The incorporated aortomitral homograft: A new surgical option for double valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1077–1081.
12. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
13. Wedin J, Vedin O, Ståhle E, et al. Bicuspid aortic valve – a common congenital cardiac malformation associated with serious complications. *Lakartidningen* 2019;116:FHW. Swedish.
14. Siu SC, Silversides CK, Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789–2800.
15. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:E1–E12.
16. Habib G, Hoen B, Pilar Torno, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *ESC guidelines. Eur Heart J* 2009;30:2369–2413.
17. Kanwarjit SA, Amarjit SG, Sunil M. Postoperative Bacteremia in periodontal flap surgery, with and without prophylactic antibiotic administration: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 2010;14:18–22.
18. Roberts GJ. Dentists are innocent! “Everyday” bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20:317–325.



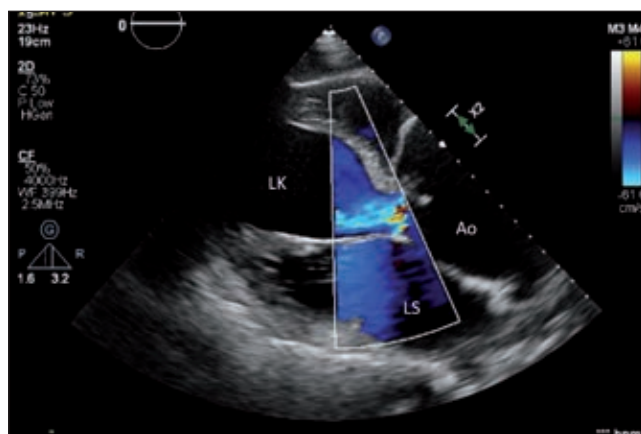
Obr. 1 – Rentgenový snímek plic z roku 2015



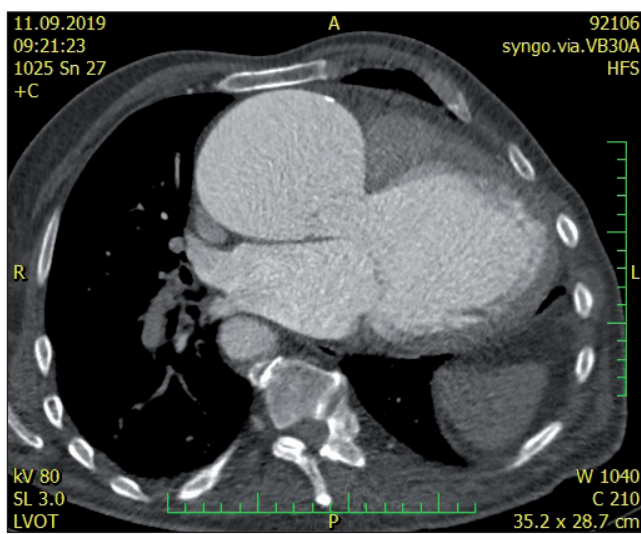
Obr. 2 – Rentgenový snímek plic z roku 2019 s nápadnou dilatací srdečního stínu



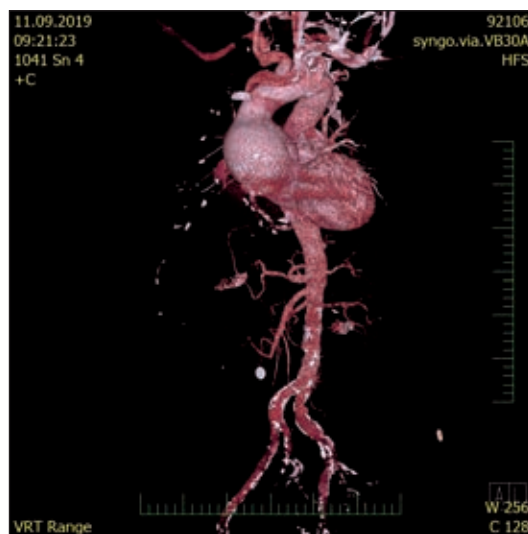
Obr. 3 – Transtorakální echokardiografie, parasternální projekce – aneurysma ascendentní aorty, dilatace levé komory, dilatace levé síně (Ao – ascendentní aorta, LK – levá komora, LS – levá síň)



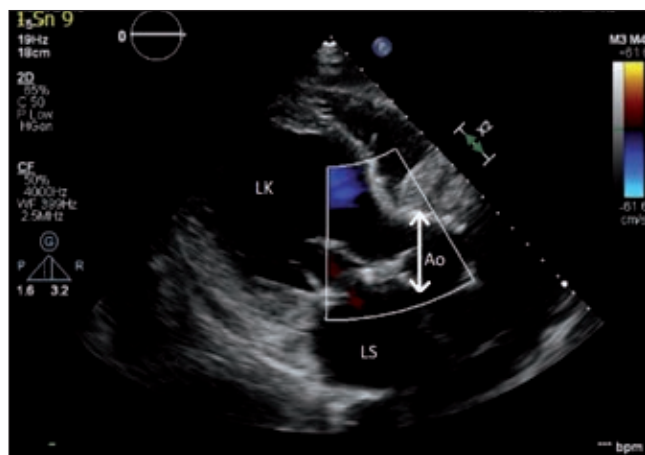
Obr. 4 – Transtorakální echokardiografie, parasternální projekce – aortální regurgitace, aneurysma ascendentní aorty, dilatace levé komory, dilatace levé síně (Ao – ascendentní aorta, LK – levá komora, LS – levá síň)



Obr. 5 – CT angiografie srdce a aorty – gigantické aneurysma ascendentní aorty



Obr. 6 – CT angiografie srdce a aorty, 3D rekonstrukce – gigantické aneurysma ascendentní aorty



Obr. 7 – Transtorakální echokardiografie, modifikovaná parasternální projekce – příznivý pooperační nález (Ao – ascendentní aorta, LK – levá komora, LS – levá síň)

s provedením náhrady aortální chlopně a ascendentní aorty kompozitním graffem s bioprotézou s reimplantací ústí koronárních arterií (operace podle Bentalla),² plastiky mitrální chlopně prstencem a resekci ouška (obr. 7). Výkon i pooperační průběh se obešly bez komplikací.

Diskuse

Aneurysma aorty je označení pro lokalizované rozšíření tepny přesahující o více než 50 % předpokládaný normální rozměr.³ Maximální rozsah aneurysmatu o velikosti 10 cm již definuje aneurysma gigantické.⁴ Etiologie onemocnění zůstává multifaktoriální, ale zatímco hlavní příčina abdominálních aneurysmat se týká aterosklerózy, původ aneurysmat v oblasti hrudní aorty je dáván do souvislosti s cystickou degenerací střední vrstvy aortální stěny. Cystická degenerace je nezáporný proces, který se projevuje úbytkem elastických vláken a hladké svaloviny nebo poruchou jejich funkce v tunica media, následkem čehož se snižuje pružnost a poddajnost aorty.⁵ Oslabení aortální stěny vede následkem vysokého intraluminálního tlaku k jejímu rozšiřování. Onemocnění může dlouho probíhat bezpříznakově, proto lze diagnostikovat aneurysma aorty jako vedlejší nález během vyšetření z jiné indikace. S postupným rozšiřováním rozměru aorty se aneurysma může projevit příznaky z útlaku okolních orgánů, např. chrapotem, kašlem, poruchami polykání či bolestí na hrudi, nebo méně často při dilataci aortálního prstence jako projev srdečního selhání při sekundární nedomykavosti aortální chlopně. Dle guidelines je indikována chirurgická léčba ascendentní aorty u všech pacientů při maximální šířce ≥ 55 mm. Při rozměru 50 mm by měl být indikován výkon u pacientů s Marfanovým syndromem, na zvážení je intervence při této hraniční hodnotě u pacientů s dalšími rizikovými faktory, jako je například arteriální hypertenze či koarktace aorty. Dále u pacientů s nárůstem šíře o více než 3 mm/rok, s těžkou aortální regurgitací, rodinnou anamnézou disekce nebo u žen plánujících těhotenství by měla být zvážena indikace již při maximální šířce 45 mm.⁶ Pětileté riziko ruptury v souvislosti s maximálním rozměrem aorty se udává 0 % při velikosti menší

než 4 cm, 16 % při rozsahu 4,0–5,9 cm a 31 % pro aneurysma 6 cm a větší.⁷ Více než polovina pacientů s rupturou hrudního aneurysmatu umírá mimo nemocnici, v prvních šesti hodinách je úmrtnost až 54 % a za 24 hodin dokonce až 76 %.⁸ Co se týká další obávané komplikace, odhaduje oxfordská cévní studie výskyt aortální disekce 6 : 100 000 obyvatel/rok, což by v případě České republiky při přepočtu na obyvatelstvo znamenalo přibližně 600 případů ročně.⁹ Onemocnění se obvykle manifestuje krutou bolestí na hrudi, dle Mezinárodního registru akutní aortální disekce se z celkového počtu vyskytuje přibližně 6,3 % pacientů, u kterých probíhá bezbolestná forma disekce.¹⁰ Chirurgicky se lokalizované aneurysma ascendentní aorty řeší náhradou postižené části protézou. V případě dilatace aortálního kořene se sekundární aortální insuficiencí je společně s aortou nahrazena i aortální chlopně (operace podle Bentalla). V některých případech je možné provést zachovnou operaci s rozšířením o náhradu dilatované aorty cévní protézou (operace dle Yacoubu nebo Davida).^{11,12} Pro vysoce rizikové pacienty je možné zvážit za specifických podmínek možnost endovaskulárního přístupu za pomoci stentgraftů (thoracic endovascular aortic repair, TEVAR).¹³ I přes zlepšení výsledků chirurgické korekce hrudní aorty za poslední tři desetiletí je 30denní mortalita stále 5–10 %. Z komplikací v souvislosti s výkonem je udáván výskyt cévní mozkové příhody 3–6 % a selhání ledvin 2–10 %.¹⁴

Závěr

Dekompenzaci chronické kardiální insuficience u pacienta z kazuistiky hodnotíme jako kombinaci významné systolické dysfunkce levé komory při známé DKMP a významné regurgitační vady na aortální chlopně. Prevalence srdečního selhání v dospělé populaci průmyslově rozvinutých zemí je přibližně 1–2 %, u osob ve věku > 70 let se zvyšuje na hodnotu ≥ 10 %.¹³ Aneurysma aorty s významnou regurgitací je vzácnou příčinou srdečního selhání. Navíc absence specifických symptomů pro toto onemocnění může vést k prodlevě diagnostiky aneurysmatu aorty a tím ohrožení pacienta na životě, protože mortalita při závažných komplikacích je extrémně vysoká.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Financování

Práce vznikla bez finanční podpory.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Článek byl psán v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Informovaný souhlas s provedením vyšetření a užitím anonymizovaných dat byl dán.

Literatura

1. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin* 1999;17:615–635.

2. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23:338–339.
3. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991;13:452–458.
4. Agarwal V, Yaliwal C, Ofo E. Giant ascending aortic aneurysm – a case report and review. *Heart Lung Circ* 2007;16:385–388.
5. Schoen JF. Blood Vessels. In: Kumar V, Abbas A, Nalson F. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 520–521.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–2791.
7. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinic pathology of aortic dissection. A population-based longitudinal study over 27 years. *Chest* 2000;117:1271–1278.
8. Johansson G, Markstrom U, Swedenborg J. Ruptured thoracic aortic aneurysms: a study of incidence and mortality rates. *J Vasc Surg* 1995;21:985–988.
9. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Population based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation* 2013;127:2031–2037.
10. Barman M. Acute aortic dissection [online]. In: ESC Council for Cardiology Practice Vol. 12, N 25-02 Jul 2014. Dostupné z: <https://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Journals-and-publications/ESC-journals-family/E-journal-of-Cardiology-Practice/Volume-12/Acute-aortic-dissection>.
11. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran D et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1080–1084.
12. David TE, Feindel CM, Bos J. Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:345.
13. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2873–2896.
14. Williams JB, Peterson ED, Zhao Y, et al. Contemporary results for proximal aortic replacement in North America. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1156–1162.

A unique case of embolic myocardial infarction in a 22-year-old woman with Fontan circulation

Marianna Vachalcová^a, Marta Jakubová^b, Martin Czerný^c, Alžbeta Bánovčinová^d, Silvia Mišíková^b, Allan Böhm^e, Karolina Angela Sieradzka^f, Pavol Török^g, Gabriel Valočik^a, Ingrid Schusterová^f

^a Department of Cardiology, East-Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Košice, Slovak Republic

^b Department of Arrhythmias, East-Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Košice, Slovak Republic

^c Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center Freiburg-Bad Krozingen, Freiburg, Germany

^d Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University in Košice, Slovak Republic

^e National Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava, Slovak Republic

^f Department of Functional Diagnostics, East-Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Košice, Slovak Republic

^g Clinic of Anesthesiology, East-Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Košice, Slovak Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 21. 11. 2020

Revised: 15. 12. 2020

Accepted: 16. 12. 2020

Available online: 29. 6. 2021

Keywords:

Anticoagulation therapy

Fontan circulation

Myocardial infarction

Trombembolická príhoda

SÚHRN

Embólia koronárnych artérií je menej častou príčinou akútneho infarktu myokardu. Predstavujeme kazuistiku 22-ročnej pacientky s dvojtokovou ľavou komorou, defektom komorového septa a pulmonálnou stenózou po Fontanovej operácii s akútnym spodným STEMI na embolickom podklade. Okrem známych rizík vedúcich k trombotickým komplikáciám spojeným s Fontanovskou cirkuláciou, medzi potenciálne predisponujúce faktory trombembolizmu u tejto pacientky patrili vytvorenie trombu v dolnej dutej žile a nedostatočná antikoagulačná liečba. Táto kazuistika predstavuje jednu z prvých dokumentovaných embolických príčin STEMI u pacienta s Fontanovskou cirkuláciou. Doteraz nie je vytvorený konsenzus, že antikoagulačná terapia warfarínom je u pacientov s Fontanovskou cirkuláciou superiorna voči aspirínu v primárnej prevencii trombembolických príhod.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Coronary artery embolism is an uncommon cause of acute myocardial infarction. We present a case of a 22-year-old patient with double inlet left ventricle (DILV), ventricular septal defect and pulmonary stenosis after Fontan repair with an acute embolic inferior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Apart from already known risk factors of thrombotic complications associated with Fontan circulation, additional predispositions in this patient included thrombus formation located in the inferior vena cava and the lack of anticoagulation therapy. This is one of the first reported embolic causes of STEMI in a patient with a Fontan circulation. Up to date, there is no consensus that anticoagulation therapy with warfarin is superior to aspirin in primary prevention of thromboembolism in patients with Fontan circulation.

Address: MUDr. Marta Jakubová, PhD., Department of Arrhythmias, East-Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovak Republic, e-mail: mjakubova@vus.ch.sk

DOI: 10.33678/cor.2020.116

Introduction

Fontan circulation is associated with a higher risk of thromboembolic events. However, the incidence of embolic myocardial infarction (MI) is very rare. We represent a unique case of a young patient after fenestrated Fontan repair, presenting with embolic inferior STEMI. The antithrombotic treatment strategy plays a pivotal role in primary and secondary prevention of thromboembolism.

Case report

We report a case of a 22-year-old woman with double inlet left ventricle, pulmonary stenosis, and ventricular septal defect who underwent superior cavo-pulmonary shunt (Glenn) at the age of one year and atrio-pulmonary (Fontan) connection at the age of 4 years. Recurrent supraventricular tachycardia necessitated multiple electrophysiological studies, which led to ablation of the posteroseptal accessory pathway at the age of 11 years.

In 2017, she referred to the emergency department for acute chest pain radiating to the neck. Examination showed no signs of heart failure, blood pressure was 100/60 mmHg. The ECG showed significant ST segment elevations in limb leads II, III and aVF (Fig. 1).

A transthoracic echocardiogram (TTE) revealed preserved left ventricular ejection fraction (LVEF 50%), hypokinesis of inferior wall, trivial mitral and tricuspid regurgitation, suspicion of thrombus formation of width 5 mm and length 38 mm in inferior vena cava (IVC) (Figs 2, 3). Her chronic medical therapy included sotalol (2× 80 mg) and acetylsalicylic acid (1× 100 mg). She was transported to the East Slovak Institute of Cardiovascu-

lar Diseases and was medicated according to the STEMI guidelines with heparin and dual antiplatelet therapy. Her creatine kinase peaked to 5.72 μ kat/l, MB fraction of creatine kinase peaked to 0.46, high sensitive troponin T (hsTn-T) peaked to 0,390 μ g/l. NT-proB-type natriuretic peptide was 137,8 pg/ml and D-dimers 0,36 mg/l. The complete blood count was normal. The patient's symptoms, TTE findings with regional wall motions abnormalities and elevation of hsTn-T over 99 percentile were consistent with the definition of acute STEMI. Selective coronary angiography showed normal findings. No coronary artery anomalies were detected (Fig. 4) which raised the possibility of spasm or thromboembolism. Serial electrocardiograms showed the typical changes of acute myocardial infarction (Fig. 5).

Ultrasonographic examination of lower extremities ruled out the possibility of deep venous thrombosis. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) was performed and revealed a patent Fontan pathway, however no thrombus was detected and the pulmonary arborization was normal. The left ventricular ejection fraction was 50%, but the late gadolinium enhancement showed post-ischemic changes after transmural myocardial infarction of the inferior wall (Fig. 6). The patient had a complete hematological examination, which excluded thrombophilia. Recommended therapy on discharge was: acetylsalicylic acid 100 mg, clopidogrel 75 mg, proton pump inhibitor 20 mg, sotalol 2× 80 mg, cardilan 175 mg and atorvastatin 80 mg. Because of the second type of MI and the thrombus formation in IVC documented during the first TTE, antithrombotic therapy was changed in outpatient care for warfarin. During the three years of follow-up, the patient has no signs of thrombotic recurrence.

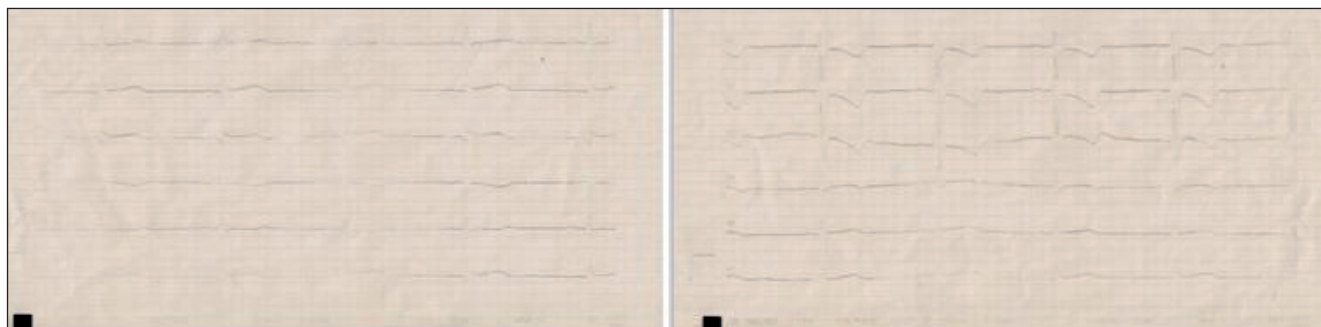


Fig. 1 – ECG showed signs of inferior STEMI.

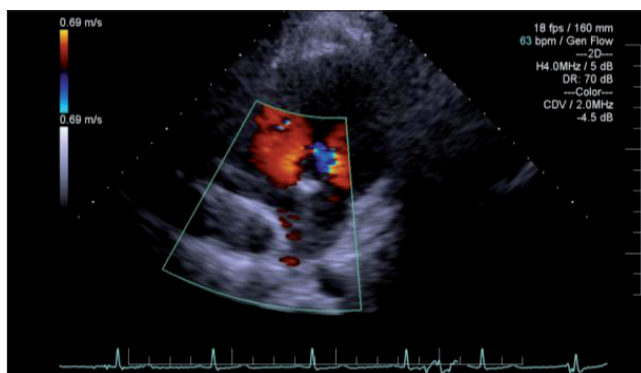


Fig. 2 – Echocardiography – four-chamber view.



Fig. 3 – Echocardiography – thrombus formation located in inferior vena cava.

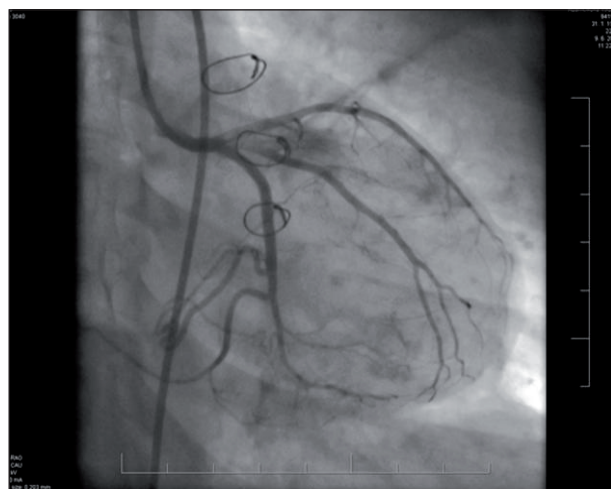
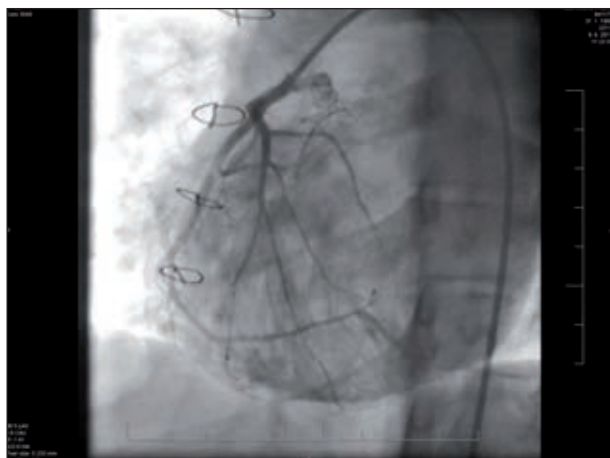


Fig. 4 – Selective coronary angiography – normal finding.

