



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 4 • Září/Ríjen | September/October 2021

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

Cor et Vasa

Časné a pozdní komplikace ECMO

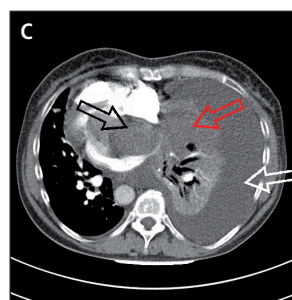
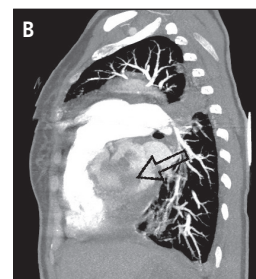
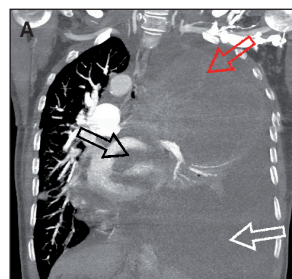
Hydroxychloroquine versus
hydroxychloroquine-azithromycin
combination therapy on QT interval
prolongation of COVID-19 patients

Virtuální realita ve vzdělávání v kardiologii

Srdeční troponiny: současné údaje
o diagnostické hodnotě a analytických
charakteristikách nových metod detekce

Near-infrared spectrometry

**Souhrn odborného stanoviska k péči
o pacienty s implantovanými KS a ICD
s indikací k radioterapii**



Rozsáhlý tumor levé plic
s infiltrací mediastina
a propagací do levé srdeční
sině na CT snímku hrudníku.
(Gábrliková A, Porzer M, Kukla P,
Hurník P. Náhodný nález
intrakardiálního tumoru u pacientky
s dextrokardií po prodělané
hysterektomii pro leiomyosarkom.
Kazuistika, str. 506–508)

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-corevasa.cz/>. Příspěvky do *Kardia* můžete zasílat také na adresu vedoucího redaktora nebo odpovědné redaktorky.

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

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

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

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

Vychází 6x ročně (+ suplementum)
Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2021, ČKS.

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

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Trinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Mořovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Némec , 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 , Trinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Goncalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimir 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 Vachiery , 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	

Obsah | Contents

Svazek | Volume 63

Číslo | Number 4

Původní sdělení | Original research articles

- Increased CRP/albumin ratio is associated with superficial venous reflux disease and varicose vein formation**
O. Unal, D. M. Oztas, M. O. Beyaz, I. Erdinc, M. Meric, M. O. Ulukan, A. Karakaya, F. N. T. Caglar, M. Ugurlucan 430
- Inflammatory response after ExoVasc® personalized external aortic root support (PEARS) procedure in patients with Marfan syndrome or non-Marfan genetic aortopathy**
R. Kočková, J. Malý, A. Krebsová, M. Laboš, J. Pirk 435
- In-stent restenosis treatment with seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters**
L. Pleva, P. Kukla, J. Zapletalová, O. Hlinomaz 442
- Echokardiografické hodnotenie remodelácie ľavej predsene ako prediktora recidívy nevalvulárnej fibrilácie predsiení**
M. Hriňová, Z. Mesárošová, P. Poliačiková 449
- Carotid artery plaque structure in the context of symptomatic/asymptomatic nature of carotid artery stenosis**
D. M. Oztas, B. T. Bilen, L. T. Sener, M. O. Beyaz, M. O. Ulukan, O. Unal, M. B. Unlu, P. E. Ocke Reis, M. Ugurlucan 459

Přehledové články | Review articles

- Časná a pozdní komplikace extrakorporální membránové oxygenace**
V. Franková, P. Rabasová, J. Haluzíková 466
- Hydroxychloroquine versus hydroxychloroquine-azithromycin combination therapy on QT interval prolongation of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis**
Y. K. A. Pinandito, Q. N. Salfi, K. W. Putri, J. Caesario, I. G. H. Rahmadi, M. Suhargo, A. Rafikasari, R. Julario, S. Prajitno 475
- Virtuální realita ve vzdělávání zdravotnických profesionálů v kardiologii na počátku roku 2021**
O. Jiravský, F. Jiravský, J. Hečko, M. Hudec, R. Špaček, J. Chovančík, L. Škňouřil, M. Fiala 481
- Srdeční troponiny: současné údaje o diagnostické hodnotě a analytických charakteristikách nových metod detekce**
A. M. Chaulin, D. V. Duplyakov 486
- Near-infrared spectrometry: the future of renal graft perfusion monitoring?**
Š. Malý, J. Křístek, L. Janoušek, J. Froněk, R. Novotný 494

Kazuistiky | Case reports

Atypická manifestace takotsubo syndromu při exacerbaci CHOPN M. Jenšovský, K. Pelechová, J. Veselka	498
Hypoplazie zadního mitrálního cípu – myslíme na ni? A. Kadlečková, O. Raluca Ioniță, J. Weichet, P. Kačer, H. Línková	502
Náhodný nález intrakardiálního tumoru u pacientky s dextrokardií po prodělané hysterektomii pro leiomyosarkom A. Gábrlíková, M. Porzer, P. Kukla, P. Hurník.	506
Katétrová léčba cor triatriatum sinister – kazuistika S. Juhás, M. Gbúr, P. Kirsch, T. Grendel, C. Gibarti, M. Jankajová, G. Valočík	509
Rekonstrukce aortomitrální kontinuity u infekční endokarditidy dvou chlopní M. Kolářík, P. Fila, J. Ondrášek, D. Žáková, P. Němec.	513

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Souhrn odborného stanoviska k péči o pacienty s implantovanými kardiostimulátory a kardiovertery-defibrilátory s indikací k radioterapii L. Nečasová, I. Koniarová, J. Kautzner, L. Haman, D. Wichterle, L. Šedivá, M. Doležel	518
--	-----

Kardio Příloha | Supplement

Zprávy o knize

Petr Bartůňek a Ctibor Povýšil (editoři): Proměny času – proměny zdraví J. Petrášek.	523
John R. Fowler Jr., Nandkumar M. Rawool: Ultrazvuk ruky a horní končetiny. Praktické postupy J. Petrášek.	524

Další informace

Uvádíte správně použitou literaturu? J. Petrášek.	525
--	-----

SEZNAM INZERENTŮ



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



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



PRO.MED.CS Praha a.s.,
Telčská 377/1, 140 00 Praha 4
https://www.promed.cz/?utm_source=cor_et_vasa&utm_medium=magazine&utm_campaign=kardio&utm_content=logo

Increased CRP/albumin ratio is associated with superficial venous reflux disease and varicose vein formation

Orcun Unal^a, Didem Melis Oztas^b, Metin Onur Beyaz^c, Ibrahim Erdinc^d, Mert Meric^e, Mustafa Ozer Ulukan^f, Atalay Karakaya^f, Fatma Nihan Turhan Caglar^g, Murat Ugurlucan^f

^a Cardiovascular Surgery Clinic, Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

^b Cardiovascular Surgery Clinic, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

^c Department of Cardiovascular Surgery, Hatay Mustafa Kemal University Medical Faculty, Hatay, Turkey

^d Cardiovascular Surgery Clinic, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

^e Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey

^f Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul Medipol University Medical Faculty, Istanbul, Turkey

^g Cardiology Clinic, Bakirkoy Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 15. 12. 2020

Accepted: 11. 1. 2021

Available online: 9. 8. 2021

Klíčová slova:

Albumin

CRP

Reflux povrchových žil

Varikózní žíly

Zánět

SOUHRN

Kontext: Nedávno byl publikován názor, že kromě zvýšeného žilního tlaku může vznik a progresi křečových žil ovlivňovat i zánět. Poměr C-reaktivního proteinu (CRP) a albuminu (CRP/albumin ratio, CAR) představuje nový marker zánětu spojený s nepříznivou prognózou u různých skupin pacientů. Cílem naší studie bylo zjistit vztah mezi průměrem varikózní velké safény (varicose greater saphenous vein, VSM) a parametrem CAR. **Metody:** Do studie bylo zařazeno celkem 150 pacientů s nedostatečností VSM (skupina 1, n = 114) a nepostiženými VSM (n = 36). Průměr VSM se měřil B-mode ultrazvukem a reflux se kvantifikoval délkou uzavírání chlopně měřenou spektrální dopplerovskou křivkou. Krevní vzorky se odebíraly při zařazování pacientů do studie. Hodnota CAR se stanovuje vydělením hodnoty CRP hodnotou albuminu v séru.

Výsledky: Skupinu 1 tvořilo 21 (18,4 %) mužů a 93 (81,5 %) žen; ve skupině 2 bylo 7 mužů a 29 žen. Průměrný věk pacientů v obou skupinách byl podobný (48,02 ± 12,20 roku ve skupině 1 vs. 44,9 ± 8,92 roku ve skupině 2; p = 0,44). Průměrná hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI) pacientů se významně nelišila (skupina 1: 26,4 ± 3,7 kg/m² vs. skupina 2: 25,7 ± 4,2 kg/m²; p = 0,13). Průměrné hodnoty průměru VSM byly 5,70 ± 0,29 mm ve skupině 1 a 3,21 ± 0,34 mm ve skupině 2 (p = 0,0023). Průměrné hodnoty CRP a albuminu ve skupině 1 byly 6,18 ± 4,99 mg/l, resp. 4,45 ± 0,27 g/dl; ve skupině 2 to bylo 4,25 ± 2,46 mg/l, resp. 6,18 ± 1,14 g/dl (hodnota p pro CRP = 0,049, hodnota p pro albumin = 0,074). Poměr CRP/albumin ve skupině 1 činil 1,28 ± 1,34; ve skupině 2 byla naměřena hodnota 1,11 ± 1,21, tedy statisticky nevýznamný rozdíl (p = 0,58). Byla nalezena středně těsná korelace mezi průměrem VSM a poměrem CRP/albumin i refluxem povrchových žil (r: 0,48).

Závěr: Zvýšený poměr CRP/albumin je spojen se zvýšenou incidencí varixů a větším průměrem velké safény, a tedy i vyšší incidencí refluxu povrchových žil. Zjištění podporují hypotézu, že ve vzniku křečových žil může hrát jistou úlohu systémový zánět.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: It has been recently postulated that inflammation may have an effect on varicose vein development and prognosis, besides increased venous pressure. CRP/albumin (CAR) is a novel inflammatory marker associated with poor prognosis in a various group of patients. Our aim in this study was to investigate the relation between varicose greater saphenous vein (VSM) diameter and CAR.

Methods: A total of 150 patients with patients VSM insufficiency (Group 1, n: 114) and normal VSM (n: 36) were included in the study. The diameter of the VSM was measured with B-mode ultrasound, and reflux was quantified based on valve closure time using Doppler spectral tracings. Blood samples were taken during recruitment. The CAR value is determined by dividing the serum CRP level to the albumin level.

Results: There were 21 (18.4%) males and 93 (81.5%) females in Group 1 and 7 males and 29 females in Group 2. Mean age of the patients were similar in both groups (48.02±12.20 years in Group 1 vs. 44.9±8.92 years in Group 2, p = 0.44). Mean BMI of the patients did not differ significantly (Group 1: 26.4±3.7 kg/m²

Address: Dr. Orcun Unal, Department of Cardiovascular Surgery, Yedikule Hospital of Pulmonary Diseases and Thoracic Surgery, Kazlıcesme Mah Belgrad Kapiyolu Caddesi, No:1, Istanbul, Turkey, e-mail: orcunal@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.012

Keywords:

Albumin

CRP

Inflammation

Superficial venous reflux disease

Varicose veins

vs. Group 2: 25.7 ± 4.2 kg/m², $p = 0.13$). The mean diameter of VSM was measured 5.70 ± 0.29 mm in Group 1 whereas 3.21 ± 0.34 mm in Group 2 ($p = 0.0023$). Mean CRP and albumin values in Group 1 were 6.18 ± 4.99 mg/L and 4.45 ± 0.27 g/dL whereas 4.25 ± 2.46 mg/L and 6.18 ± 1.14 g/dL in Group 2, respectively (p value for CRP = 0.049, p value for albumin = 0.074). CRP/albumin was 1.28 ± 1.34 in Group 1 and 1.11 ± 1.21 in Group 2, which was not statistically significant ($p = 0.58$). There was a positive moderately strong correlation between VSM diameter and CRP/albumin ratio as well as superficial venous reflux disease ($r: 0.48$).

Conclusion: CRP/albumin ratio is associated with increased incidence of varicose veins and increased diameter of greater saphenous vein; hence, superficial venous reflux disease. The findings support the hypothesis that systemic inflammation may play a role in varicose vein disease.

Introduction

Varicose veins are among the most common conditions of chronic venous reflux disease (CVD).¹ Reports about the varicose vein prevalence varies between 5–30% in general population, and it deteriorates the quality of life of the patients.¹ Meanwhile, the economic burden of the disease rises, as its incidence increases.² Vena saphena magna (VSM) incompetence is the most widespread site of the upper-knee segment varicose disease.¹ Although venous hypertension, incompetence of venous valves, and blood reflux are well known mechanisms of venous reflux, inflammation is another potential factor suggested for pathogenesis.³ The fundamental role of inflammation in other vascular diseases has already been recognised.³ Moreover, inflammatory markers have been shown to be more elevated in blood taken from varicose veins than systemic circulation.^{3,4}

C-reactive protein (CRP) is an acute phase reactant produced upon inflammatory situations.⁵ Several studies have investigated the relation between CRP and venous function.^{6,7} Albumin is also considered as an inflammatory marker, and its low levels have been associated with poor nutrition and worse outcomes in various inflammatory conditions including leg ulcer healing.^{5,8} CRP to albumin ratio (CAR) is a novel inflammatory indicator, assumed to be more powerful than the each marker alone in terms of determining inflammatory status.⁹ Up to now, the significance of CAR has been investigated in various clinical situations such as diabetes mellitus, coronary artery disease, cancer, and vasculitis.⁹

The literature lacks reports regarding the correlation between the diameter of the VSM, and inflammation and nutrition markers. The aim of this study was to evaluate the correlation between CAR and superficial venous reflux disease related with the varicose veins and the diameter of the VSM.

Patients and methods

The study comprised a total of 150 patients. Among them 114 consecutive patients (21 [18.4%] males, 93 [81.5%] females) comprised the study group with superficial venous reflux disease (Group 1) whereas 36 healthy individuals (7 [19.4%] males, 29 [80.5%] females) comprised the control group (Group 2). Demographic characteristics were retrospectively reviewed from the retained electronic file records of the participants. This study was conducted in accordance with the Declarati-

on of Helsinki. The local institutional ethics committee approved the study.

The main symptoms of the patients were pain, edema, itching and cramp in the legs. Patients with active or chronic infectious disease, autoimmune disease, cerebrovascular disease, morbid obesity, peripheral arterial disease, hematological diseases, severe hepatic and renal disease, malnutrition, deep vein thrombosis, venous ulcers and malignancy were excluded from the study. Doppler ultrasonography was performed on all patients. The patients were carefully examined about venous insufficiency and increased diameter of VSM. Also, patients were evaluated by taking blood samples to examine biochemical parameters.

After 12 hours fasting, venous blood samples were obtained from antecubital veins. LDL, urea, creatinine, hemoglobin, white blood cells (WBC), CRP and albumin values were evaluated.

Greater saphenous vein diameter was measured with duplex ultrasound 3 cm below the saphenofemoral junction, while the patient was standing. Diameters were measured on B-mode transverse projections at the crossing of the fascia. An ultrasound scanner equipped with a 7.5-MHz transducer was used in all cases (ATL HDI 3000, Advanced Technology Laboratories, Bothell, Wash). The Clinical, Etiology, Anatomy, and Pathophysiology (CEAP) classification was used in the assessment of venous disease and the clinical findings were examined with the Venous Clinical Severity Score.

In the patients who had saphenofemoral junctional and/or greater saphenous vein reflux with manual compression when the patient is standing or with Valsalva maneuver for more than 0.5 second and with measured diameter of the greater saphenous vein more than 5.5 mm in Doppler ultrasonography, the interventional therapy was planned. All the patients are prescribed compression stockings.

Statistical analysis

Number Cruncher Statistical system (NCSS) (Kaysville, Utah, USA 2007) programme was used for statistical analysis. Study data were analyzed using descriptive statistical methods such as mean, standard deviation, median, frequency, ratio, minimum, maximum. Normally distributed quantitative data were analysed by Student *t* test, and non-normally distributed data were analysed by Mann-Whitney *U* test. Comparison of qualitative data was performed by Fisher Exact Test. Spearman's rank correlation was used to test the correlation among data. The *r* values below 0.2, between 0.2–0.4, 0.4–0.6, and 0.6–0.8 and above 0.8 indicated very weak or no correlation, poor correlation, moderate corre-

Table 1 – Demographic features of the patients in groups

Demographic features	Group 1 (n: 114)	Group 2 (n: 36)
Male	21 (18.4%)	7 (19.4%)
Female	93 (81.6)	29 (80.5%)
Mean age (years)	48.02±12.20	44.9±8.92
BMI (kg/m ²)	26.4±3.7	25.7±4.2
Smoker	52 (45.6%)	13 (36.1%)
Ex smoker	20 (17.5%)	10 (27.7%)
Deep venous insufficiency	17 (14.9%)	–
Superficial venous reflux	86 (75.4%)	–
Bilateral greater saphenous vein reflux	16 (14%)	–
Lesser saphenous vein insufficiency	12 (10.5%)	–
Perforating vein reflux	17 (14.9%)	–
Increased VSM diameter without reflux	28 (24.6%)	–
The mean diameter of VSM (mm)	5.70±0.29	3.21±0.34
Mean CRP value (mg/dL)	6.18±4.99	4.45±0.27
Mean albumin value (g/dL)	4.25±2.46	6.18±1.14
CRP/albumin (CAR) value	1.28±1.34	1.11±1.21

BMI – body mass index; CAR – CRP to albumin ratio; CRP – C-reactive protein; VSM – greater saphenous vein.

Table 2 – Correlation analysis

Correlation	r value
CRP and VSM diameter	0.52
Albumin and VSM diameter	–0.09
CAR and VSM diameter	0.48
CRP and bilateral venous reflux	0.42
Albumin and bilateral venous reflux	–0.07
CAR values and bilateral venous reflux	0.4
CRP and lesser saphenous vein reflux	0.45
Albumin and lesser saphenous vein reflux	–0.08
CAR values and lesser saphenous vein reflux	0.42
CRP and perforating veins reflux	0.41
Albumin and perforating veins reflux	–0.05
CAR values and perforating veins reflux	0.4
CRP and deep venous system reflux	0.47
Albumin and deep venous system reflux	–0.08
CAR values and deep venous system reflux	0.45

CAR – CRP to albumin ratio; CRP – C-reactive protein; VSM – greater saphenous vein.

r value:

<0.2: Very weak or no correlation

0.2–0.4: Poor correlation

0.4–0.6: Moderate correlation

0.6–0.8: Strong correlation

>0.8: Very strong correlation

lation, strong correlation and very strong correlation, respectively. The *p* values (two-tailed) lower than 0.01 with 99% confidence level and 0.05 with 95% confidence level were considered as statistically significant.

Results

The cohort consisted of a total of 150 patients divided into two groups. Patients with superficial venous reflux disease (n: 114) comprised Group 1 and healthy individuals devoid of varicosities were included into Group 2. There were 21 (18.4%) males and 93 (81.5%) females in Group 1 and 7 males and 29 females in Group 2. Mean age of the patients in Group 1 was 48.02±12.20 years and 44.9±8.92 years in Group 2, which were similar (*p* = 0.44). Diabetes mellitus and hypertension was not detected in any patients in both groups. Body mass indexes were calculated 26.4±3.7 kg/m² in Group 1 vs. 25.7±4.2 kg/m² in Group 2 (*p* = 0.13). Seventy-two patients were smokers and 20 of them were ex-smokers in Group 1 and corresponding numbers in Group 2 were 23 and 13. Demographic features of the patients in both groups are presented in Table 1.

All the patients underwent duplex USG of the symptomatic lower extremity. Doppler USG revealed deep venous insufficiency in 17 patients in Group 1 as well as superficial venous reflux disease in 102 legs. Bilateral greater saphenous vein reflux disease was detected in 16 patients. Lesser saphenous vein insufficiency and perforating vein reflux disease was present in 12 and 17 patients, respectively in Group 1. Twenty-eight patients with varicosities did not have refluxing VSM despite increased VSM diameter. The mean diameter of VSM was measured 5.70±0.29 mm in Group 1 where as 3.21±0.34 mm in Group 2 (*p* = 0.0023). Mean CRP and albumin values in Group 1 were 6.18±4.99 mg/dL and 4.45±0.27 mg/dL where as 4.25±2.46 g/dL and 6.18±1.14 g/dL in Group 2, respectively (*p* value for CRP = 0.049, *p* value for albumin = 0.074). CRP/albumin was 1.28±1.34 in Group 1 and 1.11±1.21 in Group 2, which was not statistically significant (*p* = 0.58). There was a positive moderate correlation

between the VSM diameter and CRP (r : 0.52). The correlation between albumin and VSM diameter was negative; however, very weak (r : -0.09). Again there was a positive moderately strong correlation between VSM diameter and CAR (r : 0.48).

The correlation analyses were also performed between the CRP, albumin, CAR values and venous reflux disease affecting both legs, lesser saphenous vein, perforating veins and deep venous system. Similarly, there was a positive and moderately strong correlation with CRP values, negative and very weak correlation with albumin and moderately strong positive correlation with CAR. The data regarding the correlation analysis are presented in Table 2.

Discussion

Venous insufficiency is a disease of the mankind even described in the ancient medical writings. It has a life-long prevalence approximately 30% in general population.¹⁰ It leads to discomfort in the lower extremities, cramps, pain and in advanced cases, edema, pigmentation and ulcer formation all of which significantly affect the quality of life of the patients.¹¹ The sapheno-femoral junction insufficiency and/or reflux disease of the VSM are blamed for superficial venous reflux phenomenon in most instances.¹²

Various mechanisms are accused in the formation of varicose veins. Insufficient valves promoting vein dilation, venous stasis, and eventually venous hypertension are known to be the principle mechanisms.⁶ Increased venous pressure and valve coaptation defects are the identifiable known factors; however, the underlying mechanisms are still controversial.¹³ The cellular events are thought to be an important factor in the beginning and progression of the pathology.¹⁴ In this context, some factors such as perivascular fibrin cuffs, ischemia, hypoxia and inflammation are proposed in the etiology. In some studies, white blood cell infiltration was detected as a supporting factor of the inflammation role in the etiology of varicose veins.¹³

The triggering mechanism of the inflammatory cascade may be the pathological environment as a result of elevated venous pressure and a change in shear stress.¹³ It is thought that increased venous pressure and wall hypoxia may cause leukocyte activation and migration. This mechanism leads to mediator secretion which ends up decreased elasticity of venous wall.¹⁵ TGF- β 1 is one of the released substances following the inflammation. The overexpression of TGF- β 1 was found associated with increased production of inducible nitric oxide (NO) synthase in varicose veins. Also the overproduction of NO improves the production of TGF- β 1 and this may lead to progressive hypertrophy of venous wall due to cell cycle pathology.¹⁵ This hemodynamic alterations create an inflammatory environment leading to disease progression and complications.⁶ Also, in the literature, there are some studies that have shown infectious agents such as cytomegalovirus, chlamidia pneumonia, *Helicobacter pylori*, and some herpesvirus subtypes may be responsible in the triggering of vascular inflammatory cascade.¹⁶

CRP and serum albumin are two of the inflammation markers and widely used in clinical practice. While CRP is

a positive acute phase reactant, albumin serves as a negative acute phase reactant. Decreased albumin may be related with chronic diseases, impaired endothelial functions, and may be an indicator of inflammatory status.¹⁷ Besides measurement of these markers is a simple and inexpensive to analyze the inflammation.⁶

Recently, the CAR has been widely studied and found to be associated with infection, malignancy, inflammation, and various others as well as for the prediction of the prognosis in certain disease states.⁵ Also, CAR has been recently shown to be used as a disease activity marker in patients with Takayasu arteritis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease.¹⁸ Akkececi et al determined 1.14 as a cut-off value of CAR for Takayasu arteritis with 96.9% sensitivity and 96.9% specificity.¹⁸ When compared with either sole hs-CRP or albumin alone, the CAR is found superior as a predictor of prognosis in patients with acute medical pathologies. Recently, CAR is also found strongly associated with poor prognosis in patients with tumor or sepsis. The CAR is thought to have higher sensitivity due to being a combination of two different reliable markers.¹⁹

The role of inflammatory cascade in the etiology of venous insufficiency attracted attention in recent years. There are several studies in the literature confirming this hypothesis.⁶ Saharay et al. found acute and temporary leucocyte activation by inducing venous hypertension in patients with varicose veins.²⁰ Another study showed marked chemokine expression in varicose veins which they believe attracts leucocytes in the area and trigger inflammatory process.⁶ Poredos et al showed more elevated levels of inflammatory markers like CRP and interleukin-6 in blood samples of drawn from the varicose veins of the patients than systemic blood.⁶ Mosmiller et al. compared neutrophil count and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with mild versus severe chronic venous insufficiency, and suggested to use neutrophil-lymphocyte ratio as a severity predictor in this clinical context.²¹ Karahan et al. demonstrated a relation between the severity of the chronic venous insufficiency and serum albumin levels. Moreover, fibrinogen/albumin ratio was a good predictor of disease progression with 75% sensitivity and 87.5% specificity in their study.²² Legendre et al. revealed lower serum albumin and higher CRP levels in patients with leg ulcers compared to controls, and an association between protein deficiency and leg ulcers healing process.⁸

In our study, we observed increased CAR in patients with varicose veins. We detected significant correlation between the CAR and superficial venous reflux disease, diameter of dilated VSM and varicose veins supporting the role of inflammation in the etiology of venous insufficiency. To the best of our knowledge, this is the first prospective study to demonstrate a correlation between CAR and varicose VSM diameter.