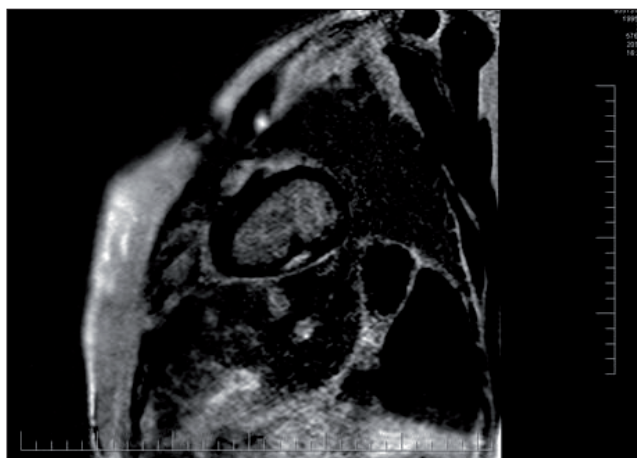


Fig. 6 – Cardiac magnetic resonance imaging (MRI), the late gadolinium enhancement showed the signs of past inferior transmural ischemia.

circulation are surviving into adulthood. However, due to the abnormal circulation, they have an increased risk of complications. The frequent late complications are arrhythmias, thromboembolism, protein-losing enteropathy, heart failure and plastic bronchitis.^{3,4}

The most common etiological factors of thromboembolism are endothelial dysfunction, abnormal blood flow, hypercoagulability, presence of a right-to-left shunt.⁵ The recognised locations of thrombus embolisation are caval veins, right atrium, pulmonary artery, venous chamber and cerebral arteries.⁶ MI due to embolic occlusion of coronary arteries post-Fontan surgery is very rare and was described only in a few patients; with repaired hypoplastic left heart syndrome, with history of double outlet right



Fig. 5 – ECG after selective coronary angiography.

Discussion

The Fontan procedure was first performed in 1968 in a patient with tricuspid atresia and has transformed the lives of children born with single-ventricle physiology.¹ The earlier Fontan connected the right atrial appendage to the pulmonary artery (PA). The current procedure is an extracardiac conduit going from the inferior vena cava to the PA, and a Glenn connection joining the superior vena cava to the right PA.² Most of patients with Fontan

ventricle, with ventricular septal defect, with pulmonary atresia and severe right heart hypoplasia who underwent extra-cardiac Fontan operation. Table 1 shows a summary of published case reports dealing with this topic.

We present a unique case of inferior embolic STEMI in a 22-year-old patient with fenestrated Fontan circulation due to double inlet left ventricle, ventricular septal defect and pulmonary stenosis. The potential source of embolism was the thrombus formation located in the IVC. We suppose that after the heparin and dual antiplatelet treatment in the acute phase of MI, the coronary

Table 1 – Summary of case report's findings of embolic MI incidence after Fontan procedure

Author	Basic diagnosis before FP	Type of MI	Age in admission	Antitrombotic treatment used before admission/ after discharge	Recurrence of thromboembolic event reported
Hastings et al. ¹⁴	Pulmonary atresia, severe right heart hypoplasia	Inferior STEMI	19 yo	Aspirin/Combined aspirin and warfarin therapy	No
Deshpande et al. ¹⁵	Tricuspid atresia, coarctation of the aorta, single ventricle	Anterolateral STEMI	17 yo	NA/NA	NA
Subahi et al. ¹⁶	Hypoplastic left heart syndrome	Anterolateral STEMI/the only one with stent implantation	10 yo	Aspirin/aspirin, clopidogrel and warfarin	No
Shamoon et al. ¹⁷	Hypoplastic left heart syndrome	Inferolateral STEMI	24 yo	NA/aspirin, ticagrelol and warfarin	NA
Noonan et al. ¹⁸	Hypoplastic left heart syndrome	Inferior STEMI	3 yo	None/aspirin and warfarin	NA
Wilson et al. ¹⁹	Atresia of tricuspid valve, ventriculoarterial discordance, coarctation of the aorta	Anterior STEMI	3 yo	Aspirin/low dose aspirin and warfarin	Yes
Meier et al. ²⁰	Double outlet right ventricle, ventricular septal defect and straddling atrioventricular valves	Lateral STEMI	21 yo	NA/NA	NA

MI – myocardial infarction; FP – Fontan procedure; NA – not available; STEMI – ST segment elevation myocardial infarction; yo – years old.

bed was without any residual thrombotic occlusions. Moreover, MRI and ultrasound examinations did not confirm any residual vascular or intracardiac thrombus formation. However, late gadolinium enhancement showed post-ischemic signs of inferior transmural MI. The thrombus formation could have been caused by the sluggish circulation and stagnation as a result of the absence of the right ventricular pump. Alterations of coagulant factors are also one of the explanations, but the hematological examination did not reveal any anomaly. To date, however, there has been no reported difference in the incidence of thrombotic events between fenestrated and non-fenestrated Fontan circuits in recent trials.⁷ Based on the patient's medical records obtained from her pediatrician, she underwent indicated fenestrated Fontan procedure. Fenestration of Fontan circuit decreases postoperative morbidity and mortality rates in high-risk patients. It appears to result in a lower incidence of arrhythmia. Moreover, baffle fenestration performed at the time of Fontan surgery improves short-term outcomes in standard-risk patients by decreasing pleural drainage, length of hospital stay, and need for additional postoperative procedure.^{8,9} The closure of Fontan fenestration was not indicated. A persistent fenestration may be a benefit, as lower central venous pressure may decrease the risk of exercise intolerance, protein losing enteropathy, plastic bronchitis and bradyarrhythmias. In previous publications, fenestration closure was not associated with higher event-free survival.¹⁰

The thromboprophylaxis after Fontan repair is very important to prevent thromboembolism.¹¹ Up to date, there was no significant evidence proving that anticoagulation with warfarin is superior to aspirin preventing thromboembolic events in patients with Fontan circulation.^{12,13} However, in our case, there was thrombus formation, while on antiaggregation monotherapy with aspirin. Therefore, the treatment with warfarin was started and during

a period of three years of anticoagulation therapy, there was no evidence of any thrombotic recurrence. Anticoagulation monotherapy was chosen instead of simultaneous treatment with warfarin and aspirin used in previous reported cases, because of the higher risk of bleeding. In case of future recurrence of thromboembolism despite adequate antithrombotic treatment, the consideration of fenestration closure may be needed in secondary prevention of other embolic episodes. Specific fenestration management guidelines might help in future decision making.

Conclusion

The main goal of this case report is to highlight the potential need of anticoagulation therapy instead of antiplatelet treatment in primary and secondary prevention of thromboembolic complications after Fontan repair. There is a need for a large multicentered randomized control trials comparing the two treatment strategies and focusing on the perspective of new oral anticoagulants. Secondary, we want to emphasize, that acute MI of embolic origin is one of the very rare and life threatening complications of Fontan circulation, even in very young patients, regardless of the primary diagnosis requiring Fontan operation in childhood.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interests.

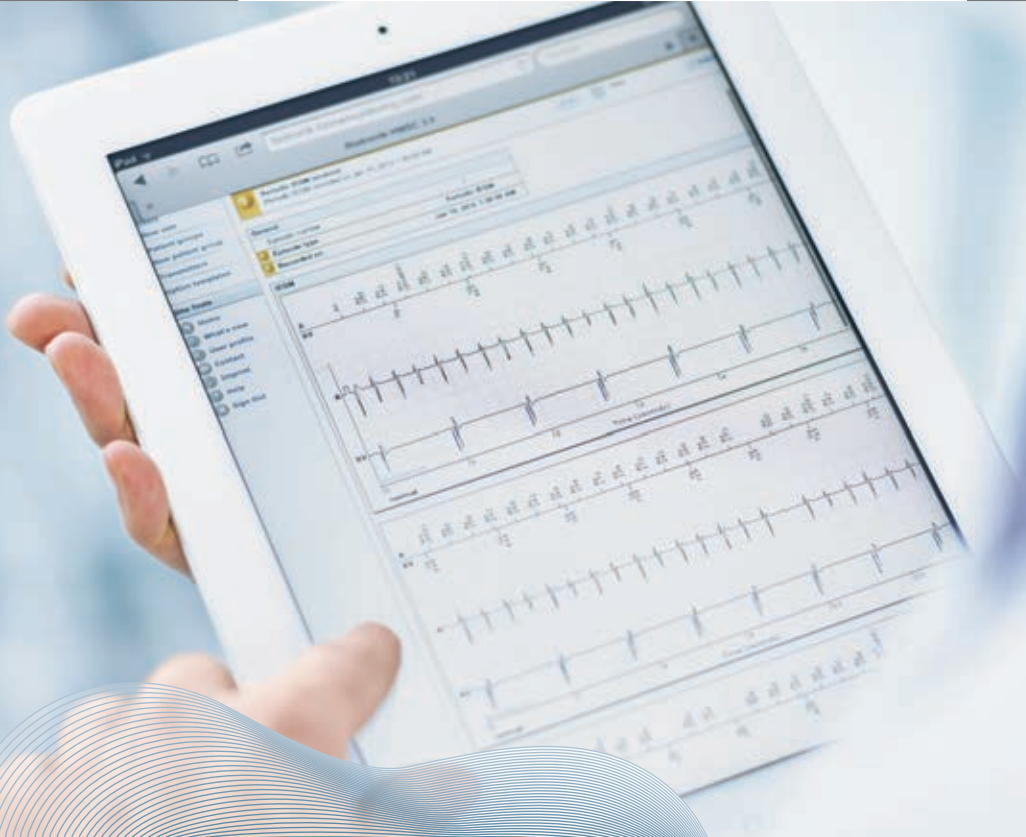
Funding

This article was not supported by any grant.

References

1. Bezuska L, Lebetkevicius V, Sudikiene R, et al., 30-year experience of Fontan surgery: single-centre's data. *J Cardiothorac Surg* 2017;12:67.

2. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e81.
3. Frigiola A, Lo Rito M. Late complications of Fontan operation. *G Ital Cardiol (Rome)* 2017;18:625–630.
4. Dennis M, Zannino D, du Plessis K, et al. Clinical outcomes in adolescents and adults after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1009–1017.
5. Attard C, Huang J, Monagle P, et al. Pathophysiology of thrombosis and anticoagulation post Fontan surgery. *Thromb Res* 2018;172:204–213.
6. Deshaies C, Hamilton RM, Shohoudi A, et al. Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Thromboembolic Risk After Atriopulmonary, Lateral Tunnel, and Extracardiac Conduit Fontan Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1071–1081.
7. McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, et al. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: A secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:346–353.
8. Lamler MS, Scott WA, Leonard SR, et al. Fenestration improves clinical outcome of Fontan procedure. A prospective, randomized study. *Circulation* 2002;105:207–212.
9. Li D, Li M, Zhou X, et al. Comparison of the fenestrated and non-fenestrated Fontan procedures: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16554.
10. Imielski BR, Woods RK, Mussatto KA, et al. Fontan fenestration closure and event-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:183–187.
11. Potter BJ, Leong-Sit P, Fernandes SM, et al. Effect of aspirin and warfarin therapy on thromboembolic events in patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *Int J Cardiol* 2013;168:3940–3943.
12. Viswanathan S. Thromboembolism and anticoagulation after Fontan surgery. *Ann Pediatr Cardiol* 2016;9:236–240.
13. Al-Jazairi AS, Al Alshaykh HA, Di Salvo G, et al. Assessment of Late thromboembolic Complications Post-Fontan Procedure in Relation to Different antithrombotic Regimens: 30-Years' Follow-up Experience. *Ann Pharmacother* 2019;53:786–793.
14. Hastings RS, McElhinney DB, Saric M, et al. Embolic myocardial infarction in a patient with a Fontan circulation. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2014;5:631–634.
15. Deshpande SR, Dalal A, Kim DW, et al. Acute Embolic Myocardial Infarction and Heart Failure in a Fontan Patient: Recovery with Impella Device and Successful Transplantation. *ASAIO J* 2016;62:e52–e54.
16. Subahi A, Forbes T, Ali OE. Percutaneous coronary intervention following Fontan procedure. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;28:100511.
17. Shamoon R, Habib H, Rampal U, et al. A Rare Case of Embolic ST-Elevation Myocardial Infarction in an Adult Patient With Repaired Hypoplastic Left Heart Syndrome. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2017;8:543–549.
18. Noonan PM, Taliotis D, Alahmar A. Percutaneous coronary intervention in a 3/year/old with hypoplastic left heart syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:1209–1211.
19. Wilson DG, Wisheart JD, Stuart AG. Systemic thromboembolism leading to myocardial infarction and stroke after fenestrated total cavopulmonary connection. *Br Heart J* 1995;73:483–485.
20. Meier LM, Van De Bruaene A, Charla P, et al. Transmural circumflex infarction in a young Fontan patient: to leave home to find it. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:953–954.



SAFE FOLLOW-UP REDUCTION
FDA & CE
approved*

EARLY DETECTION
FDA & CE
approved*

MORTALITY REDUCTION
CE
approved*

BIOTRONIK Home Monitoring®

Continuity of Care

Díky technologii BIOTRONIK Home Monitoring je o pacienty s implantáty upravujícími srdeční rytmus nepřetržitě postaráno bez ohledu na to, kde se právě nachází.

Automatický přenos aktuálních patientských dat umožňuje včas identifikovat klinické změny a flexibilně upravit intervaly návštěv lékaře podle individuálních potřeb pacienta.



Událost u pacienta
s implantátem



Pacientská jednotka
Cardio Messenger



Mobilní bezdrátová
síť



Platforma
Home Monitoring



Klinické rozhodnutí
lékaře

www.biotronik.com

* Detailní popis je uveden v návodu k použití pro servisní středisko služby Home Monitoring.



BIOTRONIK
excellence for life

Konsenzuální dokument expertů Evropské asociace srdečního rytmu (EHRA) a praktický průvodce po optimální technice implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

**Miloš Táborský^a, Josef Kautzner^b, Marián Fedorco^a, Karol Čurila^c,
Hanka Wünschová^b, Jan Pyszek^a, Miroslav Novák^d, Milan Kozák^e,
Martin Válek^f, Rostislav Polášek^g, Patrik Kepř^h, Milena Kubíčková^{ch},
Jiří Plášekⁱ, Vít Gloger^j, Alan Bulava^k, Vlastimil Vančura^l, Tomáš Skála^a**

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

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

^c Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

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

^e Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno

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

^g Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

^h Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Karlovarská krajská nemocnice, a. s., Karlovy Vary

^{ch} Kardiologická klinika, Fakulta zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a.s., a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Ústí nad Labem

ⁱ Interní a kardiologická klinika, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

^j Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín

^k Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice a Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích

^l Kardiologická klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

**Autoři originálního textu European Heart Rhythm Society (EHRA):¹
H. Burri, C. Starck, A. Auricchio, et al.**

Tento přeložený reprint je publikován Českou kardiologickou společností a tvořen textem vybraným a přeloženým Českou kardiologickou společností z textu původně publikovaného v angličtině v „EP Europace 2021 April 20; doi:10.1093/europace/eaab367“ („časopise“) vydavatelstvem Oxford University Press v zastoupení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

EP Europace © The European Society of Cardiology 2021

Všechna práva vyhrazena; žádná část publikace nesmí být reprodukována, uchováána v systému pro uchování a vyhledávání dat či přenášena v jakékoliv formě, elektronicky, mechanicky, kopírováním, nahráváním či jiným způsobem bez předchozího písemného svolení vydavatele.

Pro svolení s publikací pište prosím na e-mail: journals.permissions@oup.com

Názory vyjádřené v článku časopisu reprodukováném jako tento reprint jsou názory autorů a přispěvatelů a nutně nemusí odrážet názory Evropské kardiologické společnosti, redakce, redakční rady, Oxford University Press nebo společností, jichž jsou autoři členy.

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.2021.083

Zmínka o obchodních názvech, komerčních výrobcích nebo organizacích a zahrnutí inzerátů do reprintu neznamená schválení časopisem, redakcí a redakční radou, Oxford University Press ani společností, jichž jsou autoři členy. Redakce a vydavatel učinili potřebná opatření, aby ověřili názvy léčiv, dávkování, výsledky experimentální práce a klinické nálezy, které byly zveřejněny v časopise. Konečnou zodpovědnost za podání a dávkování léčiv zmíněných v tomto reprintu a interpretaci publikovaného textu nese lékař a redakce ani vydavatel nemohou přijmout zodpovědnost za škody způsobené jakoukoli chybou nebo vynecháním v časopise nebo v tomto reprintu. Prosím informujte redakci o jakýchkoli chybách. OUP, OPL ani ESC nejsou zodpovědné a v žádném případě neručí za přesnost překladu, za chyby, vynechání nebo nepřesnosti a jakékoli důsledky z toho vyplývající. Za překlad článku a tento reprint zodpovídá výhradně Česká kardiologická společnost.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 16. 6. 2021

Přijat: 18. 6. 2021

Dostupný online: 8. 7. 2021

Klíčová slova:

Doporučení

Implantabilní

kardioverter-defibrilátor

Implantace

Kardiostimulátor

Konsenzuální dokument

Keywords:

Consensus document

Implantable

cardioverter-defibrillator

Implantation

Pacemaker

Recommendations

SOUHRN

Celosvětový nárůst počtu implantovaných zařízení zvyšuje potřebu školení a výcviku v oblasti implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů. I když existují mezinárodní doporučení pro indikování a programování těchto zařízení, zatím nebylo dosaženo konsenzu ohledně techniky implantace. Tento dokument je výsledkem systematické rešerše a přehledů literatury a konsenzu mezinárodní pracovní skupiny. Jeho cílem je vyplnit tuto mezeru vypracováním standardů pro implantaci uvedených zařízení.

ABSTRACT

With the global increase in device implantations, there is a growing need to train physicians to implant pace-makers and implantable cardioverter-defibrillators. Although there are international recommendations for device indications and programming, there is no consensus to date regarding implantation technique. This document is founded on a systematic literature search and review, and on consensus from an international task force. It aims to fill the gap by setting standards for device implantation.

Úvod

Rozsah dokumentu

Podle Bílé knihy Evropské asociace srdečního rytmu (EHRA) z roku 2017 se v členských zemích Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC) za období posledních deseti let zvýšily počty implantací kardiostimulátorů (KS) o 20 % a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD) o 44 %. Proto stále víc nabývá na významu školení a výcvik kardiologů implantujících tyto systémy. Jak prokázaly nižší počty – ve srovnání s ostatními specializacemi – nemocničních a dlouhodobých komplikací výkonů prováděných elektrofyziology, vedou řádné školení a výcvik v oblasti implantačních technik ke zlepšení dlouhodobého výsledného stavu pacientů. Základní osnovy pro specialisty v oboru poruch srdečního rytmu a certifikační zkouška EHRA představují rámcový učební plán pro požadovanou délku školení a výcviku, objem výkonů a zhodnocení znalostí, nezabývají se však konkrétně zručností operatérů z hlediska techniky implantace uvedených zařízení. Průzkum, který provedla EHRA na téma preferovaných nástrojů a technik implantace srdečních elektronických zařízení, prokázal značnou heterogenitu v praktickém provádění těchto výkonů v rámci Evropy. To ukazuje na dosud opomíjenou nutnost definovat optimální praxi pro implantaci uvedených zařízení. Cílem tohoto dokumentu je přinést aktuální doporučení pro

nejvhodnější techniku implantace standardních KS a ICD na základě publikovaných důkazů a konsenzu expertů ve snaze nabídnout návod pro školení a výcvik i klinickou praxi zaměřený na zlepšení výsledného stavu pacienta. Konkrétní témata, jako jsou bezelektrodová stimulace, stimulace převodního systému, srdeční resynchronizační terapie, subkutánní ICD a přístrojová terapie u dětí a pacientů s vrozeným srdečními vadami, nejsou v tomto dokumentu probírány.

Metodologie

Tento konsenzuální dokument EHRA je výsledkem systematické rešerše a přehledu literatury. M. B. provedl rešerše v elektronických databázích PubMed, Embase, Web of Science a Cochrane s cílem vyhledat full-textové verze původních článků a kazuistik v angličtině, publikovaných v období mezi 1. lednem 2000 a 20. březnem 2020 a týkajících se implantace transvenózních KS a ICD. Další odkazy vyhledali ručně a získali prohledáváním literatury uvedené v člancích spoluautoři H. B. a C. S. Z celkového počtu 4 108 vybraných článků vložených do platformy Covidence (Melbourne, Austrálie) jich nakonec H. B. a C. S. vybrali 477.

Doporučení vycházejí ze síly důkazů a konsenzu, jak ukazuje tabulka 1. Všechna doporučení prošla hlasováním s alespoň 75% požadovanou shodou pro dosažení konsenzu pro udělení zelených a červených srdíček.

Tabulka 1 – Kategorie hlavních zásad v rámci konsenzu

Zásady v rámci konsenzu	Definice	Symbol
Doporučuje se/je indikováno nebo „je třeba/nutno udělat“	Vědecké důkazy, že léčba nebo výkon je přínosná a účinná, nebo je lze na základě konsenzu autorů silně doporučit	♥
Lze udělat nebo doporučit	Obecná shoda a/nebo vědecké důkazy hovoří ve prospěch užitečnosti/účinnosti léčby nebo výkonu	♥
NEsmí se použít a NEdoporučuje se	Existují vědecké důkazy nebo panuje obecná shoda, že se léčba nebo výkon nemá používat nebo se nedoporučuje	♥

Důkazy: E – názor expertů; M – metaanalýza; O – observační studie; R – randomizované studie.

Tabulka 2 – Předoperační příprava: položky k úvaze**Anamnéza****Symptomy**

Koníčky/zájmy (např. lov atd.) / profese (riziko úrazu, mechanické poškození elektrody, EMI, speciální povolenky atd.)

Medikace (antikoagulancia, antiagregancia atd.)

Pro výměnu/revizí/upgrade: typy konektorů, obstrukce žil

Komorbidity (diabetes → přizpůsobit dávku inzulínu, časné načasování výkonu; předchozí radioterapie v oblasti hrudníku, léčba karcinomu prsu, hemodialýza → implantace do protilehlé strany; demence → opatření ohledně péče o ránu; CHOPN → uvážlivé podávání kyslíku pro riziko hyperkapnie; přítomnost permanentních katétrů nebo stimulačních elektrod, kardiokirurgický výkon v anamnéze, infekce implantátu v anamnéze atd.)

Posouzení pacientových obav a preferencí (např. kosmetických aspektů)

Požadavek na MR-kondicionalitu (včetně 1,5T nebo 3T kondicionality)

Alergie (antibiotika, jód, části zařízení, např. silikon, titan atd.)

Léková intolerance (opiáty, sedativa)

Výsledky testů

Vyšetření krve (hematologie, INR, pokud užívá VKA, renální funkce, elektrolyty)

EKG (základní rytmus; LBBB → riziko srdeční blokády v důsledku poranění nebo potřeba CRT)

Holterovská monitorace, je-li dostupná (funkce sinu, postižení AV převodu)

Zátěžové vyšetření, je-li dostupné (tolerance zátěže, chronotropní inkompetence, atrioventrikulární převod vzruchů)

Záznamy z echokardiografického vyšetření, je-li k dispozici (EF LK, velikost srdečních dutin, průkaz PLSVC při dilatovaném CS, těžká trikuspidální regurgitace)

Výsledky rentgenového vyšetření srdce a plic, jsou-li k dispozici (morfologické abnormality, pro srovnání s pooperačním rentgenovým vyšetřením srdce a plic)

Další aspekty

Načasování (hladovění diabetiků před vyšetřením, dialýza atd.)