Limitations

This study has several limitations. The relatively small sample size of patients and single-centered design are the main limitations. Since the study was performed in a single-center, the number of patients was small to achieve a subgroup analysis. Another limitation regards to the

lack of immediate postoperative and postoperative long-term blood samples and correlation analysis; however, early postoperative period is an inflammatory state and blood samples drawn at that period would not reveal reliable correlation analysis. On the other hand, we do not know how long the healing period would last in patients undergoing conventional surgical superficial venous reflux disease or in patients receiving treatment with percutaneous endovenous techniques; hence, the study also lacks long-term follow-up blood tests.

Conclusion

In conclusion, CRP/albumin ratio has been found strongly associated with varicose VSM diameter in this present preliminary study. Further multicentre based studies with larger cohorts size are warranted to validate CRP/albumin ratio cut-off values to predict various prognostic criteria for the course of the superficial venous reflux disease in the affected patients.

References

1. Joh JH, Park HC. The cutoff value of saphenous vein diameter to predict reflux. *J Korean Surg Soc* 2013;85:169–174.
2. Shah DM, Chang BB, Leopold PW, et al. The anatomy of the greater saphenous venous system. *J Vasc Surg* 1986;3:273–283.
3. Grudzińska E, Lekstan A, Szliszka E, Czuba ZP. Cytokines Produced by Lymphocytes in the Incompetent Great Saphenous Vein. *Mediators Inflamm* 2018;2018:7161346.
4. Lattimer CR, Kalodiki E, Geroulakos G, et al. Are Inflammatory Biomarkers Increased in Varicose Vein Blood? *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:656–664.
5. Park JE, Chung KS, Song JH, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med* 2018;7:333.
6. Poredos P, Spirkoska A, Rucigaj T, et al. Do blood constituents in varicose veins differ from the systemic blood constituents? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:250–256.
7. Poredoš P, Spirkoska A, Ježovnik MK. In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate. *Arch Med Sci* 2019;15:393–401.
8. Legendre C, Debure C, Meaume S, et al. Impact of protein deficiency on venous ulcer healing. *J Vasc Surg* 2008;48:688–693.
9. Bayrak M. Predictive value of C-Reactive Protein/Albumin ratio in patients with chronic complicated diabetes mellitus. *Pak J Med Sci* 2019;35:1616–1621.
10. Kayssi A, Pope M, Vucemilo I, Werneck C. Endovenous radiofrequency ablation for the treatment of varicose veins. *Can J Surg* 2015;58:85–86.
11. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014;130:333–346.
12. Mendes CA, Martins AA, Fukuda JM, et al. Randomized trial of radiofrequency ablation versus conventional surgery for superficial venous insufficiency: if you don't tell, they won't know. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71:650–656.
13. Pocock ES, Alsaigh T, Mazor R, Schmid-Schönbein GW. Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc Cell* 2014;6:24.
14. Ortega MA, Asúnsolo Á, Leal J, et al. Implication of the PI3K/Akt/mTOR Pathway in the Process of Incompetent Valves in Patients with Chronic Venous Insufficiency and the Relationship with Aging. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:1495170.
15. Serralheiro P, Soares A, Costa Almeida CM, Verde I. TGF- β 1 in Vascular Wall Pathology: Unraveling Chronic Venous Insufficiency Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2017;18:2534.
16. Beyaz M, Bozkurt E, Onalan M, et al. Evaluation of chronic inflammation in the aetiology of venous insufficiency by investigating cytomegalovirus DNA. *Arch Med Sci* 2021;17.
17. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, et al. Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22457.
18. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit* 2019;25:1401–1409.
19. Wang W, Ren D, Wang CS, et al. Prognostic efficacy of high-sensitivity C-reactive protein to albumin ratio in patients with acute coronary syndrome. *Biomark Med* 2019;13:811–820.
20. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, et al. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15:342–349.
21. Mosmiller LT, Steele KN, Shrader CD, Petrone AB. Evaluation of Inflammatory Cell Biomarkers in Chronic Venous Insufficiency. *Phlebology* 2017;32:634–640.
22. Karahan O, Yavuz C, Kankilic N, et al. Simple blood tests as predictive markers of disease severity and clinical condition in patients with venous insufficiency. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2016;27:684–690.

Inflammatory response after ExoVasc® personalized external aortic root support (PEARS) procedure in patients with Marfan syndrome or non-Marfan genetic aortopathy

Radka Kočková^{a,b}, Jiří Malý^a, Alice Krebsová^a, Marek Laboš^c, Jan Pirk^a

^a Cardiac Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

^b Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University, Hradec Králové

^c Radiology Department, Royal Vinohrady Teaching Hospital, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 17. 12. 2020

Accepted: 4. 1. 2021

Available online: 9. 8. 2021

Klíčová slova:

Aneurysma aorty

Marfanův syndrom

Perikarditida

Preventivní chirurgický zákrok

Zánět

SOUHRN

Kontext: Cílem studie bylo zjistit závažnost zánětlivé odpovědi po výkonu PEARS (personalized external aortic root support) s vytvořením personalizovaného externího stentu pro aortální kořen ve srovnání se standardní profylaktickou operací aortálního kořene (standard prophylactic aortic root surgery, SPARS).

Materiál a metody: Studie byla monocentrickou, retrospektivní analýzou nemocničních záznamů pacientů, u nichž byla v období 1998–2017 provedena buď PEARS (skupina PEARS), nebo SPARS (skupina SPARS). U všech pacientů se rutinně stanovovaly hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) a počet bílých krvinek (white blood count, WBC) a provádělo se echokardiografické vyšetření. Horečka byla definována jako tělesná teplota $\geq 38^\circ\text{C}$. Diagnóza perikarditidy se stanovovala na základě nejméně tří známek z bolesti na hrudi, perikardiálního výpotku, elevace úseku ST, zvýšených hodnot CRP a tělesné teploty.

Výsledky: Do skupin PEARS a SPARS bylo zařazeno 13, resp. 14 pacientů s indikací k profylaktické operaci aortálního kořene. Většina pacientů v obou skupinách měla Marfanův syndrom s kauzální mutací v genu pro fibrilin 1 (FBN1) (62 % vs. 79 %). Vstupní charakteristiky pacientů v obou skupinách byly podobné s výjimkou aortálního kořene, který byl ve skupině SPARS statisticky významně větší než ve skupině PEARS (60 ± 12 mm vs. 48 ± 5 mm; $p = 0,003$). Všechny operace byly úspěšné a proběhly bez větších komplikací. Nejvyšší hodnoty CRP a WBC byly statisticky významně vyšší ve skupině PEARS ($264,5 \pm 84,4$ mg/l vs. $184,6 \pm 89,6$ mg/l; $p = 0,034$, resp. $15,2 \pm 3,8$ 10^9 /l vs. $11,9 \pm 3,3$ 10^9 /l; $p = 0,029$). Časná a recidivující horečka vyžadující opětovnou hospitalizaci se vyskytla častěji ve skupině PEARS (77 % vs. 36 %; $p = 0,032$, resp. 46 % vs. 7 %; $p = 0,020$). Časná a recidivující perikarditida vyžadující hospitalizaci byla rovněž častější ve skupině PEARS (31 % vs. 0 %; $p = 0,024$, resp. 31 % vs. 0 %; $p = 0,024$).

Závěry: Metoda PEARS je velmi slibná chirurgická metoda; pooperační zánětlivá odpověď se však vyskytuje častěji a ve srovnání s metodou SPARS je závažnější. Tyto výsledky je však samozřejmě nutno dále zkoumat a ověřovat.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: The study aimed to determine the severity of inflammatory response after the personalized external aortic root support (PEARS) procedure in comparison to after the standard prophylactic aortic root surgery (SPARS).

Materials and methods: The study was a single-centre, retrospective, based on hospital record analysis of patients who underwent the PEARS procedure (PEARS group) or SPARS (SPARS group) during 1998–2017. C-reactive protein (CRP), white blood count (WBC), and echocardiography were routinely obtained. Fever was defined as body temperature $\geq 38^\circ\text{C}$. Diagnosis of pericarditis included a minimum of three signs from chest pain, pericardial effusion, ST elevation, elevated CRP, and body temperature.

Results: PEARS and SPARS groups consisted of 13 and 14 patients, respectively, scheduled for prophylactic aortic root. A majority of patients in both groups had Marfan syndrome with causal mutation in the fibrillin 1 (FBN1) gene (62% vs 79%). Patient baseline characteristics were similar in the two groups, except aortic root was significantly larger in the SPARS group than in the PEARS group (60 ± 12 mm vs 48 ± 5 mm; $p = 0.003$). All surgical procedures were successful and without major complications. The peak values of CRP and WBC were significantly higher in the PEARS group (264.5 ± 84.4 mg/L vs 184.6 ± 89.6 mg/L; $p = 0.034$ and 15.2 ± 3.8 10^9 /L vs 11.9 ± 3.3 10^9 /L; $p = 0.029$). Early and recurrent fever requiring hospital readmission was significantly

Address: Radka Kočková, MD, PhD, Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Vídeňská 1958/9, 140 21 Prague 4,

e-mail: radka.kockova@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.003

Keywords:

Aortic root dilatation
Inflammatory response
Marfan syndrome
Pericarditis
Prophylactic surgery

more frequent in the PEARS group (77% vs 36%; $p = 0.032$ and 46% vs 7%; $p = 0.020$). Early and recurrent pericarditis requiring hospital readmission was also more frequent in the PEARS group (31% vs 0%; $p = 0.024$ and 31% vs 0%; $p = 0.024$).

Conclusions: The PEARS procedure is an extremely promising surgical technique, but the postoperative inflammatory response occurs frequently and more severely in comparison to SPARS. Clearly, these findings warrant further investigation.

Introduction

Prophylactic aortic root surgery is essential for patients with increased risk of aortic dissection. These are in particular patients with aortic root dilatation due to various genetic disorders. In addition to the widely used standard prophylactic aortic root surgery (SPARS), there is a novel technique, the ExoVasc® personalized external aortic root support (PEARS).^{1,2} The idea behind PEARS is to utilize a less invasive surgical procedure that involves wrapping macroporous mesh around the aortic root³ to support the aorta and prevent further aortic dilatation and dissection. PEARS implantation is generally a safe procedure and cardiopulmonary bypass (CPB) is not mandatory.^{4,5} The macroporous polyethylene mesh is wrapped around the entire ascending aorta, thereby leaving both coronary artery origins intact.⁶ The risk for late development of an aortic pseudoaneurysm is considered to be extremely low, because the aortic root remains without an anastomosis or another vessel wall injury after the procedure. Since 2015, the PEARS procedure has become optional for patients within our tertiary centre having genetic disorders leading to aortic root dilatation. Somewhat surprisingly, the rate of inflammatory response after the PEARS procedure is rather high in our single-centre experience. The aim of the present study was to investigate formally whether an inflammatory response after PEARS implantation is more frequent or severe in comparison with that after SPARS.

Material and methods

Study group

This was a retrospective, single-centre, observational study based on detailed patient chart analysis. All patients included had undergone prophylactic aortic root surgery at the Institute for Clinical and Experimental Medicine tertiary centre in Prague during 1998 to 2017. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The PEARS procedure had been approved by the local Ethics Committee and by the State Institute for Drug Control.

The study cohort consisted of two groups: a PEARS group and a SPARS group. The PEARS group included all consecutive patients who had undergone the PEARS procedure at our centre exclusively from 2015 to 2017. All patients undergoing PEARS had had aortic root dilatation plus either a causal mutation in the fibrillin 1 (FBN 1) gene or a strong family history of aortic dissection and/or aortic root dilatation in two or more relatives. For the SPARS group, the hospital database was searched and all consecutive patients with a causal mutation in the FBN 1

gene who had undergone a prophylactic aortic root replacement within the period 1998–2017 were included. To obtain a composition of the SPARS group similar to that of the PEARS group, the first three patients with bicuspid aortic valve who had undergone prophylactic aortic root surgery recently in 2017 were also included into the SPARS group.

Perioperative assessment and signs of inflammation

All PEARS procedures were performed by a single, most experienced surgeon. The surgical procedures in the SPARS group were performed by four experienced surgeons. During the perioperative hospitalization, the body temperature and vital signs were checked at least once a day. The highest body temperature each day was included into the analysis. A body temperature $\geq 38^\circ\text{C}$ was considered as fever. Early fever was that which occurred early after the surgery and prior to hospital discharge while late fever was defined as fever occurring after hospital discharge. The blood tests including white blood count (WBC) and C-reactive protein (CRP) were checked prior to surgery and at least twice after the procedure before hospital discharge. Electrocardiography (ECG) was performed prior to surgery, at least twice daily on the day of surgery, and repeated daily during the first three postoperative days. ST elevation was defined as a temporary >1 mm ST segment elevation in more than two leads on the ECG in comparison to the pre-procedural ECG. Echocardiography was routinely performed in all patients prior to hospital discharge. A diagnosis of acute pericarditis was based on the presence of at least three signs from the following: ST elevation, typical chest pain, increased body temperature or CRP level, and presence of pericardial effusion on echocardiography (Fig. 1). Early pericarditis was that occurring early after the surgery and prior to hospital discharge. Acute pericarditis presentation after the hospital discharge was regarded as late pericarditis.

Patient follow-up

The follow-up consisted of clinical examination, including echocardiography, ECG, and blood analysis by a single cardiologist at 3, 6, and 12 months and then every year after the surgery in the PEARS group. All patients in the SPARS group were scheduled for outpatient check-up 3 and 12 months after the surgery. Each visit also included a clinical examination, echocardiography, ECG, and blood analysis.

In the case of hospital readmission during the first year after the surgery, the ECG, WBC, CRP, body temperature, and echocardiography were routinely checked. Blood cultures, leukocyte scintigraphy, or transesophageal echocardiography were performed whenever clinically relevant.

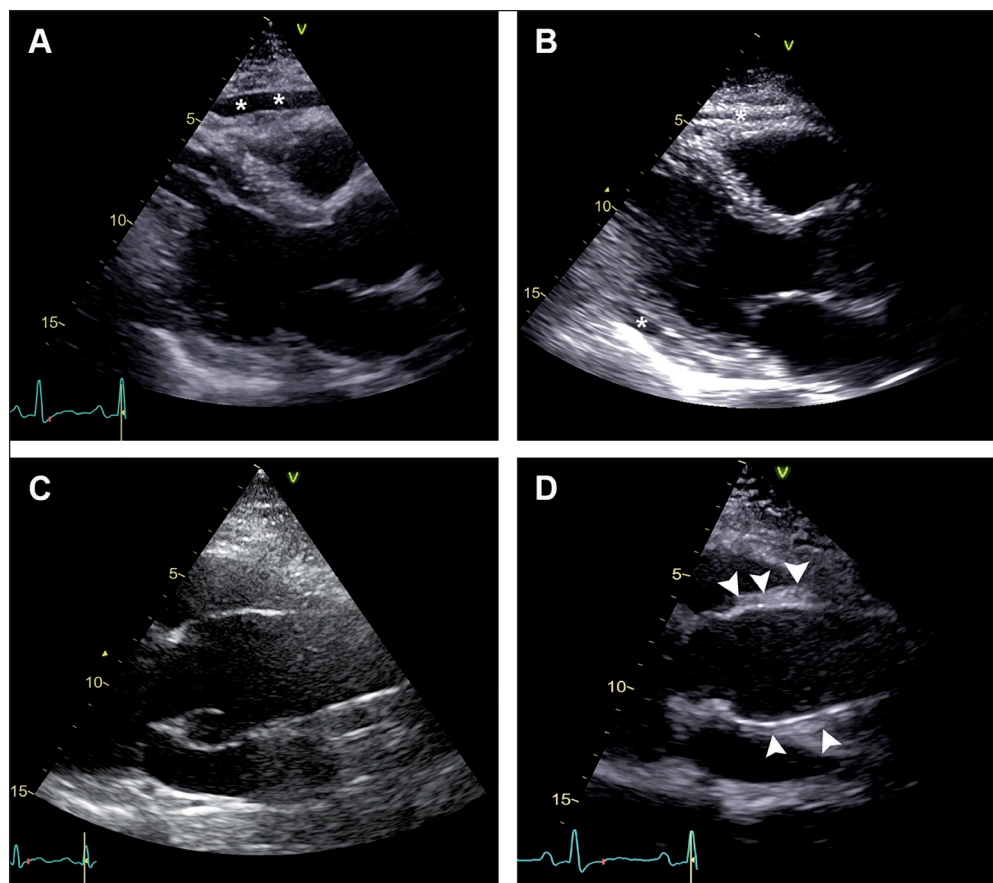


Fig. 1 – Transthoracic echocardiography demonstrating signs of inflammation after PEARs procedure. (A) Late acute pericarditis 227 days after PEARs implantation; asterisks indicate pericardial effusion. (B) Late acute pericarditis 43 days after PEARs implantation; asterisk indicates pericardial effusion. (C) Aortic root in a patient with Marfan syndrome prior to PEARs implantation (thin aortic walls). (D) Thickening of the aortic walls 6 days after PEARs implantation in the same patient as (C), having early and late recurrent fever; arrowheads indicate the inflammatory aortic wall thickening.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means $\pm$ standard deviation. Categorical variables were expressed as percentages. Differences between study groups were assessed by two-tailed *t*-test. *P* values ≤ 0.05 were regarded as significant. The analysis was performed using Excel 2016.

Results

The PEARs group consisted of 13 patients from the total of 14 patients who had undergone the PEARs procedure. One Romanian patient was excluded from the analysis for lack of complete follow-up. All patients eligible for the SPARS group were included in the analysis, and the SPARS group consisted of 14 patients. The average follow-up in the PEARs group was 456 (94–830) days and that in the SPARS group was 2002 (117–4605) days. Patient baseline characteristics did not differ significantly between the groups except that aortic root diameter was 48 ± 5 mm in the PEARs group versus 60 ± 12 mm in the SPARS group with $p = 0.003$ (Table 1). A majority of patients in both groups (62% vs 79%; $p = 0.352$) had been diagnosed with

Marfan syndrome and a causal mutation in the *FBN 1* gene (Table 1). With the exception of total procedural time, differences in procedural characteristics were highly significant between the two groups (Table 1). All surgical procedures were technically successful in both groups without major complications.

The average body temperature peaked between the 2nd and 4th postoperative days in both groups and with no significant difference (Table 1). Peak average of CRP was significantly higher in the PEARs group than in the SPARS group (264.5 ± 84.4 mg/L vs 184.6 ± 89.6 mg/L; $p = 0.034$). White blood count was also significantly more elevated in the PEARs than the SPARS group (15.2 ± 3.8 10^9 /L vs 11.9 ± 3.3 10^9 /L; $p = 0.029$; Table 1). ST elevation occurred significantly more frequently in the PEARs group than in the SPARS group (85% of patients vs 43%; $p = 0.024$; Table 1). Early fever was present significantly more frequently in the PEARs group than the SPARS group (77% vs 36%; $p = 0.032$; Table 1). Late fever occurred in 46% of patients in the PEARs group versus 7% of patients in the SPARS group ($p = 0.020$; Table 1). Readmission for severe symptomatic fever was required in two patients of the PEARs group, and one of these two patients was readmitted twice for symptomatic recurrent fever within the time

Table 1 – Patients baseline characteristics, procedural characteristic, and postprocedural inflammatory characteristics

Characteristics	PEARS group (N = 13)	SPARS group (N = 14)	p value
Patient baseline characteristics			
Age (years)	37±8	43±11	0.178
Males	11 (85)	10 (71)	0.430
Marfan syndrome	8 (62)	11 (79)	0.352
Arterial hypertension	5 (39)	5 (36)	0.888
Diabetes mellitus	1 (8)	2 (14)	0.603
Creatinine clearance (MDRD, ml/min)	133±30	126±30	0.678
Systemic inflammatory disease (N)	0 (0)	2 (14)	0.169
Aortic root dimension (mm)	48±5	60±12	0.003
Previous cardiac surgery (N)	0 (0)	2 (14)	0.195
CRP (mg/L) prior to surgery	2.6±1.6	4.8±6.2	0.474
WBC (10 ⁹ /L) prior to surgery	7.0 (1.7)	7.1 (1.6)	0.874
Procedural characteristics			
Cardiopulmonary bypass (N)	9 (69)	14 (100)	0.024
Time aortic cross-clamping (min)	4±13	140±44	<0.001
Total procedural length (min)	279±57	294±45	0.472
One-/two-valve surgery (N)	0 (0)	13 (93)	<0.001
Postprocedural inflammatory characteristics			
Peak level of CRP (mg/L)	264.5±84.4	184.6±89.6	0.034
Peak WBC (10 ⁹ /L)	15.2±3.8	11.9±3.3	0.029
ST elevation (N)	11 (85)	6 (43)	0.024
Average body temperature (°C)	37.7±0.5	37.6±0.4	0.642
Early fever (N)	10 (77)	5 (36)	0.032
Recurrent fever (N)	6 (46)	1 (7)	0.020
Early pericarditis (N)	4 (31)	0 (0)	0.024
Recurrent pericarditis (N)	4 (31)	0 (0)	0.024
Persistent atrial fibrillation (N)	4 (31)	6 (43)	0.534

span of 6 to 251 days. There was one episode of late fever in the SPARS group which required hospital readmission 49 days after the surgery. An infective origin of fever was ruled out in all patients of the PEARS and SPARS groups after a detailed comprehensive investigation.

Early and recurrent pericarditis was diagnosed solely in patients from the PEARS group. Both early and late pericarditis occurred in 31% of patients in the PEARS group, and thus the difference in the occurrence of pericarditis was highly significant between the two groups ($p = 0.024$; Table 1). Hospital readmission for acute pericarditis was required 6 times in 4 patients of the PEARS group within the time span of 11 to 284 days. One of these patients required hospital readmission for acute pericarditis three times in total.

Discussion

The present study is to our knowledge the first attempting formally to investigate whether an inflammatory re-

sponse after the PEARS procedure is more frequent and severe in comparison to after SPARS. In the present study, inflammatory response occurred significantly more frequently in patients undergoing the PEARS procedure. Fever and acute pericarditis were the two main clinical presentations of the inflammation after the cardiothoracic surgery. Transient fever was present in both groups, but it developed significantly more frequently in the PEARS group. Acute and late pericarditis occurred only in the PEARS group. It is noteworthy that the relapse of both fever and acute pericarditis occurred over a long period ranging from 6 to 251 days and from 11 to 284 days, respectively, after the PEARS procedure. In comparison, there was only one case of late clinical inflammatory presentation in SPARS. In that case, the fever developed 49 days after the surgery.

The inflammatory response termed postimplantation syndrome (PIS) after various surgical or endovascular procedures involving thoracic or abdominal aorta has been previously reported.⁷⁻⁹ Most authors define PIS as post-procedural fever coinciding with CRP and WBC el-

evation.^{10,11} Although some researchers suggest that PIS is only a transient (early or late) and probably harmless event,¹⁰ there is also evidence of an increased rate of major cardiac events in association with PIS.¹¹ Arnaoutoglou et al. reported in their prospective study that patients diagnosed with PIS after endovascular aortic aneurysm repair were about 4-1/2 times more likely to suffer an adverse event than were patients without PIS.¹¹ Moreover, PIS has been reported after surgical or endovascular aortic valve replacement,⁷ after the surgical treatment of thoracic or abdominal aortic aneurysm, and after endovascular aortic repair.^{8,9,11}

High implantation pressure followed by a development of aortic hematoma after stent-graft implantation perhaps explains the PIS in part, but a biological immune reaction to foreign material might be the most likely explanation.¹⁰ The activation of polymorphonuclear cells, lymphocytes, macrophages, and epithelioid cells in a manner that has been well described plays an important role in incorporating the foreign material into the vessel wall.¹² It can be assumed that the chemical composition and perhaps the porosity of a particular graft might play an important role in PIS.¹¹ Voûte et al. showed that endovascular grafts made of woven polyester were associated with higher clinical post-procedural inflammation than were endovascular grafts made of expanded polytetrafluoroethylene.¹⁰ The ExoVasc® is made of the polyester polyethylene terephthalate (known commercially as Dacron®), and this material might lead to increased immune reaction after implantation. The porosity of the ExoVasc® is very different from that of the commonly used woven polyester, because ExoVasc® is a knitted macroporous mesh.³ Van Hoof et al. studied woven and knitted polyethylene terephthalate materials wrapped around the aorta in sheep. They showed the macroporous knitted mesh to be better incorporated into the aortic wall after 1 year than is the low-porosity woven material. Both types of vascular grafts showed significant aortic wall thickening secondary to the expected acute and chronic inflammatory reaction to foreign material and thinning of media.³

Another inflammatory event besides PIS occurring with variable incidence after cardiothoracic surgical procedures and that has been well described is postpericardiotomy syndrome (PPS). Lehto et al. reported the incidence of PPS to be 8.9% and median time until diagnosis to be 21 days in patients after isolated coronary artery bypass grafting. The PPS diagnosis in their study was based on presence of fever accompanied by signs of pleuritis and pericarditis.¹³

Clearly, there exists a number of factors leading to inflammation after vascular graft implantation and surgical opening of the pericardium as is necessary during ExoVasc® implantation. We suggest that because the PEARS procedure involves wrapping a large aortic surface with the prosthesis, indeed covering the entire ascending aorta from the aortic annulus to the aortic arch, in combination with the aortic root's expansibility during the cardiac cycle might play an important role in the pronounced and more frequent post-procedural inflammation. The more frequent early and late transient fever after PEARS implantation is probably not of ma-

ior concern. As documented in the present study within 1-year follow-up, we suggest this to be a harmless event with no clinical consequences. A majority of these fever events after the PEARS procedure are of noninfective cause and might be successfully suppressed using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), usually on an outpatient basis.

The relatively high incidence of early and recurrent episodes of acute pericarditis after PEARS implantation is more worrying. Late symptomatic constrictive pericarditis might be a threat because its treatment involves high-risk surgical pericardectomy.¹⁴ A total of 4 patients out of 13 in the PEARS group experienced an acute episode of recurrent pericarditis requiring hospital readmission due to the severity of symptoms. Medical treatment based on colchicine and NSAID while following the 2015 guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases was successful in all patients and pericardiocentesis was not required.¹⁴ Repeated admission for acute pericarditis occurred in the case of one of these patients and additional treatment with corticosteroids perorally over a course of 7 months was required until the symptoms completely resolved (Fig. 1). Long-term follow-up in all these patients is warranted to determine their risk of late complications such as constrictive pericarditis.

Consistent with previously published data,⁴ the PEARS procedure was successful in all patients and no major adverse events were reported in the present study. The procedure appears to be relatively safe and is less complex in comparison to SPARS. CPB was used in 69% of patients within the PEARS group, and aortic cross-clamping was necessary for one patient of the PEARS group. By contrast, all patients in the SPARS group required CPB and aortic-cross clamping during surgery. Despite the presented data on the inflammatory response after the PEARS procedure, the overall evidence suggests that the procedure itself is very promising.^{2,4,5}

Study limitations

The main limitations of the present study consist in its small size and retrospective character. The PEARS technique is still rather novel, however, and an inflammatory response after PEARS is a factor that should be taken into consideration.

Conclusions

Our single-centre experience demonstrates PEARS to be a feasible, generally safe, and less complex procedure with a higher rate of post-procedural inflammatory response. Early and late fever after PEARS is usually non-infective, and outpatient medical treatment might be appropriate. Recurrent acute pericarditis often requires hospitalization and a combination of drugs. Prospective studies on postimplantation syndrome after the PEARS procedure are warranted.

Conflict of interest

None.

Funding

This study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic 17-28265A. All rights reserved.

Data availability statement

The patient's data used to support the findings of this study are restricted by the Ethics Committee of the Institute for Clinical and Experimental Medicine and Thomayer Hospital (MEK-640/15; A 15-03-02) in order to protect patient privacy. Anonymized data might be available upon request from the corresponding author for researchers who meet the criteria for access to confidential data.

References

1. Golesworthy T, Lamperth M, Mohiaddin R, et al. The Tailor of Gloucester: a jacket for the Marfan's aorta. *Lancet* 2004;364:1582.
2. Izgi C, Newsome S, Alpendurada F, et al. External Aortic Root Support to Prevent Aortic Dilatation in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1095–1105.
3. Van Hoof L, Verbrugghe P, Verbeken E, et al. Support of the aortic wall: a histological study in sheep comparing a macroporous mesh with low-porosity vascular graft of the same polyethylene terephthalate material. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25:89–95.
4. Treasure T, Petrou M, Rosendahl U, et al. Personalized external aortic root support: a review of the current status. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:400–404.
5. Treasure T, Crowe S, Chan KM, et al. A method for early evaluation of a recently introduced technology by deriving a comparative group from existing clinical data: a case study in external support of the Marfan aortic root. *BMJ Open* 2012;e000725.
6. Imakita M, Yutani C, Ishibashi-Ueda H, et al. Chronic dissecting aneurysm of the isolated coronary artery with hemorrhagic myocardial infarction: a rare complication of cardiac operation in a female with Marfan's syndrome. *Heart Vessels* 1990;5:243–246.
7. Lindman BR, Goldstein JS, Nassif ME, et al. Systemic inflammatory response syndrome after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *Heart* 2015;101:537–545.
8. Norwood MG, Bown MJ, Lloyd G, et al. The clinical value of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:292–298.
9. Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Koutsoumpelis A, et al. An Update on the Inflammatory Response after Endovascular Repair for Abdominal Aortic Aneurysm. *Mediators Inflamm* 2015;2015:945035.
10. Voute MT, Bastos Goncalves FM, van de Luijngaarden KM, et al. Stent graft composition plays a material role in the postimplantation syndrome. *J Vasc Surg* 2012;56:1503–1509.
11. Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Papa N, et al. Prospective evaluation of postimplantation syndrome evolution on patient outcomes after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2016;63:1248–1255.
12. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol* 2008;20:86–100.
13. Lehto J, Gunn J, Karjalainen P, et al. Incidence and risk factors of postpericardiotomy syndrome requiring medical attention: The Finland postpericardiotomy syndrome study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1324–1329.
14. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–2964.

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 nasytovací 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 antikoagulem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrobené 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 antikoagulem 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 antiagregancii 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/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvracení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4.9.11.13.14. **Datum poslední revize textu:** 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-ELL-CZE-0165

In-stent restenosis treatment with seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters

Leoš Pleva^{a,b}, Pavel Kukla^a, Jana Zapletalová^c, Ota Hlinomaz^{d,e}

^a Department of Cardiovascular Diseases, Clinic of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital Ostrava, Ostrava

^b Medical Faculty, University of Ostrava, Ostrava

^c Department of Medical Biophysics, Palacky University, Olomouc

^d Department of Cardioangiography, St. Anne's University Hospital and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

^e International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 21. 12. 2020

Accepted: 15. 1. 2021

Available online: 29. 7. 2021

Klíčová slova:

In-stent restenóza

Paclitaxelový lékový balonkový katétr

Seal-wing PEB

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie je srovnání dlouhodobých klinických výsledků léčby restenóz v holých kovových stentech (BMS-ISR) pomocí seal-wing a iopromidových lékových balonkových katétrů s paclitaxelem (PEB).

Metodika: Celkem bylo po dobu tří let roky klinicky sledováno 132 pacientů s BMS-ISR, z nichž 64 bylo léčeno pomocí seal-wing PEB; kontrolní skupinu tvořilo 68 pacientů z iopromidové PEB větve předchozí studie TIS. Primárním cílovým ukazatelem byla četnost výskytu závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE; úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu [IM] nebo nutnost opakované revaskularizace cílové tepny [TVR]).

Výsledky: Výskyt MACE byl po třech letech signifikantně vyšší ve skupině pacientů léčených seal-wing PEB oproti skupině iopromidových PEB (40,6 % vs. 19,1%; $p = 0,008$); obdobného rozdílu bylo dosaženo ve srovnání nutnosti TVR (26,9 % vs. 8,8 %; $p = 0,011$). Doba přežití bez klinické příhody byla ve skupině iopromidových PEB signifikantně delší ($p = 0,021$). Mezi oběma skupinami nebyly zaznamenány rozdíly v mortalitě z kardiovaskulárních příčin (4,7 % vs. 5,9 %; $p = 1,000$), výskytu IM (6,3 % vs. 4,4 %; $p = 0,712$), potvrzené trombózy stentů (0 % vs. 2,9 %; $p = 0,497$) nebo opakovaných MACE (4,7 % vs. 1,5 %; $p = 0,354$).

Závěr: Ve srovnání s iopromidovými PEB je použití seal-wing PEB v léčbě BMS-ISR spojeno se signifikantně vyšším tříletým výskytem MACE a TVR (ClinicalTrials.gov; <https://clinicaltrials.gov>; NCT01735825).

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Objectives: We aimed to compare the long-term clinical outcomes of seal-wing and iopromide-coated paclitaxel eluting balloon catheters (PEB) in the treatment of bare-metal stent restenosis (BMS-ISR).

Methods: A 3-year clinical follow-up of 132 patients with BMS-ISR was performed, of whom 64 were treated with seal-wing PEB; the control group consisted of 68 patients from iopromide-coated PEB branch of the previous TIS study. The primary endpoint was the occurrence of major adverse cardiac events (MACE; cardiovascular [CV] death, myocardial infarction [MI], or target vessel revascularization [TVR]).

Results: Compared to iopromide-coated PEB, the incidence of 3-year MACE was significantly higher (40.6% vs. 19.1%; $p = 0.008$) in the seal-wing PEB group; a similar difference was achieved when comparing the need for TVR (26.9% vs. 8.8%; $p = 0.011$). The event-free survival in the iopromide-coated PEB group was significantly longer ($p = 0.021$). There were no differences in cardiovascular mortality (4.7% vs. 5.9%; $p = 1.000$), occurrence of MI (6.3% vs. 4.4%; $p = 0.712$), definite ST (0% vs. 2.9%; $p = 0.497$) or repeated MACE (4.7% vs. 1.5%; $p = 0.354$) between the two groups.

Conclusion: Compared to iopromide-coated PEB, the use of seal-wing PEB in the treatment of BMS-ISR is associated with a significantly higher 3-year incidence of MACE and TVR (ClinicalTrials.gov; <https://clinicaltrials.gov>; NCT01735825).

Keywords:

In-stent restenosis

Paclitaxel-eluting balloon

Seal-wing PEB

Address: Doc. MUDr. Leoš Pleva, Ph.D., Department of Cardiovascular Diseases, Clinic of Internal Medicine and Cardiology, Medical Faculty, University of Ostrava and University Hospital of Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba, e-mail: leos.pleva@volny.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.013

Introduction

The effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheters (PEB) is affected by the way paclitaxel is attached to the surface of the balloon catheter. In a previous study, we demonstrated that treatment of in-stent restenosis in bare-metal stents (BMS-ISR) with iopromide-coated PEB leads to a significantly lower 12-month late lumen loss (LLL), reducing the incidence of recurrent binary restenosis and major adverse cardiac events (MACE; cardiovascular [CV] death, myocardial infarction [MI], or target vessel revascularization [TVR]) compared to seal-wing PEB.¹

The aim of our current study is to compare the long-term clinical results of BMS-ISR therapy using these PEBs with different binding of the active substance on their surface.

Materials and methods

The study methodology has been described previously.^{1,2} Our study group consisted of patients with BMS-ISR ($\geq 50\%$ diameter stenosis [DS]), who were treated with seal-wing PEB (Protège) at the Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital Ostrava in the period of 2013–2015. The control group consisted of patients with BMS-ISR treated with iopromide-coated PEB (SeQuent Please) in a previous randomized TIS study.²

The main exclusion criteria were: associated disease with an expected survival time < 12 months or limiting the possibility of control coronary angiography and the inability to use long-term dual antiplatelet therapy.

The primary endpoint of the original study was the 12-month in-segment LLL, and the secondary endpoints were: the frequency of binary restenosis, stent thrombosis (ST), and the overall incidence of MACE after 12 months.¹

In this study, we extended the clinical follow-up (incidence of MACE) to 3 years. The occurrence of repeated MACE was also monitored.

Prior to enrolment in the study, written Informed Consent was obtained from each patient. The study protocol complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of University Hospital Ostrava, Czech Republic. The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01735825).

The PCI itself was performed under standard conditions using a radial or femoral approach, 6F guiding catheters and Axiom X-ray system (Siemens AG, Forchheim, Germany). A shorter semicompliant or scoring balloon catheter was used to predilate the lesion to prevent possible edge dissection. Subsequently, PEB was insufflated to nominal pressure for 30 seconds. For seal-wing PEB Protège (Blue Medical, Helmond, the Netherlands), paclitaxel at a concentration of $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ is applied directly to the surface of the balloon catheter between the “wings” and the hydrophilic coating before folding. This application is intended to prevent premature release of the active ingredient during insertion of the balloon catheter. Only paclitaxel, not the coating, is released into the vessel wall during balloon insufflation.^{3,4} In the case of iopromide-coated PEB SeQuent Please (B. Braun AG, Melsungen, Germany), paclitaxel is bound to the surface of

the balloon catheter at the same concentration using the hydrophilic contrast agent iopromide (Paccocath®), which increases its solubility and improves tissue penetration. In the case of a suboptimal angiographic result, postdilatation was performed using a non-compliant balloon catheter, and in the case of edge dissection, the implantation of another bailout stent was allowed. All patients subsequently received dual antiplatelet therapy for 6 months.

Clinical examinations were planned after 6 and 12 months and angiographic follow-up (quantitative coronary angiography [QCA]) after 12 months in the range of ± 2 months.^{1,2} Subsequently, patients were followed every 12 months, and after 3 years (± 6 months) a final clinical examination was performed, during which all MACE were recorded. The evaluation of the events was blinded and performed by an independent researcher. Any death for which a non-cardiac cause could not be clearly ruled out was considered cardiac. Acute myocardial infarction was defined according to the 3rd universal definition of the European Society of Cardiology⁵ and stent thrombosis was assessed according to criteria of the Academic Research Consortium.⁶

Statistical analysis

Continuous variables with normal distribution are reported as mean and standard deviation (SD) and were assessed using Student's *t*-test. Continuous variables with abnormal distribution are reported as median and 25th to 75th percentile and were assessed using Mann-Whitney *U* test. Categorical variables are given as number and percentage and were evaluated using χ^2 or Fisher's exact test. A *p*-value < 0.05 is considered significant. Kaplan-Meier analysis with Log-rank test was used to analyse time-to-event data. Cox proportional hazard regression analysis was performed to assess hazard ratio with or without adjustment to significantly different input variables. IBM SPSS Statistics version 22 software was used for statistical analysis.

Results

We evaluated 3-year clinical data of 132 patients with BMS-ISR. Sixty-four of them were treated with seal-wing PEB and the control group consisted of 68 patients from iopromide-coated PEB branch of the previous TIS study. Table 1 shows the input demographic, clinical, angiographic and ISR parameters of both groups.

Three-year clinical data were obtained from all patients. The follow-up period was 1170 days (± 176 ; median 1260) in the seal-wing PEB group and 1210 days (± 167 ; median 1270) in the iopromide-coated PEB group ($p = 0.089$).

Table 2 presents the frequency of MACE after 12 months, in the interval of 13–36 months and in total after 3 years. In a 3-year clinical follow-up, the use of seal-wing PEB was associated with a significantly higher incidence of MACE ($p = 0.008$) and TVR ($p = 0.011$) compared to iopromide-coated PEB. This statistically significant difference occurred mainly in the first year of follow-up. Differences in the incidence of individual adverse events: CV deaths ($p = 1.000$),

Table 1 – Baseline parameters

	Seal-wing PEB	Iopromide-coated PEB	p
Demographic parameters			
Patients/ISR lesions, n	64/69	68/74	
Male/female	49 (76.6%) / 15 (23.4%)	43 (63.2%) / 25 (36.7%)	0.288 ^c
Age, years	65.25±11.01 ^a	65.6±10.9 ^a	1.000 ^d
Body mass index, kg/m ²	28.38±4.93 ^a /21.19 ^b	28.7±4.0 ^a /19.23 ^b	1.000 ^e
Ejection fraction, %	52.31±10.01 ^a /55.00 ^b	49.74±11.95 ^a /50.0 ^b	0.732 ^e
Diabetes mellitus	18 (28.1%)	17 (25.0%)	1.000 ^c
Renal insufficiency	2 (3.1%)	2 (2.9%)	1.000 ^f
CABG	6 (9.4%)	3 (4.4%)	1.000 ^f
Ever smoked	31 (48.4%)	31 (45.6%)	1.000 ^f
Previous MI	31 (48.4%)	43 (63.2%)	0.117 ^c
2VD/3VD	43 (67.2%)	38 (55.9%)	1.000 ^c
Multi ISR	5 (7.8%)	4 (5.9%)	1.000 ^f
Baseline PCI			
ACSy (STEMI/NSTEMI)	37 (57.8%)	45 (66.2%)	0.966 ^c
Stable AP	27 (42.2%)	23 (33.8%)	
Type of lesion			
B2/C	47 (68.1%)	51 (68.9%)	1.000 ^c
Lesion localization			
LAD/RD	34 (49.3%)	35 (47.3%)	1.000 ^f
RCx/OM	15 (21.7%)	16 (21.6%)	
RCA	18 (26.1%)	22 (29.7%)	
SVG	2 (2.9%)	1 (1.4%)	
Diameter of the previous stent, mm	3.09±0.48 ^a /3.00 ^b	3.18±0.43 ^a /3.0 ^b	0.390 ^e
Length of the previous stent, mm	25.67±15.48 ^a /20.00 ^b	22.65±11.70 ^a /19.0 ^b	0.720 ^e
In-stent restenosis			
ACSy, STEMI/NSTEMI	19 (29.7%)	24 (35.3%)	1.000 ^f
Stable AP	42 (65.6%)	41 (60.3%)	
Other, silent ischemia	4 (6.2%)	3 (4.4%)	
Time to ISR, months	12.49±11.06 ^a /7.00 ^b	12.10±8.47 ^a /9.0 ^b	1.000 ^e
Type of ISR			
I (focal; all)	25 (36.2%)	30 (40.5%)	1.000 ^f
II (diffuse)	33 (47.8%)	34 (46.0%)	
III (proliferative)	6 (8.7%)	5 (6.8%)	
IV (occlusion)	5 (7.2%)	5 (6.8%)	
Periprocedural parameters			
Cutting predilatation	20 (29.0%)	16 (21.6%)	0.933 ^c
ISR; PEB/EES diameter, mm	3.27±0.47 ^a /3.17 ^b	3.32±0.39 ^a /3.5 ^b	1.000 ^e
ISR; PEB/EES length, mm	23.19±12.98 ^a /20.00 ^b	22.53±8.13 ^a /20.0 ^b	1.000 ^e
Postdilatation, atm	13.48±2.34 ^a /12.00 ^b	14.84±2.77 ^a /16.0 ^b	0.009 ^e
Second stent implantation	8 (11.6%)	11 (14.9%)	1.000 ^c
Crossover to DES	2 (3.0%)	2 (2.7%)	1.000 ^c

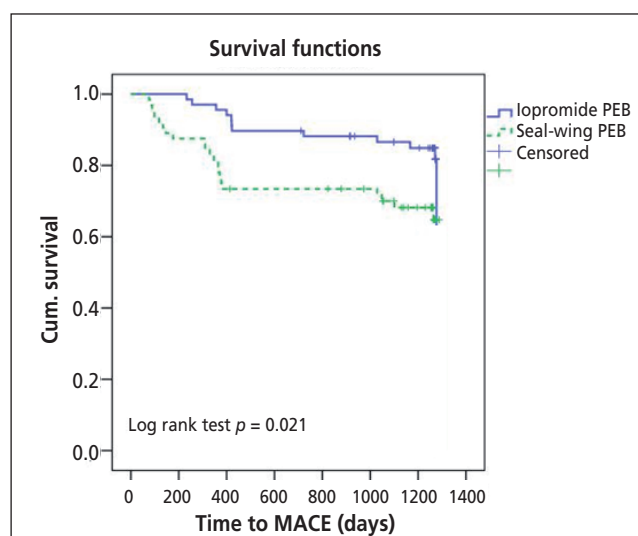
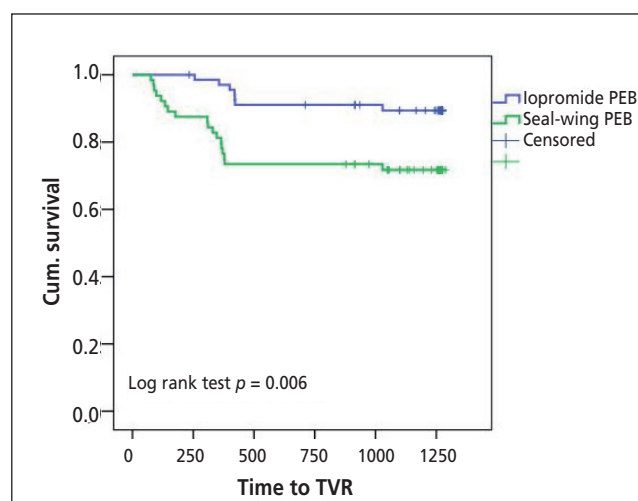
Qualitative data are given as n (%); quantitative data as ^a mean (± standard deviation) and ^b median; ^c chi-square test; ^d Student T-test; ^e Mann-Whitney U test; ^f Fisher's exact test.

Table 2 – Incidence of MACE within 12 months, 1 to 3 years, and for the entire follow-up period

	Seal-wing PEB	Iopromide PEB	
	n (%)	n (%)	p ^a
Patients, n	64	68	
0–12 months			
MACE all	17 (26.9%)	7 (10.3%)	0.003
CV death	0 (0%)	1 (1.5%)	1.000
MI	4 (6.3%)	1 (1.5%)	0.468
TVR	13 (20.6%)	5 (7.4%)	0.009
Definite ST	0 (0%)	1 (1.4 %)	1
1–3 years			
MACE all	9 (14.1%)	6 (8.8%)	0.343
CV death	3 (4.7%)	3 (4.4%)	1.000
MI	0 (0%)	2 (2.9%)	0.497
TVR	4 (6.3%)	1 (1.5%)	0.198
Definite ST	0 (0%)	1 (1.5%)	1.000
2nd MACE/TVR	3 (4.7%)	1 (1.5%)	0.354
Non CV death	6 (9.4%)	2 (2.9%)	0.156
All causes of death	9 (14.1%)	5 (7.4%)	0.264
0–3 years			
MACE all	26 (40.6%)	13 (19.1%)	0.008
CV death	3 (4.7%)	4 (5.9%)	1.000
MI	4 (6.3%)	3 (4.4%)	0.712
TVR	17 (26.9%)	6 (8.8%)	0.011
Definite ST	0 (0%)	2 (2.9%)	0.497
2nd MACE/TVR	3 (4.7%)	1 (1.5%)	0.354
Non CV death	6 (9.4%)	2 (2.9%)	0.156
All causes of death	9 (14.1%)	6 (8.8%)	0.416
Event-free survivals	43 (67.2%)	57 (83.2%)	0.026

^a Fisher's exact test.