Požadované dovednosti a zručnost/zkušenosti operátora

Dostupnost potřebného materiálu a odpovídajícího skiaskopického vyšetření

Dostupnost potřebného podpůrného personálu

Podmínky/prostředí pro chirurgický výkon

AV – atrioventrikulární; CIED – elektronické implantabilní zařízení v kardiologii (cardiac implantable electronic device); CRT – srdeční resynchronizační léčba; CS – koronární sinus; EF – ejekční frakce; EKG – elektrokardiogram; EMI – elektromagnetická interference; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; INR – mezinárodní normalizační poměr; LBBB – blokáda levého raménka Tawarova; LK – levá komora; MR – magnetická rezonance; PLSVC – perzistující levostranná horní dutá žíla (persistent left superior vena cava); VKA – antagonisty vitamínu K.

Obecné aspekty**Předoperační příprava**

Jako první krok je nutno znovu posoudit indikaci a provést analýzu rizik a přínosu pro každého pacienta. K tomu je třeba mít k dispozici úplnou anamnézu, přehled laboratorních výsledků a výsledky vyšetření zobrazovacími metodami i znalost současných doporučených postupů (guidelines). Seznam jednotlivých položek k úvaze je uveden v tabulce 2.

Jako nutný předpoklad pro implantaci srdečního implantabilního elektronického zařízení (cardiac implanta-

ble electronic device, CIED) nesmí být pacient v aktivní fázi infekce a musí být afebrilní po dobu > 24 h. Profylaxi antibiotiky je nutno provádět ve všech případech (podávat např. cefazolin v dávce 1–2 g nebo flucloxacilin v dávce 1–2 g do jedné hodiny od incize nebo v případě alergie nebo vysoké pravděpodobnosti přítomnosti rezistentních patogenů vancomycin v dávce 15 mg/kg během 90–120 min). Konkrétní opatření pro prevenci infekce CIED jsou podrobně uvedena v konsenzuálním dokumentu, který nedávno publikovala EHRA.

Pacienti s antikoagulační a/nebo protideštičkovou léčbou vyžadují speciální posouzení, protože hematom v oblasti

Tabulka 3 – Perioperační podávání antikoagulancií a protidestičkových léků

Duální antiagregační léčba		DOAC	VKA	OAC + protidestičkové léky
AKS při PCI nebo jiné vysoce rizikové okolnosti^a				
Ne	Ano			
< 1 měsíc Pokračovat s DAPT	< 6 měsíců Pokračovat s DAPT (lze zvážit vysazení inhibitoru P2Y ₁₂ , pokud 1–6 měsíců)	Pokračovat nebo přerušit podle preference operátora a/nebo rizika tromboembolie	Pokračovat (nebo zvážit vysazení) bez překonání doby do výkonu podáváním heparinu, pokud CHA ₂ DS ₂ -VASc < 3)	Pokračovat s OAC (VKA nebo DOAC)
> 1 měsíc Pokračovat v léčbě kyselinou acetylsalicylovou + vysadit inhibitor P2Y ₁₂ ^b	> 6 měsíců Vysadit inhibitor P2Y ₁₂ ^b	Pokud přerušení, pak na základě CrCl a konkrétního DOAC		Vysadit protidestičkový lék podle analýzy rizik/přínosu pro daného pacienta

Doporučení pro inhibitory P2Y₁₂ na základě citace, u DOAC na základě citace, u VKA na základě citace (*konkrétní citace viz originální text*).

^a Předchozí trombóza stentu při dostatečné protidestičkové léčbě; implantace stentu do poslední zbývající průchodné tepny; difúzní postižení několika tepen, zvláště u diabetiků; clearance kreatininu < 60 ml/min; ≥ tři implantované stenty; ≥ tři ošetřené léze; bifurkace při dvou implantovaných stentech; celková délka stentů > 60 mm; léčba chronického totálního uzávěru.

^b Ticagrelor ≥ 3 dny před výkonem; clopidogrel ≥ 5 dní před výkonem; prasugrel ≥ 7 dní před výkonem. Podávání obnovit co nejdříve (do 48 hodin).

ACS – akutní koronární syndrom; CrCl – clearance kreatininu; DAPT – duální protidestičková léčba; DOAC – přímé perorální antikoagulantum; OAC – perorální antikoagulantum; PCI – perkutánní koronární intervence; VKA – antagonist vitamínu K.

kapsy zvyšuje riziko infekce. U pacientů s fibrilací síní (FS) jiné než revmatické etiologie a s nízkým rizikem tromboembolických příhod (skóre CHA₂DS₂-VASc < 3) lze v perioperačním období antikoagulaci vysadit. U všech ostatních pacientů se dává přednost nepřerušené perorální antikoagulaci (s cílem dosáhnout hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru [INR] < 3,0, případně < 3,5 u mechanické chlopenní protězy) před přemostěním doby do výkonu s podáváním nízkomolekulárního heparinu, protože se tak snižuje riziko vzniku hematomu. Ve studii BRUISE-CONTROL 2 nebyl u pacientů užívajících přímé perorální antikoagulantum při hodnotě skóre CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 nalezen žádný rozdíl v incidenci hematomu po přerušení versus nepřerušení léčby (dávky včetně ranní byly podávány druhé z uvedených skupin). Autoři studie dospěli k závěru, že obě léčebné strategie jsou racionální a jejich použití se musí řídit klinickým úsudkem. Perioperační podávání antikoagulancií a/nebo protidestičkových léčiv je předmětem tabulky 3.

Podmínky pro provádění výkonu

Operační/katetrizační sál nebo elektrofyziologická laboratoř musejí být ventilovány v režimu > 15násobné výměny vzduchu/hodinu (ideálně 20–25násobná výměna/hodinu). Užitečnost laminárního proudění vzduchu při infekci v místě chirurgického výkonu je i nadále předmětem diskuse. Operatéři musejí zajistit, aby ještě před zahájením výkonu byly k dispozici veškerý potřebný hardware a další vybavení (viz tabulku 4). Aby se předešlo jakýmkoli omylům, je vhodné vypracovat si kontrolní seznamy a věnovat se předoperační bezpečnostní proceduře. Na pracovišti musí být snadno dostupná podpora formou anestezie, aby bylo možno v případě potřeby při potenciálně život ohrožujících komplikacích podat analgetika nebo poskytnout hemodynamickou a respirační podporu.

Personál, školení, výcvik a kvalifikace

Členové týmu musejí být důkladně obeznámeni s používáním sterilních technik v praxi. Nedodržování těchto standardů je spojeno s vyšší incidencí infekce v místě chirurgického výkonu. Operátor by měl mít optimálně certifikát EHRA 2. stupně nebo národní certifikát (funkční licenci) a dokonalé znalosti v dané oblasti nebo mít – pokud je v programu školení a výcviku – odpovídající dohled. Významným faktorem pro udržení odbornosti je i objem prováděných výkonů; u operátorů a na pracovištích s < 50 implantacemi/rok byla prokázána vyšší incidence komplikací.

Kromě operátora a instrumentářky musí být na sále přítomna ještě alespoň jedna další zdravotní sestra nebo jiný odborný zdravotnický pracovník obeznámený se způsobem podpory při provádění implantace zařízení a s prováděním sedace během výkonu; nicméně je třeba zabránit přítomnosti členů jiného než nezbytného personálu. Všechny personál musí být vyškolen a vycvičen v oblasti ochrany před radioaktivním zářením a povinnosti operátora je usilovat o minimální expozici tomuto záření. Operátor nebo jiný přítomný lékař musí být schopen provést urgentní perikardiocentézu a komplexní kardiopulmonální resuscitaci.

Konkrétní postup při chirurgickém výkonu

Kontrolní seznam jednotlivých kroků chirurgického výkonu lze nalézt v dodatkovém materiálu originálního textu online, stejně jako odkazy na online video s praktickými tipy pro provádění zvolených technik výkonu. Opatření pro prevenci infekce byla nedávno popsána v konsenzuálním dokumentu a zde již nebudou opakována. Ošetření

Tabulka 4 – Potřebné vybavení a užitečné příslušenství pro implantaci elektronických zařízení v kardiologii

Vybavení	Účel
Programátor (konkrétního výrobce) a externí analyzátor se sterilními kabely	Otestování funkce elektrod a naprogramování zařízení
Skioskopie s > 40° úhly projekce	Správné umístění elektrod
Elektrokauterizace (fakultativně plazmová elektrokauterizace)	Hemostáza. Plazmová elektrokauterizace pro zabránění poškození elektrod při jejich uvolňování
Monitorování srdečního rytmu, manžeta pro měření krevního tlaku a pulsní oxymetrie, EtCO ₂	Monitorování vitálních funkcí
Přívod kyslíku, odsávání, vybavení pro mechanickou ventilaci s použitím vaku	Řešení urgentních situací v souvislosti s dýcháním
Pohotovostní vozík s léky a vybavením pro urgentní intubaci (rychle dostupný na místě)	Řešení urgentních situací v souvislosti s kardiovaskulárním systémem a srdečním rytmem
Externí defibrilátor (nejlépe dvoufázový) schopný zajistit dočasnou transkutánní stimulaci (v anteroposteriorní poloze)	Kardioverze/defibrilace, dočasná transkutánní stimulace
Echokardiografické vyšetření (rychle dostupné v místě)	Potvrzení tamponády
<i>Příslušenství</i>	
Dlouhá pouzdra (7–9 F), např. 23 cm	Zavedení elektrod přes žilní stenózy
Hydrofilní 0,035" vodící drát	Průchod žilními stenózami a vinutými cévami
Extrahybný 0,035" vodící drát	Pro podporu při umísťování zaváděcích pouzder přes stenotické nebo vinuté cévy
Stylety pro elektrody (např. 65 cm)	Záloha pro případ zalomení styletů dodaných s elektrodou
Nástroje pro tunelizaci (např. trokar, hrudní drén atd.)	Umožňuje kontralaterální implantaci s tunelizací do kapsy v případě uzávěru žíly při upgradu zařízení/revizích
Klíč (ne momentový) (imbusový klíč)	Uvolnění zatuhlých zápusťných šroubů
Souprava na opravu izolace elektrod (silikonové kryty, lepidlo)	Oprava poškozené izolace, objevené při výměně generátoru impulsů/revizi elektrod
Adaptér pro spojování elektrod (např. Medtronic 5866–9 M)	Záchrana zlomených stimulačních elektrod
Záslepky elektrod	Zaslepení elektrod ponechaných v těle
Zástrčka konektoru (IS-1, DF-1)	Zaslepení nepoužívaných portů generátoru
Prodlužovačky elektrod	Tunelování do kontralaterální kapsy
Sterilní mazivo, čistý alkohol	Uvolnění zatuhlých elektrod při výměně generátoru
Podnos s veškerým příslušenstvím potřebným pro punkci perikardu (dostupný v místnosti)	Urgentní perikardiocentéza

rukou implantátora a instrumentující sestry antimikrobiálním mýdlem a přípravky na bázi vody nebo alkoholu, které se vtírají do kůže rukou, je nutno provádět podle mezinárodních doporučených postupů pro prevenci infekce místa chirurgického výkonu, které publikovala Světová zdravotnická organizace.

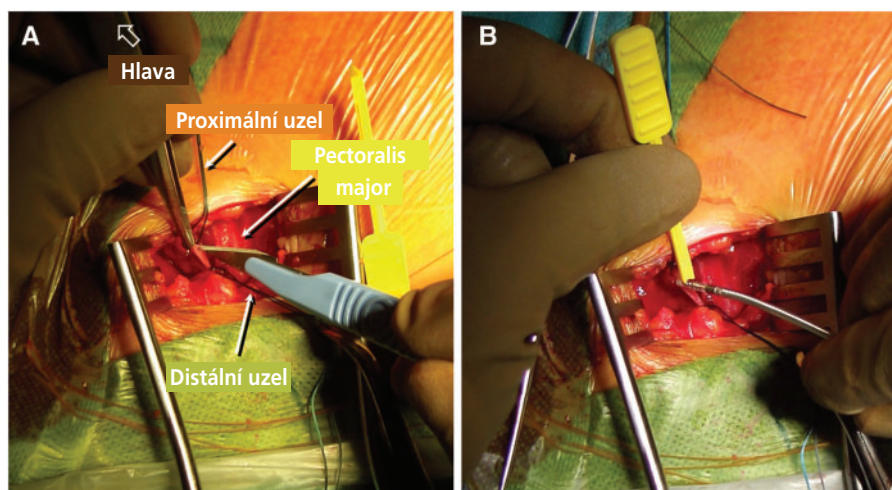
Obvykle se dává přednost implantaci zařízení na levou stranu, protože se jedná o nedominantní stranu (i kvůli nižším prahovým hodnotám pro defibrilaci) u ICD. Rozhodnutí je nutno učinit individuálně s ohledem na specifické požadavky (viz tabulku 2).

Incize a vytvoření kapsy

Po přípravě kůže následuje lokální anestezie, většinou s aplikací 1% lidocainu (maximální dávka 4,5 mg/kg nebo 300 mg), který lze použít i napůl zředěný a aplikovat ve větším objemu na větší plochu nebo smíchat s dlouhodobě působícím lokálním anestetikem, např. s 0,25% bupivacainem nebo 0,5% ropivacainem. Aplikace lokálních anestetik s obsahem adrenalinu byla spojena s vyšší tvorbou hematomů a je třeba se jí vyvarovat. U znepokojených a znervózněných pacientů nebo v konkrétních případech (např. při tunelizaci elektrod nebo vytváření submuskulárních kapes) si výkon může

vyžádat použití hluboké sedace nebo celkové anestezie. Horizontální incizi inferiorně a paralelně ke klíční kosti nebo šikmou mírně mediální incizi či podél mezery mezi deltovým a prsním svaem může operátor provést podle vlastních preferencí; přitom se ukázalo, že hojení jizvy probíhá podobně. Šikmý řez sice zajišťuje lepší přístup pro preparaci cefalické žíly, protože je ale poměrně laterální, je nutno kapsu vytvořit mediálněji s dostatečným odstupem, aby nedocházelo ke kontaktu s ramenním kloubem.

Řada operátorů dává přednost vytvoření kapsy pro nový implantát již na začátku výkonu, protože lokální anestezie může být v této fázi účinnější a během výkonu lze zjistit případné krvácení. Disekci je nutno vést dolů k subfasciální rovině, a to i v případě značného objemu tukové tkáně. Vzhledem k poměrně malým rozměrům současných implantátů volí většina operátorů implantaci KS a ICD do subkutánní, resp. subfasciální prepektorální kapsy. O vytvoření submuskulární kapsy lze uvažovat u štíhlých pacientů s rizikem eroze kapsy, z kosmetických důvodů nebo v případě Twiddlerova syndromu. Je třeba respektovat anatomické roviny (např. mezi mm. pectoralis major a minor) a nevytvářet intramuskulární kapsu, aby se předešlo nežádoucímu poškození tkáně a krváče-



Obr. 1 – Preparace cefalické žíly (pravostranně). (A) Průnik do mezery mezi deltovým a prsním svaem s odkrytím cefalické žíly, do níž jsou umístěna proximální (nahore) a distální poutka (dole) se smyčkou. Distální poutko se utáhne a opatrně vytáhne svorkou. Přední část žíly se nadzvedne kleštěmi a po skalpelem provedené venotomii se odkryje lumen žíly (častou chybou je incize pouze do adventicie). Na žíle lze případně jehlou nebo žilním katétre provést punkci pro zavedení vodícího drátu. (B) Žlutý nástroj se použije k zavedení elektrody (případně lze zavést vodící drát pro použití pouzdra). Pokud není pro krev vidět lumen žíly, proximální poutko lze opatrně povytáhnout, a zabránit tak zpětnému toku krve; po zavedení elektrody lze poutko opět povolit.

ní. Z kosmetických důvodů byly vytvořeny i techniky pro submamární a axilární kapsy, používají se však vzácně.

Žilní přístup

Vzhledem k anatomickým rozdílům mezi jednotlivými pacienty a z níže uvedených důvodů musejí operatéri umět při implantaci jak preparovat cefalickou žílu, tak provést punkci podpažní a podklíčkové žíly. Pokud je třeba rentgenové vyšetření průchodnosti žilního systému (venogram), je vhodné založit ipsilaterální intravenózní linku; tím se nezvyšuje riziko infekce. Použití mikropunkčních kitů umožňuje cévní přístup s malou 21G jehlou – na rozdíl od standardní techniky, u níž se vyžaduje 18G jehla a již lze použít ke zmírnění závažnosti komplikací v důsledku neúmyslné tepenné nebo pleurální punkce.

Preparace cefalické žíly

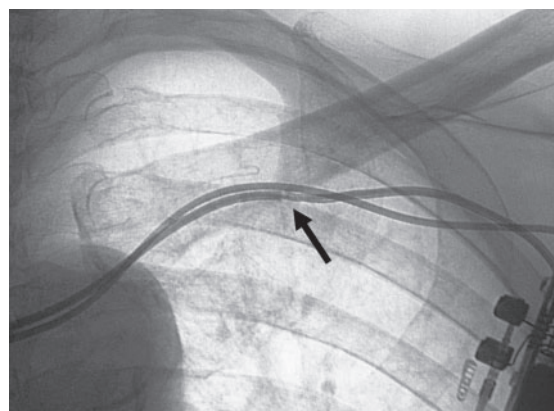
Podle průzkumu EHRA je na 60 % pracovišť prvním místem přístupu cefalická žíla. Po distální ligaci lze vést incizi na žíle s následným přímým zavedením elektrody (viz obr. 1), případně lze punkci provést zavedením pouzdra (sheathu). V případě potíží při zavádění elektrod nebo pokud se implantuje více než jedna elektroda, je vhodné použít vodící drát a zaváděcí katétr.

Předností přístupu cefalickou žílou je, že se zabrání rozvoji pneumotoraxu a ve srovnání s punkcí podklíčkové žíly se snižuje riziko dysfunkce elektrody (poměr šancí [OR] 0,25; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,13–0,51; $p < 0,001$). Úspěšná kanylace se uvádí přibližně u 60–80 % pacientů, při použití hydrofilních vodících drátů nebo retropektorálních žil však může dosáhnout hodnoty až > 90 %. Pro průchod žilními chlopněmi a získání přístupu k podklíčkové žíle, kdy se elektroda zavádí směrem k paži (v tomto případě lze rovněž požádat pacienta, aby při manipulaci s elektrodou nebo drátem zvedl rameno), je vhodné použít hydrofilní ohnuté vodící dráty. U velké většiny pacientů sice lze přes zaváděcí pouzdro zavést až tři elektrody, v řadě případů si však žilní přístup vyžádá

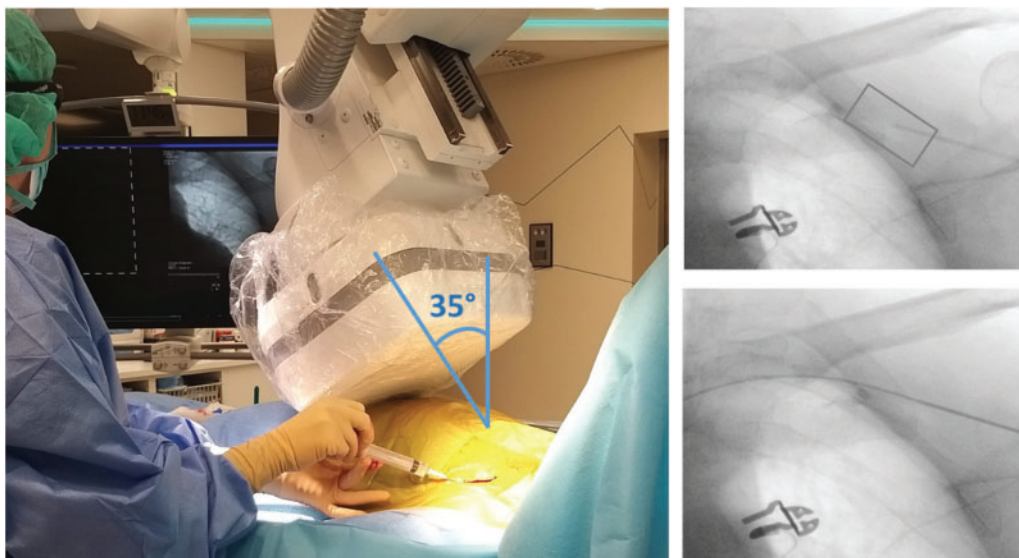
samostatnou punkci. Incidence krvácivých komplikací se ve srovnání se podklíčkovým přístupem významně neliší. Vzácnou variantou je supraklavikulární průběh žíly, který lze zjistit skiaskopicky a nahmatáním elektrody nad klíční kostí. V takovém vzácném případě je nutno použít alternativní techniky tak, aby se zabránilo diskomfortu pacienta nebo komplikacím v souvislosti s elektrodou.

Punkce podklíčkové žíly

Punkce podklíčkové žíly sice byla zpočátku oblíbená pro vysokou úspěšnost výkonu (přibližně 95 %), je však spojena s rizikem rozvoje pneumotoraxu (přibližně u 1–2 % pacientů) a selhání elektrody v důsledku jejího mechanického poškození v oblasti podklíčkové žíly (subclavian crash syndrom) (viz obr. 2). Manipulaci s elektrodou a její umístování může ztěžovat i těsný kontakt s klíční kostí, podklíčkovým svaem nebo kostoklavikulárním vazem. U pacientů užívajících antiagregancia byl podklíčkový přístup spojován s vyšším rizikem krvácivých komplikací.



Obr. 2 – Mechanické poškození elektrody po mediální punkci podklíčkové žíly. Pacient s jednodutinovým kardiostimulátorem, u něhož došlo k mechanickému poškození v důsledku nesprávně provedené příliš mediální punkce (šipka). Cestou punkce podpažní žíly byla implantována nová elektroda.



Obr. 3 – Punkce podpažní žíly s použitím skiaskopických orientačních bodů. Při kaudálním sklonu lze vidět vnější okraj plic; to umožňuje bezpečné provedení punkce a omezuje na minimum riziko rozvoje pneumotoraxu. Cílové místo označuje obdélník (vpravo nahoře). Po úspěšné punkci se zavádí vodič drát, a tak lze zhodnotit místo vstupu jehly do žíly (vpravo dole).