MI ($p = 0.712$), definite ST ($p = 0.497$) or repeated MACE ($p = 0.354$) were not significant between the two groups.

**Fig. 1 – Event-free survival – time to MACE.****Fig. 2 – Event-free survival – time to TVR.**

Figures 1 and 2 show the estimated times of event-free survivals (EFS). EFS (time to MACE and time to TVR) in the group of iopromide-coated PEB were significantly longer compared to seal-wing PEB.

Table 3 – Cox regression analysis

Event	Predictor	Unadjusted estimates				Adjusted estimates			
		Sig.	HR	95% CI for HR		Sig.	HR	95% CI for HR	
				Lower	Upper			Lower	Upper
MACE	Group (1 = Seal-wing PEB)	0.025	2.265	1.111	4.619	0.026	2.325	1.107	4.881
CV death	Group (1 = Seal-wing PEB)	0.981	0.982	0.215	4.477	0.848	0.856	0.174	4.209
Acute MI	Group (1 = Seal-wing PEB)	0.367	2.184	0.400	11.93	0.287	2.648	0.441	15.894
TVR	Group (1 = Seal-wing PEB)	0.010	3.162	1.320	7.573	0.009	3.387	1.363	8.420
All causes of death	Group (1 = Seal-wing PEB)	0.198	1.987	0.698	5.653	0.202	2.034	0.683	6.059
Definite ST	Group (1 = Seal-wing PEB)	0.475	0.016	0	1383	–	–	–	–
2nd MACE	Group (1 = Seal-wing PEB)	0.164	5.078	0.514	50.16	0.204	4.5781	0.439	47.84

Cox proportional hazards regression analysis proved a significantly higher risk of MACE (including TVR) in patients treated with seal-wing PEB, even after correction for different input parameters (e.g. postdilatation) (Table 3).

Discussion

In clinical practice, paclitaxel is used as an effective anti-proliferative agent in DEB, which is highly lipophilic and rapidly penetrates tissues, most often at a concentration of 3 µg/mm^{2,7} as was the case with both PEB evaluated by us. The main factor that affects the effectiveness of PEB is the way it binds to the surface of the balloon catheter. In the original concept of the team of Scheller et al., paclitaxel was bound via the hydrophilic contrast agent iopromide, which increased its solubility and permeability (Paccocath®).⁷

In preclinical studies, iopromide-coated PEB showed a significant reduction in LLL ($p = 0.001$) compared to uncoated-PEB, as well as a significant reduction in maximal thickening and area of neointimal hyperplasia ($p = 0.002$ and <0.001).⁸

Subanalysis of the SCAAR registry showed that iopromide-coated PEB (paclitaxel 3 µg/mm²) is associated with a significantly lower risk of recurrent binary ISR in the treatment of ISR (adjusted HR = 0.48; 95% CI 0.23–0.98) compared to uncoated PEB (paclitaxel 2 µg/mm²).⁹

A number of studies have demonstrated the efficacy of PEB in the treatment of BMS-ISR at 9–12 months of follow-up. Their long-term results are now available. In Paccocath I and II studies, PEBs showed significantly lower 6-month LLL ($p = 0.002$), frequency of recurrent binary restenosis ($p = 0.002$) and 12-month MACE ($p = 0.01$) when compared to POBA.¹⁰ The difference in the incidence of MACE persisted even after 5 years ($p = 0.009$), mainly due to a decrease in the need for TVR from 38.9% to 9.3% ($p = 0.004$).¹¹

In the PEPCAD II study, treatment of BMS-ISR with PEB resulted in significantly lower LLL after 6 months ($p = 0.03$), with a trend towards a reduced incidence of binary restenosis ($p = 0.06$) and MACE ($p = 0.08$) after 12 months compared to paclitaxel-eluting stents.¹² However, even in the next 3-year clinical follow-up, the differences in the incidence of MACE ($p = 0.14$) and TVR ($p = 0.10$) did not reach statistical significance.¹³

Several studies have compared PEBs with different coatings. Nijhoff et al. achieved significantly better angiographic (lower LLL: $p = 0.014$) functional (higher value of fractional flow reserve distally: $p = 0.029$) and OCT (lower percentage volume of intimal hyperplasia: $p = 0.006$) results with urea-coated PEB compared to shellac-coated PEB in BMS or DES-ISR, however, clinically there was only a trend towards lower target lesion revascularization (TLR; $p = 0.057$).¹⁴

In a RESTORE ISR China study comparing shellac-ammunium and iopromide-coated PEB in predominantly DES-ISR therapy (98%), this new type of PEB demonstrated the non-inferiority of 9-month LLL compared to iopromide-coated PEB ($p_{NI} = 0.02$). No differences were found in the frequency of 12-month target vessel failure (TVF; cardiac death, target vessel MI or TLR; $p = 0.87$).¹⁵

Also in the AGENT-ISR study, PEB with acetyl-tributyl citrate and lower paclitaxel (2 µg/mm²) concentrations achieved non-inferior 6-month angiographic results (LLL: $p_{NI} = 0.046$) compared to iopromide-coated PEB (3 µg/mm²). No significant differences were observed in the 12-month clinical follow-up or in this study (TLR: $p = 0.89$ and TLF: $p > 0.99$).¹⁶

Our results confirm that iopromide coating affects the effectiveness of PEB in the treatment of ISR. In a previous study, we demonstrated that the use of seal-wing PEB in the treatment of BMS-ISR leads to a significantly higher 12-month LLL ($p < 0.0001$), the incidence of recurrent binary restenosis ($p = 0.012$), MACE ($p = 0.003$) and TVR ($p = 0.009$) compared to iopromide-coated PEB.¹ The difference in the overall incidence of MACE was mainly due to a significantly higher need for TVR in the seal-wing PEB group due to a higher incidence of recurrent binary restenosis. In the other individual adverse events, such as CV mortality, MI, definite ST, or recurrent MACE, the two groups did not differ. Differences in the incidence of MACE and TVR, which appeared mainly during the first year, persisted in the 3-year follow-up. The use of seal-wing PEB in the treatment of BMS-ISR was associated with a higher risk of MACE (including TVR) even after correlation to some different baseline parameters in both groups.

Limitation

Our study has several limitations. First of all, it is a non-randomized study comparing the study group with the control group consisting of patients from the iopromide-coated PEB branch of the previous TIS study. However, the two groups did not differ in the main risk factors, so the selection bias should not play a significant role. Also, the duration and manner of clinical follow-up and other pharmacotherapy, including the duration of dual anti-platelet therapy, were the same in both groups.

Conclusion

Treatment of BMS-ISR with seal-wing PEB results in a significantly higher incidence of TVR and pooled MACE compared to iopromide-coated PEB in a 3-year clinical follow-up.

Funding body

This article was supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organizations – FNOs/2015.

References

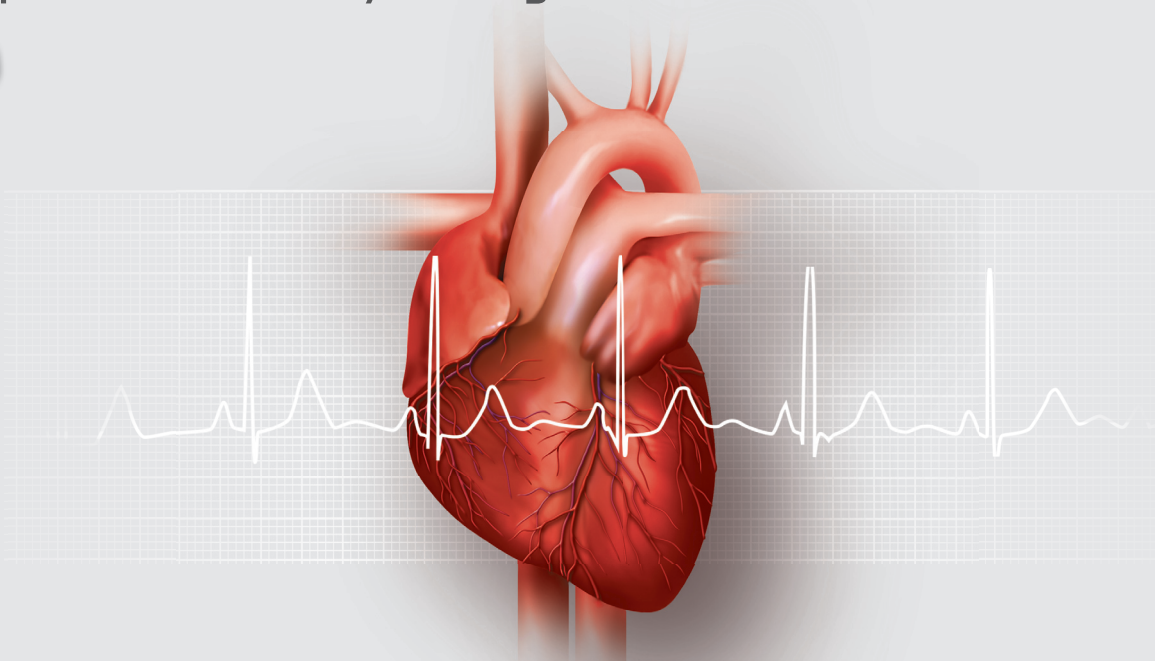
1. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Efficacy of a seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters in the treatment of bare metal stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:168.
2. Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, et al. Comparison of the Efficacy of Paclitaxel-Eluting Balloon Catheters and Everolimus-Eluting Stents in the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis. The Treatment of In-Stent Restenosis Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003316.

3. Vaquerizo B, Aizpurua DA, Cuscullida JC, Peñaranda AS. Update on drug-eluting balloons for percutaneous coronary interventions. *EMJ Int Cardiol* 2013;1:80–90.
4. van Driel A, Ijsselmuiden S, Polad J, et al. Interim results of a new paclitaxel-coated DEB in real-world PCI indications. [Abstract]. In: Abstracts of EuroPCR 2016, Paris, France, Euro 16A-POS0885. http://www.pconline.com/eurointervention/AbstractsEuroPCR2016_issue/abstracts-europcr-2016/. Accessed on December 28, 2019.
5. Thygesen K, Albert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567.
6. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–2351.
7. Scheller B, Speck U, Abramjuk C, et al. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 2004;110:810–814.
8. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, et al. Inhibition of restenosis in stented porcine coronary arteries: uptake of paclitaxel from angiographic contrast media. *Invest Radiol* 2004;39:182–186.
9. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, et al. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *EuroInterv* 2012;8:444–449.
10. Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355:2113–2124.
11. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-Term Follow-Up After Treatment of Coronary In-Stent Restenosis With a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:323–330.
12. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119:2986–2994.
13. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroInterv* 2015;11:926–934.
14. Nijhoff F, Stella PR, Troost MS, et al. Comparative assessment of the antirestenotic efficacy of two paclitaxel drug-eluting balloons with different coatings in the treatment of in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol* 2016;105:401–411.
15. Chen Y, Gao L, Qin Q, et al. Comparison of 2 different drug-coated balloons in in-stent restenosis The RESTORE ISR China Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2368–2377.
16. Hamm CW, Dörr O, Woehrle J, et al. A multicentre, randomised controlled clinical study of drug-coated balloons for the treatment of coronary in-stent restenosis. *EuroInterv* 2020;16:e328–e334.

PROPANORM®



injekční / infuzní roztok 35 mg / 10 ml
potahované tablety 150 mg
potahované tablety 300 mg



- **obnova sinusového rytmu při fibrilaci síní***
- **prevence recidiv fibrilace síní***
- **udržení sinusového rytmu***

Zkrácené informace o léčivých přípravcích **Propanorm 150 mg potahované tablety, Propanorm 300 mg potahované tablety, Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok**

Složení: Propafenon hydrochlorid 150 mg nebo 300 mg v 1 potahované tabletě. Propafenon hydrochlorid 35 mg v 1 ml injekčního/infuzního roztoku. **Indikace:** Symptomatické stavy tachykardiální supraventrikulární srdeční arytmie vyžadující léčbu, tj. tachykardie AV spojení, supraventrikulární tachykardie u WPW syndromu nebo paroxysmální atriální fibrilace. Žávaná symptomatická ventrikulární tachyarytmie, je-li považována lékařem za stav ohrožující život. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na propafenon nebo na kteroukoli pomocnou látku, Brugada syndrom v anamnéze, významné strukturální onemocnění myokardu (infarkt myokardu během posledních 3 měsíců, nekontrolované městnavé srdeční selhání, kde výdej levé srdeční komory je nižší než 35 %, kardiogenní šok, kromě šoku vyvolaného arytmií, těžká symptomatická bradykardie, syndrom chorého sínu, sinoatriální blokáda, AV blok II. a vyššího stupně, raménková nebo intraventrikulární blokáda při nepřítomnosti kardiostimulátoru, těžká hypotenze), manifestní nerovnováha elektrolytů (např. poruchy metabolismu draslíku), těžká obstrukční plicní nemoc, myasthenia gravis, souběžná léčba ritonavirem. Propafenon se smí v průběhu těhotenství podat pouze v případě, kdy potenciální přínos léčby převyšuje možné riziko pro plod. Kojitím matkám je nutno podávat s opatrností. **Nežádoucí účinky:** Bradykardie, tachykardie, atriální flutter, palpitace, poruchy vedení vzruchu, AV nebo raménková blokáda, hypotenze, bolest na hrudi, nauzea až zvracení, sucho v ústech, průjem, zácpa, bolest břicha, únava, abnormální funkce jater, úzkost, poruchy spánku, závratě, mdloby, bolesti hlavy, poruchy chuti, rozmazané vidění, dyspnoe, astenie, pyrexie. **Interakce:** Při současném podávání propafenonu s metoprololem, warfarinem, cyklosporinem, theofylinem a digoxinem dochází ke zvýšení plazmatických hladin těchto léčiv. K významnému zesílení účinku propafenonu dochází při kombinaci s lokálními anestetiky (anestezie ve stomatologii). Při kombinaci s betablokátory a tricyklickými antidepresivy může dojít k zesílení antiarytmického působení propafenonu. Rifampicin a fenobarbital účinky propafenonu snižují. Kombinace amiodaronu s propafenonem zvyšuje riziko proarytmických abnormalit. Hladinu propafenonu mohou zvyšovat látky inhibující aktivitu enzymů CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, např. ketokonazol, cimetidin, chinidin, erythromycin a grapefruitová šťáva. **Upozornění:** Indikace a dávkování je třeba zvláště pečlivě stanovit u nemocných se zavedeným kardiostimulátorem. Nemocné s dlouhodobou terapií antikoagulancí je třeba sledovat klinicky i laboratorně. **Dávkování a způsob podání:** Přísně individuální. **Tablety:** Pro fázi titrace dávek a pro udržovací léčbu pacientů s hmotností cca 70 kg se doporučuje denní dávka 450–600 mg propafenon-hydrochloridu rozdělená do 2–3 jednotlivých dávek denně. Příležitostně může být nutné zvýšení denní dávky na 900 mg. Ke zvýšení dávky se nesmí přistupovat dříve než po 3–4 dnech léčby. Pokud u pacientů dojde k významnému rozšíření komplexu QRS nebo ke vzniku AV bloku II. a III. stupně, je třeba zvážit snížení dávky. Individuální udržovací dávka se stanovuje pod kardiologickým dohledem zahrnujícím monitorování EKG a opakované kontroly krevního tlaku (ve fázi titrace dávky). U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin může docházet ke kumulaci léčivé látky v organizmu i při podávání běžných terapeutických dávek. Tablety se mají polykat vcelku bez rozkousání, po jídle a mají se zapít trochu tekutiny. **Injekční/infuzní roztok:** Dávkování je individuální na základě monitorování EKG a krevního tlaku. Při zhoršení jednotlivých parametrů, např. prodloužení komplexu QRS, resp. QT intervalu o více než 25 % nebo PR intervalu o více než 50 %, resp. prodloužení QT intervalu na více než 500 ms nebo při zvýšení incidence nebo stupně poruch rytmu se má léčba přehodnotit. V případě podávání infuze je nutná důkladná kontrola EKG (komplex QRS, interval PR a QTc) i oběhových parametrů. Jednotlivá dávka je 1–2 mg/kg. Požadovaného účinku je často dosaženo podáváním dávky 0,5 mg/kg. Intravenózní injekce musí být aplikována pomalu po dobu 3–5 minut, interval mezi jednotlivými injektory nesmí být kratší než 90–120 minut. Dojde-li k rozšíření komplexu QRS nebo na změně srdeční frekvence závislému prodloužení intervalu QT o více než 20 %, musí se injekční podávání přípravku okamžitě přerušit. **Krátkodobá infuze:** v trvání 1–3 hodin činí dávkování 0,5–1 mg/min. Pomalá intravenózní infuze: nejvyšší denní dávka by měla být 560 mg (odpovídá 160 ml přípravku Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok). K přípravě infuze by se měly používat roztoky glukosy (5%). **Zvláštní opatření pro uchování:** Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok: Chemická a fyzikální stabilita po naředění 5% roztokem glukosy byla prokázána na dobu 72 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud řešení neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení:** 50 a 100 potahovaných tablet po 150 mg a 300 mg. 10× 10 ml injekčního/infuzního roztoku. **Datum revize textu:** 29. 6. 2020 (Propanorm 150 mg), 29. 6. 2020 (Propanorm 300 mg) a 11. 5. 2018 (Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok). S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

* Fiala M., Haman L., Čihák R. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní, 2020.
Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. CorVasa; 63: 135–161.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika, www.promed.cz



Echokardiografické hodnotenie remodelácie ľavej predsieni ako prediktora recidívy nevalvulárnej fibrilácie predsiení

(Echocardiographic assessment of left atrial remodeling as a predictor for the nonvalvular atrial fibrillation recurrence)

Miroslava Hriňová^a, Zuzana Mesárošová^b, Petra Poliačiková^c

^a Oddelenie akútnej kardiológie a Oddelenie funkčnej diagnostiky, II. klinika kardiológie a angiológie SZU, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Banská Bystrica, Slovensko

^b II. Interná klinika SZU, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovensko

^c Oddelenie akútnej kardiológie, II. klinika kardiológie a angiológie SZU, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Banská Bystrica, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 21. 1. 2021

Přepřeván: 31. 3. 2021

Přiját: 3. 4. 2021

Dostupný online: 30. 7. 2021

Klíčové slová:

Elektrická kardioverzia

Fibrilácia predsiení

Ľavá predsieň

Sinusový rytmus

SÚHRN

Cieľ: Hodnotenie echokardiografických parametrov a poukázanie na rôzne spôsoby merania veľkosti ľavej predsieni (LP). Nájsť vhodný parameter, ktorý by bol čo najpresnejší prediktor pre recidívu fibrilácie predsiení (FiP).

Metódy a výsledky: Bola realizovaná prospektívna analýza v období od júna 2016 do júna 2018. Vstupným kritériom bola nevalvulárna FiP a plánovaná elektrická kardioverzia (EKV). Sledované parametre: anatomické parametre (rozmer LP v M-mode, objem LP meraný Simpsonovou metódou) a funkčné parametre (hodnotenie rezervoárovej funkcie prostredníctvom 3D echokardiografie: vyprázdňovacie frakcie [EF] LP a 2D speckle trackingu: strain LP). Štatistická analýza bola uskutočnená pomocou programu STATISTICA Cz 10. Celkovo bolo vyšetrených 56 pacientov, po uplatnení exklúzičných kritérií sme sledovali 36 pacientov v dvoch intervaloch (po 1. a 6. mesiaci). Priemerný vek nášho súboru bol 60 ± 17 rokov. Prevažovali muži a pacienti s perzistujúcou FiP. Pri porovnaní anatomických a funkčných parametrov LP ako prediktora recidívy FiP nám štatisticky významne vyšli funkčné parametre. V skupine so sinusovým rytmom (SR) bola signifikantne vyššia EF LP a GLS LP v porovnaní so skupinou s FiP (EF LP: $38,3 \pm 6,4$ vs. $28,5 \pm 3,20$; globálny longitudinálny strain ľavej predsieni [GLS LP]: $18,5 \pm 5,32$ vs. $9,7 \pm 5,10$, $p < 0,001$). Pri použití 3D volumetrie LP sa ukázal ako štatisticky významný rozdiel v endsystolických objemoch (ml/m^2) v skupine so SR v porovnaní s FiP ($21,5 \pm 9,08$ vs. $26,8 \pm 4,44$, $p < 0,05$).

Záver: Anatomické parametre ako prediktor rizika recidívy FiP nevyšli štatisticky významne. Naproti tomu funkčné parametre LP vyšli štatisticky významne. Skutočnosť, že existujú nové techniky na hodnotenie funkcie LP nám otvára možnosti lepšej predikcie kardiovaskulárnych príhod, a teda aj stratifikácie pacientov k recidíve FiP.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The evaluation of echocardiographic parameters and indication of various methods of measurement of the left atrium (LA) size. To find an appropriate parameter which would be the most precise predictor for the atrial fibrillation (AF) recurrence.

Methods and results: A prospective analysis was executed during the period of June 2016 to June 2018. The inclusion criteria were non-valvular AF and planned electric cardioversion. Monitored parameters: anatomical parameters (LA size in M-mode, LA capacity measured by the Simpson's method) and functional parameters (reservoir function evaluation via 3D echocardiography, LA EF and 2D speckle tracking, LA strain). The statistical analysis was carried out via the STATISTICA Cz 10 programme. We examined 56 patients in total, after application of the exclusion criteria, we analysed 36 patients in two intervals (after 1st and 6th month). The average age of our group was 60 ± 17 years. Men and patients with persisting AF predominated in our group. Upon the comparison of the anatomic and functional parameters of LA, as the predictor of the AF recurrence, the functional parameters showed to be statistically significant. In the group with a sinus rhythm the value of LA EF and LA GLS was much higher compared to the group with AF (LA EF: 38.3 ± 6.4 vs 28.5 ± 3.20 ; LA GLS: 18.5 ± 5.32 vs 9.7 ± 5.10 , $p < 0.001$). When applying the 3D LA volumetry, the difference between the endsystolic volumes (ml/m^2) in the group with a sinus rhythm compared to the AF (21.5 ± 9.08 vs 26.8 ± 4.44 , $p < 0.05$) turned out as statistically significant.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Miroslava Hriňová, Oddelenie akútnej kardiológie a Oddelenie funkčnej diagnostiky, II. klinika kardiológie a angiológie SZU, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Cesta k nemocnici 1, 974 01 Banská Bystrica, Slovensko, e-mail: mirka.hrinova@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.043

Keywords:

Atrial fibrillation
Electric cardioversion
Left atrium
Sinus rhythm

Conclusion: The anatomical parameters, as the predictors of the AF recurrence risk turned out as statistically insignificant. The functional LA parameters turned out statistically significant. The fact that there are new techniques for evaluation of the LA function helps us improve the prediction of the cardiovascular events, as well as the stratification of the patients concerning the AF.

Úvod

Morfológia a usporiadanie predsiení je dobre preskúmané, ale hodnotenie funkcie predsiení stalo dlhé roky v úzadí. V poslednej dobe sa kladie väčší dôraz na hodnotenie funkcie predsiení. Zistilo sa, že strata funkcie predsiení znamená zníženie náplne komory na konci diastoly zhruba o 25–30 %. Na udržanie hemodynamickej rovnováhy je potrebné zvýšenie ejekčnej frakcie ľavej komory a srdcovej frekvencie v kombinácii so zvýšením enddiastolického tlaku v komorách. U zdravého jedinca pri strate predsieňovej funkcie nedochádza k významným zmenám, oproti tomu u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním môže viesť strata predsieňovej funkcie k hemodynamickému zrúteniu.

Funkcia ľavej predsieň ako prediktora kardiovaskulárnych príhod je dôležitá z dvoch aspektov: a) jej diastolická dysfunkcia,¹ b) pokles/strata systolickej funkcie pri fibrilácii predsiení (FiP).² Diastolická dysfunkcia ľavej komory (ĽK) je predominantným patofyziologickým mechanizmom u pacientov so srdcovým zlyhaním, so zachovanou systolickou funkciou a u pacientov s hypertrofiou kardiomyopatiou a infiltratívnymi kardiomyopatiami. Podľa výsledkov Framinghamskej štúdie je fibrilácia predsiení veľmi častou arytmiou a riziko vzniku po 40. roku života je až 25 %.³ Navyše u pacientov s chronickými kardiovaskulárnymi ochoreniami (artériová hypertenzia, ischemická choroba srdca a srdcové zlyhanie), ktoré súvisia s dilatáciou ĽP, narastá riziko vzniku FiP.⁴ Včasná intervencia u týchto pacientov zabráni reverznej remodelácii a dilatácii ĽP.

Echokardiografia je elementárny nástroj na hodnotenie základných parametrov ľavej predsieň. Vzhľadom k tomu, že sa jedná o neinvazívnu a bezpečnú metódu, využitie v klinickej praxi má nezastupiteľnú úlohu. Touto prácou sme chceli poukázať na významnosť echokardiografických vyšetrení pri hodnotení funkcie ľavej predsieň ako dostupného markera pre pravdepodobnosť recidívy FiP.

Cieľ

Hodnotenie echokardiografických parametrov a poukávanie na rôzne spôsoby merania veľkosti ľavej predsieň (ĽP). Najst vhodný parameter, ktorý by bol čo najpresnejší prediktor pre recidívu FiP.

Metóda

Súbor

Pacientov sme sledovali v období od júna 2016 do júna 2018. Celkový počet pacientov bol 56, z toho 6 pacientov bolo vylúčených pre zlú echogenicitu a jeden pacient počas sledovania umrel. Boli stanovené inklúzne a exklúzne kritéria.

Inklúzne kritéria: nevalvulárna paroxysmálna a perzistujúca FiP, pacienti s HFpEF a zároveň to boli pacienti, ktorí podstupovali prvýkrát elektrickú kardioverziu (EKV).

Exklúzne kritéria: závažné chlopňové chyby srdca, vrodené chyby srdca, ochorenia perikardu, pacienti s veľmi zlou echogenicitou a s chronickou renálnou insuficienciou v hemodializačnom programe.

Priemerný vek pacientov bol 60 ± 17 rokov (rozptyl 43–77 rokov). Po uplatnení exklúzných kritérií sme sledovali 36 pacientov. Z našej skupiny malo 7 pacientov paroxysmálnu FiP a 29 pacientov malo perzistujúcu FiP klasifikovanú na základe odporúčaní pre manažment FiP. Pacienti s paroxysmálnou FiP podstúpili EKV do 48 hodín od primozáchytu FiP na elektrokardiografii, pričom u perzistujúcej FiP bola doba veľmi variabilná, od 30 dní až po šesť mesiacov. V našom súbore prevažovali muži. Pacienti boli sledovaní a kontrolné echokardiografické vyšetrenie (Echokg) im bolo robené v 1. a 6. mesiaci po EKV.

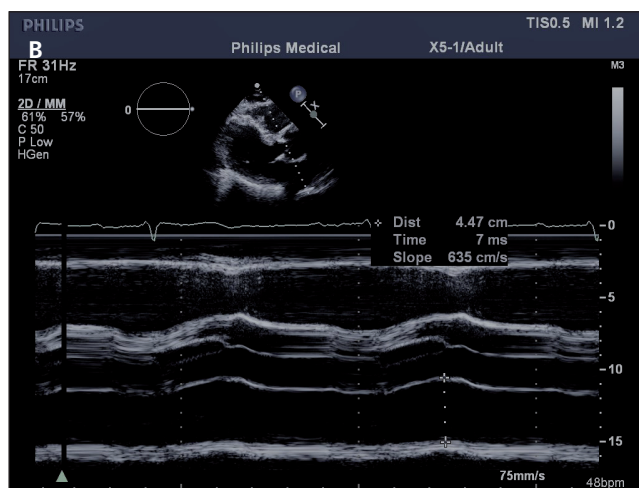
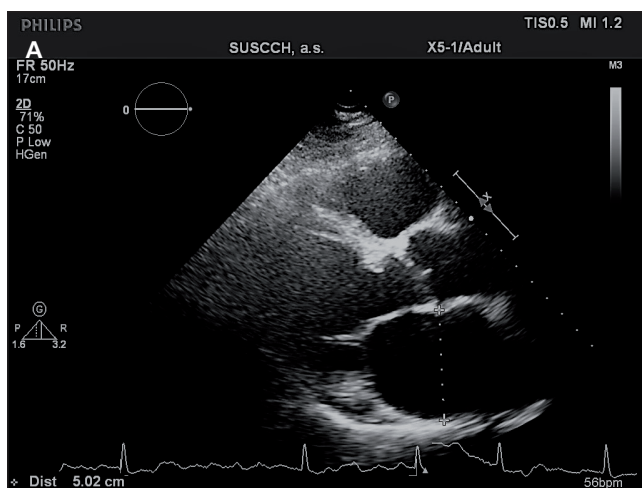
Hodnotili sme anatomické a funkčné parametre ĽP, celkovo sme vybrali 6 parametrov:

- Rozmer ĽP meraný v M-mode v parasternálne dlhé ose (PLAX) (0., 1., 6. mesiac)
- Indexovaný objem ĽP meraný Simpsonovou metódou (0., 1., 6. mesiac)
- Indexovaný enddiastolický objem ĽP meraný metódou pyramídového full volume 3D datasetu a následnou analýzou v Qlabe (0., 1., 6. mesiac)
- Indexovaný endsystolický objem ĽP meraný metódou pyramídového full volume 3D datasetu a následnou analýzou v Qlabe (0., 1., 6. mesiac)
- Hodnotenie celkovej vyprázdňovacej frakcie ľavej predsieň (EF ĽP) pomocou pyramídového full volume 3D datasetu ako ukazovateľa rezervoárovej funkcie ĽP (0., 1., 6. mesiac)
- Hodnotenie maximálneho globálneho longitudinálneho strainu ĽP (GLS, E-Max) ako ukazovateľa rezervoárovej funkcie ĽP (0., 1., 6. mesiac)

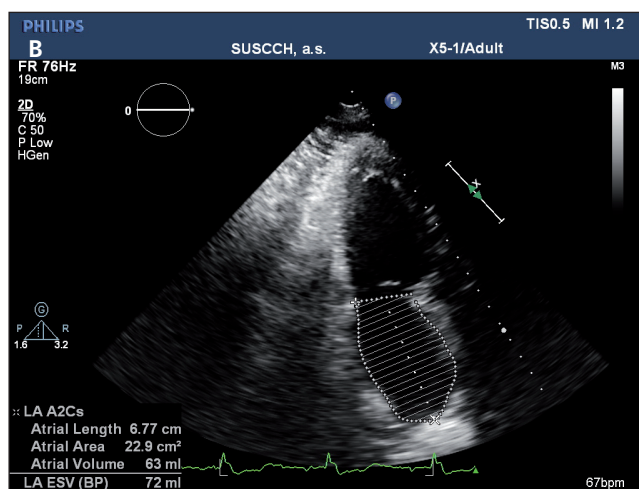
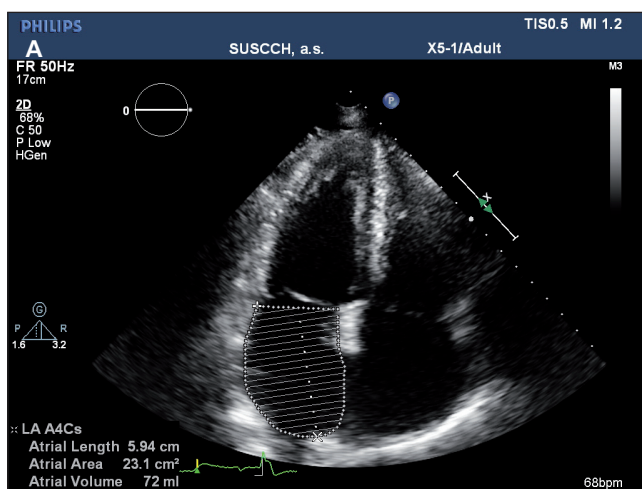
Všetky merania boli realizované na prístroji Philips iE 33 jedným vyšetrovateľom. Ako prvý parameter hodnotíme rozmer ĽP meraný M-modom v PLAX. Jedná sa o najbežnejšie používaný parameter hodnotiaci veľkosť ĽP. ĽP sme merali v čase zavretia aortálnej chlopne. V prípade, že uzáver nebolo dobre vidno, tak sme brali najširší rozmer ĽP (obr. 1A, 1B). Získané parametre sme rozdelili podľa pohlavia na základe odporúčaní pre hodnotenie rozmerov dutín srdca.⁵

Objem ĽP (LAV) sme hodnotili pomocou Simpsonovej metódy, kde sme zobrali maximálny LAV meraný v štvordutinovej (A4C) a v dvojvutinovej (A2C) projekcii (obr. 2A, 2B). Získanú hodnotu objemu sme zindexovali na povrch tela pomocou Du Boisovy metódy. Pacienti so suboptimálnym obrazom boli vylúčení z pozorovania.

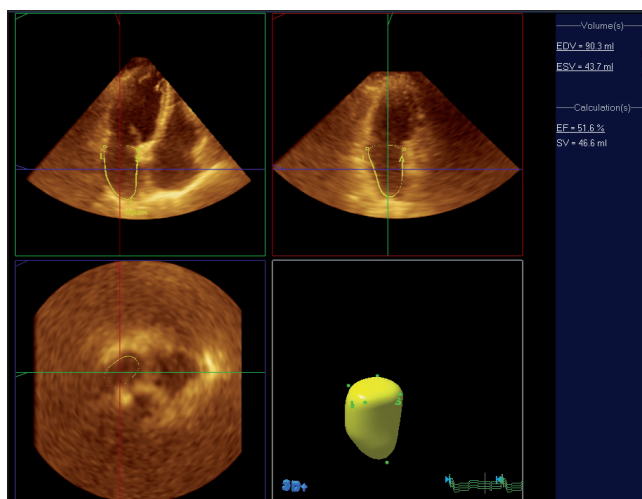
Na hodnotenie EF ĽP enddiastolického a endsystolického objemu sme použili pyramídový full volume data-



Obr. 1 – Meranie ĽP v PLAX. Na obrázku vľavo (A) vidíme meranie ĽP od aortatriálneho rozhrania k najsilnejšiemu echu zadnej steny, na obrázku vpravo (B) meranie ĽP pomocou M-modu v PLAX. Zdroj: vlastný zdroj.



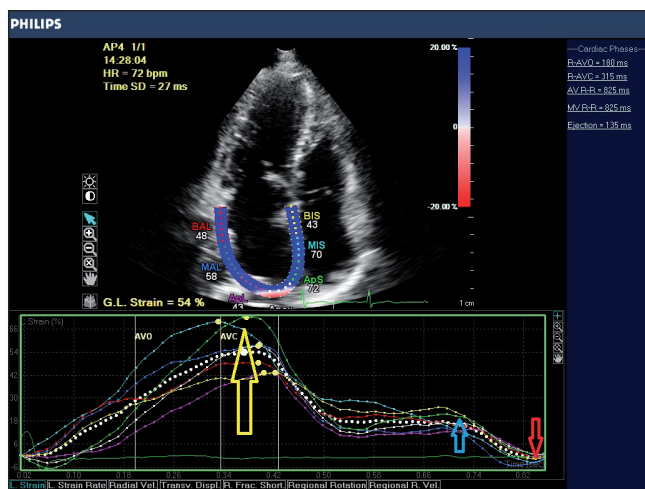
Obr. 2 – (A, B) Spôsob merania ĽP dľa Simpsona (súčet objemu diskov). Zdroj: vlastný zdroj.



Obr. 3 – Využitie pyramídového full volume 3D datasetu pri meraní enddiastolického a endsystolického objemu, vyhodnotenie vyprázdňovacej frakcie ĽP. Zdroj: vlastný zdroj.

set, zaznamenaný počas 4 cyklov ohraničených vlnou R. Ďalej sme dataset upravili v programe Qlab. Vyšetrovačom bolo určených 5 základných bodov (septálny, laterálny, predný, spodný bod mitrálneho anulu a apex ĽP). Pomocou semiautomatického výpočtu sme získali hodnotu enddiastolického aj endsystolického objemu ĽP, pričom hranice endokardu sme ešte manuálne upravili. Na základe týchto dvoch objemov sme získali automaticky EF ĽP (obr. 3). Jednotlivé objemy sme si zindexovali na povrch tela.

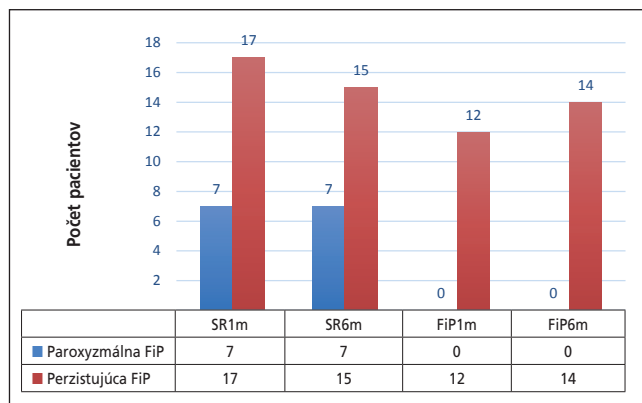
Na hodnotenie maximálneho globálneho longitudinálneho strainu ĽP (GLS ĽP) sme použili techniku dvojrozmerného strainu (2DSTE) a použili sme 12-segmentový model, šesť segmentov získaných z A4C projekcie a šesť segmentov získaných z A2C projekcie. Frame rate bol nastavený na 50–80 Hz. Ako referenčný bod sme určili začiatok komplexu QRS a využívali sme jeden srdcový cyklus. Prvá pozitívna výchylka pri tomto spôsobe korešponduje práve s rezervoárovou funkciou ĽP (obr. 4).



Obr. 4 – Negatívny peak (červená šípka) vyjadruje kontraktilnú fázu, pozitívny peak (žltá šípka) rezervoárovú fázu, modrá šípka fázu konduity. Zdroj: vlastný zdroj.

Štatistika

Charakteristiku súboru pacientov a sledované dáta sme vyhodnotili pomocou frekvenčnej sumarizácie a deskriptívnej štatistiky: priemer, smerodajná odchýlka, medián, kvartil minima a maxima. Rozdiely medzi sledovanými parametrami sme vyhodnotili štandardnými



Obr. 5 – Sledovanie pacientov s paroxyzmálnou a perzistujúcou FiP po elektrickej kardioverzii na schopnosť udržania sinusového rytmu. FiP1m – pacienti s FiP 1. mesiac po EKV; FiP6m – pacienti s FiP 6. mesiac po EKV; SR1m – pacienti so SR 1. mesiac po EKV; SR6m – pacienti so SR 6. mesiac po EKV.

neparametrickými testami. Neparametrické metódy sme zvolili preto, že nebol splnený predpoklad parametrických testov, normalita dát.

Rozdiely sledovaných parametrov medzi sledovanými skupinami pacientov sme vyhodnotili pomocou Mannova-Whitneyho U testu (2 nezávislé kategórie).

Za štatisticky významné sme v rámci všetkých použitých testov považovali hodnoty hladiny významnosti $p < 0,05$. Na štatistickú analýzu sme použili program STATISTICA Cz 10.

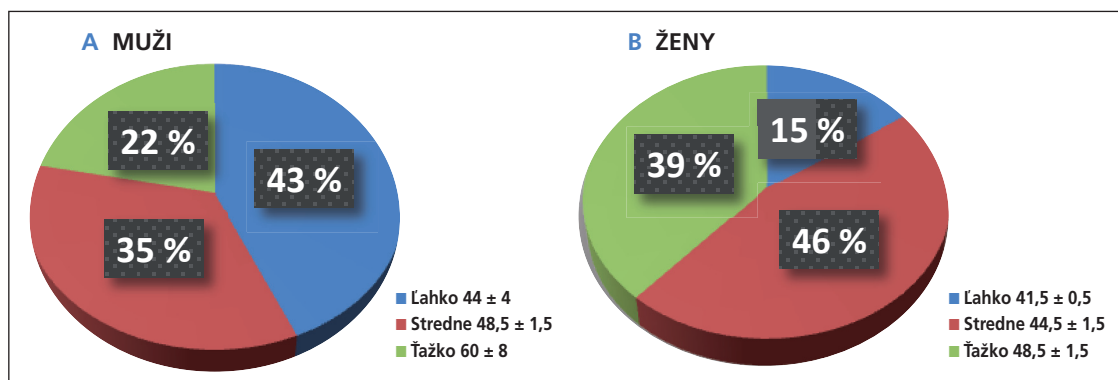
Výsledky

Zo súboru 36 pacientov malo 7 pacientov paroxyzmálnu FiP a 29 pacientov perzistujúcu FiP. U všetkých pacientov s paroxyzmálnou FiP sa udržal sinusový rytmus 1. aj 6. mesiac po EKV. Úspešné udržanie sinusového rytmu u pacientov s perzistujúcou FiP bolo v 1. mesiaci po EKV u 17 pacientov a z toho sa po 6. mesiacoch udržal sinusový rytmus len u 15 pacientov (obr. 5).

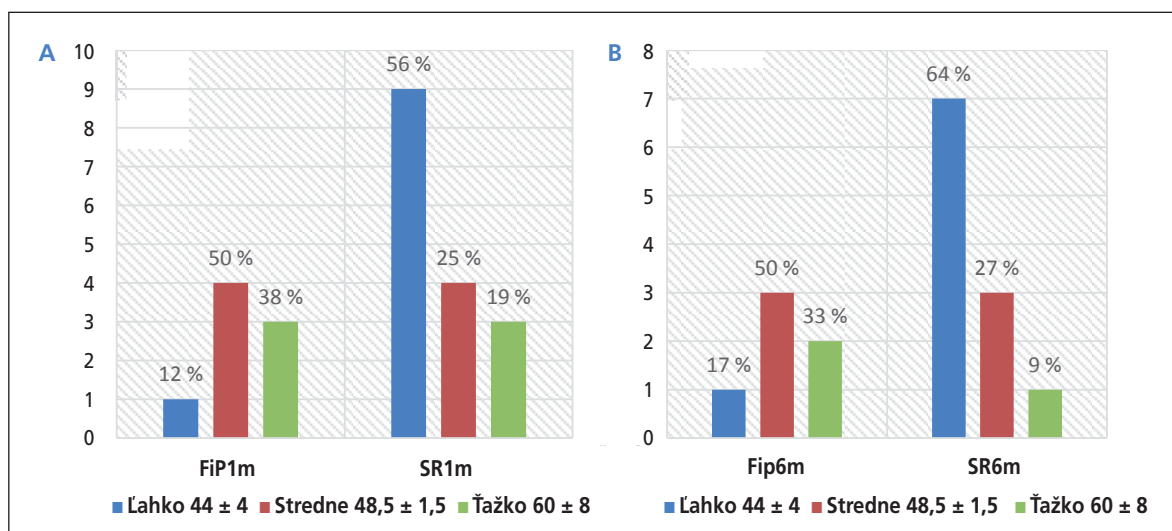
Pri hodnotení anatomických parametrov sme porovnávali jedno-, dvoj- a trojrozmerné vyšetrenie. Pri použití jednorozmerného zobrazenia a merania M-modom/PLAX sme pacientov rozdelili do skupín s ľahko, stredne a ťažko dilatovanou ĽP (tabuľka 1).⁵ Z výsledkov sledovania rozmeru ĽP meraného v M-mode/PLAX vyplýva, že u mužov bolo najväčšie zastúpenie pacientov s ľahko dilatovanou ĽP a u žien so stredne-ťažko dilatovanou ĽP (obr. 6A, 6B). Po 1. aj po 6. mesiaci sledovania bola u mužov najväčšia tendencia udržania SR v skupine s ľahko dilatovanou ĽP a najväčšia tendencia k recidíve FiP v skupine so stredne-ťažko dilatovanou ĽP (obr. 7A, 7B).

U žien nerozhodovala veľkosť ĽP, pretože najväčšia tendencia k udržaniu SR po 1. aj 6. mesiaci sledovania bola u pacientiek so stredne-ťažko dilatovanou ĽP (obr. 8A, 8B).

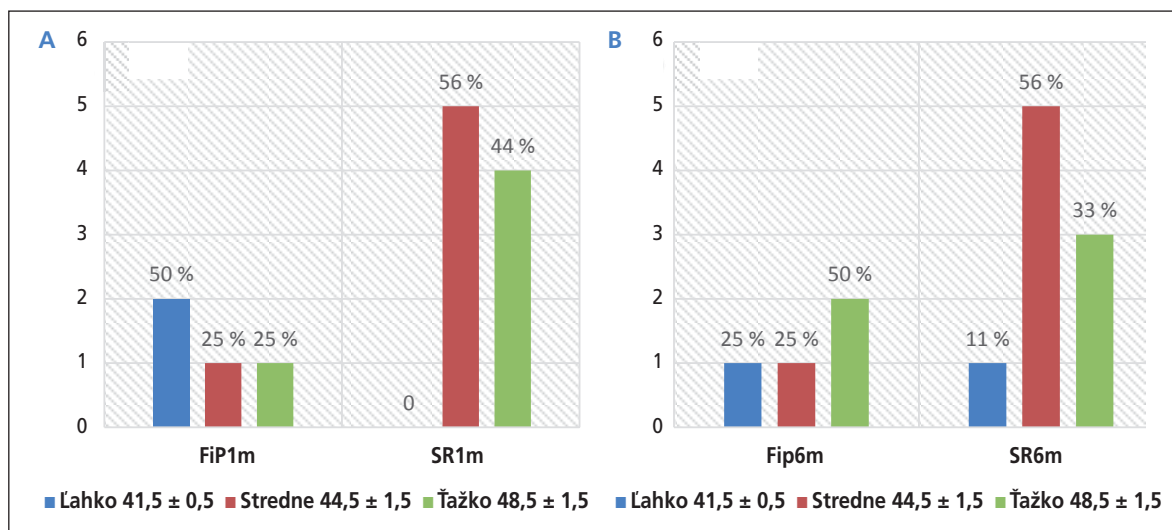
Pri hodnotení objemu ĽP meraného Simpsonovou metódou sme rozdelili pacientov do skupín na základe objemu ĽP podľa posledných odporúčení z roku 2015 (tabuľka 2).⁶ Viac než 60 % pacientov s ľahko dilatovanou ĽP malo tendenciu k recidíve FiP (obr. 9A, 9B). Keď sme porovnali skupiny s ľahko, stredne-ťažko a ťažko dilatovaným objemom ĽP s rovnakými skupinami podľa rozmeru ĽP M-mode/PLAX, ani jeden pacient podľa jednorozmerného zobrazenia nemal normálny rozmer ĽP. Najväčšia zhoda rozmerov bola u pacientov s významne dilatovanou ĽP (obr. 10).