Mezi další vzácné komplikace patří arteriovenózní píštěl, tranzitorní paréza n. phrenicus v důsledku lokální anestezie a poškození ductus thoracicus. Z těchto důvodů se doporučuje neprovádět punkci intratorakální podklíčkové žíly jako postup první linie, ale použít ji jako záchranný (bailout) výkon po selhání jiných cest nebo pro žilní přístup mediálně k uzávěrům. Punkci je nutno vést co nejvíce laterálně, aby nedošlo k mechanickému poškození elektrody. Punkci lze provést pomocí pouze kostních orientačních bodů (pod nejvíce vystupující částí klíční kosti a mírně laterálně k ní pro místo punkce, přičemž jehla míří k fossa jugularis sternalis, nebo pod skiaskopickou kontrolou směrem ke středu hlavy klíční kosti). Pro zaměření žíly a snížení rizika komplikací je vhodné provést vyšetření žilního systému. V případě víceelektrodových systémů mohou samostatné punkce teoreticky snížit riziko krvácení a dysfunkce elektrody, tato možnost však nebyla prokázána a může naopak oproti jediné punkci vystavit pacienta zvýšenému riziku rozvoje pneumotoraxu, zvláště v případě obtížného přístupu nebo rizikových anatomických poměrů (např. nízký index tělesné hmotnosti [body mass index, BMI] nebo chronická obstrukční plicní nemoc).

Punkce extratorakální podklíčkové a podpažní žíly

Od dolní hrany prvního žebra pokračuje podpažní žíla jako extratorakální podklíčková žíla. Pro účely tohoto dokumentu jsou tyto segmenty považovány za analogické. Od zavedení nových technik, které zlepšily bezpečnost a účinnost punkce podpažní žíly a po získání důkazů o vynikajících hodnotách úspěšnosti ve srovnání s preparací cefalické žíly, spolu se zlepšenými výsledky ve srovnání s punkcí podklíčkové žíly, zvláště z hlediska snížení rizika selhání elektrod – se punkce podpažní žíly provádí stále častěji. Riziko krvácení se ve srovnání s přístupem cefalickou žílou neliší.

Byla popsána řada technik s použitím anatomických orientačních bodů, venogramu, vodičového drátu z pažní žíly jako cestovní mapy (roadmap), kostních orientačních

bodů pro skiaskopické vyšetření (nejčastěji vnější hranu prvního žebra) nebo ultrazvuk, přibližně s 95% úspěšností. Vhodným postupem je zajistit si přístup do podpažní žíly s využitím 35° kaudální projekce pod skiaskopickou kontrolou a mířit na oblast překrývající vnější hranu prvního žebra (viz obr. 3); v takovém případě byla prokázána 96% úspěšnost. Současně se tak zobrazuje podklíčkový prostor i vnější obrys plic, čímž se – pokud je výkon správně proveden – eliminuje riziko rozvoje pneumotoraxu. Pokud se nepodařilo zajistit přístup pouze pomocí orientačních bodů pod skiaskopickou kontrolou, lze tutéž projekci použít i k rentgenovému vyšetření žilního systému. Skutečnost, že se jedná o mělký přístup, snižuje i expozici rukou rentgenovému záření i ohybové napětí u elektrod (což může být v některých případech problém při ostrém úhlu během „vedení“ punkční jehly po prvním žebře).

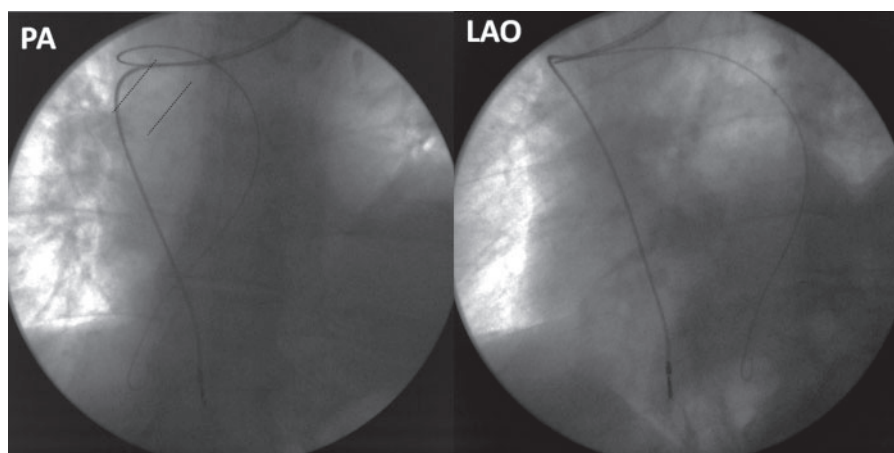
Ultrazvuk – vzhledem k tomu, že snižuje expozici operátora rtg záření, dále že operatři s dlouhodobou praxí vykazují úspěšnost 97,7 %, a že jeho peroperační uplatnění zjednodušil nástup bezdrátových zařízení – se pravděpodobně bude používat stále častěji.

V některých případech může dojít k zúžení podpažní žíly v důsledku stlačení hematomu vzniklého neúmyslnou punkcí tepny nebo krvácení ze svalu.

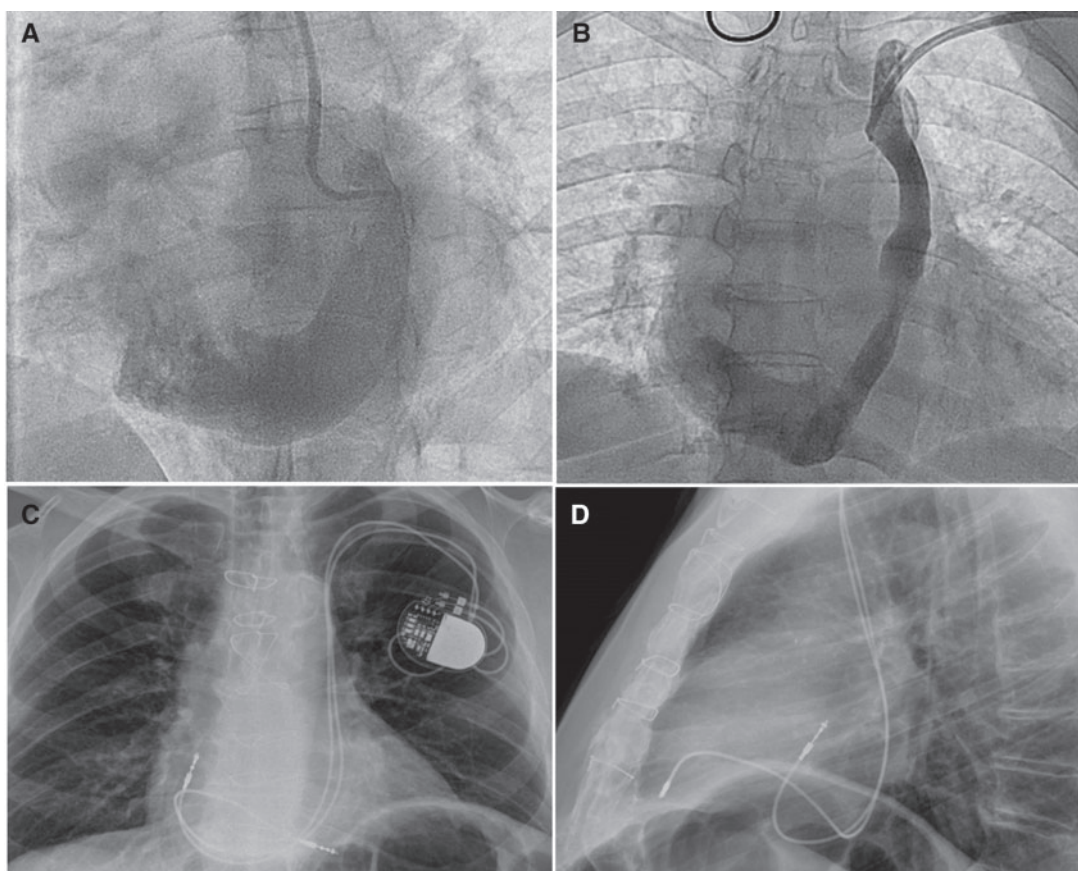
Řešení problémů s žilním přístupem

U pacientů s již dříve implantovanými elektrodami se lze s žilní stenózou > 75 % setkat u 6–21 % pacientů a s žilním uzávěrem u 6–26 % pacientů. Na hrudníku pacienta je možno vidět povrchové kolaterální žíly, neznámá to však nutně obstrukci a většina pacientů je asymptomatických. U pacientů vyžadujících upgrade zařízení je při plánování výkonu velmi vhodné provést ještě před incizí venogram k potvrzení průchodnosti pomocí stejné projekce jako pro žilní přístup (např. 35° kaudální projekce s náklonem).

Vyšetření periferních žil však může závažnost uzávěru kolaterál nadhodnotit, protože aplikace selektivnější



Obr. 4 – Neúmyslná kanylace v. azygos J-drátem, kdy stimulační elektroda je pro srovnání v horní duté žíle/pravé síni. Všimněte si průběhu J-drátu nad pravým hlavním bronchem, zdůrazněným rovnoběžnými linkami v postero-anteriorní (PA) projekci, ten se v levé přední šikmé (left anterior oblique, LAO) projekci ztrácí.



Obr. 5 – Perzistující levostranná horní dutá žíla. (A) Jediná levostranná horní dutá žíla (pravostranná horní dutá žíla nepřítomna), z níž krev odtéká do těžce dilatovaného koronárního sinu. (B) Perzistující levostranná horní dutá žíla s pravostrannou horní dutou žílou (bez překlenutí v. innominata) a menší koronární sinus. (C) Tentýž pacient jako A s dvoudutinovým kardiostimulátorem (PA projekce). Všimněte si průběhu elektrody vlevo od páteře a smyčky pravokomorové elektrody ve tvaru písmene alfa. (D) Stejný pacient jako A (levá laterální projekce). Všimněte si průběhu obou elektrod uvnitř koronárního sinu.

kontrastní látky přes dilátor může odhalit průtok krve přes lézi přibližně ve dvou třetinách případů. Pro překonání stenóz je velmi užitečné použití hydrofilních 0,035" vodících drátů, hydrofilních katétrů a dlouhých zaváděcích pouzder. S hydrofilními dráty je nutno manipulovat opatrně, aby se zabránilo perforaci cév. V případě uzávě-

rů lze provést mediálně vedenou punkci nebo venoplastiku. Při upgradu lze zajistit kontralaterální žilní přístup subkutánní tunelizací do kapsy, např. s použitím trocharu. Mezi jiné invazivnější možnosti patří extrakce elektrody a technika „inside out“, kterou lze aplikovat pouze na specializovaných pracovištích.

U pacientů s již implantovanými elektrodami, které budou ponechány v těle nebo explantovány, lze pro získání žilního přístupu – pokud lze původní elektrodu vtěsnat několik centimetrů do žíly – použít techniku drátu ponechaného pod izolací elektrody).

Mezi alternativní cesty pro žilní přístup patří jako poslední záchranné řešení použití vnitřní/vnější jugulární žíly a iliofemorální přístup. Alternativu, jež je nutno v případě problémů s žilním přístupem zvážit, představují bezdrátové kardiostimulátory, subkutánní umístění ICD nebo epikardiální elektrody. Další možnost zajištění žilního přístupu může představovat extrakce elektrody (buď pomocí extrakčních pouzder cestou horního přístupu, nebo femorálního přístupu s vodicím drátem ponechaným v lumen elektrody).

Při manipulaci může dojít k neúmyslné kanylaci v. azygos vodicím drátem nebo elektrodou, což lze zjistit podle posteriórního průběhu žíly těsně nad pravým hlavním bronchem (obr. 4). S perzistující levostrannou horní dutou žílou (PLSVC) se lze setkat u až 0,5 % pacientů. Tato struktura obvykle drénuje krev do koronárního sinu. Umístění komorové elektrody může představovat problém, který však lze vyřešit ohnutím styletu do tvaru velkého zakřiveného písmene J (obr. 5). Je vhodné pátrat po v. innominata, která je někdy přítomna (může však být malá) a může usnadnit implantaci zařízení obvyklou cestou. V případě nutnosti lze KS nebo ICD implantovat vpravo, ale v malém počtu případů může pravostranná horní dutá žíla zcela chybět. Pro ověření přítomnosti pravostranné horní duté žíly lze doporučit ještě před pokusem o „prohození“ stran vyšetření žilního systému pro případ existence PLSVC u daného pacienta.

Umístění elektrody do pravé komory

Pro zajištění záložní stimulace a zabránění dislokaci elektrody se komorová elektroda obvykle umísťuje před síňo-

vou elektrodu (pokud se neuvažuje o možnosti izolované stimulace AAI). Anatomická místa pro pravokomorovou stimulaci ukazuje obrázek 6. Podle průzkumu, který provedla EHRA v roce 2013, uvedla jako preferované místo pro elektrodu polovina pracovišť hrot pravé komory, poté následovaly mezikomorové septum u 47 % pracovišť a výtokový trakt u 3 %. Pro zajištění nekomplikovaného průchodu trojčípou chlopni se často používá ručně vytvářený stylet (při manipulaci se styletem může dojít i k prolabování elektrody stěnou pravé síně do komory). Na neúmyslnou kanylaci koronárního sinu nebo jeho větvi upozorní jednak intrakardiální signál při měření; potvrdit ji může levá přední šikmá (left anterior oblique, LAO) projekce.

Hrot pravé komory

Pro snazší umísťování a přítomnost trabekul pro ukotvení elektrod s pasivní fixací se elektrody tradičně umísťují do RVA. Objevily se však obavy ohledně dlouhodobých škodlivých účinků stimulace RVA na funkci levé komory, možnost vývoje srdečního selhání a úmrtí. Navíc se prokázalo, že perforace je nezávisle spojena s polohou elektrody s aktivní fixací v RVA (OR 3,37; 95% CI 1,17–9,67; $p = 0,024$).

Jako obecná zásada platí, že při použití elektrod s aktivní fixací je nutno pro potvrzení jejich finálního umístění použít skiaskopické markery (a ne počet otáček). Náhlé otáčení může mít za následek destabilizaci elektrod, perforaci nebo jejich poškození. Tato skupina autorů doporučuje řadu praktických opatření k zabránění komplikací při implantování jakéhokoli typu elektrod (viz tabulku 5).

Elektrodu lze umístit mírně proximálně k hrotu tak, aby byla natočena mírně inferiorně. Pro zobrazení dlouhé srdeční osy a ostřejší zobrazení siluety hrotu je vhodné použít pravou přední šikmou (right anterior oblique,

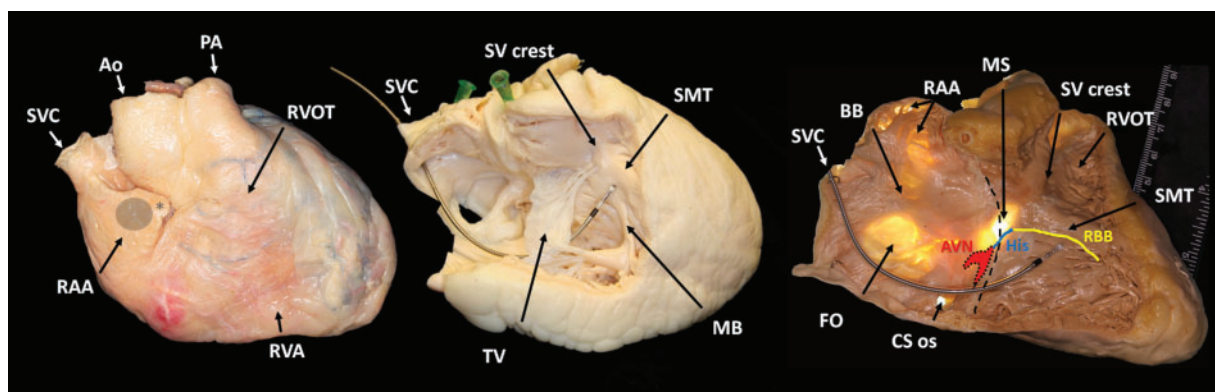
Tabulka 5 – Praktické tipy pro bezpečnou a účinnou implantaci elektrod

Jak správně postupovat	Co nikdy nedělat
Manipulovat s elektrodami/styletem opatrně	Manipulovat se styletem s rukama potřísněnými krví (ucpání lumen elektrody)
Při posouvání elektrody proti volné stěně komory vytáhnout stylet o 1–2 cm ^a	Snažit se o nadměrný kontakt se stěnou úplně usazeným styletem v elektrodě ^a
Zkontrolovat polohu elektrody v 30° ROA a 40–60° LAO projekci	Násilné utahování při fixaci povede k otáčení celého těla elektrody (což snižuje stabilitu a zvyšuje riziko perforace) ^b
Usadit šroub při současném udržování odkryté části elektrody narovnané, aby se zabránilo zvyšování zkrutného momentu a nečekanému narovnání spirály ^b	Vycházet při usazování spirály z počtu otáček (různý podle průběhu elektrody) ^b
Zkontrolovat skiaskopické markery pro narovnání spirály ^b	Po fixaci ponechat otočný mechanismus fixace ^b (kdy se tak částecně odšroubuje spirála)
Zkontrolovat proud z poškození ^b	Zatlačit na elektrodu k ověření její stability
Zkontrolovat funkci extrakardiální stimulace ^a	
Ověřit stabilitu elektrody jejím zatlačením při styletu vytaženém o 5–6 cm	
Nechat dostatečný průvěs (a zkontrolovat ho při hlubokém nádechu)	
Po úpravě průvěsu elektrody zkontrolovat snímací amplitudu	
Přes zasunutí pinu do generátoru impulsů očistit pin konektoru	

^a U hrotu pravé komory.

^b U elektrody s aktivní fixací.

LAO – levá přední šikmá (left anterior oblique); ROA – pravá přední šikmá (right anterior oblique).

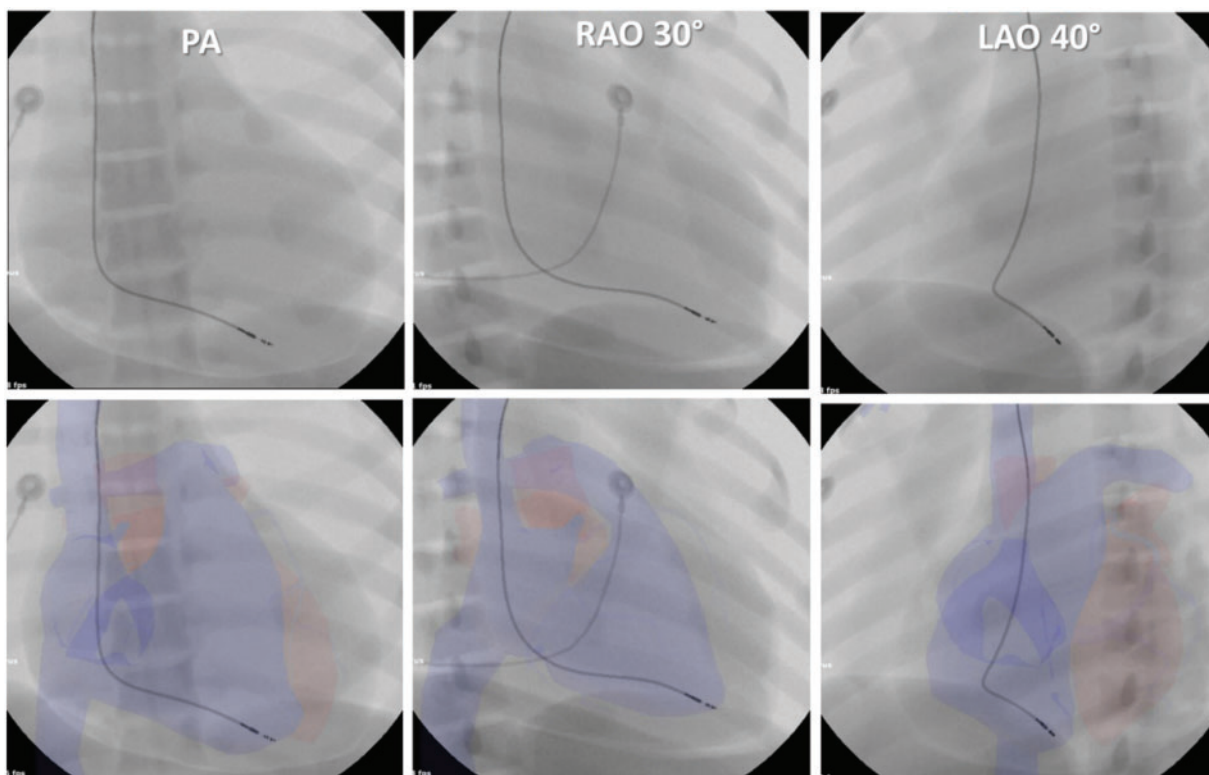


Obr. 6 – Anatomie srdečních dutin s významem pro kardiostimulaci. (vlevo) Pravá přední šikmá projekce ($\sim 20^\circ$) srdce. Všimněte si blízkosti hrotu ouška pravé síně (right atrial appendage, RAA) k aortálnímu kořeni (aortic root, Ao) a pravé komoře. Cílové místo pro implantaci pravosíňové elektrody je zastíněno (šedivý kruh). (střed) Pravá přední šikmá projekce ($\sim 20^\circ$) srdce po disekci přední stěny pravostranných srdečních dutin. Stimulační elektroda je umístěna ve střední části septa naproti septomarginální trabekulaci (SMT) pod supraventrikulárním hřebenem (supraventricular crest, SV crest), který tvoří spodní hranici výtokového traktu pravé komory (right ventricular outflow tract, RVOT). Při vytahování elektrody z RVOT přes tyto struktury je vidět zřetelný „propad“. (vpravo) Pravá přední šikmá projekce ($\sim 30^\circ$) disekovaného prosvíceného srdce. Všimněte si tenké stěny ouška pravé síně (RAA) mezi hřebenovými svaly. Byla provedena excize cípů trojčípé chlopně pro odkrytí membránového septa (MS); jejich závěsné body označuje přerušovaná čára. Jsou zobrazena přibližná místa atrioventrikulárního uzlu (atrioventricular node, AVN) a průběh Hisova svazku a pravého raménka Tawarova (right bundle branch, RBB). Další zkratky: BB – oblast Bachmannova svazku (Bachmann's bundle region); CS – koronární sinus (coronary sinus); FO – fossa ovalis; PA – plicnice (pulmonary artery); RVA – hrot pravé komory (right ventricular apex); SVC – horní dutá žíla (superior vena cava); TV – přední cíp trojčípé chlopně (anterior leaflet of tricuspid valve). Obrázky laskavě poskytl Maxim Didenko, MD, PhD.

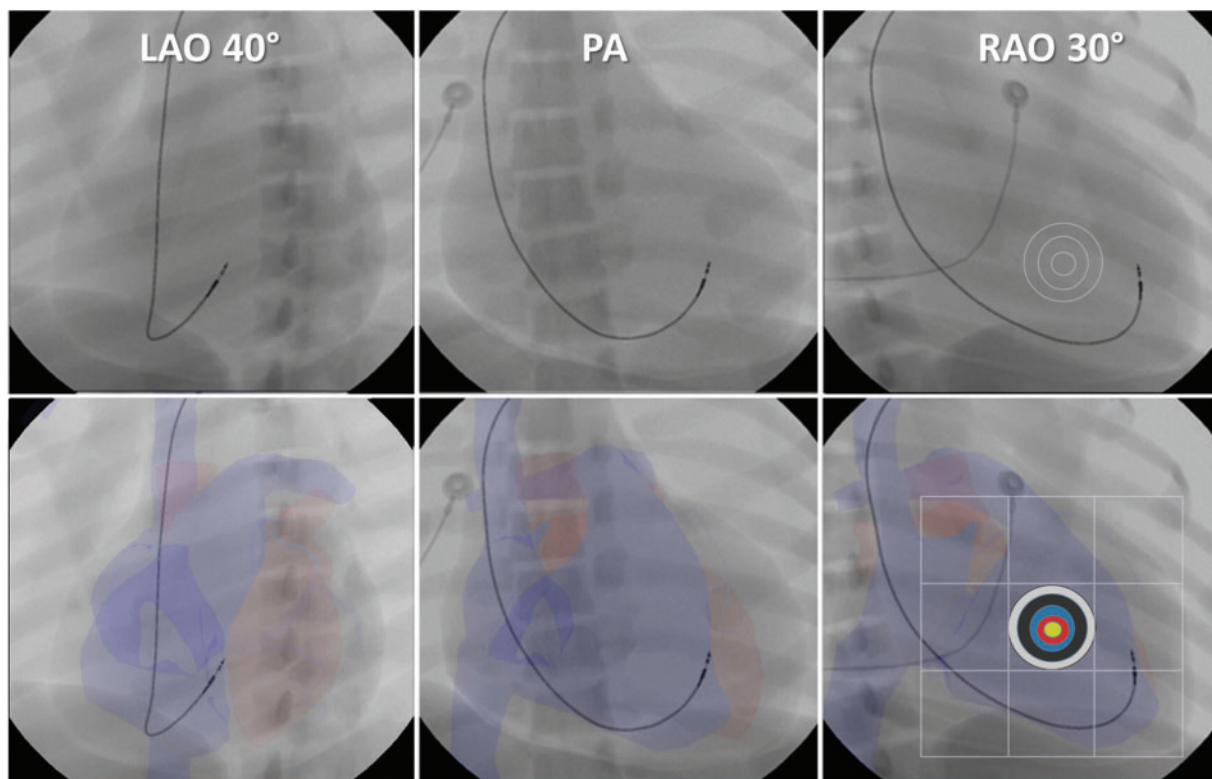
RAO) 30° projekci (viz obr. 7). Pomocí $40\text{--}60^\circ$ LAO projekce je nutno rovněž zkontrolovat, zda elektroda není nedopatřením umístěna v jedné z větví koronárního sinu nebo v levé komoře přes septální defekt (případně punkci

tepny), což je možné při použití pouze postero-anteriorní projekce přehlédnout.

Stabilitu elektrody je nutno ověřit vytažením styletu do úrovně vstupu a dále je vhodné mírně na elektrodu



Obr. 7 – Poloha elektrody v hrotu pravé komory. Všimněte si, že apikální polohu je lépe vidět v 30° pravé přední šikmé (right anterior oblique, RAO) projekci než v postero-anteriorní (PA) projekci. Levá přední šikmá (left anterior oblique, LAO) projekce umožňuje vyloučit umístění elektrody do levé komory přes septální defekt nebo do přítoku koronárního sinu (např. do zadní žíly). Obrázky upraveny ze simulátoru virtuální reality používaného při přístrojovém výcviku implantace; anatomické poměry byly rekonstruovány z patientských CT scanů.



Obr. 8 – Skiaskopické orientační body pro umístění elektrody do mid-septální části pravé komory. Elektroda se implantuje do antero-septální rýhy a v 40–60° levé přední šikmé (left anterior oblique, LAO) a postero-anteriorní (PA) projekci vypadá, jako by byla v septální pozici. Při 20–30° pravé přední šikmé (right anterior oblique, RAO) projekci je vidět, že elektroda je ve skutečnosti umístěna anteriorně. V 20–30° RAO projekci je z laterální hranice páteře ke hrotu vynesena mřížka 3 × 3 s cílem v prostředním čtverci. Siluetu srdce však může změnit dilatace nebo hypertrofie levé komory a orientačních bodů. Obrázky upraveny z práce Burri et al.

zatlačit, aby se prohnula. Na elektrodě je nutno ponechat dostatečný průvleč tak, aby se vytvořila jakási „pata“. Pro vyloučení poškození n. phrenicus je nutno nastavit dočasnou kardiostimulaci na plný výkon při současném prohmátu levé poloviny bránice nebo jejím pozorování pod skiaskopickou kontrolou.

Pravokomorové septum

Pro zmírnění nežádoucích účinků dyssynchronie vyvolané kardiostimulací se jako fyziologičtější alternativě RVA s nejednoznačnými výsledky dává přednost pravokomorovému septu (right ventricular septum, RVS). Stimulaci srdečního hrotu se podobá i systolická funkce pravé komory a regurgitace trojčpí chlopně, nicméně její předností je, že tak lze předejít perforaci. Hodnoty elektrických parametrů jsou srovnatelné se stimulací hrotu.

Zde je však třeba upozornit, že řada studií prokázala, že elektrody určené pro RVS se často umísťují omylem/nezkušeností na přední volnou stěnu nebo do antero-septální mezikomorové rýhy, která tvoří přirozenou prohlubeň, do níž se elektroda vklíní. Použití tohoto místa může přitom mít za následek dysfunkci levé komory, perforaci a ve vzácných případech infarkt myokardu, protože se elektroda fixuje šroubem do ramus interventricularis anterior. Proto je třeba dbát na skutečně septální umístění elektrody.

Studie, v nichž se ověřovala konečná poloha elektrody pomocí výpočetní tomografie (CT) nebo echokardiograficky, prokázaly, že samotná LAO projekce k potvr-

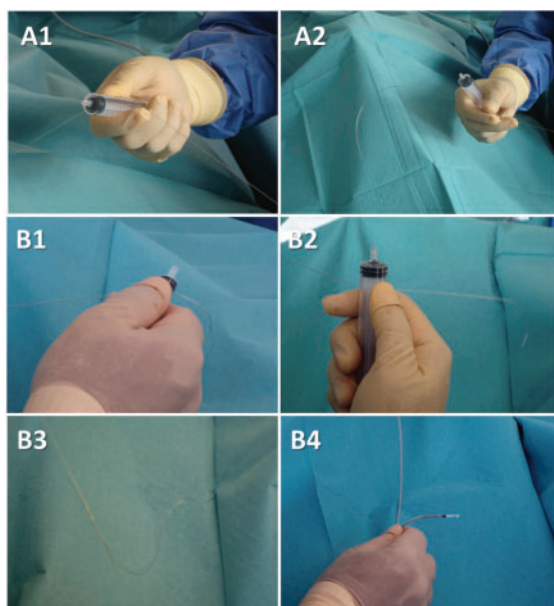
zení stimulace septa nestačí a že je nutno pro zobrazení dlouhé osy srdeční použít i RAO projekci. Podobně ani úhel orientace elektrody v LAO projekci nevypovídá o jejím umístění do septa, protože při úpravě průvlehu může jednoduše dojít ke změně tohoto úhlu. Dále 40° LAO projekce nemusí dostatečně zobrazit srdce v jeho krátké ose, která je často lépe viditelná při použití 60° LAO projekce.

Skiaskopický orientační bod, který lze použít pro umístění septálních elektrod, lze vidět na obrázku 8.

Pro přesně zaměření RVS může přesně zobrazit obrysy pravé komory v její dlouhé ose ventrikulografie v 20–30° RAO projekci. I když se nejedná o postup praktický pro rutinní provádění, může být užitečný u pacientů s dilatovanými nebo hypertrofickými komorami, jež mohou změnit konturu srdce. Je třeba rovněž posoudit pohyb hrotu elektrody, který je širší při fixaci elektrody na volnou stěnu než na RVS.

Pro potvrzení polohy elektrody byla navržena řada elektrokardiografických (EKG) kritérií, jejich omezením je však suboptimální ověření místa stimulace, případně i nemožnost srovnání se stimulací volné antero-septální/přední stěny. Všechny studie, v nichž byly pro ověření míst stimulace použity echokardiografie, CT scany nebo elektroanatomické mapování, prokázaly, že kritéria EKG nepředstavují spolehlivé ukazatele stimulace RVS.

Při použití dvojrozměrně zakřiveného styletu může elektroda po RVS sklouznout. Pro snazší umístění elektrody lze k získání trojrozměrného (three-dimensional, 3D)



Obr. 9 – Tvarování styletů pro umísťování elektrod. (A) Tvarování 2D styletu. K zajištění vstupu do pravé komory (apikální nebo septální poloha) použijte válec 10ml stříkačky (lze použít i menší stříkačky). (B1–B4) Tvarování 3D styletu. K vytvarování distální ostré posteriorní křivky použijte 5ml stříkačku s následným vytvarováním větší proximální křivky pomocí 10ml stříkačky (k vytvarování distální křivky lze použít i trysku této stříkačky). Stylety lze tvarovat i kovovým nástrojem s použitím obkladu nebo prstů. Reprodukováno z práce Burri et al.

styletu vytvarovat na jeho posteriorně distálním konci ohyb (viz obr. 9), jak to kdysi popsali Mond a spol.

Elektrodu lze umístit buď pomocí „pullback“ techniky z plicnice, nebo přímo na RVS. Kombinací 3D styletu a výše popsaných skiaskopických orientačních bodů v 30° RAO a 40–60° LAO projekci lze na RVS správně umístit přibližně 95 % elektrod. Cílovou oblastí je septomarginální trabekula/moderator band (viz obr. 6), která tvoří přirozenou oporu pro stabilizaci elektrody a kde jsou rovněž uložena vlákna pravého Tawarova raménka, tato struktura může být rovněž nápomocna zachování elektrické synchronie.

Pro stimulaci RVS lze používat výhradně elektrody s aktivní fixací, která umožní jejich umístění do oblastí s hladkými stěnami. Pokud není elektroda stabilní, obvykle při vytahování styletu spadne. Aby se zabránilo výraznému pohybu hrotu elektrody, jež může vést k její dislokaci, je třeba upravit její průběh.

Stimulace výtokového traktu pravé komory

Pro implantaci elektrod na septum výtokového traktu pravé komory (right ventricular outflow tract, RVOT) lze použít stylet stejného tvaru i skiaskopickou projekci (RAO/LAO) jako v případě RVS. Kvůli malé cílové oblasti této struktury trychtýřovitého tvaru však tento výkon může být vzhledem k heterogenním pozicím elektrody náročnější. Navíc septum RVOT je, až na jeho volně se pohybující dolní část, tzn. bez přímého kontaktu s mezikomorovým septem, a její tenké stěny se v subvalvulárním segmentu zužují z 3–5 mm na 1–2 mm, což vyvolává obavy z jeho perforace. I když byla prokázána dlouhodobě

uspokojivá funkce elektrody, existuje jen velmi málo důkazů, že by použití tohoto místa pro stimulaci bylo nějak přínosné, zejména z hemodynamického pohledu.

Umístění elektrody do pravé síně

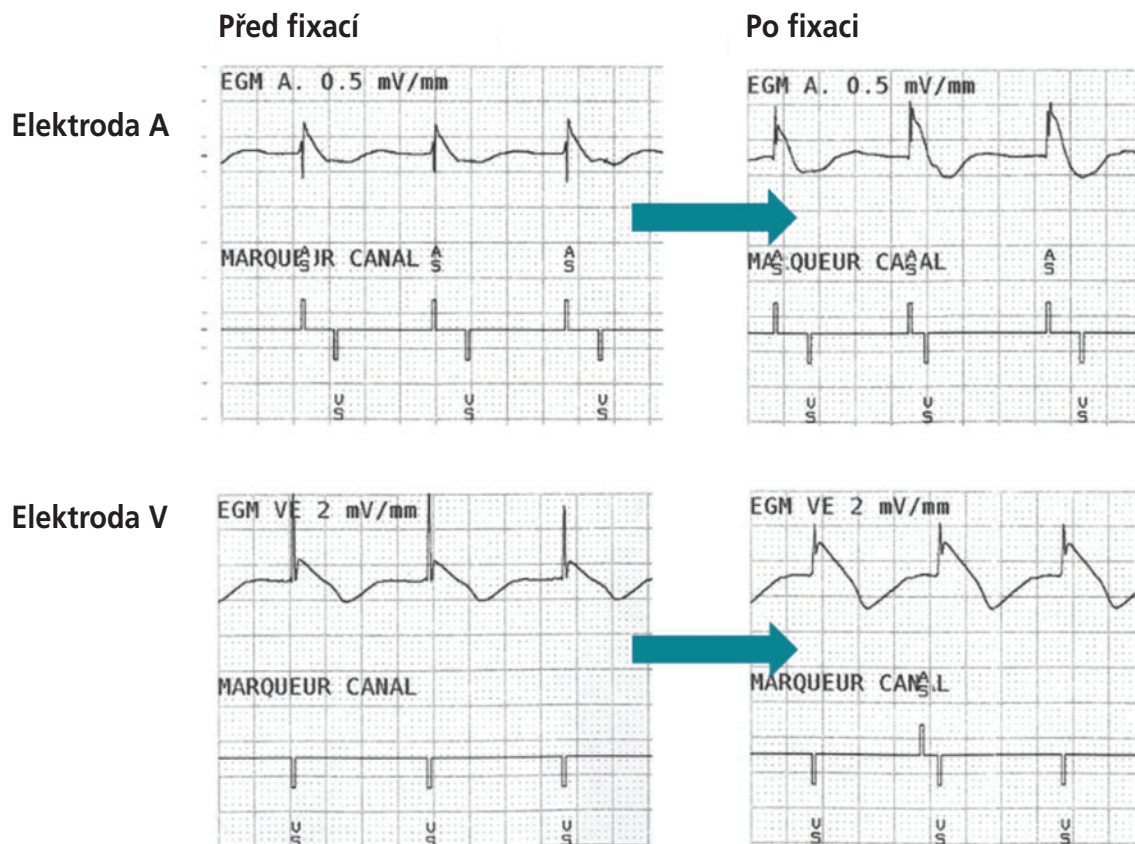
Pravosíňové elektrody u dvoudutinových zařízení jsou historicky spojovány s 1,5–2násobně vyšším rizikem komplikací oproti jednodutinovým VVI zařízením. Hlavní problémy představují dislokace a perforace elektrodou. Pokud nemá pacient implantovaný VDD (a nepotřebuje stimulaci síní), je síňová elektroda vždy nutná pro zachování atrioventrikulární synchronie a potvrzení síňových arytmií. Síňová elektroda rovněž významně usnadňuje sledování epizod arytmií u ICD; metaanalýza šesti studií s randomizovaným použitím jednodutinového versus dvoudutinového ICD prokázala sklon ke snížení incidence nevhodných výbojů (OR 1,46, 95% CI 0,97–2,19; $p = 0,07$) bez ovlivnění mortality.

Ouško pravé síně

Ouško pravé síně (right atrial appendage, RAA) tvoří celou trabekulární anterolaterální trojúhelníkovou část pravé síně. Posteriorně je omezeno strukturou crista terminalis, která jej odděluje od vestibulu s hladkými stěnami. Tloušťka stěn je 1–2 mm, přičemž laterální část ouška je obzvláště tenká (viz obr. 6); histologické vyšetření prokazuje tloušťku jednoho nebo několika málo myocytů mezi hřebenovými svaly, přičemž některé jeho části jsou zcela bez myokardu. Z tohoto důvodu je nutno vyvarovat se umísťování elektrod na boční stěnu RAA a pravou síň, aby se předešlo perforaci potenciálně vedoucí k rozvoji tamponády a případně, ve vzácných případech, rozvoji pravostranného pneumotoraxu a pneumoperikardie. Hrot RAA je natočen doleva a opírá se o aortální kořen; mohlo by tak dojít k život ohrožující laceraci aorty elektrodami s aktivní fixací. Proto je možná vhodnější umístit pravosíňovou elektrodu na přední stranu RAA (viz obr. 6).

Během implantace si pacienti mohou stěžovat na bolest za hrudní kostí, která může ukazovat na perforaci i přes normální hodnoty elektrických parametrů (což se potvrdí, pokud bolest po přemístění elektrody zmizí). Je prokázáno, že elektrody s pasivní fixací ve tvaru J jsou spojeny s nižším rizikem perikardiálních komplikací než elektrody s aktivní fixací, mohou však vykazovat výrazně větší tendenci k dislokaci. Ve srovnání s rovnými elektrodami nenabízejí elektrody s aktivní fixací ve tvaru J žádné významnější výhody.

Mediální část RAA se nachází i v blízkosti RVOT, což znamená, že může docházet k far-field R-wave (FFRW) oversensingu. Výsledkem může být nevhodné přepínání stimulačního režimu u > 20 % pacientů, vznik proarytmií s antitachykardickou stimulací síní nebo problémy s rozlišovacími algoritmy endogenního rytmu u ICD. Proto je nutno pečlivě posoudit amplitudu FFRW již při implantaci (ideálně ještě před usazením spirály, protože ta není fixací ovlivněna), která musí být ve srovnání s near-field síňovým elektrogramem < 20 %. To lze zajistit přímo pomocí vizuální kontroly intrakardiálního EKG záznamu spíše než spoléháním se pouze na digitální měření amplitudy vlny P. Amplitudu FFRW lze zmenšit umístěním elektrody na přední RAA (natočenou směrem k operátorovi v poste-



Obr. 10 – Záznamy z analyzátoru stimulace během implantace. Zvýšení proudu z poškození před usazením spirály (vlevo) a po (vpravo) usazení spirály. Nahoře: síňová (A) elektroda (všimněte si absence far-field R-vlny). Dole: komorová (V) elektroda.

ro-anteriorní projekci. Je vhodné ověřit polohu elektrody v RAO/LAO projekcích, protože pohyb připomínající „stěrač“ může být lépe viditelný než v postero-anteriorní projekci. Po fixaci elektrody je nutno ověřit její stabilitu vytážením styletu do horní duté žíly a zatlačením na elektrodu. Je nutno ponechat dostatečný průvěs elektrody, aby se zabránilo jejímu narovnání, protože výsledkem by mohly být suboptimální hodnoty elektrických parametrů. Je třeba mít na mysli, že velikost průvěsu elektrody může významně změnit amplitudu sensingu v důsledku změny orientace síňového bipólu vůči aktivačnímu vektoru (jak ve frontální, tak v horizontální rovině).

Alternativní místa stimulace

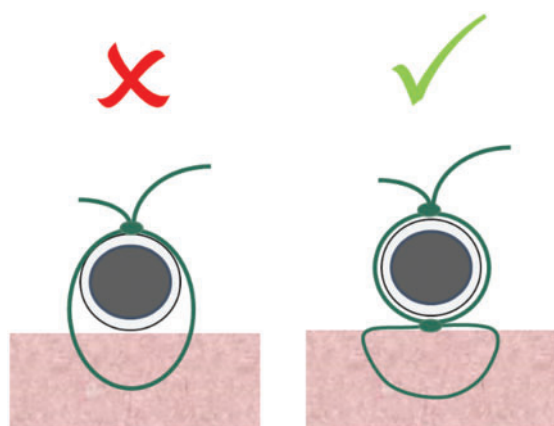
Ve snaze omezit vznik FS se zkoumala možná alternativní místa stimulace. Mezi ně patří Bachmannův svazek, oblast ústí koronárního sinu, a dokonce stimulace síně na dvou místech pravé síně. Metaanalýzy neprokázaly žádnou výhodu oproti stimulaci RAA z hlediska progresu k perzistentní/trvalé FS ani komplikací v souvislosti s elektrodou. Mezišíňové septum sice může zabránit perforaci volné stěny, je však nutno mít na mysli blízkost aortálního kořene s rizikem jeho perforace. Vzhledem k těmto okolnostem a s tím související náročnosti umisťování elektrod tato skupina autorů stimulaci mezišíňového septa jako přístup první linie nedoporučuje. Může se nicméně jednat o vhodnou alternativu v případě problémů s umístěním elektrody v RAA (např. při zjištění po kanylaci kvůli kardiokirurgickému výkonu).

Testování elektrických funkcí implantovaných elektrod

Akutní prahové hodnoty musejí být optimálně $\leq 1,5$ V/0,5 ms při sensingu $\geq 1,5$ mV pro síň a ≥ 4 mV pro komoru a impedance elektrod musí být v rozmezí normálních specifikovaných limitů (obvykle 400–1200 Ohmů). Je třeba nejenom zaznamenávat naměřené hodnoty, ale i pozorovat tvary vln (např. přítomnost FFRW na síňových elektrodách, jak uvedeno výše). Negativní EKG záznam může být výsledkem přehození krokosvork na elektrodě (při zvýšených prahových hodnotách zachytu), případně může ukazovat na perforaci elektrodou. U elektrod s aktivní fixací je možné také potvrdit přítomnost proudu z poškození (current of injury, COI) (viz obr. 10).

Jistou míru elevace úseku ST na intrakardiálním EKG záznamu lze nalézt dokonce ještě před usazením spirálové elektrody, prostě v důsledku kontaktu s myokardem. Pro potvrzení dostatečné fixace se musí elevace oproti vstupní hodnotě zvětšit a být zřetelně viditelná. Bezprostředně po fixaci s COI mohou být prahové hodnoty zachytu vysoké, obvykle se však v následujících minutách sníží (proto má význam prahové hodnoty znovu zkontrolovat spíše než okamžitě elektrodu přemístit). Snímání elektrické aktivity může být rovněž ovlivněno intenzitou COI, a je proto nutno je znovu zkontrolovat. Význam rychlosti vzniku a snížení COI pro odpovídající fixaci elektrody není jistý.

Testování elektrických funkcí u komorových elektrod je obvykle bezproblémové, v případě síňových elektrod však může být poměrně obtížné.