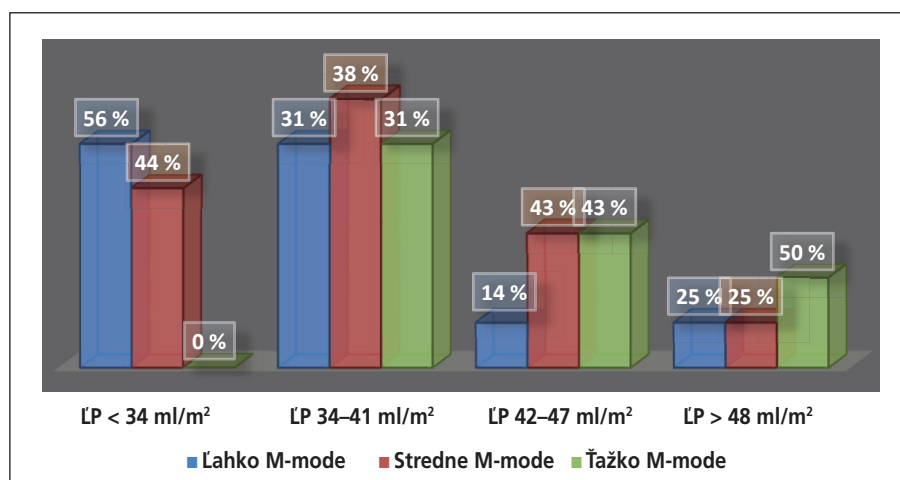
Obr. 6 – (A, B) Rozdelenie pacientov podľa rozmeru ĽP v M-mode/PLAX



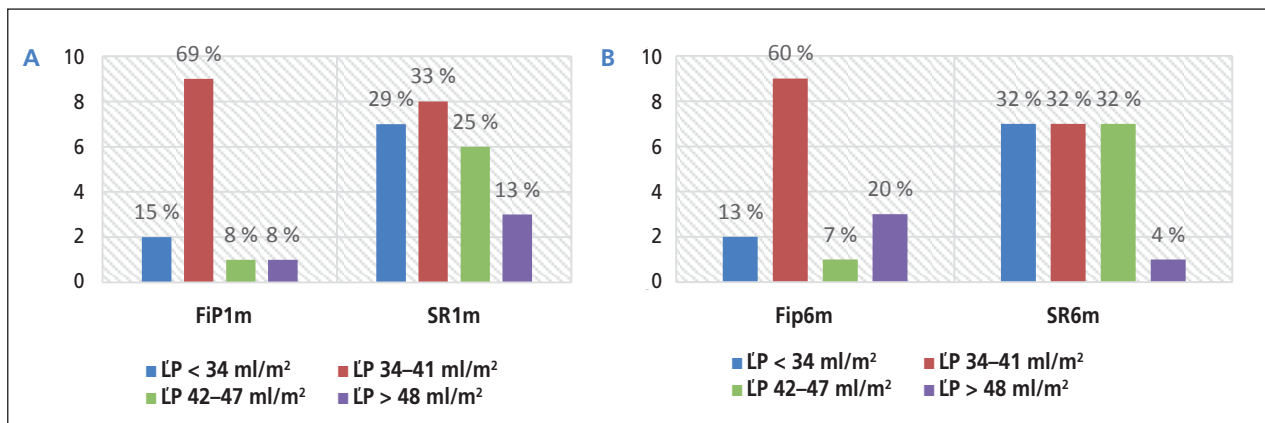
Obr. 7 – Trend udržania SR u mužov 1. (A) a 6. mesiac (B) po EKV podľa rozmeru ĽP v M-mode/PLAX. Fip1m – pacienti s Fip 1. mesiac po EKV; Fip6m – pacienti s Fip 6. mesiac po EKV; SR1m – pacienti so SR 1. mesiac po EKV; SR6m – pacienti so SR 6. mesiac po EKV.



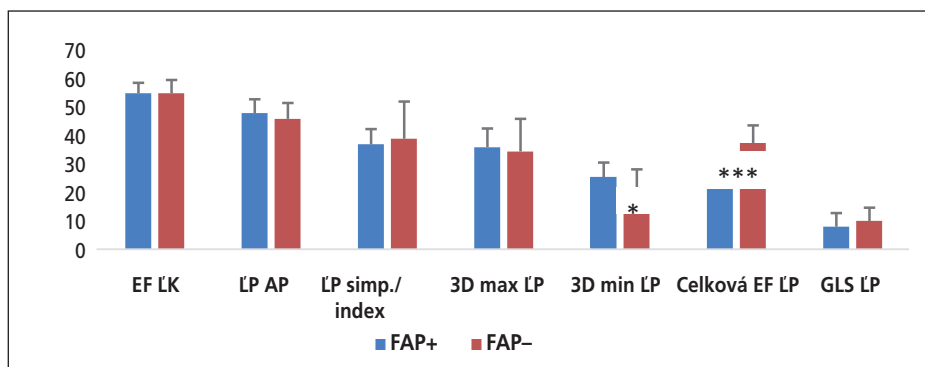
Obr. 8 – Trend udržania SR u žien 1. (A) a 6. mesiac (B) po EKV podľa rozmeru ĽP v M-mode/PLAX. Fip1m – pacienti s Fip 1. mesiac po EKV; Fip6m – pacienti s Fip 6. mesiac po EKV; SR1m – pacienti so SR 1. mesiac po EKV; SR6m – pacienti so SR 6. mesiac po EKV.



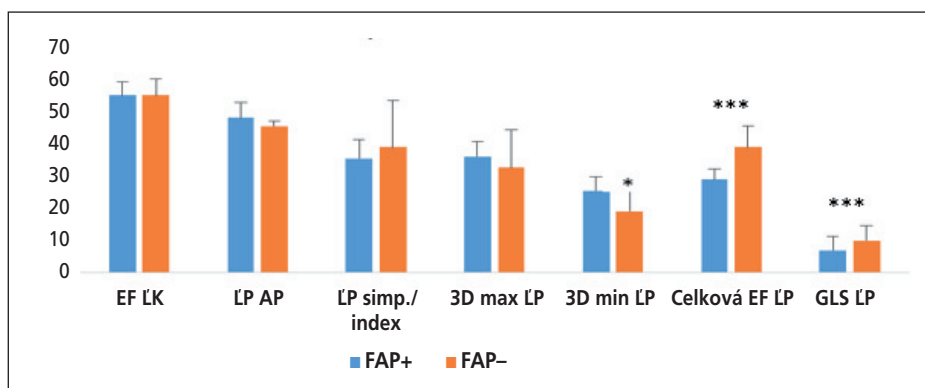
Obr. 9 – Porovnanie rozmeru ĽP meraného M-modom/PLAX a objemu ĽP meraného Simpsonovou metódou



Obr. 10 – Trend udržania SR 1. (A) a 6. mesiac (B) po EKV u pacientov podľa rozmeru ĽP meraného Simpsonovou metódou. FiP1m – pacienti s FiP 1. mesiac po EKV; FiP6m – pacienti s FiP 6. mesiac po EKV; SR1m – pacienti so SR 1. mesiac po EKV; SR6m – pacienti so SR 6. mesiac po EKV.



Obr. 11 – Výsledky štatistickej analýzy 1. mesiac. EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory; EF ĽP – ejekčná frakcia ľavej predsene; FAP – fibrilácia predsiení; GLS ĽP – globálny longitudinálny strain ľavej predsene; ĽP – ľavá predsieň; ĽP AP – rozmer ľavej predsene v PLAX; ĽP simp./index – indexovaný objem ľavej predsene meraný Simpsonovou metódou; 3D max ĽP – enddiastolický objem ĽP meraný metódou full volume pyramídového 3D datasetu; 3D min ĽP – endsystolický objem ĽP meraný metódou full volume pyramídového 3D datasetu. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.



Obr. 12 – Výsledky štatistickej analýzy 6. mesiac. EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory; EF ĽP – ejekčná frakcia ľavej predsene; FAP – fibrilácia predsiení; GLS ĽP – globálny longitudinálny strain ľavej predsene; ĽP – ľavá predsieň; ĽP AP – rozmer ľavej predsene v PLAX; ĽP simp./index – indexovaný objem ľavej predsene meraný Simpsonovou metódou; 3D max ĽP – enddiastolický objem ĽP meraný metódou full volume pyramídového 3D datasetu; 3D min ĽP – endsystolický objem ĽP meraný metódou full volume pyramídového 3D datasetu. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

Tabuľka 1 – Popis rozmerov ĽP pre ženské a mužské pohlavie a ich klasifikácia pre dilatáciu⁵

	Ženy				Muži			
	Normál	Ľahko	Stredne	Ťažko	Normál	Ľahko	Stredne	Ťažko
ĽP rozmer (mm)	2,7–3,8	3,9–4,2	4,3–4,6	> 4,7	3,0–4,0	4,1–4,6	4,7–5,2	> 5,2

Tabuľka 2 – Odporučené hodnoty pre kvantifikáciu objemov ĽP pre mužov a ženy¹³

Ženské pohlavie					Mužské pohlavie			
	Norma	Ľahká	Stredne ťažká	Ťažká	Norma	Ľahká	Stredne ťažká	Ťažká
Max. objem ĽP/BSA (ml/m ²)	16–34	35–41	42–48	> 48	16–34	35–41	42–48	> 48

Tabuľka 3 – Výsledky štatistickej analýzy 1. mesiaca po EKV s použitím Mannova–Whitneyho U testu

1. mesiac po EKV	Počet pacientov so SR 1. mesiac, n = 24		Počet pacientov s FiP 1. mesiac, n = 12		Presná p-hodnota
	Priemer	Smerodajná odchýlka	Priemer	Smerodajná odchýlka	
EF ĽK (%)	55,0416	4,7774	54,8333	3,7376	0,8817
ĽP AP (mm)	47,1666	5,5924	47,5833	4,9259	0,7035
ĽP simp./index (ml/m ²)	41,625	13,0843	38,4166	5,4013	0,5622
3D ĽP enddiast. (ml/m ²)	36,0416	11,4985	37,0833	6,5845	0,476
3D ĽP endsyst. (ml/m ²)	22,3916	9,2055	27,0833	5,1426	0,0289
Celková EF ĽP (%)	37,375	6,2541	26,8333	3,0401	0,000005
GLS ĽP (%)	10,4782	4,7565	9	4,7958	0,363

EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory; EF ĽP – ejekčná frakcia ľavej predsieni; GLS ĽP – globálny longitudinálny strain ľavej predsieni; ĽP AP – rozmer ľavej predsieni v PLAX; ĽP simp./index – indexovaný objem ľavej predsieni meraný Simpsonovou metódou; 3D ĽP enddiast. – enddiastolický objem ľavej predsieni meraný 3D full volume metódou; 3D ĽP endsyst. – endsystolický objem ľavej predsieni meraný 3D full volume metódou.

Tabuľka 4 – Výsledky štatistickej analýzy 6. mesiaca po EKV s použitím Mannova–Whitneyho U testu

6. mesiac po EKV	Počet pacientov so SR 6. mesiac, n = 22		Počet pacientov s FiP 6. mesiac, n = 14		Presná p-hodnota
	Priemer	Smerodajná odchýlka	Priemer	Smerodajná odchýlka	
EF ĽK (%)	55,3333	5,1335	55	4,0824	0,8321
ĽP AP (mm)	46,7222	6,1434	47,9	4,7714	0,4081
ĽP simp./index (ml/m ²)	41,3333	14,2993	37,9	5,8204	0,5876
3D ĽP enddiast. (ml/m ²)	34,6111	11,8576	37,4	4,8808	0,1327
3D ĽP endsyst. (ml/m ²)	21,5222	9,0834	26,8	4,4422	0,01805
Celková EF ĽP (%)	38,333	6,4352	28,5	3,2058	0,00037
GLS ĽP (%)	18,52	5,3281	9,7	5,1	0,00045

EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory; EF ĽP – ejekčná frakcia ľavej predsieni; GLS ĽP – globálny longitudinálny strain ľavej predsieni; ĽP AP – rozmer ľavej predsieni v PLAX; ĽP simp./index – indexovaný objem ľavej predsieni meraný Simpsonovou metódou; 3D ĽP enddiast. – enddiastolický objem ľavej predsieni meraný 3D full volume metódou; 3D ĽP endsyst. – endsystolický objem ľavej predsieni meraný 3D full volume metódou.

U pacientov po EKV s udržaním SR bola tendencia k zlepšeniu rozmeru ĽP. Avšak pri celkovom hodnotení u pacientov po EKV so SR v porovnaní s FiP nebol dokázaný štatisticky významný rozdiel pri hodnotách rozmeru ĽP M-modom/PLAX (1. mesiac: $47,1 \pm 5,59$ vs. $47,5 \pm 4,9$, $p = \text{NS}$; 6. mesiac $46,7 \pm 6,14$ vs. $47,9 \pm 4,77$, $p = \text{NS}$). Rovnako u pacientov so SR v porovnaní s pacientami s FiP 1. a 6. mesiac po EKV nebol nájdený štatisticky významný rozdiel pri hodnotách objemu ĽP meraného Simpsonovou metódou (1. mesiac: $41,6 \pm 13,08$ vs. $38,4 \pm 5,40$, $p = \text{NS}$;

6. mesiac $41,3 \pm 14,29$ vs. $37,9 \pm 5,82$, $p = \text{NS}$). Výsledky rozmerov sú zhrnuté v tabuľkách 3, 4.

Pri jednorozmernom vyšetrení s použitím M-modu/PLAX, ani pri dvojrozmernom vyšetrení Simpsonovou metódou sme nedokázali vplyv veľkosti ĽP na udržanie sínusového rytmu (SR). Dokonca u žien bola vyššia tendencia k recidíve FiP u pacientiek s menšou ĽP. Pri hlbšej analýze hodnotení aj funkčných parametrov (GLS ĽP a EF ĽP) sme dokázali, že všetky pacientky, ktoré mali menšiu ĽP a mali tendenciu k recidíve FiP, mali zhoršené tieto funkčné pa-

rametre, ktoré odpovedajú prestavbe ĽP ($GLS < 9,7 \pm 5,1$ a $EF \text{ ĽP} < 28,5 \pm 3,04$). U mužov bol typický príklad pacienta s významne dilatovanou ĽP (M-mode/PLAX 61 mm, objem ĽP Simp. metódou 92 ml/m^2), pričom funkčné parametre boli zachované ($GLS \text{ ĽP} 18$, $EF \text{ ĽP} 42 \%$) a u pacienta sa udržal SR aj 6. mesiac po EKV.

Pri využití trojrozmerného (3D) vyšetrenia na hodnotenie anatomických a funkčných parametrov sme našli tesnejšiu koreláciu vplyvu rozmeru na udržanie SR, a to hlavne pri hodnotení endsystolického objemu ĽP získaného využitím 3D volumetrie ĽP. U pacientov so SR bol endsystolický objem ĽP menší ako v skupine pacientov s FiP v 1. mesiaci aj v 6. mesiaci po EKV, tento rozdiel bol štatisticky významný (1. mesiac: $22,39 \pm 9,2$ vs. $27,08 \pm 5,14$, $p < 0,05$; 6. mesiac: $21,5 \pm 9,08$ vs. $26,8 \pm 4,44$, $p < 0,05$).

Z funkčných parametrov sme sa rozhodli hodnotiť rezervoárovú funkciu ĽP, a to prostredníctvom $EF \text{ ĽP}$ a $GLS \text{ ĽP}$. U pacientov so SR bola $EF \text{ ĽP}$ oveľa vyššia ako v skupine pacientov s FiP v 1. mesiaci aj 6. mesiaci po EKV, tento rozdiel bol štatisticky významný (1. mesiac: $37,37 \pm 6,25$ vs. $26,83 \pm 3,04$, $p < 0,001$; 6. mesiac: $38,3 \pm 6,4$ vs. $28,5 \pm 3,20$, $p < 0,001$). Tiež sme dokázali, že pacienti, u ktorých sa udržal SR aj šesť mesiacov po EKV, mali tendenciu k zlepšeniu $EF \text{ ĽP}$. Výsledky sú zhrnuté v tabuľkách 3 a 4, obrázkoch 11 a 12.

Ďalším funkčným parametrom ĽP bol hodnotený $GLS \text{ ĽP}$. U všetkých pacientov s FiP je pred EKV $GLS \text{ ĽP}$ výrazne redukovaný, čo svedčí pre poškodenie rezervoárovej funkcie ĽP. U pacientov so SR boli hodnoty $GLS \text{ ĽP}$ vyššie ako u pacientov s FiP, no tento rozdiel nebol štatisticky významný ($10,47 \pm 4,45$ vs. $9 \pm 4,79$, $p = \text{NS}$). Ako významne redukovaný $GLS \text{ ĽP}$ sme považovali hodnotu $12 \pm 4,3$, pričom sme vychádzali z práce Yasuda a spol., kde všetci pacienti s touto hodnotou mali tendenciu k recidíve FiP po katérovej ablácii.⁷ Priemerná hodnota $GLS \text{ ĽP}$ pred EKV bola 11,28, čo svedčí pre významne redukovaný $GLS \text{ ĽP}$. Po prvom mesiaci od EKV sme sledovali zlepšenie $GLS \text{ ĽP}$ u všetkých pacientov, u ktorých sa udržal SR aj 6. mesiac po EKV v porovnaní s pacientmi, u ktorých došlo k recidíve FiP a tento rozdiel bol štatisticky významný ($18,52 \pm 5,32$ vs. $9,7 \pm 5,10$, $p < 0,001$). Výsledky hodnotenie GLS sú zhrnuté v tabuľkách 3 a 4, obrázkoch 11 a 12.

Diskusia

Rozhodnutie o obnovení SR alebo o kontrole komorovej frekvencie musí byť individualizované pre každého pacienta, pričom sa posúdi pomer rizika a prínosu. Výhody SR zahŕňajú zlepšenie symptómov, prevenciu prechodu do permanentnej FiP a pravdepodobne zníženie počtu kardiembolických príhod. U pacientov s pretrvávajúcou fibriláciou predsiení sú recidívy časté aj po úspešnom prechode na sínusový rytmus. Klinické markery pre stratégiu kontroly srdcového rytmu sú zhrnuté v skóre HATCH (hypertenzia, vek > 75 rokov, tromboembolická príhoda, pľúcne ochorenie, srdcové zlyhanie).⁸ Indexovaný objem ĽP, systolická dysfunkcia ĽK, diastolická funkcia ĽK a chlopňové chyby všetky ovplyvňujú výsledok kontroly srdcového rytmu. Aj preto je echokardiografia potrebná na posúdenie pravdepodobnosti úspešnej kontroly srdcového rytmu.

V našej práci sme sa snažili nájsť prediktor recidívy FiP zo sledovania anatomických a funkčných parametrov. Na začiatku sa preukázalo, že dĺžka trvania FiP pred EKV je dôležitým faktorom k dlhodobému udržaniu SR. Priemerný vek našich pacientov bol 60 ± 17 rokov, čo koreluje s vekovou skupinou > 40 rokov najviac náchylnou k FiP.⁹ V práci sme sa zamerali na hodnotenie štrukturálnej a funkčnej remodelácie ĽP. Štrukturálna remodelácia ĽP je určená anatomickými parametrami. Vo viacerých prácach bolo dokázané, že dilatovaná ĽP je väčší rizikový faktor recidívy FiP.¹⁰ V práci C. Militarua a spol. bol rozmer ĽP $49,45 \pm 9,14$ mm štatisticky významným prediktorom rekurencie FiP.¹¹ V našej práci rozdiel rozmeru ĽP medzi pacientmi so SR a FiP vyšiel ako štatisticky nevýznamný ($46,72 \pm 6,14$ vs. $47,9 \pm 4,77$ mm). V „The Framingham Offspring study“ sa preukázalo, že zväčšenie ĽP o 5 mm zvyšuje riziko FiP o 39 %.³ V našej práci vyšlo, že u mužov so stredne dilatovanou a ťažko dilatovanou ĽP sa zvyšovalo riziko recidívy FiP po EKV, pričom v skupine s ťažko dilatovanou ĽP nebolo najväčšie percentuálne zastúpenie pacientov s recidívou FiP. U žien nám vyšlo najvyššie percento recidívy FiP v skupine s ľahko dilatovanou ĽP, pričom títo pacienti mali významne redukované funkčné parametre ĽP. V echokardiografickej subštúdii z ENGAGE AF-TIMI 48 malo 19 % pacientov s FiP významne redukované funkčné parametre pri ešte zachovaných rozmeroch ĽP.¹² Meranie rozmeru ĽP v M-mode/PLAX je najrýchlejší a najdostupnejší parameter hodnotiaci rozmer ĽP. Vzhľadom k tomu, že ĽP je rozmanitých tvarov a rôznej dĺžky, tento parameter nám veľkosť ĽP môže podhodnocovať.

V posledných odporúčaniach na hodnotenie rozmerov dutín srdca ASE/ESC sa odporúča používať objem ĽP meraný Simpsonovou metódou a indexovaný na povrch tela.¹³ Indexovaný objem ĽP vyšiel vo viacerých prácach ako dobrý prediktor rizika recidívy a vzniku FiP. Od objemu $> 33,5 \text{ ml/m}^2$ vzrastá signifikantne riziko rekurencie FiP.¹⁴ V našom súbore mala najväčší sklon k recidíve skupina s FiP s ľahko dilatovanou ĽP. Pričom rozdiel objemu ĽP získaný Simpsonovou metódou medzi skupinami so SR a FiP nevyšiel signifikantne významne ($41,33 \pm 14,29$ vs. $37,9 \pm 5,82$). Pri porovnaní klasifikácie rozmerov ĽP na ľahko, stredne ťažko a ťažko dilatovanú ĽP sme nenašli zhodu medzi skupinami hodnotenými podľa M-modu/PLAX a Simpsonovou metódou. Tento fakt poukazuje na to, že to, čo vidíme v jednorozmernom zobrazení ako normálne, môže byť v skutočnosti už zväčšený rozmer.

Štrukturálna remodelácia je veľmi komplexný proces a zahŕňa predovšetkým fibrózu ĽP. Je dokázané, že u pacienta s postihnutím $> 30\%$ ĽP je riziko rekurencie FiP 69 %.⁹ Jedinou možnou prevenciou fibrózy ĽP je dosiahnuť čo najskôr reštitúcie sínusového rytmu od primozáchytu FiP. V našej práci sme tiež dokázali, že u všetkých pacientov so SR došlo už včasne po EKV k zlepšeniu rozmerov ĽP. Teda aj v našom súbore, podobne ako v práci autorov G. Casalang-Verzosa a spol. sa potvrdilo, že štrukturálna remodelácia je reverzibilná a má do určitého času tendenciu k úprave.¹⁵

Pri sledovaní anatomických parametrov sme nedokázali štatistickú významnosť predikcie FiP. Mohlo to byť spôsobené tým, že náš súbor bol malý. Merania rozmerov v M-mode/PLAX a Simpsonovou metódou sú uhlovo závislé, čo môže viesť ľahko k podhodnoteniu rozmeru. Teresa S. M. Tsang a spol. v roku 2006 publikovali prácu, kde sa

oberali pozorovaním rozmeru ĽP (M-mode, objem Simps. metóda, area ĽP) ako prediktora kardiovaskulárnych príhod, pričom v skupine s FiP ani jeden z rozmerov nevyšiel ako silný prediktor kardiovaskulárnych príhod.¹⁶

Pri hodnotení funkčných parametrov sme zobrali do úvahy výsledky viacerých prác, ktoré ukazujú práve na poškodenie rezervoárovej funkcie ĽP u pacientov s FiP. Rezervoárovú funkciu ĽP sme hodnotili pomocou EF ĽP a max. GLS ĽP. Pri hodnotení EF ĽP sme vychádzali z výsledkov enddiastolického a endsystolického objemu ĽP získaného pomocou pyramídového full volume 3D datasetu a analýzou v Qlabe. Pri hodnotení enddiastolického objemu sme nepotvrdili štatistickú významnosť predikcie FiP. Najlepšie sa nám potvrdil indexovaný endsystolický objem a EF ĽP ako prediktor FiP. Všetci pacienti, u ktorých došlo k recidíve FiP do 6 mesiacov, mali hodnotu endsystolického objemu $26,8 \pm 4,44 \text{ ml/m}^2$ a EF ĽP $28,5 \pm 3,20 \%$. Podobné výsledky boli uverejnené v práci autorov M. Schaff a spol., kde sa preukázalo, že anatomická a funkčná remodelácia sú silným prediktorom paroxyzmálnej FiP, ako najsilnejší prediktor recidívy FiP vyšiel endsystolický objem ĽP $22,1 \pm 11 \text{ ml/m}^2$ a EF ĽP $34,4 \pm 11,5$.⁶ V štúdií „The Framingham Offspring study“ ukazujú na to, že aj pri normálnom objeme pri redukovanej EF ĽP je vyššie riziko vzniku FiP.³ V našej práci sa podobný údaj potvrdil u pacientov s rozmerom ĽP $41,5 \pm 0,5 \text{ mm}$ (M-mode/PLAX), ktorí mali významne redukovanú EF ĽP aj GLS ĽP. Potvrdili sme, že parametre odvodené pomocou 3D techniky sú silnejším prediktorom FiP ako objem ĽP získaný 2D technikou, čo bolo preukázané aj v práci autorov M. Schaff a spol.⁶ Vysvetlením môže byť rôzny princíp merania ĽP, kde pri 3D technike sa obkresľuje ĽP počas celého srdcového cyklu, a preto získavame lepší obraz o kompletnom tvare ĽP. Objem ĽP meraný pomocou 3D techniky lepšie koreluje s hodnotami MRI.¹⁷

Hodnotenie GLS ĽP ako signifikantného prediktora kardiovaskulárnych príhod bolo analyzované vo viacerých prácach. Z výsledkov „EACVI NORRE study“ uverejnenej v roku 2018 boli stanovené normálne hodnoty pre funkčné parametre, pre GLS ĽP $26,1 \%$, pre 2D EF ĽP $48,7 \%$ a pre 3D EF ĽP $41,4 \%$.¹⁸ Vzhľadom k tomu, že hodnoty GLS ĽP a parametrov hodnotiacich rezervoárovú funkciu ĽP neboli závislé od pohlavia, aj v našej práci sme postupovali rovnako. Z nášho sledovania môžeme povedať, že všetci naši pacienti mali pred EKV významne redukovaný GLS ĽP a hodnota GLS ĽP pred EKV nebola dobre výpočtová ako prediktor udržania SR. V skupine pacientov, u ktorých došlo k zlepšeniu GLS ĽP 1. mesiac po EKV alebo dosiahnutiu určitej hodnoty GLS ĽP, v našom súbore $18 \pm 5,32 \%$, mali vysokú prediktívnu hodnotu na udržanie SR do pol roka od EKV. Zároveň u pacientov, u ktorých po EKV nedôjde k zlepšeniu GLS ĽP alebo sa hodnota zhorší, v našom súbore $9,7 \pm 5,1 \%$, majú vysokú prediktívnu hodnotu recidívy FiP do pol roka od EKV. Podobné výsledky boli interpretované v práci Yasuda a spol., kde v skupine s recidívou FiP po katétrovej ablácii bol oveľa nižší strain $12,0 \pm 4,3 \%$.⁷ Je zrejme, že rezervoárová funkcia ĽP má tendenciu sa zlepšovať a stupeň zlepšenia môže odhadovať riziko recidívy FiP v dlhšom časovom horizonte. Kuppahally a spol. demonštrovali, že fibróza ĽP meraná pomocou MRI signifikantne koreluje so strainom

a strain ratom, nezávisle na rozmere ĽP.¹⁹ V observačnej štúdií bolo preukázané, že GLS ĽP poskytuje prídavnú diagnostickú informáciu nad hodnotou poskytovanou prostredníctvom skóre CHA₂DS₂-VASc, čo naznačuje, že analýza strainu by mohla zlepšiť stratifikáciu pacientov s rizikom kardioembolických príhod u FiP.²⁰

Záver

Echokardiografické vyšetrenie patrí medzi štandardné postupy pri hodnotení stratifikácie pacienta ohľadom recidívy FiP. Ako základný parameter v každom náleze je uvedený rozmer ĽP. V našej práci sme dokázali, že samotné hodnotenie anatomických parametrov je nedostatočné a práve hodnotenie funkčných parametrov je dobrý prediktor recidívy FiP. Vzhľadom k tomu, že aj u nedilatovanej ĽP je dokázané vyššie riziko recidívy FiP pri redukovaných funkčných parametroch, mohli by nám práve tieto parametre pomôcť pri stratifikácii pacientov s rizikom kardiovaskulárnych príhod, vrátane prevencie náhlej cievnej mozgovej príhody.