Obr. 11 – Kotvicí uzel pro zajištění elektrody. Je nutno použít nevstřebatelnou suturu s pletenými vlákny (1, 0 nebo 1–0) a velkou zakřivenou jehlu. Vlevo: Při přišívání sleeve ke svalu se nesmí současně uchopit elektroda a sval, protože tkáň může nekrotizovat; výsledkem by bylo uvolnění poutka. Vpravo: Na sval je nutno naložit kotvicí neklouzavý uzel a následně jej našít na sleeve. Pro ještě větší zajištění elektrody je nutno naložit alespoň jednu další suturu, a to buď stejným způsobem, nebo jednoduše kolem sleeve.

Fixace elektrod a generátoru

Aby se zabránilo krvácení, je vhodné v okolí míst implantace elektrod použít hemostatické vstřebatelné sutury s pletenými vlákny. Je nicméně nutno dbát na to, aby se sutura neutáhla přímo na tělo elektrody, protože by se tak mohla poškodit izolace. Plastový fixační element (sleeve) je nutno posunout nahoru k místu punkce a nevstřebatelnou suturu s pletenými vlákny použít k fixaci elektrody k vrstvě svalů, koaxiálně k zavedení elektrody, aby se zabránilo jejímu zalomení. Je třeba, aby stehy prošly přímo svalem včetně fascie, a ne pouze podkožním tukem. Kromě toho, že podkožní tuk je měkký, je jeho vrstva rovněž mobilní, což by u obézních pacientů (zvláště u žen s velkými prsy, u nichž dochází ke svěšení

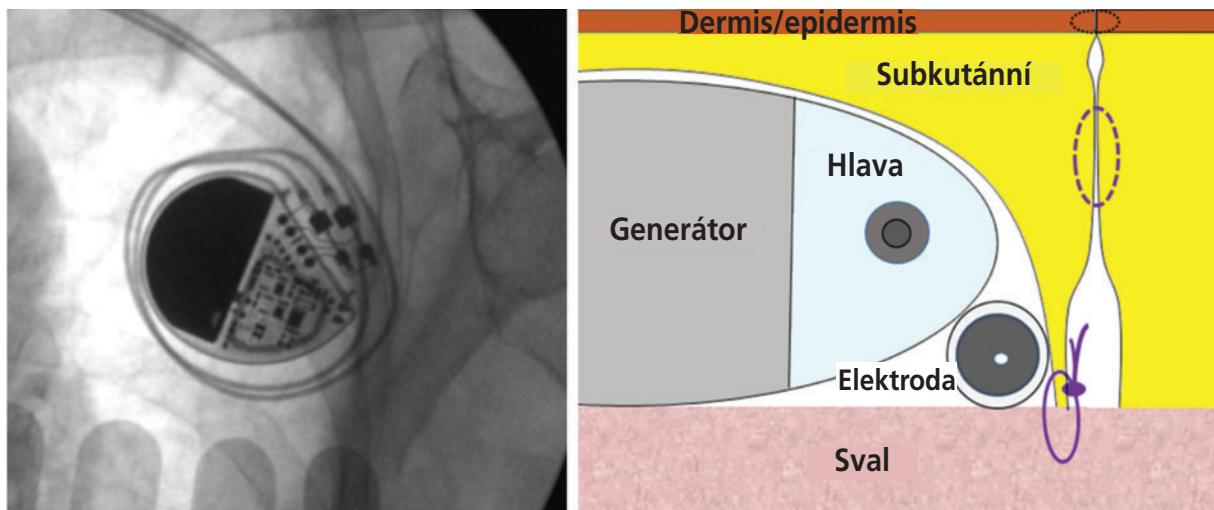
a posouvání této vrstvy) mohlo vést k dislokaci elektrody. Je nutno použít techniku kotvení uzlu (tzn. nejdříve na svalu zavažte neklouzavý uzel, napříč k orientaci svalových vláken) pod sleeve sutury a následně ve žlábků hřbetu sutury vytvořte smyčku (viz obr. 11). Tato technika maximálně zvyšuje odpor vůči tahu a brání i dislokaci elektrody v důsledku potenciálního tahu a navíjení, kdy dochází k uvolnění poutka v důsledku redukce tkáně, pokud se sval a sleeve považují za jeden celek. Druhou suturu lze vést stejným způsobem, nebo jednoduše kolem sleeve a připevnit ji k elektrodě. Sutures se nesmějí nikdy nakládat na tělo elektrody a nesmějí být příliš utažené, protože by tak mohlo dojít k jejímu poškození. Dvě nebo více středně utažené poutka zajistí elektrodu lépe než jeden velmi utažený uzel při nižším riziku poškození elektrody. Stabilitu elektrody je nutno zkontrolovat jemným potažením za ni.

Vzhledem k rozdílům ve způsobu inicializace zařízení mezi jednotlivými výrobci se doporučuje zařízení před implantací vyzkoušet primární interogací. Umožní to i nastavit bezdrátovou komunikaci, která je užitečná pro kontrolu správného spojení elektrod i parametrů. Z pinů elektrod je nutno před připojením setřít krev suchým tamponkem, aby se zabránilo jejich budoucímu „zatuhnutí“ ve vstupu do hlavy (headru) implantátu.

K vyplavení krevních sraženin a detritu lze kapsu vyplachovat fyziologickým roztokem. Přebývajíc část elektrody je nutno svinout do kapsy, přičemž je nutno zabránit jejímu zalomení (čímž by mohlo dojít k jejímu poškození), a umístit vždy pod generátor, aby se zabránilo jejímu neúmyslnému poškození při opětovném otevření kapsy. Ideální je natočit konektory směrem k incizi (viz obr. 12, vlevo), protože se tak usnadní přístup k elektrodám při výměně generátoru. Fixace generátoru v kapse je vhodná.

Uzavření kapsy a kůže

Kapsu je nutno uzavřít samostatnými stehy (obvykle postačí 2–4) vstřebatelnou suturou s pletenými vlákny



Obr. 12 – Uzavření kapsy. Vlevo: Elektrody se obtočí kolem generátoru i pod ním, přičemž je třeba dbát na to, aby nedošlo k jejich zalomení. Hlava je natočena směrem k incizi (v tomto případě přiléhá k mezeře mezi deltovým a prsním svalem). Vpravo: Kapsa se uzavře přitážením fascie ke svalu jednotlivými stehy (vstřebatelná sutura s pleteným vláknem) k fixaci generátoru a elektrod v kapse. Subkutánní a epidermální vrstvy se následně sešíjí samostatně (prerušované čáry).



Obr. 13 – Tlakový obklad pro zabránění vzniku hematomu. Okamžitě po přiložení sterilního krytí se použije rolička a páska a ponechá se na místě do následujícího dne.

Tabulka 6 – Perioperační komplikace při implantaci PM a ICD a jejich incidence

Komplikace	Incidence
Mortalita v souvislosti s výkonem	0–0,1 %
Třicetidenní mortalita	0,6–1,4 %
Pneumotorax	0,4–2,8 %
Klinicky významná perforace	0,1–1,5 %
Perikardiální výpotek	10,2 %
Tamponáda	0,5–1,5 %
Hematom v oblasti kapsy	0,2–16,0 %
Infekce	0,6–3,4 %
Dislokace elektrody	1,2–3,3 %
Jiné: arytmie, pleurální výpotek, hemotorax, perforace aortálního kořene, perforace plic, pneumoperikardium, konstriktivní perikarditida, vzduchová embolie, infarkt myokardu, stimulace bráničního/mezižebních svalů, cévní mozková příhoda, paréza pažní pleteně, paréza n. phrenicus, akutní trombóza přístupové žíly, plicní embolie, alergie, poškození trojčípé chlopně	< 0,5 %

(viz obr. 12, vpravo). Zabrání se tak migraci generátoru a elektrody; zároveň se snižuje napětí na povrchu rány v případě vzniku hematomu v oblasti kapsy. Existuje několik způsobů uzavření rány. V subkutánní rovině lze například použít jednotlivý steh se vstřebatelnou 3–0 suturou s pletenými vlákny následovaný kožním stehem jednovláknovou vstřebatelnou suturou 4–0, ev. jednotlivými stehy. Při použití ostatního stehu není nutno uvazovat uzly, neprokázaly se však u nich žádné větší výhody oproti standardní suture a jsou dražší. Kožní lepidlo srovnávaly se suturou dvě randomizované studie, které rovněž nealezly významné přednosti ani více časných nežádoucích účinků (9,3 % vs. 6,0 %; $p = 0,02$). Někteří operatři používají místo sutury sešíváčky, tento postup při implantaci KS a ICD však nebyl zatím hodnocen; pacienti si navíc musejí po nějaké době nechat spony vytáhnout.

Řešení perioperačních komplikací

I když je implantace CIED spojena s některými potenciálně fatálními komplikacemi, jsou případy úmrtí v souvislosti

s výkonem výjimečně vzácné (0–0,1 %). Perioperační mortalita souvisí hlavně s komorbiditami (např. srdečním selháním). Perioperační komplikace jsou uvedeny v tabulce 6.

Pro sledování těchto komplikací pro účely srovnávání nebo auditu je vhodné vést elektronickou zdravotní dokumentaci nebo registry, do nichž se zaznamenávají komplikace.

Perforace a perikarditida/tamponáda

Vzhledem k různým definicím se incidence klinicky významných případů perforace elektrodou zjišťuje obtížně, uvádí se však rozmezí od 0,09 % do 1,5 %. Perforace elektrodou se obvykle projevuje jako akutní (< 24 hodin) nebo subakutní (< 1 měsíc) komplikace, vzácně se však může projevit i později a v některých případech ji lze diagnostikovat až celé roky po implantaci. Mezi následky perforace elektrodou mohou patřit akutní perikarditida, perikardiální výpotek nebo tamponáda, konstriktivní perikarditida, pleurální výpotek, hemotorax, pneumotorax, perforace plic, abnormální hodnoty elektrických parametrů a stimulace bránice/mezižebního prostoru, perforace elektrodou může však zůstat i bez klinických projevů.

Peroperační perforace může vést k symptomům vagové stimulace, bolesti na hrudi, vysokým prahovým hodnotám, poškození bránice a inverzi COI (pozorováno vzácně). Na rozvoj tamponády výrazně upozorní hemodynamická nestabilita (přičemž diferenciální diagnóza zní vagová reakce) a imobilní srdeční silueta srdce při skiskopickém vyšetření (druhý z uvedených případů někdy není spojen s přítomností výpotku). Tamponádu je nutno potvrdit echokardiograficky a řešit urgentní perikardiocentézou. Ve studii s 968 pacienty, u nichž se echokardiografické vyšetření provádělo rutinně před implantací a < 24 hodin po implantaci CIED, byl nový menší perikardiální výpotek (≤ 10 mm v diastole) nalezen až u 8,3 % pacientů, přičemž středně významný (11–20 mm) a velký (> 20 mm) výpotek byl přítomen u 0,4 %, resp. 1,5 % pacientů. Výpotek je asymptomatický u 94 % pacientů, a ve většině případů tak zůstává neodhalen. Při bolesti v důsledku podráždění perikardu lze začít podávat antiflogistika. Pacienty s mírným nebo středně významným výpotkem je nutno důsledně monitorovat a s dohledem pokračovat i po jejich propuštění, aby se vyloučila recidiva/zhoršení výpotku. V případě hemodynamické nestability nebo velkých výpotků je nutno provést periokardiocentézu, a tento výkon zvážit i u pacientů se středně významným výpotkem, který rychle neustupuje, zvláště pokud pacient potřebuje protidestičkové léky a/nebo antikoagulantia. Probíhá diskuse na téma, zda u pacientů, kteří vyžadují perikardiocentézu, je nutno provést revizi elektrod. V retrospektivním souboru 48 pacientů s jednoznačně prokázanou perforací byla u deseti provedena perikardiocentéza pro tamponádu; následně byli léčeni konzervativně bez revize elektrod, přičemž k recidivě výpotku během sledování došlo pouze u jednoho pacienta. Konzervativní léčba perforace byla nicméně spojena s celkově vyšší incidencí komplikací, hlavně tamponády během dalšího sledování u pacientů s původně nulovým/mírným výpotkem (z nichž většině byla podávána antiagregancia a antikoagulantia). U pacientů s perforací je proto nutno revizi elektrod pečlivě zvážit. Většina případů přemístění/výměny elektrody proběhne bez jakýchkoli komplikací. Zjevně transmuralní

Tabulka 7 – Faktory ovlivňující riziko perforace elektrodou uváděné v literatuře**Zvýšené riziko**

Vyšší věk
 Ženské pohlaví
 Index tělesné hmotnosti < 20
 Blokáda levého Tawarova raménka
 Vyšší ejekční frakce levé komory
 Srdeční selhání
 Užívání steroidů
 Užívání antiagregancií
 Dočasná stimulace
 Malý průměr elektrod u ICD
 Elektroda s aktivní fixací
 Více než jednodutinové zařízení (síňová elektroda)
 Laterální síňová elektroda
 Elektroda v hrotu pravé komory
 Delší skiaskopické vyšetření

Snížené riziko

Systolický krevní tlak v pravé komoře > 35 mm Hg
 Předchozí kardiokirurgický výkon
 Index tělesné hmotnosti > 35
 Fibrilace síní
 Diabetes mellitus
 Větší objem výkonů operátérem provádějícím implantaci

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.

perforaci je nicméně nutno řešit na pracovištích s pohotovostním týmem nepřetržitě připraveným na chirurgické výkony v oblasti srdce a hrudníku. Zvýšené riziko infekce v důsledku časně opakované intervence lze snížit pomocí antibakteriální obálky.

Rizikové faktory pro perforaci elektrod jsou uvedeny v tabulce 7. I když několik studií popsalo zvýšenou incidenci perforací u elektrod s aktivní fixací, nedávno provedená velká studie neprokázala žádný rozdíl oproti elektrodám s pasivní fixací. Použití síňových elektrod s pasivní fixací nebo systémů (v případech, kdy není stimulace síní nutná) lze nicméně zvažovat u pacientů s předpokládaným vysokým rizikem perforace, i když síňový undersensing lze pozorovat přibližně u 10 % pacientů.

Arytmie

Na vznik arytmí okamžitě upozorní kontinuální monitorace EKG během implantačního výkonu. U pacientů s blokádou levého Tawarova raménka jako základním onemocněním může během umísťování komorové elektrody dojít k rozvoji tranzitorní traumatické atrioventrikulární blokády. Lékař provádějící implantaci musí tuto komplikaci předvídat a mít připravené kabely k provedení dočasné stimulace pomocí externího měřicího přístroje (dokonce ještě před fixací elektrod). Po ruce může být i záložní transkutánní stimulace. Blokáda sice obvykle sama vymizí během několika minut, v některých případech však může přetrvávat po několik hodin.

S nesetrvanou komorovou tachykardií se lze setkat často při umísťování elektrody do pravé komory, zvláště

během manipulace s elektrodou a při povytahování elektrody z RVOT. Ve vzácných případech dochází k vyvolání setrvalé komorové tachykardie nebo k fibrilaci komor; její řešení si může vyžádat overdrive stimulaci nebo provedení kardioverze/defibrilace. Při umísťování elektrod může rovněž dojít k flutteru/fibrilaci síní.

Doporučuje se mít defibrilační elektrody již před implantací nalepeny na pacientovi, aby se v případě urgentního použití zabránilo porušení sterilního pole.

Pneumotorax

Incidence pneumotoraxu se pohybuje v rozmezí od 0,4 % do 2,8 % a závisí na zvoleném žilním přístupu pro implantaci. Podezření na rozvoj pneumotoraxu vzniká při aspiraci vzduchu během zavádění jehly, i když tomu tak vždy není. Rozsáhlý pneumotorax lze zobrazit skiaskopicky. Rutinní rentgenové vyšetření srdce a plic je nutno provádět do 24 hodin u všech pacientů. V případě podezření na pneumotorax je nutno provést rentgenové vyšetření srdce a plic okamžitě a opakovat jej po několika hodinách nebo následující den, protože tato komplikace nemusí být zpočátku viditelná. Při podezření na tuto komplikaci lze v případě negativního výsledku rentgenového vyšetření provést i CT scan. V případě malého spontánního pneumotoraxu může často stačit konzervativní léčba s dispenzarizací až do jeho vymizení. Ve většině jiných případů je nutno zavést hrudní drén.

Mezi rizikové faktory rozvoje pneumotoraxu patří věk > 80 let, ženské pohlaví, nízký BMI, chronická obstrukční plicní nemoc a punkce podklíčkové žíly. Pro zabránění této komplikace je nutno ideálně preparovat cefalickou žílu nebo provést punkci podpažní žíly, přičemž použití „mikropunkční“ jehly může minimalizovat poškození plic.

Hematom v oblasti kapsy

Incidence hematomu v oblasti kapsy se v závislosti na definici a různých faktorech, jako například antikoagulačním režimu, pohybuje v rozmezí od 0,2 % do 16,0 % a je spojena přibližně s devítinásobně vyšším rizikem infekce.

Vzhledem k 15násobnému zvýšení rizika při reinterenci je třeba – lze-li – dát přednost konzervativní léčbě, nicméně v případě dehiscence rány nebo kožní eroze, těžké bolesti, otoku paže, parézy pažní pleteně nebo při kompromitaci arteriální průchodnosti je nutno bezodkladně provést chirurgickou revizi. Výkon musí provádět operátor se zkušenostmi s implantací za nejprísnejších opatření; je rovněž nutno zvážit použití antibakteriální obálky. Aspirace jehlou je kontraindikována, protože nezajišťuje úplnou evakuaci krve a může vést k průniku infekce do kapsy.

Vzniku hematomu v oblasti kapsy je nutno předejít optimální perioperační přípravou za použití antikoagulačních a antiagregancií (viz oddíl Předoperační příprava a tabulku 3). Normou navíc musí být správná chirurgická technika s minimálním poškozením tkáně při respektování anatomických rovin a maximální pozorností věnovanou hemostáze. Hemostatické vstřebatelné sutury lze založit na místech žilního vstupu (nevstřebatelné sutury mohou ztěžovat budoucí extrakci elektrod v případě potřeby). Bylo sice popsáno použití odsávacího drénu, kvůli obavám z infekce se však jedná o kontroverzní řešení. Existuje málo důkazů o účinnosti hemostatik. Pro zabránění

vzniku hematomu může být vhodné použití kompresních sáček s pískem, pásek nebo mechanických pomůcek.

Lokální a systémová infekce CIED

Infekce CIED představuje závažnou a potenciálně život ohrožující komplikaci. Její incidence se uvádí v rozmezí od 0,6 % do 3,4 %. Podrobný popis diagnostiky, léčby a prevence lze nalézt v nedávno publikovaném konsenzuálním dokumentu EHRA.

Dislokace elektrody

Dislokace elektrody se uvádí v 1,2–3,3 % implantačních výkonů. Ve většině případů dochází k dislokaci elektrody ještě před propuštěním pacienta. Incidence je významně vyšší u síňových než u komorových elektrod. Byl zaznamenán trend směrem k menšímu počtu případů dislokace u elektrod s aktivní fixací než u elektrod s pasivní fixací. Diagnóza se obvykle potvrzuje rentgenovým vyšetřením srdce a plic po abnormálním výsledku testování elektrických funkcí; mikrodisklace však nemusí být zjevná. Dislokace obvykle vyžaduje revizi, ta však nemusí být nutná, pokud není funkce elektrody ohrožena nebo není absolutně nezbytná a nevyskytují se žádné nežádoucí účinky jako například arytmie. Pokud je nutno elektrodu přemístit, měl by se tento výkon odložit – je-li to možné – o několik týdnů, aby se omezily bolesti a riziko infekce.

Jiné komplikace

Neúmyslnou punkci tepny je nutno zjistit ještě před zavedením pouzdra, a to podle pulsujícího toku krve, jasně červené barvy krve nebo podle polohy vodičového drátu. Obvykle postačí prosté stlačení tepny, ale při již zavedeném pouzdře si řešení této komplikace může vyžádat použití speciálních uzavíracích zařízení nebo chirurgickou revizi.

Vzduchová embolie může vyvolat hemodynamickou nestabilitu a je potenciálně smrtelná. K jejímu vzniku přispívá chrápání nebo hluboké dýchání a lze ji zabránit tak, že operátor na přechodnou dobu zakryje prstem pouzdro a elektrodu zavede během zadrženého dechu/výdechu nebo s použitím pouzder s hemostatickými chlopněmi. Skiaskopické vyšetření přitom prokazuje přítomnost vzduchu v pravé komoře a plicnici. Pacienti mohou být asymptomatictí nebo si stěžovat na dyspnoe. Pacienty je nutno uložit do Trendelenburgovy polohy, podávat jim 100% kyslík a v případě potřeby je nutno vzduch odsát (např. preformovaným „pigtail“ nebo Judkinsovim katétreem pro diagnostiku pravé koronární tepny).

K rozvoji pneumoperikardia může dojít v důsledku perforace síňovými elektrodami v kombinaci s pravostranným pneumotoraxem. Tento stav může při rentgenovém vyšetření lékař přehlédnout; může vzniknout i potřeba provést CT sken. Problém se řeší drenáží pneumotoraxu.

Akutní hluboká žilní trombóza přístupové žíly se může vzácně vyskytnout během několika dní, případně měsíců či let po implantaci a ve vzácných případech může být spojena s plicní embolií. Symptomy obvykle ustoupí po podání heparinu s následnou perorální antikoagulací.

Pooperační péče

Do 24 hodin od implantace elektrody je k vyloučení rozvoje pneumotoraxu a zadokumentování polohy elektro-

dy nutno u všech pacientů provést rentgen srdce a plic (postero-anteriorní a laterální projekce). Před propuštěním pacienta je nutno natočit 12svodový EKG a zařízení důkladně zkontrolovat.

Pacienti se mohou volně pohybovat okamžitě po zotavení ze sedace; vybrané jedince je přitom možno propustit tentýž den. Nejsou k dispozici důkazy, že by omezení pohybu paže po implantaci zabránilo dislokaci elektrody, protože fixace implantovaného zařízení fibrózou vyžaduje celé měsíce. Studie s randomizací standardní péče (s omezením abdukce a zdvihání činek po dobu šesti týdnů) oproti cvikům se zapojením ramene nalezla významně menší bolest ramene po jednom měsíci u druhé z uvedených skupin (33 % vs. 5 %; $p = 0,02$). Proto je nutno vyhnout se používání závěsů paže.

Pacienta je nutno informovat o pooperační péči, ideálně formou písemných pokynů. Rána musí zůstat řádně zakryta obvazem po dobu 2–10 dní. Pokud má pacient vodovzdorný krycí materiál, smí se sprchovat, jinak přibližně až po týdnu; mezitím si může otírat horní část těla vlhkou osuškou. Vhodnější než rutinní prohlídka rány je konzultace s pacientem, na kterou se sám objedná. Pacienti se musejí dostavit do ordinace po 1–3 měsících, protože odložení návštěvy o > 12 týdnů je spojeno s nežádoucím výsledným stavem. Užitečné pro časné zjištění technických problémů může být monitorování funkce zařízení na dálku.