Literatúra

1. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314.
2. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335–2345.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;10:1042–1046.
4. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484.
5. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
6. Schaaf M, Andre P, Altman M, et al. Left atrial remodelling assessed by 2D and 3D echocardiography identifies paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:46–53.
7. Yasuda R, Murata M, Roberts R, et al. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1008–1014.
8. Devos CB, Pisters R, Nieuwlaet R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725–731.
9. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:355–383.
10. Zhuang J, Wang Y, Tang K, et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace* 2012;14:638–645.
11. Militararu C, Donoiu I. Atrial fibrillation recurrence predictors after conversion to sinus rhythm. *Curr Health Sci J* 2014;40:129–133.
12. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J* 2014;35:1457–1465.

13. 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.
14. Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, et al., Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2011;12:214–221.
15. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1–11.
16. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size is volume superior to area or diameter. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018–1023.
17. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277–2313.
18. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:630–638.
19. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231–239.
20. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, et al. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA(2)DS(2)-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:709–716.

Carotid artery plaque structure in the context of symptomatic/asymptomatic nature of carotid artery stenosis

Didem Melis Oztas^a, Bukem Tanoren Bilen^b, Leyla Turker Sener^c, Metin Onur Beyaz^d, Mustafa Ozer Ulukan^e, Orcun Unal^f, Mehmet Burcin Unlu^g, Paulo Eduardo Ocke Reis^h, Murat Ugurlucan^e

^a Cardiovascular Surgery Clinic, Istanbul Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

^b Faculty of Engineering, Department of Medical Engineering, Acibadem University, Istanbul, Turkey

^c Department of Biophysics, Istanbul, University Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey

^d Department of Cardiovascular Surgery, Hatay Mustafa Kemal University Medical Faculty, Hatay, Turkey

^e Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul Medipol University Medical Faculty, Istanbul, Turkey

^f Cardiovascular Surgery Clinic, Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

^g Department of Physics, Bogazici University, Istanbul, Turkey

^h Department of Vascular & Endovascular Surgery, Federal Fluminense University, Rio de Janeiro, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 5. 2. 2021

Accepted: 11. 2. 2021

Available online: 11. 8. 2021

Klíčová slova:

Charakteristiky aterosklerotického plátu

Stenóza karotické tepny

Symptomatické onemocnění

SOUHRN

Cíl: V této studii jsme zkoumali vztah mezi charakteristikami aterosklerotického plátu a symptomatickým postižením karotických tepen.

Materiál a metody: Do studie bylo zařazeno 22 pacientů (13 mužů a 9 žen průměrného věku $60,2 \pm 9,6$ roku) po endarterektomii karotických tepen. Závažnost stenózy karotické tepny se pohybovala v rozmezí 75 % až 99 %. Osm pacientů bylo asymptomatických a zbývajících 14 symptomatických. Deset pacientů prodělalo cévní mozkovou příhodu. V anamnéze měl jeden pacient recidivující tranzitorní ischemické příhody, čtyři pacienti uváděli presynkopální stav a u jednoho byla stanovena diagnóza amaurosis fugax. Odstraněné pláty byly vyšetřeny skenující akustickou mikroskopií (scanning acoustic microscopy, SAM) a mikrovýpočetní tomografií (micro-computerized tomography, micro-CT).

Výsledky: U pacientů po cévní mozkové příhodě byly nalezeny nižší hodnoty akustické impedance ukazující na tvorbu plátů s vysokým obsahem kolagenu, zatímco u asymptomatických pacientů byly vyšší hodnoty akustické impedance spojeny s tvorbou plátů bohatých na vápník.

Závěry: Spíše než spoléhání se na závažnost stenózy u pacientů s postižením karotických tepen může při vyhledávání pacientů vyžadujících intervenci napomáhat určení charakteristik plátů moderními radiografickými metodami.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Objective: In this paper, we examined the relationship between atherosclerotic plaque characteristics and symptomatic carotid artery disease.

Material and methods: Twenty-two patients who underwent carotid endarterectomy were enrolled into the study. Thirteen patients were male and remaining 9 patients were female. The mean age was 60.2 ± 9.6 years. The carotid artery stenosis ranged between 75% and 99%. Eight patients were asymptomatic and remaining 14 patients were symptomatic. Ten patients suffered stroke. One of them had recurrent transient ischemic attacks, 4 patients had dizziness, and one of them had amaurosis fugax. The extracted plaques were evaluated by scanning acoustic microscopy (SAM) and micro-computerized tomography (micro-CT).

Results: Smaller acoustic impedance values that reveal collagen-rich plaque formation were detected in patients who had stroke, while higher acoustic impedance values that reveal calcium-rich plaque formation were detected in the asymptomatic patients' plaques.

Conclusions: Determination of plaque characteristics with modern radiographic techniques, rather than relying on the degree of stenosis in patients with carotid artery disease, may be helpful to discriminate patients requiring intervention.

Keywords:

Atherosclerotic plaque characteristics

Carotid artery stenosis

Symptomatic disease

Address: Dr. Murat Ugurlucan, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul Medipol University Medical Faculty, TEM Avrupa Otoyolu Goztepe Cikisi, No: 1, Bagcilar 34214, Istanbul, Turkey, e-mail: muratugurlucan@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2021.027

Introduction

Carotid artery stenosis is one of the most important causes of stroke. With an increasing number of older age population, pathology is more frequently investigated.¹ It is revealed that 5–10% of population older than 65 years have over a 50% degree of stenosis in the proximal carotid artery.² However, every year, 0.3–2% of patients with asymptomatic carotid artery stenosis suffer an ischemic stroke event.²

In this era, the management of asymptomatic patients remains controversial. In European Society for Vascular Surgery (ESVS) guidelines, the certain indication of carotid endarterectomy is specified in patients who have a 70–99% carotid stenosis with carotid territory symptoms within the preceding 6 months and if procedural death/stroke rate is under 6%.³ However, we know that asymptomatic patients may also experience ischemic stroke event.² At this point, the mechanism and risk factors of ischemic stroke event gain great importance, in the course of assessing the patients with carotid artery stenosis. In recent years, independent of the stenosis degree, vulnerability of atherosclerotic plaques has been considered as a potential risk factor. It is believed that the lipid rich necrotic core and thin fibrous cap makes plaque more vulnerable.^{4,5}

The carotid artery stenosis causes symptoms due to embolism depending on an unstable plaque or hypoperfusion because of severe stenosis with poor collaterals. However, only 15% of the patients with asymptomatic disease have some signs before an ischemic cerebral event.²

The plaque nature in carotid artery disease is examined by investigators looking for if the plaque calcification has a role in determining the risk of ischemic stroke. In a histopathological study, calcifications divided as macrocalcifications and microcalcifications. Macrocalcifications were tended to be as a plaque stabilizer, while microcalcifications were instabilizing the plaque.¹ In addition, in asymptomatic cases, the plaque calcification, observed by computed tomography angiography, was found to be pronounced.¹ Doppler ultrasonography, computed tomography angiography, and magnetic resonance angiography are the most common imaging tools for determining carotid artery stenosis.⁶ However, these methods are incapable in detecting the atherosclerotic plaque structure. Doppler ultrasonography is operator dependent and insufficient in determining the plaque components.⁵ Computed tomography angiography may be useful in evaluating the volume of calcification, but it is not successful in detecting the microcalcification. Magnetic resonance imaging is better at revealing the intraplaque haemorrhage and plaque rupture.⁷ Hence, other imaging techniques which may reveal the plaque nature are being investigated.

We previously reported that scanning acoustic microscopy may be a useful clinical tool for the diagnosis of vulnerable plaques.⁸ In this report, we have enlarged our patients number and we have evaluated the atherosclerotic plaque-calcification volumes of the patients in the context of symptomatic or asymptomatic disease.

Patients and methods

This study was approved by Ethics Committee of Istanbul University Medical Faculty (No: 2018/952). All research was performed in accordance with relevant guidelines/regulations.

The study enrolled 22 patients with carotid artery stenosis who underwent carotid endarterectomy in Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Cardiovascular Surgery. Thirteen patients were male and the remaining 9 patients were female. The mean age was calculated to be 60.2 ± 9.6 years. The carotid artery stenosis degree was between 75% and 99%. Seventeen people had hypertension history. Sixteen of them were smokers and 2 of them were ex-smokers. Diabetes mellitus was present in 15 of the patients. Eighteen patients had hypercholesterolemia with LDL cholesterol value above 160 mg/dl. Nine patients had undergone coronary artery stent procedure. Two patients had mitral valve replacement and one patient had aortic valve replacement. They have used warfarin since they had the operations. The administration of warfarin stopped 7 days before the surgery and administration of low molecule weight heparin started. When INR was under 1.5, the operations were performed in these patients. Five patients had coronary artery bypass grafting procedure history. Eight patients had bilateral carotid artery stenosis. In the patients who had bilateral carotid artery disease, the symptomatic in other words more stenotic side underwent surgery first and then the contralateral side underwent surgery after 1 week.

Eight patients were asymptomatic and the remaining 14 patients were symptomatic. Ten patients had suffered stroke; 6 of them had left hemiplegia and 4 of them had right hemiplegia. One of them had recurrent transient ischemic events, 4 patients had dizziness and one of them had amaurosis fugax concomitantly.

All patients used acetylsalicylic acid and the operations were performed under acetylsalicylic acid. Fifteen of them used clopidogrel. Administration of clopidogrel stopped 72 hours before the surgery except for one patient with recurrent ischemic events. This patient underwent carotid endarterectomy procedure immediately. The demographic features of the patients are summarized in Table 1.

Surgical technique

The operations were performed under deep and/or superficial regional anesthesia and infiltration anesthesia. The bupivacaine, lidocaine, and saline combination was used for the superficial cervical block. The 10 cc bupivacaine of 0.05%, 6 cc lidocaine of 2%, and 4 cc saline combination was injected at the lateral border of the sternocleidomastoid muscle subcutaneously. The transverse processes of cervical vertebrae C2, C3, and C4 were palpated to determine the level of deep cervical plexus block. Following negative aspiration result for blood, lidocaine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride combination was performed for the deep cervical plexus block. The allowed total amount of bupivacaine hydrochloride was 2–3 mg/kg. The 50% mixture of prilocaine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride was injected subcutaneously along the incision line for infiltration anesthesia. If the patients complained of pain or discomfort, additio-

Table 1 – Demographic features of 22 patients

Patient No	Symptoms
1	Stroke – TIA
2	Stroke
3	Stroke
4	Stroke
5	Stroke
6	Stroke
7	Stroke
8	Stroke
9	Stroke
10	Stroke
11	Dizziness
12	Dizziness, amaurosis fugax
13	Dizziness
14	Dizziness
15	Asymptomatic
16	Asymptomatic
17	Asymptomatic
18	Asymptomatic
19	Asymptomatic
20	Asymptomatic
21	Asymptomatic
22	Asymptomatic

nal doses were performed. A total dose of prilocaine of 5mg/kg was allowed. During the procedure, remifentanyl (0.025–0.05 mg/kg/min) was used to provide patient comfort. The patient's consciousness is quite necessary for the neurological function control in this procedure. Hence, sometimes, midazolam was added after de-clamping. Blood pressure control was achieved with continuous perfusion of nitroglycerin. Diltiazem or metoprolol was used as additional drugs in the management of blood pressure. Systemic heparin (100IU/kg) was administered before clamping and was not antagonized after the procedure. In the patients who did not tolerate cross-clamping, the shunt was used. The surgical procedure began

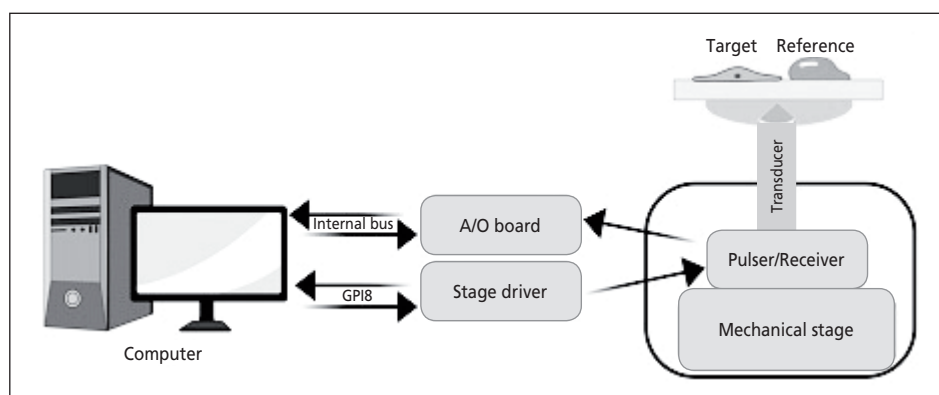
with a standard incision parallel to the sternocleidomastoid muscle and common carotid artery (CCA), internal carotid artery (ICA) and external carotid artery (ECA) were prepared and dissected. Following systemic heparin injection, the arteries were clamped. The patient's consciousness and response to verbal stimuli and ability to move contralateral side hand and foot were evaluated for the neurological examination at least 2–3 minutes prior to arteriotomy. In the patients who did not tolerate cross-clamping, endarterectomy was performed with insertion of a shunt. A longitudinal incision was performed from the common carotid artery to the internal carotid artery until the level of the plaque-free segment was observed. Thromboendarterectomy was performed with an elevator. The atherosclerotic plaque was removed and put into 2% formaldehyde for experimental investigation. The patchplasty was performed for the reconstruction of the arteries in all patients. After hemostasis, a drain was inserted to the surgical site and the tissues were sutured anatomically. In the patients who had bilateral carotid artery disease, the symptomatic in other words more stenotic side underwent surgery first and then the contralateral side underwent surgery.

Micro-computerized tomography (micro-CT)

Skyscan 1174v2 device (Bruker, Kontich, Belgium) with the following settings of 50 kV, 800 μ A, 1024 $\times$ 1304 resolution, filter of 0.5 mm aluminum, rotation step of 0.9° and 40 W power was used for scanning the plaques fixed within 2% formaldehyde. After adjusting a micro-focal spot and high-resolution detectors for X-rays, for each plaque, full-scan mode 360° was performed in about 50 min scan period and then the images were created via Ctvox and ctan programs. 480 raw images in TIFF format were reconstructed using NRecon Software (Bruker, Kontich, Belgium) which generated 755 horizontal sections in BMP format.

Scanning acoustic microscopy (SAM)

Methods in SAM experiments were applied in accordance with Bogazici University Institutional Review Board for Research with Human Subjects. The plaques were charac-

**Fig. 1 – SAM schematic in AI mode.**

terized by scanning acoustic microscope (AMS-50SI) which was developed by Honda Electronics (Toyohashi, Japan). The schematic of SAM setup in acoustic impedance (AI) mode is shown in Figure 1. It is composed of a transducer with quartz lens, a pulser/receiver, an oscilloscope, a computer and a display monitor. 80 MHz transducer has a spot size of 17 μm and a focal length of 1.5 mm. It generates single pulses of width of 5 ns with a repetition rate of 10 kHz and also collects the reflected acoustic waves, therefore, acts as a pulser/receiver. Distilled water is the coupling medium between the quartz lens and the substrate. X-Y stage scans the transducer. The signals reflected from both the reference and target material are analysed by the oscilloscope. Finally, with a lateral resolution of approximately 20 μm , acoustic intensity and impedance maps of the region of interest with 300 $\times$ 300 sampling points are visualized.

In Figure 1, the target is the plaque sample and the reference is distilled water. The target signal can be written as

- where Z_p is the generated signal by the 80 MHz transducer, Z_{pw} is the acoustic impedance of the plaque and Z_w is the acoustic impedance of the polystyrene substrate, which is 2.37 MRayl. The plaque's acoustic impedance is calculated by comparing the reflected signal from the plaque with the one from the reference. The signal reflected from the reference can be written as
- where Z_w is distilled water's acoustic impedance, which is 1.50 MRayl. Consequently, the plaque's acoustic impedance is

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS (SPSS for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, US) 15.0 computer software. Data were expressed as mean $\pm$ standard deviation for continuous variables and counts and frequencies for categorical variables. Conformity of normal distribution and homogeneity were tested with the Kolmogorov-Smirnov test for the analysis of continuous variables. Normally distributed data were compared with Student t Test. Mann-Whitney U was used for the analysis of data which do not show normal distribution. Categorical values were evaluated with Chi-square test. Parametric values were evaluated with Independent Samples T-Test. A p -value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

All patients underwent conventional carotid endarterectomy procedure under regional and infiltration anesthesia. During the procedure neurological deterioration did not occur in any patients hence the shunt was not needed. The mean operation time was 64.22 $\pm$ 29.04 minutes.

Perioperatively, in 10 patients, the atherosclerotic lesions were quite rigid under macroscopic inspection, which supports calcium-rich plaque formation. These patients were asymptomatic or had dizziness and were stroke-free. Plaque rupture was detected in 6 patients with stroke history. One patient with recurrent transient

ischemic event had a severe ulcerative plaque. Remaining 5 patients with cerebral ischemic event had soft plaque formation. The stenosis degree was not significantly different in soft or tough plaques. However, dizziness was more common in patients with stenosis degree above 90%.

Postoperatively, all patients had been taken to the intensive care unit. The mean drainage was 24.50 $\pm$ 17.64 cc. Hematoma occurred in 2 patients. One of them was the patient who underwent operation immediately under clopidogrel therapy. The hematomas resolved spontaneously and reoperation was not required in any patient. Erythrocyte suspension replacement was not required in any patient. After one day in intensive care unit, the patients were taken to the ward. The mean hospital stay after the operation was 36.40 $\pm$ 13.46 hours. Minor neurologic deficit confined to the nerves of platysma and hypoglossal nerve occurred in 10 patients and resolved spontaneously during follow up. The patients were discharged from the hospital under clopidogrel and acetylsalicylic acid dual therapy, except the patients with mechanical valve replacement history. They are followed under warfarin and acetylsalicylic acid. In the six-month follow-up period, the mortality, major or minor bleeding did not occur in any patients. The control computed tomography angiography revealed successful procedure without restenosis in all patients.

Micro-CT results

Each plaque, fixed with gauze inside a tube full of 2% formaldehyde, was first monitored with micro-CT, to visualize calcifications spread through, as can be seen in Figure 2. The calcific regions had been specified before the plaques were prepared for SAM studies.



Fig. 2 – Micro-CT image of a plaque sample in which the calcifications were monitored clearly in 3 dimensions. Darker regions belong to calcifications.

SAM results

The plaques had cylinder-like structures of a height of around 2 cm and radius of approximately 1 cm. We prepared smaller cylindrical cross sections of a height of 2 mm and radius of 1 cm with plain facets by slicing them with a lancet, for SAM studies. We obtained the images of plaques by using AI mode of SAM. Figure 3 shows the acoustic impedance map of one sample which was constructed using the acoustic reflections from both surfaces of distilled water and the plaque cross-section on the polystyrene substrate (Fig. 1). The acoustic impedance distribution indicated different components with different elasticity within the atherosclerotic plaques. The carotid artery plaques were examined in the context of morpho-

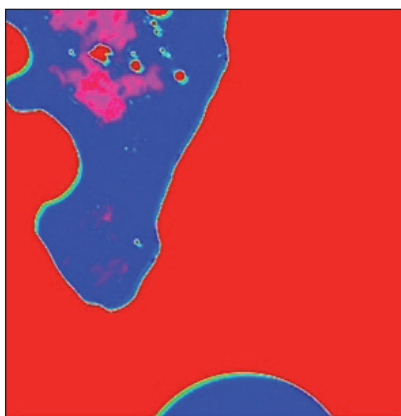


Fig. 3 – Acoustic impedance map of one atherosclerotic plaque obtained by comparing the reflected signals from distilled water and the sample. Upper nonuniform shape belongs to the plaque sample, having collagen-rich and calcific regions specified with different colors, and the lower uniform shape belongs to distilled water. The scanning area is 4.8 mm × 4.8 mm.

Table 2 – Mean acoustic impedance values of collagen-rich and calcific regions of plaques of all patients

Patient No	Mean acoustic impedance value (MRayl)	Symptoms
1	1.542–1.723	Stroke – TIA
2	1.540–1.719	Stroke
3	1.510–1.732	Stroke
4	1.503–1.654	Stroke
5	1.507–1.724	Stroke
6	1.506–1.694	Stroke
7	1.513–1.751	Stroke
8	1.501–1.765	Stroke
9	1.538–1.729	Stroke
10	1.521–1.686	Stroke
11	1.561–1.744	Dizziness
12	1.510–1.751	Dizziness, amaurosis fugax
13	1.521–1.714	Dizziness
14	1.560–1.627	Dizziness
15	1.514–1.700	Asymptomatic
16	1.547–1.832	Asymptomatic
17	1.544–1.772	Asymptomatic
18	1.511–1.724	Asymptomatic
19	1.577–1.760	Asymptomatic
20	1.559–1.761	Asymptomatic
21	1.501–1.743	Asymptomatic
22	1.614–1.814	Asymptomatic

logical features. The high acoustic impedance value is associated with calcium-rich plaque morphology. The relationship between plaque morphology and symptomatic/asymptomatic disease and the risk of stroke was evalua-

ted. The acoustic impedance values of all patients were summarized in Table 2.