Specifické aspekty implantace ICD

Při implantaci ICD se postupuje stejně jako v případě KS. Pozornost si nicméně zaslouží některé specifické aspekty výkonu. Vzhledem k riziku zvýšeného defibrilačního prahu (defibrillation threshold, DFT) a vyšší celkové mortalitě při pravostranném přístupu (i když komorbidit vyžadující pravostranný přístup jako hemodialýza nebo nádorová onemocnění mohou výsledky zkreslovat) je třeba preferovat implantaci zařízení na levou stranu těla. Testováním funkce defibrilace se zabývá již expertní konsenzuální dokument o optimálním programování a testování ICD, který v roce 2015 vydaly odborné společnosti Heart Rhythm Society (HRS)/EHRA/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/SOLAECE; dosud přitom nebyly publikovány žádné nové údaje, které by vyžadovaly úpravu těchto doporučení.

Kvalita signálu

Pro řádné fungování algoritmů rozlišujících srdeční rytmus je obzvláště důležitá kvalita signálu ze síní a komor. Například síňový undersensing během supraventrikulární tachykardie splňuje kritérium $V > A$, a zařízení tak bude chybně diagnostikovat komorovou tachykardii. Malá amplituda kmitu R může způsobit undersensing komorových arytmií a zvyšuje riziko oversensing T vlny v důsledku automatického nastavení senzitivity. Senzovaná amplituda naměřená pomocí externího analyzátoru nemusí v důsledku rozdílů v nastavení filtru a regrese COI odpovídat amplitudě generátoru. Proto je vhodné před uzavřením kapsy zkontrolovat amplitudu signálu detekovanou generátorem.

Cívka integrovaných bipolárních elektrod je součástí snímáčího okruhu, a pokud je umístěna v blízkosti prsten-

ce trojcípé chlopně, zaznamenává signály ze síně až u 11 % pacientů, s rizikem dvojitého počítání a následně nevhodné léčby. Proto je nutno po implantaci těchto elektrod komorový EKG záznam pečlivě zkontrolovat z hlediska přítomnosti nízkoamplitudových síňových signálů.

Stejně jako při jakémkoli výkonu u pacienta, v jehož těle byly ponechány původní elektrody, je nutno důsledně zabránit kontaktu s již dříve implantovanými elektrodami, což by mohlo vést k falešné detekci arytmií nebo kablování stimulace. To je obzvláště důležité při použití integrovaných bipolárních elektrod, které mohou být náchylné ke vzniku tohoto jevu.

Aby se dodržela schválená kompatibilita implantátu s magnetickou rezonancí (MR), je vhodné implantovat elektrody a generátory signálu ICD od stejného výrobce. Kromě toho by zpracování signálu, specifické pro každého výrobce a sensing elektrod, mohlo působit problémy s detekcí. Navíc bylo popsáno zvýšení hodnot podprahové impedance u důsledku oxidace míst styku pinů elektrod se zápusnými šrouby, které mohou být vyrobeny z různých materiálů a které nebyly zkoušeny z hlediska kompatibility.

Poloha pravokomorové elektrody

Ve třech studiích celkem se 146 pacienty byly randomizovány polohy elektrod ICD do skupin s RVOT a RVA; přitom nebyly při podobně naměřených prahových hodnotách zjištěny žádné významné rozdíly v DFT. Ve dvou větších studiích s randomizovaným umístěním elektrod ICD buď do RVS, nebo do RVA nebyly mezi skupinami nalezeny žádné významné rozdíly ve výsledcích. Ve studii SPICE (do níž bylo zařazeno 299 pacientů) však skupina RVS vykazovala sklon k vyšší incidenci DFT > 25 J (5,0 % vs. 2,1 %; $p = 0,21$) a vyšším počtům revizí elektrod ICD (6,9 % vs. 3,2 %; $p = 0,57$). Ve studii SEPTAL, do níž bylo zařazeno 215 pacientů, vykazovala skupina s RVS vyšší celkovou mortalitu (7,9 % vs. 2,9 %; $p = \text{NS}$). Hlavním problémem v těchto studiích je, že „mid-septální“ poloha elektrody se ověřovala pouze v LAO projekci, což není – jak již uvedeno výše – dostačující. Je tedy pravděpodobné, že mnoho elektrod bylo implantováno do přední volné stěny a že skutečná septální poloha elektrod ICD nebyla řádně ověřena. Z těchto důvodů může být vhodnější implantovat elektrody ICD do RVA a v případě suboptimálních hodnot elektrických parametrů nebo s cílem zabránit perforaci srdce spojené s použitím tenkých elektrod ICD a některými charakteristikami pacientů lze uvažovat i o alternativních místech (viz tabulku 7).

Jednocívkové versus dvoucívkové elektrody ICD

Vzhledem k tomu, že proximální cívka dvoucívkových elektrod ICD je pokryta fibrotickou tkání až k horní duté žíle, a jejich extrakce je tedy náročnější a riskantnější, lze pozorovat jistý odklon od tohoto typu elektrod. Metaanalýza 16 studií našla klinicky nevýznamné snížení DFT u dvoucívkových elektrod (průměr 0,81 J; 95% CI 0,31–1,30 J) při nulovém rozdílu v účinnosti prvního výboje. Dvoucívkové elektrody mohou nicméně vykazovat vyšší frekvenci konverze po výboji v případě síňových arytmií (44,0 % vs. 28,8 %; $p = 0,07$ ve studii SIMPLE) a nabídnout dodatečné morfologické vektory pro rozlišování rytmu. Použití dvoucívkových elektrod může být přínosné i pro vybrané pacienty s pravostranně implantovaným ICD.

Konektory DF-4 vs. DF-1

Standard DF-4 je u implantujících lékařů oblíbený, protože usnadňuje připojení elektrod. Ve srovnání s elektrodami DF-1 však nabízí méně možností, jako je například požadavek implantovat stimulační elektrodu při „sestupu“ (downgrading) z ICD na KS (např. během výměny generátoru u super-respondérů na CRT). Neexistuje ani možnost (bez adaptéru) implantovat samostatné cívky (stand-alone coils) (např. do v. azygos) ani přídavné podkožní elektrody (arrays) v případě vysoké hodnoty DFT, případně zaměnit piny IS-1 konektoru u levokomorových elektrod během výměny generátoru u pacientů s funkčními elektrodami staženými výrobcem z trhu.

Specifické aspekty výměny KS a ICD

V registru REPLACE jsou uloženy prospektivní údaje 1 750 pacientů s elektivní výměnou generátoru impulsů. Incidence závažných nežádoucích příhod po šesti měsících sledování dosáhla 4,0 % (při výměně pouze generátoru) a 15,3 % (současně s elektrodou). Mezi většinu komplikací patřily dislokace elektrod nebo jejich chybná funkce, tvorba hematomu a vznik infekce. Výměnu generátoru často provádějí sami mladší lékaři, což je vzhledem k uvedené vysoké incidenci nežádoucích příhod sporný postup.

Protože výměna generátoru představuje příležitost pro upgrade zařízení (na ICD nebo CRT), případně pokud se u super-respondérů nebo stárnoucích pacientů zvažuje „sestup“ (downgrade) z CRT-D na CRT-P, je nutné znát hodnotu ejekční frakce levé komory pacienta. Je rovněž nutno znát hodnoty elektrických parametrů zaznamenaných během sledování, aby bylo možno je porovnávat s aktuálními nálezy. U pacientů s velmi starými elektrodami je vhodné zkontrolovat standard konektoru elektrody (např. 5 mm nebo LV-1) a zajistit dostupnost požadovaného hardwaru. Je rovněž vhodné zjistit, zda jsou některé elektrody staženy výrobcem z trhu nebo k nim výrobce vydal upozornění na případnou chybnou funkci, protože jejich ponechání v těle nebo extrakce s výměnou vs. jejich další používání je třeba zvážit ještě před naplánováním tohoto výkonu. Elektrody ponechané v těle lze buď zaslepit, nebo přerušit (přičemž je nutno dbát na to, aby se zabránilo vyčnívání kovových součástí i ucpání lumen krví, což by mohlo ztížit jejich budoucí extrakci). Elektrody ponechané v kapse je nutno fixovat, aby se zabránilo jejich migraci pod kůží. U pacientů s dvoudutinovým zařízením, u nichž došlo k rozvoji trvalé FS, připadají v úvahu jako alternativní řešení buď ponechání tohoto dvoudutinového zařízení v těle, aby se zachovala kondicionalita MR, nebo ponechání síňové elektrody *in situ*.

Pacienti, kteří nutně potřebují KS, mají obvykle náhradní (escape) rytmus, který se objeví po nějaké době strávené ve VVI 30 tepů/minutu. Jinak tento problém téměř ve všech případech vyřeší podání isoprenalinu (1–10 mg/min) nebo pomocí dočasné stimulace.

Před incizí kůže se doporučuje provést rentgenové vyšetření srdce a plic nebo skiaskopické vyšetření s vysokým rozlišením, aby bylo možno posoudit poškození elektrody, přičemž se pozornost věnuje zvláště podklíčkové oblasti, místu fixačních návrků i oblastem podél elektrod, zvláště ve specifických situacích (např. externalizace vodi-

če u elektrod Riata). Tak se rovněž získají informace o přítomnosti elektrod ponechaných v těle (což je důležité pro MR kondicionalitu/kompatibilitu) i o poloze implantátu a elektrod v kapse. Nezávisle na počáteční incizi je nutno založit přístup přibližně 1 cm laterálně nebo superiorně k již vytvořené kapse (nikdy ne nad generátorem), aby se zabránilo poškození elektrod a vytvořil malý prostor mezi uzavřením kůže a kapsou pro případ vzniku hematomu nebo superficiální infekce. Řez lze provést nad původní jizvou, pokud je to žádoucí z kosmetických důvodů a pokud jizva nepřekrývá kapsu.

Při disekci fibrotické tkáně kolem elektrod lze použít elektrokauterizaci v režimu řezání s nastavenou nízkou energií podél průběhu elektrody bez zbytečně dlouhé aplikace energie na jednom místě. Nevhodná technika elektrokauterizace může vést k tepelnému poškození izolace, přičemž toto riziko lze omezit použitím plazmových chirurgických nástrojů. Elektrokauterizaci je nutno provádět s maximální opatrností nad generátorem (nesmí dojít do styku s kovovým pláštěm ani s vodící cívkou, protože tak by mohlo dojít k poškození izolace elektrody a následnému vyvolání komorové arytmie).

Elektrody mohou být k hlavě implantátu přituhlé, pak je lze uvolnit buď ortopedickou vrtačkou, nebo skalpelem (přístupem zezadu od hlavy a vytažením elektrody francouzským klíčem), řezačkou kostí či injekční aplikací rozpouštědla (čistého etanolu) do hlavy jehlou. Rovněž je možné po odstranění zápusného šroubu injikovat kolem pinu lubrikant. Aby se předešlo tomuto problému, je třeba zajistit, aby na pinech elektrody nebyla před jejich zasunutím do hlavy implantátu žádná krev. Zatuhlý může být i zápusný šroub, takže k jeho vyšroubování bude nutno použít imbusový klíč. Pokud jsou hrany zápusného šroubu stržené tak, že nelze klíčem vyvinout dostatečný zkrutný moment, je někdy možné odstranit silikonovou průchodku a následně zápusným šroubem otáčet.

U některých pacientů lze poškození elektrody zobrazit, přičemž se zjistí, že může být obtížné implantovat novou elektrodu (např. v případě obstrukce v žíle nebo u fragilního pacienta). V těchto případech je užitečné mít u sebe servisní sadu se silikonovými ochrannými kryty a lepidlem i nástroje pro spojování elektrod (např. adaptéry pro záchrnu zlomené elektrody).

Závěry

Nástroje a techniky implantace daných zařízení, stejně jako edukace v této oblasti, se během let postupně vyvíjely. Stále více se při školení a výuce implantace zařízení v bezpečných podmínkách používají simulátory virtuální reality; tyto simulátory jsou užitečnými pomocníky při edukaci. Tento dokument poskytuje rámcové pokyny a informace pro standardizaci implantace KS a ICD. Konečně standardizací výkonu a vyvarování se používání nevhodných technik tento dokument přispěje ke zlepšení výsledného stavu pacientů.

Dodatkový materiál

Dodatkový materiál je k dispozici na stránkách *Europace* online.

Tabulka – Obecné aspekty

Hlavní zásady	Třída	Důkaz
Indikace k implantaci zařízení musí vycházet ze současných doporučených postupů a brát v úvahu specifické potřeby pacienta.	♥	E
Operační sál/katetrizační sál nebo elektrofyziologická laboratoř musejí splňovat aseptické standardy pro implantaci cizích těles a být ventilovány v režimu > 15násobné výměny vzduchu/hodinu (ideálně 20–25násobná výměna/hodinu).	♥	O
Výkon musí provádět buď zručný lékař, nebo operátor teprve sbírající zkušenosti pod dohledem zručného lékaře s certifikátem EHRA 2. stupně nebo s národním certifikátem, případně s dokonalými znalostmi v dané oblasti.	♥	E
Lékaři provádějícímu implantaci musí při výkonu kromě instrumentářky asistovat alespoň jeden odborný zdravotnický pracovník nebo zdravotní sestra.	♥	E
V pohotovosti musí být snadno dostupná možnost anestezie.	♥	E
Operátor nebo jiný přítomný lékař musí být schopen provést urgentní perkardiocentézu.	♥	E
Expozici ozáření je nutno omezit na minimum.	♥	E

E – důkazy a názor expertů; EHRA – European Heart Rhythm Association; M – metaanalýza; O – observační studie; R – randomizované studie.

Tabulka – Hlavní zásady pro konkrétní kroky během výkonu (na základě konsenzu)

Hlavní zásady na základě konsenzu	Třída	Důkaz
Je třeba zajistit perioperační preventivní opatření na základě konsenzuálního dokumentu EHRA z roku 2019 týkajícího se prevence, diagnostiky a řešení infekcí implantabilních elektronických zařízení v oblasti kardiologie.	♥	E
Zajistit odpovídající/dostatečnou sedaci a lokální anestezii v rámci dávkovacích limitů (např. lidocain 4,5 mg/kg).	♥	O
V případě nového implantátu vytvořit kapsu na začátku výkonu.	♥	E
Přednost se dává vytvoření subfasciální prepektorální (subkutánní) kapsy spíše než submuskulární kapsy.	♥	E
Vytvoření submuskulární kapsy může být vhodné u pacientů s nízkým BMI vzhledem k riziku eroze kapsy nebo z kosmetických důvodů.	♥	E
Pro zajištění žilního přístupu se dává přednost punkci podpažní žíly nebo preparaci cefalické žíly.	♥	R, M

Pokračování na další straně

Tabulka – Hlavní zásady pro konkrétní kroky během výkonu (na základě konsenzu)

Hlavní zásady na základě konsenzu	Třída	Důkaz
Vzhledem k riziku rozvoje pneumotoraxu a selhání elektrody se punkce intratorakální podklíčkové žíly nesmí použít jako přístup první linie.	♥	R, M
V případě selhání přístupu podpažní žílou nebo preparací cefalické žíly lze použít punkci intratorakální podklíčkové žíly.	♥	E
Punkci podpažní žíly cílenou na oblast prvního žebra lze provést pod skiaskopickou kontrolou nebo pod kontrolou ultrazvukem.	♥	O
Aby se maximálně omezila možnost rozvoje pneumotoraxu, lze pro punkci podpažní žíly použít kaudální 35° projekci s náklonem.	♥	O
Pro zajištění žilního přístupu v případě selhání punkce s pomocí jiných orientačních bodů nebo jako přístup první linie během výcviku nebo u pacientů s vysokým rizikem rozvoje pneumotoraxu je nutno provést vyšetření žilního systému.	♥	O
V případě stenózy/obstrukce žil lze zvážit provedení venoplastiky.	♥	O
Pro komorovou stimulaci lze použít elektrody jak s pasivní, tak aktivní fixací, avšak pro umístění elektrody v mezikomorovém septu je nutno použít typ s aktivní fixací.	♥	O
Hodnoty elektrických parametrů pravokomorových elektrod při implantaci musejí dosahovat cílových prahových hodnot záchytu < 1,5 V/0,5 ms, snímací amplitudy alespoň 4 mV a impedance v rámci normálních limitů pro danou elektrodu.	♥	E
Preferovaným místem první linie pro síňovou stimulaci musí být přední část pravého ouška s alternativními místy stimulace v případě suboptimálních parametrů (např. špatná stabilita nebo hodnoty elektrických parametrů).	♥	E
Pro zabránění perforace síní lze jako alternativy k elektrodě s aktivní fixací použít elektrodu tvaru J s pasivní fixací.	♥	O
Při implantaci pravosíňových elektrod lze rutinně používat různé skiaskopické projekce.	♥	E
Hodnoty elektrických parametrů při implantaci síňových elektrod musejí dosahovat cílových prahových hodnot < 1,5 V/0,5 ms, snímací amplitudy > 1,5 mV při far-field R-vlně < 20 % amplitudě vlny P a impedance v normálních limitech pro danou elektrodu.	♥	E
U elektrod s aktivní fixací musí prodloužení spirály vycházet ze skiaskopických orientačních bodů, a ne z počtu otáček.	♥	E
U elektrod s aktivní fixací musí být jednoznačně zřejmá hodnota proudu z poškození.	♥	O

Tabulka – Hlavní zásady pro konkrétní kroky během výkonu (na základě konsenzu)

Hlavní zásady na základě konsenzu	Třída	Důkaz
Elektrody musejí být fixovány na fascii a sval pomocí kotevního uzlu s dalšími poutky pro zajištění sleeve k elektrodě.	♥	E
Generátor impulsů lze fakultativně fixovat ke svalové vrstvě.	♥	E
Aby se zabránilo migraci elektrod a generátoru, musí být kapsa uzavřena.	♥	E

E – důkazy a názor expertů; M – metaanalýza; O – observační studie; R – randomizované studie.

Tabulka – Hlavní zásady pro implantaci ICD (na základě konsenzu)

Hlavní zásady na základě konsenzu	Třída	Důkaz
Vzhledem k nižším prahovým hodnotám defibrilačních výbojů (i tomu, že u většiny pacientů není levá strana dominantní) je nutno dávat přednost levostranné implantaci ICD.	♥	O
Testování defibrilační funkce je fakultativní a lze jej vyhradit pro speciální situace.	♥	R, M
Jednocičkové elektrody ICD je nutno používat ve většině případů, aby se zabránilo adhezím proximálních cívek, které ztěžují jejich extrakci.	♥	O
Dvoucíčkové elektrody ICD mohou být vhodné ve speciálních situacích (např. vysoké defibrilační prahy, pravostranná implantace, více možností pro intrakardiální EKG záznam atd.).	♥	O

E – důkazy a názor expertů; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; M – metaanalýza; O – observační studie; R – randomizované studie.

Tabulka – Hlavní zásady pro výměnu kardiostimulátoru a generátoru ICD (na základě konsenzu)

Hlavní zásady na základě konsenzu	Třída	Důkaz
Před výměnou generátoru je nutno znát klinický stav a ejekční frakci levé komory pacienta, aby bylo možno posoudit potřebu upgradu na ICD a/nebo CRT.	♥	E
Před výměnou generátoru je nutno rutinně kontrolovat standardy pinů konektoru elektrody.	♥	E
Před výměnou generátoru je pro kontrolu neporušenosti elektrody nutno provést rentgen srdce a plic nebo skiaskopické vyšetření s vysokým rozlišením.	♥	E
Elektrokauterizaci je nutno v případě blízkosti generátoru nebo poškození izolace elektrody provádět velmi opatrně, protože v opačném případě by mohlo dojít k vyvolání život ohrožujících komorových arytmií.	♥	O

CRT – srdeční resynchronizační léčba; E – důkazy a názor expertů; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; M – metaanalýza; O – observační studie; R – randomizované studie.

Tabulka – Hlavní zásady pro řešení komplikací (na základě konsenzu)

Hlavní zásady na základě konsenzu	Třída	Důkaz
Velké výpotky (> 20 mm v diastole) nebo výpotky bez ohledu na velikost, které vyvolávají hemodynamickou nestabilitu, je nutno řešit perikardiocentézou.	♥	O
Středně významné výpotky (11–20 mm v diastole), které rychle neustupují, lze řešit perikardiocentézou.	♥	E
Pacienty se stabilními mírnými výpotky (< 10 mm v diastole) je nutno důsledně monitorovat s pokračující dispenzarizací po propuštění s cílem vyloučit recidivu/zhoršení výpotku.	♥	O
Revizi elektrody lze indikovat u vybraných pacientů v případě perforace, zvláště u těch vyžadujících podávání antiagregancií a/nebo antikoagulancií, protože konzervativní léčba je spojena se zvýšenou incidencí komplikací.	♥	O
Pneumotorax, pokud není malý nebo nevymizí během několika málo dní, je nutno řešit pomocí hrudního drénu.	♥	E
Hematomy je nutno léčit – pokud nejsou přítomny dehiscence rány nebo kožní eroze, těžká bolest, otok rány, paréza pažní pleteně/postižení průtoku krve tepnami, kdy je nutno provést bezodkladně chirurgickou revizi – konzervativně.	♥	E
Aspirace krve jehlou se k evakuaci hematomu nesmí provádět.	♥	E

E – důkazy a názor expertů; M – metaanalýza; O – observační studie; R – randomizované studie.

Tabulka – Hlavní zásady pro pooperační péči (na základě konsenzu)

Hlavní zásady na základě konsenzu	Třída	Důkaz
U všech pacientů po implantaci elektrody a před jejich propuštěním je nutno provést rentgenové vyšetření srdce a plic (v postero-anteriorní a, lze-li, v laterální projekci) k vyloučení pneumotoraxu a zadokumentování polohy elektrody.	♥	E
Po implantaci zařízení a zotavení ze sedace se pacienti mohou volně pohybovat.	♥	E
Aby se zabránilo tvorbě hematomu, může být vhodné použít kompresní sáčky, pásky nebo tlíka.	♥	O
Pacienti nemusejí po implantaci zařízení omezovat pohyb, protože není prokázáno, že by se tak snižovalo riziko dislokace elektrody a mohla by se zintenzivnit bolest v rameni.	♥	O
Rána musí být řádně zakryta po dobu 2–10 dní, ideálně vodovzdorným obvazem.	♥	E
Po propuštění může ve většině případů při jakýchkoli problémech stačit konzultace, na kterou se pacient sám objedná (tzn. místo rutinní prohlídky rány).	♥	O
Pacienty je nutno zkontrolovat v ordinaci lékaře během 2–12 týdnů.	♥	O

E – důkazy a názor expertů; M – metaanalýza; O – observační studie; R – randomizované studie.

Literatura*

1. Burri H, Starck C, Auricchio A, et al. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace 2021 Apr 20:euaa367. doi: 10.1093/europace/euaa367. Epub ahead of print.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.



MEDICO
Italian Design for Life

Iris DR MRI



MRI

Advanced
tachycardia
recording by iECG



Haemodynamic
assessment by TVI



Mobile remote
control with ERMES



THE NEW
MRI DUAL CHAMBER
PACING SYSTEM WITH
AUTOMATIC CAPTURE CHECK



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Osobnosti

Ze života společnosti

Zpráva o knize

Opustil nás profesor Kořístek



Profesor MUDr. Vladimír Kořístek, DrSc., se narodil v roce 1927 v Zábludově na Letovicku. V roce 1951 promoval na lékařské fakultě v Brně. Po promoci pracoval na chirurgickém oddělení ve Svitavách a pak jako vojenský lékař na chirurgické klinice prof. Bedrny v Hradci Králové. Dále pracoval na chirurgickém oddělení Vojenské nemocnice v Brně, odkud po odchodu z armády odešel na I. chirurgickou kliniku v Brně pod vedením prof. Podlahy.

Zde se věnoval břišní chirurgii, ale ihned se začal velmi intenzivně zabývat výzkumem v oblasti cévní chirurgie, kterou považoval za vysoce perspektivní obor. Každý týden strávil mnoho hodin na experimentálním sále, kde na psech našíval na tepny žilní záplaty a prováděl přemostění tepen autologním žilním štěpem. Již tehdy preferoval autologní žilní štěp před cévními protézami, přičemž používal pokračující steh, který byl v té době novinkou. Zkušenosti z experimentu přenášel bezprostředně do klinické praxe a v krátké době se cévní chirurgie stala hlavní náplní jeho práce.

V roce 1962 obhájil kandidátskou dizertační práci na téma „Použití žilního štěpu v cévní chirurgii“, a o rok později habilitoval. V roce 1964 přešel na II. chirurgickou kliniku FN u sv. Anny v Brně, vedenou profesorem Navrátillem, kde se zaměřil hlavně na cévní chirurgii.

V roce 1965 strávil rok na stáži v texaském Houstonu, kde poznal přední světové kardiochirurgy, Dr. De Bakeyho a Dr. Cooleyho. Tito chirurgové nejvíce ovlivnili další profesní zaměření profesora Kořístka, neboť mu ukázali, jakým směrem se bude ubírat cévní a srdeční chirurgie v Evropě.

V roce 1970 byl jmenován mimořádným profesorem a stal se přednostou II. chirurgické kliniky a katedry.

Od roku 1968 v úzké spolupráci s prof. Vašků rozvíjí experimentální chirurgii, zaměřenou hlavně na transplantaci jater a mechanickou srdeční podporu v kardiochirurgii. Jako první ve východní Evropě zavedl do klinické praxe intraaortální balonkovou kontrapulsi a mechanickou srdeční podporu levé komory pneumatickým čerpadlem, kdy oba systémy byly vyvinuty v Brně týmem prof. Vašků.

Kardiochirurgii se věnoval v celém jejím rozsahu, počínaje vrozenými srdečními vadami u dětí, chlopenními vadami, výdutěmi hrudní a břišní aorty. Zvláště vynikajících výsledků dosahoval při chirurgické léčbě Fallotovy tetralogie u dětí. Měl velkou zásluhu na rozvoji operační léčby pro ischemickou chorobu srdeční revaskularizací myokardu a první aortokoronární bypass našel krátce po prof. Lichtenbergovi v roce 1971. Je pozoruhodné, že tyto operace prováděl zpočátku bez mimotělního krevního oběhu a bez stabilizátorů, které se dnes běžně používají. Již před 50 lety zastával názor, že velká saféna je velmi cenný materiál pro přemostění tepen a neměla by být zbytečně odstraňována při operaci varixů dolních končetin.

V roce 1968 zahájil z podnětu akademika Haška rozsáhlý experimentální projekt – transplantace jater u prasat. Vytvořil tým mladých a nadšených spolupracovníků, kteří spolu s ním prováděli po dobu 13 let tyto experimenty, s cílem dosáhnout takových výsledků, které umožní zavést transplantaci jater do klinické praxe. To se podařilo až v únoru 1983, kdy jsme na II. chirurgické klinice v Brně provedli první úspěšnou transplantaci jater ve východní Evropě. První pacient, kterému profesor Kořístek provedl transplantaci jater, pan Josef Minář, dosud žije v dobrém zdravotním stavu, a řadí se k nejdéle žijícím pacientům ve světě. Za tuto svoji výzkumnou činnost byl profesor Kořístek vyznamenán v roce 1984 Státní cenou Klementa Gottwalda.

Obecně bylo známo, že profesor Kořístek má velmi dobré a přátelské vztahy se Slováky, vždy se aktivně zúčastňoval odborných chirurgických akcí na Slovensku. S pracovníky II. chirurgické kliniky v Bratislavě jsme se pravidelně vzájemně navštěvovali a předháněli v pohostinnosti, přičemž společenský program těchto setkání vždy předčil odbornou část programu.

V roce 1972 prosadil profesor Kořístek zahájení přístavby II. chirurgické kliniky, z níž se v roce 1977 stalo samostatné kardiochirurgické oddělení. Po intenzivní a dlouhotrvající experimentální práci publikoval v roce 1975 monografii „Experimental liver transplantation“, která byla podkladem pro jeho doktorskou dizertační práci v roce 1976 a v roce 1977 byl jmenován řádným profesorem.

Z II. chirurgické kliniky, která se pod jeho vedením stala špičkovým pracovištěm cévní chirurgie, odešel v roce 1991, ale ještě dlouho pak pracoval na chirurgických pracovištích v Hustopečích, Boskovicích a v Poličce.



Profesor Kořístek patří k průkopníkům cévní, srdeční a transplantační chirurgie v Československu. Kromě transplantace jater se zasloužil o rozvoj chlopenní chirurgie, chirurgické léčby ischemické choroby srdeční revascularizací myokardu a v Československu má i prvenství v zavádění podpůrných mechanických srdečních systémů v klinické medicíně.

Vždy jsme obdivovali jeho chirurgické umění, operoval rychle a přesně. Nesmírnou péči věnoval svým pacientům a na jednotce intenzivní péče trávil mnoho času i ve večerních a nočních hodinách. Často nás nabádal, abychom příčinu pooperačních komplikací nehledali nikde jinde než v nás samotných.

Profesor Kořístek založil školu brněnské cévní, srdeční a transplantační chirurgie, která přinesla svoje ovoce. Jeho

žáci se stali důstojnými pokračovateli a rozvíjejí cévní, srdeční a transplantační chirurgii na základech, které postavil jejich učitel.

Profesor Kořístek viděl daleko dopředu a byl jedním z prvních chirurgů u nás, který pochopil, že cévní chirurgie je základním předpokladem pro rozvoj kardiouchirurgie a transplantační chirurgie.

Když jsme před čtyřmi lety společně slavili jeho 90. narozeniny, byl ve vynikajícím fyzickém i psychickém stavu. Zemřel jen několik dní před svými 94. narozeninami.

Profesora Kořístka jsme si vždy velmi vážili hlavně pro jeho vysoké pracovní nasazení, přátelský přístup ke spolupracovníkům a vlídnost k pacientům. Byl naším velkým vzorem, a proto zůstane dlouho v našich srdcích.

Jan Černý, Zdeněk Gregor, Petr Němec

K životnímu jubileu prof. MUDr. Lenky Špinarové, Ph.D., FESC



Obr. 1 – Prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

Vážená paní profesorko, milá Lenko,

před deseti lety jsem začínal Tvé laudatio takto: „Je pro mne velkou ctí, že mohu psát tento oslavný článek k Tvému neuvěřitelnému jubileu. Neuvěřitelnému proto, že věk, kterého se dožíváš, je kontradikcí ve dvou směrech. Fyzicky vypadáš nejméně o deset let mladší, zatímco odborně a publikačně jsi dosáhla toho, čeho běžný vědecký a vysokoškolský pracovník dosahuje minimálně o deset let později,“ a tak dále. Dnes po deseti letech k tomu úvodu lze jen dodat, že jsi dosáhla dalších významných úspěchů a vypadáš stále mladě. V roce 2013 jsem Ti předal vedení kliniky ve velmi obtížné situaci, přesun kliniky do nové budovy, spolupráce s novým vedením International Clinical Research Center (ICRC) a další obtížné úlohy, které jsi bravurně zvládla.

Nyní pro ty, kdo Tě méně znají po osobní stránce, připomenu pár faktů z Tvého životopisu.

Paní profesorka Lenka, tehdy jako Plíčková, se narodila 6. srpna 1961 v rodině dvou lékařů v Brně. Gymnázium studovala s vynikajícím prospěchem a při olympiádě z biologie se poprvé sešla, i když nakrátko, se svým budoucím manželem Jindřichem. V roce 1979 nastoupila na lékařskou fakultu v Brně a zde se hned na počátku studia setkala podruhé s Jindřichem a jejich příkladný a následování hodný vztah trvá stále. V té době udivovala mnohé bezchybnou hrou mariáše a zápletem pro odbíjenou. Se svým budoucím manželem se už jako medicí díky prof. Ivo Dvořákovi na II. interní klinice FN u sv. Anny začali věnovat kardiologii v rámci SVOČ a společně dosáhli významných výzkumných úspěchů nejen v rámci republiky, ale také mezinárodně. Rok 1984 byl jejich rokem svatebním. Lenka promovala v roce 1985 s červeným diplomem a obdržela cenu rektora Univerzity Jana Evangelisty Pur-

kyně (UJEP) za vynikající studijní i odborné výsledky. Po promoci nastoupila na interní oddělení nemocnice Ivančice. V roce 1987 se narodila dcera Monika. Po mateřské dovolené dostala Lenka nabídku pracovat na I. interní klinice FN u sv. Anny, kterou v té době vedl doc. MUDr. Z. Lupínek a na této klinice je doposud. V roce 1989 složila úspěšně atestaci z vnitřního lékařství, v roce 1993 atestovala z kardiologie. Od roku 1994 do roku 2002 byla odbornou asistentkou Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (LF MU) Brno. V roce 2000 dokončila postgraduální vědecké studium při LF MU Brno a získala titul Ph.D. (obr. 1). Její doktorandská práce byla oceněna Cenou rektora za nejlepší doktorandskou práci v rámci MU. Dva roky poté habilitovala a v roce 2005 byla jmenována prezidentem republiky profesorkou vnitřního lékařství na LF MU. V letech 2002–2012 byla zástupkyní přednosty kliniky pro školství a od roku 2013 doposud je přednostkou I. interní kardiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny. V České kardiologické společnosti byla pokladníkem výboru, dále pracovala či pracuje ve výborech pracovních skupin ČKS: jako členka výboru Asociace srdečního selhání ČKS, jako místopředsedkyně Pracovní skupiny kardiiovaskulární farmakoterapie ČKS. Dále je členkou České společnosti pro hypertenzi, České transplantační společnosti, České internistické společnosti ČLS JEP. Oceněním její odborné činnosti je jmenování Fellow of European Society of Cardiology – FESC a členství ve Working Group on Heart Failure of European Society of Cardiology (ESC), Working Group on Cardiac Rehabilitation of ESC, Working Group on Echocardiography of ESC. V roce 2018 jí bylo uděleno prestižní ocenění Lady Pro od Comenius-Panevropské společnosti pro kulturu, vzdělávání a vědecko-technickou spolupráci a letos jí bylo uděleno čestné členství ČKS.



Obr. 2 – Profesorka Špinarová s rodinou



Je předsedkyní Oborové rady pro kardiologii Ph.D. studia LF MU a členkou Aprobační komise LF MU pro habilitační a profesorská řízení, školitelkou Ph.D. studentů, členkou zkušební komise pro atestace z kardiologie a členkou Vědecké rady LF MU Brno.

Je úspěšnou řešitelkou sedmi grantů. Publikovala přes 330 článků v české odborné literatuře, 81 článků v zahraniční literatuře, přednesla více než 329 domácích a 183 zahraničních sdělení. Je autorkou či spoluautorkou více než 15 interních a kardiologických učebnic. Má nadprůměrnou citovanost: Web of Science: 2 955, Scopus: 5 870, Hirschův index 25. Věnuje se transplantačnímu programu spolu se srdečním selháním a také intenzivně echokardiografii.

Jako přednostka přední kardiologické kliniky nejen garantuje odbornou péči o nemocné s kardiologickými či interními diagnózami, zajišťuje vysokou úroveň výuky mediků LF, aktivně podporuje vědeckou činnost členů kliniky, zajistila řadu odborných stáží mladších kolegů, což zvláště v současné covidové době nebylo vždy snadné.

Milá paní profesorko Lenko, jako Tvůj zástupce pro výuku, co mám ještě dodat při ohlédnutí za Tvou úspěšnou kariérou jak medicínskou, pedagogickou i výzkumnou. Známe se již více než 30 let. Po nástupu na I. interní (nyní kardioangiologickou) kliniku ses pomalu začala věnovat

problematice srdečního selhání pod vedením budoucího přednosty prof. Tomana a zde začala naše odborná spolupráce. V té době začalo naše velmi úzké rodinné přátelství, které bylo a jest stále utvrzováno řadou našich společných dovolených a kongresových aktivit. Po mém nástupu na I. interní kardioangiologickou kliniku jsi mi nesmírně pomohla při nelehkých začátcích mého přednostování a jsem velmi rád, že jsi kliniku po mně povznesla ještě na vyšší úroveň.

Tak Ti přeji hodně všeho dobrého jak v práci, tak doma, abys byla nadále spokojená a měla velkou radost z vnučky Belinky, dcery Moničky, která je úspěšnou kardioložkou, zetě Petra a hlavně s Jindrou, který Ti také má za co být vděčný (obr. 2).

*AD MULTOS ANNOS ET AETATE FRUERE:
MOBILI CURSU FUGIT,*

Tvůj školský zástupce a hlavně přítel Jiří

*Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC,
I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně*

Profesor Jan Janoušek slaví životní jubileum



Pan profesor MUDr. Jan Janoušek, Ph.D., přednosta Dětského kardiocentra 2. LF UK a FN v Motole, se 26. 5. 2021 dožívá 65 let. Narodil se v Praze, maturoval pak v Českých Budějovicích, vystudoval Fakultu dětského lékařství Univerzity Karlovy v Praze, promoval v roce 1981. Po promoci začal pracovat jako sekundární lékař Dětského kardiocentra FN v Motole pod vedením velikána dětské kardiologie, profesora Milana Šamánka. Od roku 1988 se již více věnoval problematice arytmologie jako vedoucí lékař úseku elektrofyzologie a kardiostimulace, předtím složil atestace I. stupně z pediatrie a poté i z dětské kardiologie. Po absolvování odborných stáží na oddělení dětské kardiologie, Medizinische Hochschule Hannover, SRN a na oddělení dětské kardiologie, Children's Hospital, Texas Medical Center, Houston, Texas, USA v roce 1991 se stal na devět let vedoucím lékařem pooperační JIP Dětského kardiocentra FN v Motole. Odtud pak přešel na pět let do funkce přednosta Kliniky dětské kardiologie, Herzzentrum, Univerzita v Lipsku. Po návratu do České republiky pracoval nejprve jako vedoucí lékař úseku elektrofyzologie a kardiostimulace Dětského kardiocentra

FN v Motole (2009–2011) a od roku 2011 až do současné doby je pak přednostou tohoto dětského kardiocentra. Habilitoval v roce 2001 (2. LF UK Praha) a profesorem pro dětskou kardiologii byl jmenován v roce 2005 (Univerzita v Lipsku). Jeho hlavní oblastí zájmu je diagnostika a léčba poruch srdečního rytmu u dětí, což se samozřejmě odráží i v činnosti publikační – sepsal tři monografie, šest kapitol v monografiích, v roce 2021 je evidováno 100 publikací na Web of Science, z toho u 22 je prof. Janoušek uveden jako první autor. Citovanost dle WOS bez autocitací: 4 026. H index dle WOS: 29.

Honza Janoušek je členem řady odborných společností, na prvním místě vždy uvádí Českou kardiologickou společnost (je jejím čestným členem), dále je členem České pediatrické společnosti ČLS JEP, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, z těch zahraničních je členem Association for European Pediatric and Congenital Cardiology, European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association, Deutsche Gesellschaft für Paediatrische Kardiologie a Pediatric and Congenital Electrophysiology Society. V řadě odborných společností zastával a zastává významné funkce, například byl předsedou pracovní skupiny Pediatric arrhythmias and Electrophysiology při Association for European Pediatric Cardiology (AEPC) a členem výboru AEPC (v minulosti), místopředsedou výboru České kardiologické společnosti (od roku 2011), členem výboru České asociace pro srdeční rytmus a předsedou Pracovní skupiny pediatrické kardiologie České kardiologické společnosti. Je členem výboru České asociace preventivní kardiologie a výboru Pracovní skupiny chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti ČKS.

V současné době je hlavním organizátorem tradiční akce pediatriů – „Šamánkových Poděbrad“, tuto funkci převzal po svém učiteli Milanu Šamánkovi, s nímž ho pojilo dlouholeté přátelství. Spolupracovat a setkávat se s Honzou Janouškem je vždy příjemné, vyzařuje vrozenou noblesu a věřím, že se s ním budeme ještě dlouho setkávat i v letech budoucích. Za výbor české kardiologické společnosti si dovoluji popřát hlavně dobré zdraví a mnoho let krásné práce v oboru dětské kardiologie.

Srdečně, Michael Aschermann



David Peřan, Patrik Christian Cmorej, Marcel Nesvadba: Dušnost v prvním kontaktu

Praha, Grada Publishing, a.s., 2020, 176 stran.

Vydání první, formát 156 × 205 mm, měkká vazba, dvoubarevný.

ISBN 978-80- 271-4051-0 (ePub).

ISBN 978-80- 271-4050-3 (pdf).

ISBN 978-80- 271-1682-9 (print).

Cena: 289 Kč.

První dva autoři knihy jsou nelékaři – pracovníci Zdravotnické záchranné služby: PhDr. Mgr. David Peřan, MBA, je vedoucím Vzdělávacího a výcvikového střediska Zdravotnické záchranné služby hl. m. Prahy, PhDr. Mgr. et Mgr. Patrik Christian Cmorej, Ph.D., MBA, je členem Zdravotnické záchranné služby Ústeckého kraje a vedoucím Katedry záchrannářství a radiologie Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem. Třetí autor MUDr. PhDr. Marcel Nesvadba, Ph.D., MBA, je praktický lékař v Ústeckém kraji.

V roce 2020 publikovali tito autoři další tři knihy určené pro pracovníky prvního kontaktu: *EKG prvního kontaktu v osmi krocích* (Mladá fronta, 2020), *Komentované kazuistiky z přednemocniční neodkladné péče* (Grada Publishing, a.s., 2020), *Urologie prvního kontaktu* (Axonite, 2020). Knihu *Dušnost v prvním kontaktu* napsali především pro své kolegy – záchrannáře. Recenzentem byl MUDr. Pavel Leden, Ph.D. – specializací záchrannář.

Obsah tvoří 16 kapitol: 1. Funkční anatomie (8 s.), 2. Patofyziologie dušnosti (1,5 s.), 3. Fyzikální vyšetření pacienta s dušností (12 s.), 4. Terapie dušnosti (25 s.), 5. Asthma bronchiale (6 s.), 6. Chronická obstrukční plicní nemoc (9 s.), 7. Pneumonie (4 s.), 8. Plicní embolie (9 s.), 9. Sufokující zánět hrtanu (5 s.), 10. Pneumotorax (7 s.), 11. Anafylaxe (6,5 s.), 12. Akutní srdeční selhání (8 s.), 13. Další stavy ovlivňující ventilaci (8,5 s.), 14. Urgentní ultrasonografie u dušnosti (8 s.), 15. *Point-of-care* u dušnosti (5 s.), 16. Kazuistiky (10 kazuistik, 20 s.), Seznam zkratk (1,5 s.), Shrnutí, Summary, Medailonky autorů (2 s.) a stručný rejstřík (2 s.). Vlastní text je doplněn cel-

kem 25 tabulkami a ilustrován 20 obrázky. Použitá literatura je uváděna za každou kapitolou.

Rozsahem kniha nepokrývá celou problematiku dušnosti, ale určitě nevynechává její nejčastější příčiny. Anatomické, patofyziologické i klinicko-diagnostické kapitoly jsou informačně redukovány – např. kapitola Patofyziologie dušnosti zaujímá jen jedinou stranu. Ovšem pro lékaře řešícího urgentní situaci nejsou rozsáhlé a detailní patofyziologické rozborů potřeba. Tomuto záměru jsou podřízeny všechny kapitoly.

Z obvyklých témat (chronická obstrukční plicní nemoc, asthma bronchiale, plicní embolie, anafylaxe, akutní srdeční selhání aj.) vybočuje kapitola Urgentní ultrasonografie u dušnosti. Škoda, že není doplněna také kapitolami o rentgenografii, EKG a echokardiografii u dušnosti. Diferenciální diagnostiku dušnosti totiž bude muset řešit i klinický lékař a ten, na rozdíl od lékaře Zdravotnické záchranné služby, bude mít všechny tyto diagnostické metody k dispozici.

Komu knihu doporučit?

V naprostém souhlase s doporučením autorů: svojí koncepcí, rozsahem i odbornou úrovní je kniha určena především zdravotnickým záchrannářům, praktickým lékařům a lékařům i všeobecným sestrám pracujícím na urgentním příjmu.

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



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

5. SJEZD

ČESKÉ ASOCIACE AMBULANTNÍCH KARDIOLOGŮ

3.–4. září 2021 | Clarion Hotel Olomouc

Registrujte se on-line na
www.cksonline.cz

Těšíme se na Vás.

17.–18. září 2021 | Hotel NH Collection Olomouc

ECHODNY

2021

17.–18. září 2021 | Hotel NH Collection Olomouc

V programové náplni budeme formou přehledných přednášek probírat optimální využití jednotlivých zobrazovacích metod v diagnostice a léčbě nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění. Program zahrnuje také volná sdělení a hands-on sekce, ve kterých budete mít možnost diskutovat praktické aspekty vyšetření vybraných vzácných onemocnění. Těšíme se na Vaši účast.

Registrujte se na www.cksonline.cz