As it is seen in the Table 2, the smaller acoustic impedance values are associated with collagen-rich regions, while the higher values are associated with calcific regions within the plaques. These results show that symptomatic disease is not correlated with formation of high density of calcification. Table 2 presents acoustic impedance microscopy results in collagen-rich and calcific regions.

Discussion

Carotid artery stenosis is accused of being one of the major causes of the stroke in the world.¹ Under current guidelines, carotid endarterectomy is performed in serious cases with high degree of stenosis to eliminate stroke risk.⁹ However, the stroke risk is not associated with only the degree of carotid stenosis, the structure of the atherosclerotic plaque has also an important role in their stability or instability.^{10,11} Hence, a clinical practice is crucial to predict the high-risk lesions even in asymptomatic patients.

In histological examinations, inflammation leads to destabilization and causes potentially symptomatic lesions. Besides, the lesions with thin fibrous cap, large lipid necrotic core, and intraplaque haemorrhage may cause instable plaques.¹⁰ However, because of the limited availability of the imaging methods, the relationship between the structure of the atherosclerotic lesions and symptomatic disease is still unclear. Calcified plaques are considered as low risk lesions because of the stable nature¹² but one fifth of them may be symptomatic.¹⁰

In clinical practice, Doppler ultrasound (USG) and computed tomographic angiography (CTA) are most commonly used to reveal the degree of carotid artery stenosis.⁶ Although USG is generally the first choice imaging tool; it is subjective depending on the operator and is not enough to specificity tissue composition.⁵ The CTA has an advantage of revealing the exact localization and extent of the stenosis, the calcium volume; however, it has some disadvantages such as iodinated contrast agents and radiation exposure. Besides, it is not appropriate for showing hemodynamics, flow abnormalities or detect micro-calcifications.^{1,6} The magnetic resonance angiography (MRI) is another option for screening in clinical practice. MRI is superior to CTA in assessing the intraplaque hemorrhage and ulceration of atherosclerotic plaque.⁷

The degree of stenosis is evaluated with the cerebral symptomatology and the carotid endarterectomy procedure is decided in the patients who have beneficial potentials.^{1,13} Carotid artery stenting is another option in appropriate patients but the surgical procedure is still the gold standard.¹⁴ In some centers, the symptomatic disease is the only indication for carotid endarterectomy.¹

Intraplaque hemorrhage and ulceration have been known to be associated with plaque vulnerability by leading instability.¹ Intraplaque hemorrhage induces inflammation and is considered as one of the biomarkers of the plaque instability. Plaque ulceration is another instability factor because it causes fibrous cap rupture and leads to ischemic cerebrovascular events. Hence, the lesion is more

common in symptomatic patients than asymptomatic patients.² When intraplaque hemorrhage is together with plaque ulceration, recurrent ischemic events may occur. In many series, calcification is thought to be protective for ischemic events¹⁵ and the patients with collagen-rich plaque had more cerebral stroke.^{2,6} In contrary to these, there have been some studies mentioning that calcification may increase plaque vulnerability depending on calcification sizes and locations.⁷ The calcifications that are thinner and closer to the surface may suffer high stress concentration and lead to intraplaque hemorrhage and plaque rupture. However, the deeper calcification has lesser plaque stress and acts like a barrier for preventing intraplaque hemorrhage formation.⁷ Also, there have been some studies suggesting that the incidence of pre-operative neurological symptoms and histological complications are not so different in patients with or without plaque calcification, in addition to this, cerebral ischemic events may be seen more frequently in the presence of more calcifications.¹²

Because of requiring predictor risk factors of the atherosclerotic plaque, the examinations have been focused on the stenosis degree. Stenosis degree is considered as one of the risk factors. Although previous studies reported that high degree stenosis has a role in symptomatic disease, recent studies showed that there is no relation between stenosis degree and ischemic cerebral event.² Ipsilateral hypoperfusion is assigned as another risk factor for symptomatic disease. In this content, the brain perfusion may have an utmost importance for triggering the symptomatic disease.²

In recent years, with an increasing number of studies that reveal the importance of components in atherosclerotic plaque for determining the risk potential; the clinicians examine the imaging tools that highlight plaque structure. Intravascular ultrasound (IVUS), near-infrared spectroscopy (NIRS), and optical coherence tomography (OCT) have been used in coronary circulation and are found useful to evaluate plaque morphology. While IVUS and OCT are useful methods for atherosclerotic lesions, NIRS can detect lipid components.¹⁶ In a study, Agatston calcium score was assumed to be a predictor factor for plaque vulnerability.¹⁵ The higher scores meant lower symptoms ipsilateral to the carotid lesion. Hence, in the asymptomatic group, there had been significantly more carotid calcification than in symptomatic group.¹⁵

As we previously reported, scanning acoustic microscopy (SAM) may be considered as another optional imaging tool obtaining useful information about structural and mechanical information of atherosclerotic plaque.^{8,16} SAM provides differentiation between collagen-rich areas and calcified regions, so it may be beneficial to determine high-risk lesions in clinics. In our study, we have enlarged the patient number and evaluated the plaque structure in the context of symptomatic or asymptomatic disease. The patients with plaques of less acoustic impedance, which had more collagen-rich regions, suffered stroke more than the patients with plaques of high acoustic impedance, which had more calcification. This result is correlated with previous reports that claim the calcification is protective for stroke by providing a stable plaque.

Also, we have revealed that when the calcification region is increased, the number of patients complaining about the dizziness increases. We think that this result may be the consequence of hypoperfusion depending on the increased calcification.

In this study, we concluded that the components of the carotid plaque are strongly associated with the stroke rates. In a daily clinical practice, the stenosis degree is thought as the most important indicator of the high risk pathology. Recent studies have started to change this opinion with patient series. Plaque morphology takes attention for the determination of high risk lesions, therefore new imaging tools are required. According to our results, the symptomatic disease is not correlated with the formation and high density of calcification. However, supporting the previous studies that promote calcium-rich plaque formation as a stabilizer, our results reveal that the stroke risk is associated with collagen-rich plaque formation. Our major limitation is a small number of the patients. The larger number and multicenter series are necessary to make examination of the morphological features of the carotid artery plaques a standard procedure in clinical practice to differentiate high-grade lesions and discriminate which patients require intervention for the atherosclerotic carotid artery disease.

Conflict of interest

None.

Funding body

Scanning acoustic microscopy studies were supported by a grant from the Ministry of Development of Turkey (Project Number: 2009K120520).

References

1. Diab HMH, Rasmussen LM, Duvnjak S, et al. Computed tomography scan based prediction of the vulnerable carotid plaque. *BMC Med Imaging* 2017;17:61.
2. Park MS, Kwon S, Lee MJ, et al. Identification of High Risk Carotid Artery Stenosis: A Multimodal Vascular and Perfusion Imaging Study. *Front Neurol* 2019;10:765.
3. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:3–81.
4. Munemitsu T, Ishii A, Okada E, et al. Ex Vivo Assessment of Various Histological Differentiation in Human Carotid Plaque with Near-infrared Spectroscopy Using Multiple Wavelengths. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2019;59:163–171.
5. Sheahan M, Ma X, Paik D, et al. Atherosclerotic Plaque Tissue: Noninvasive Quantitative Assessment of Characteristics with Software-aided Measurements from Conventional CT Angiography. *Radiology* 2018;286:622–631.
6. Seyman EE, Bornstein N, Auriel E, et al. Assessment of carotid artery ultrasonography in the presence of an acoustic shadow artifact. *BMC Neurol* 2019;19:178.
7. Yang J, Pan X, Zhang B, et al. Superficial and multiple calcifications and ulceration associate with intraplaque hemorrhage in the carotid atherosclerotic plaque. *Eur Radiol* 2018;28:4968–4977.
8. Bilen B, Sener LT, Albeniz I, et al. Determination of Ultrastructural Properties of Human Carotid Atherosclerotic Plaques by Scanning Acoustic Microscopy, Micro-Computer Tomography, Scanning Electron Microscopy and Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy. *Sci Rep* 2019;9:679.

9. Azar D, Torres WM, Davis LA, et al. Geometric determinants of local hemodynamics in severe carotid artery stenosis. *Comput Biol Med* 2019;114:103436.
10. Masztalewicz M, Rotter I, Nowacki P, et al. The parameters of carotid plaques' calcifications and clinical nature of the lesions in the context of revascularization treatment. The enlargement of calcifications is still the most important. *Folia Neuropathol* 2019;57:63–71.
11. Kolodgie FD, Yahagi K, Mori H, et al. High-risk carotid plaque: lessons learned from histopathology. *Semin Vasc Surg* 2017;30:31–43.
12. Pini R, Faggioli G, Fittipaldi S, et al. Relationship between Calcification and Vulnerability of the Carotid Plaques. *Ann Vasc Surg* 2017;44:336–342.
13. Dharmakidari S, Bhattacharya P, Chaturvedi S. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:77.
14. Ugurlucan M, Akay HT, Erdinc I, et al. Anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation after carotid endarterectomy. *Acta Chir Belg* 2019;119:209–216.
15. Yoon WJ, Crisostomo P, Halandras P, et al. The Use of the Agatston Calcium Score in Predicting Carotid Plaque Vulnerability. *Ann Vasc Surg* 2019;54:22–26.
16. Bilen B, Gokbulut B, Kafa U, et al. Scanning Acoustic Microscopy and Time-Resolved Fluorescence Spectroscopy for Characterization of Atherosclerotic Plaques. *Sci Rep* 2018;8:14378.

gické operaci. Tento typ ECMO je možné použít i jako přechodnou podporu u kombinovaného nebo septického šoku.³ Výhodou ECMO je, že ji můžeme zahájit urgentně u lůžka pacienta i během srdeční zástavy. V kritickém stavu lze pacienta transportovat, poskytnout mu čas k překlenutí uzdravení a zahájení i jiných podpůrných metod.^{1,4}

V průběhu mimotělního oběhu však může nastat mnoho komplikací nejen klinických, ale i organizačních a technických. Mezi nejčastější komplikace patří krvácení v souvislosti s antikoagulační léčbou,¹ zejména z důvodu aplikace heparinu, který je vháněn do okruhu, aby zabránil vzniku sraženin.⁵ Dle Šimka a spol.⁴ je také nejčastější komplikací krvácení (40–70 %). K nejzávažnějším řadí intracerebrální krvácení (5–10 %) a krvácení do gastrointestinálního traktu. Riziko ischemie dolní končetiny (DK) při zavedení arteriální kanyle je 10–20 %. Obávaným rizikem je i embolizace do centrální nervové soustavy, končetin nebo tvorba trombů v okruhu ECMO.

Cílem literárního přehledu je posoudit časné a pozdní komplikace extrakorporální membránové oxygenace, jejich ovlivňující faktory a mortalitu pacientů na ECMO.

Metodika

Kritériem výběru pro obsahovou analýzu byly studie zabývající se extrakorporální membránovou oxygenací u dospělých pacientů. Rešeršní analýza byla provedena v databázi Scopus, EBSCO, PubMed a Google Scholar. Usměrnění vyhledaných studií bylo provedeno zúžením v anglickém nebo českém jazyce, v letech 2009–2020, s podmínkou vyhledání plného textu. Vylučujícím kritériem byly studie u pediatrických pacientů. V případě výskytu studie zkoumající dospělou i pediatrickou skupinu pacientů byly ze studie extrahována pouze data týkající se dospělých pacientů na ECMO.

Výsledky

Po klasifikaci relevance k tématu bylo pro obsahovou analýzu zvoleno 14 retrospektivních studií. Souhrn pacientů v analyzovaných studiích čítal celkem 7 165 pacientů na ECMO. Z toho bylo 6 193 (86,43 %) pacientů na VA ECMO a 326 (4,55 %) na VV ECMO. Komplikace extrakorporální membránové oxygenace byly po analýze textu kategorizovány dle absolutní četnosti na komplikace krvácivé, renální, neurologické, infekční, vaskulární a mechanické.

Komplikace ECMO

Z výsledků analyzovaných studií je patrné, že nejčastější komplikací bylo krvácení ($n = 1\,435/33,65\%$), dále komplikace renální ($n = 948/22,23\%$), neurologické ($n = 915/21,45\%$), infekční ($n = 504/11,82\%$), vaskulární ($n = 269/6,31\%$) a mechanické ($n = 194/4,55\%$) (tabulka 1).^{6–19}

Z celkového počtu identifikovaných krvácivých komplikací ($n = 1\,435/33,65\%$) uváděli autoři četnost torakotomií z důvodu hrudního krvácení nebo srdeční tamponády ($n = 642/44,74\%$). Torakotomie je nutné považovat za chirurgický (intervenční) výkon provedený v důsledku krvácivých komplikací. Krvácení v místě ECMO kanyle (femorální hemoragie) byla popsána ve 158 případech.

Gastrointestinální komplikace byly identifikovány ve 183 (12,75 %) případech, z čehož 86 (5,99 %) vyžadovalo explorativní laparotomii nebo gastrokopii. Intrakraniální krvácení bylo prezentováno v 70 (4,88 %) případech.

Další nejčastější komplikace byly na úrovni renálního systému. Celkem bylo nalezeno 948 (22,23 %) případů s renální komplikací. Převažovalo akutní selhání ledvin vyžadující kontinuální renální substituční terapii ($n = 532/56,12\%$).

Neurologické komplikace byly uváděny v celkovém počtu 915 (21,45 %) případů. Z čehož nejčastěji byla uváděna smrt mozku ($n = 362/39,56\%$) a ischemická cévní mozková příhoda ($n = 260/28,42\%$). Hemoragické mozkové krvácení bylo uvedeno v 116 (12,68 %) případech a nespecifikované záchvaty v 83 (9,07 %) případech. Infekční komplikace byly nalezeny v 504 (11,82 %) případech. Nejčastější infekční komplikací byla sepsa ($n = 380/75,40\%$), v některých případech progredující v septický šok s následným multiorgánovým selháním. Infekce místa vpichu u pacientů na ECMO byla popsána u 66 (13,10 %) případů. U 16 (3,17 %) pacientů se vyskytla nozokomiální infekce.

Vaskulární komplikace byly identifikovány v 269 (6,31 %) případech. Dominovala ischemie končetin ($n = 113/42,01\%$). Závažné vaskulární komplikace byly dále prezentovány s výskytem různých forem postižení (kompartment syndrom vyžadující fasciotomii, amputace končetiny a další). Mechanické a technické komplikace byly nalezeny ve 194 (4,55 %) případech. Nejčastěji byla popisována výměna oxygenátoru ($n = 76/39,18\%$), následně porucha koagulace související se zařízením ($n = 32/16,49\%$), trombóza kanyle ($n = 21/10,82\%$), trombóza oxygenátoru ($n = 16/8,25\%$) a další (tabulka 1).

Diskuse

Pacienti, kteří jsou napojeni na ECMO, jsou v důsledku působení rizikových faktorů ohroženi vznikem časných a pozdních komplikací, které významně ovlivňují následnou morbiditu a mortalitu pacientů. Délka terapie ECMO pak následně ovlivňuje průběh hospitalizace a vytíženost intenzivní a resuscitační péče.

Jednou z nejčastějších komplikací u ECMO je hemoragie. To dokazují i výsledky analyzovaných studií.^{6,7,11–13,15,17,19} Při krvácivých komplikacích uváděli autoři četnost provedených torakotomií pro hrudní krvácení nebo srdeční tamponádu.^{13,14,17,19} Výskyt srdeční tamponády a hemothoraxu potvrzují i autoři Aubron a spol.⁶ a Nakasato a spol.¹¹ Významný podíl na krvácivých příhodách mají i gastrointestinální komplikace,^{11,14,19} které v některých případech vyžadují explorativní laparotomii nebo gastrokopii.^{14,17}

U pacientů po chirurgickém zákroku se riziko krvácení významně zvyšuje, zejména jedná-li se o operační ránu.¹¹ Podle Bartůňka a spol.² dochází nejčastěji ke krvácení v okolí vstupu kanyle, jejich okolí nebo také z operačních ran. I v analyzovaných studiích bylo krvácení ze vstupů v okolí kanyle ECMO a hematom významnou komplikací.^{6,13,15,19} Ve studii autorů Aubron a spol.⁶ se hemoragické komplikace podle definice ELSO vyskytly u více než poloviny kriticky nemocných pacientů podstupujících ECMO.

Tabulka 1 – Přehled výskytu komplikací ECMO v analyzovaných studiích (Pokračování)

[illegible]

Pokračování na další straně

		Mechanické a technické										Celkem n/%			
		16						36		14	10	76/39,18 %			
Výměna membrány (výměna oxygenátoru)												8/4,12 %			
Mechanická porucha (krevní pumpy, membrány oxygenátoru, kanyly)		8										13/6,70 %			
Akutní trombóza hlavy pumpy												16/8,25 %			
Akutní trombóza oxygenátoru		16										10/5,15 %			
Progresivní tvorba sraženin a zhoršení přenosu plynu membránou oxygenátoru												32/16,49 %			
Porucha koagulace související se zařízením												18/9,28 %			
Nespecifikované: sraženina nebo fibrin v systému ECMO, výměna membrány okysličovačla (výměny oxygenátoru), výměna obvodu ECMO nebo kanyly							18				21	21/10,82 %			
Trombóza kanyly												Σ 194/4,55 %			
												Σ 4 265/ 59,53 %			
Celkem komplikací		193	90	31	682	83	209	37	904	885	91	7	796	16	241

Mezi nejčastější komplikace, které byly ve studii zahrnuty, jsou krvácení z kanyly ECMO, krvácení v místě po kardiokirurgickém zákroku a ORL krvácení. Střední doba do prvního krvácení od zahájení ECMO byla čtyři dny. Nakasato a spol.¹¹ také uvádějí krvácení v místě orotracheální kanyly či drénu. Po připojení k mimotělnímu okruhu může dojít k hemostatickým změnám, které mohou způsobit hemolýzu. Při kontinuální antikoagulaci může nastat krvácení do plic způsobené nadměrným odsáváním z dýchacích cest. V tomto případě je nutné provádět velmi šetrnou toaletu dýchacích cest. Je také nutné myslet na skryté koagulační poruchy. Ty se objevují až u 80 % pacientů na ECMO. Charakteristické je difúzní krvácení, které ustane po ukončení oběhové podpory.²⁰ Přítomnost intrakraniálního krvácení v průběhu ECMO dokládají autoři Aubron a spol.⁶ a Fletcher-Sandersjö a spol.⁷ Pokud dojde k intrakraniálnímu krvácení, příčina může být v kontinuální heparinizaci, systolické hypertenzi, koagulopatii nebo trombocytopenii.² Fletcher-Sandersjö a spol.⁷ dále uvádějí různou kombinaci intrakraniálního krvácení. Z celkového počtu 351 pacientů hospitalizovaných pro ECMO došlo během léčby u 19 % pacientů (n = 65) k rozvoji intrakraniálního krvácení, a to 74 % intraparenchymální krvácení (n = 48), 54 % subarachnoidální krvácení (n = 35), 38 % intraventrikulární krvácení (n = 25) a 9 % subdurální krvácení (n = 6). Zároveň autoři vyjadřují zničující dopady intrakraniálního krvácení na zdraví pacientů při ECMO s vysokou mírou úmrtnosti.

Krvácivé komplikace u pacientů na ECMO v některých případech podmiňuje antikoagulační léčba. Ta je však nezbytnou součástí komplexního procesu ECMO. Proto je velmi důležité udržet vyrovnaný vztah mezi tvorbou sraženin a zvýšenou krvácivostí.

Renální komplikace jsou druhou nejčastější příčinou komplikovaného průběhu ECMO.^{11,13,14,15,17,19} Přičemž nejčastější je akutní selhání ledvin vyžadující kontinuální renální substituční terapii. I Botsch a spol.²¹ zmiňuje vysokou četnost akutního poškození ledvin u pacientů na mimotělní podpoře, které je zároveň spojeno až s čtyřnásobným rizikem úmrtnosti. Vysoké přetížení tekutinami je jedním z hlavních důvodů zahájení dialyzační léčby. Na začátku léčby ECMO dochází často k obnově produkce moči. Důvodem je snížení nitrohrudního tlaku vlivem snížení dechového režimu na umělé plicní ventilaci. V tomto případě může dojít u pacienta k rozvoji akutní tubulární nekrózy, která vyžaduje dialyzační léčbu.² Pravidelným hodnocením příjmu a výdeje moči za 24 hodin je možné včas identifikovat přetížení organismu tekutinami.²¹

Na úrovni neurologických komplikací byla nejčastěji zastoupena ischemická cévní mozková příhoda.^{6,7,9,14,17,19} K cévní mozkové příhodě může dojít na podkladě intrakraniálního krvácení, trombu nebo vzduchové embolie. Hemoragická cévní mozková příhoda je v našem literárním přehledu zastoupena v menším rozsahu oproti ischemické CMP, přesto však tvoří značnou část komplikací. Autoři Lorusso a spol.⁹, Nakasato a spol.¹¹ a Yang a spol.¹³ uvádějí ve svých studiích i křečové stavy. Křečové stavy mohou být dle Bartůňka a spol.² vyvolány nerovnováhou vnitřního prostředí. Jako důsledek neurologických komplikací byla ve vysoké míře uvedena smrt mozku.⁹ Krvácivé a neurologické komplikace spolu vzájemně souvisejí, jejich výskyt významně ovlivňuje antikoagulační léčba. Další výzkumy by se proto měly zaměřit na problematiku antikoagulační terapie.²²

Autoři analyzovaných studií uváděli ke komplikacím také infekce. Nejčastěji byla identifikována sepsa nebo sepsa s progresí do septického šoku a multiorgánového selhání.^{13,16,17,19} V důsledku invazivních metod využívaných při mimotělním oběhu a možném působení bakterií se zvyšuje riziko infekce až rozvoj sepsy (device-related sepsis).^{2,23} Infekce v místě vpichu tak tvoří významnou část infekčních komplikací.^{8,13,19} Délka terapie ECMO také významně ovlivňuje pravděpodobnost rozvoje infekce.²⁴ S tím souvisí i vyšší náchylnost k nozokomiálním nákazám, jejichž přítomnost potvrzuje ve studii také Kim a spol.¹⁸ V literatuře se udává, že 13–26 % hlášených nozokomiálních infekcí u dospělých pacientů, kteří jsou na mimotělní podpoře, je spojeno s infekcí ještě před zahájením terapie. Mezi nejčastější nozokomiální infekce patří infekce dýchacích cest, močové infekce a infekce v místě chirurgických zákroků.²¹

Vaskulární komplikace byly nejvíce zastoupeny ischemií končetin.^{6,8,14,17,19} Tyto ischemie mohou progredovat do stavů, jako je nekróza, kompartment syndrom, jenž vyžaduje fasciotomii a v některých případech končí i amputací.^{8,11–14,17,19} Příčinou ischemie u VA ECMO je obstrukce femorální tepny outflow kanylou. Prevencí je včasná diagnostika rozvíjející se ischemie prostřednictvím jednoduchých fyzikálních vyšetření a tkáňovou oxymetrií. Pravidelná kontrola končetin je rozhodující pro snížení výskytu ischemických komplikací. Cévní komplikace mohou být detekovány pomocí dopplerovského ultrazvuku a klinických projevů souvisejících s teplotou, barvou, perfúzí a průtokem krve na základě pravidelného vyšetřování. Jako prevence ischemie se doporučuje zvýšit extrakorporální průtok krve nebo zavedení distálního perfuzního katétru.³ Bartůňek a spol.² zmiňují, že u VA ECMO dochází k ischemii končetiny pod místem zavedení arteriální kanyly, tento problém je možné vyřešit pomocí reperfučních kanyl vedoucích na opačnou stranu od arteriální kanyly. Yang a spol.¹³ sledovali vaskulární komplikace u dospělých pacientů s kardiogenním šokem, kteří byli napojeni na VA ECMO pomocí femorální chirurgické kanylace. Ve studii bylo zjištěno, že se vaskulární komplikace vyskytly u 16,7 % případů, včetně ischemie končetin (8,6 %) a krvácení v místě kanylace (8,6 %). Dle výzkumu autorů Lamb a spol.⁸ mělo ischemii 12 z 91 pacientů. V době femorální kanylace byla perfuzní kanyla umístěna u 55 z 91 pacientů (60 %) a u žádného z nich se nevyvinula následná ischemie končetin. U zbývajících 36 pacientů (40 %) bez zavedení katétru se u 12 (33 %) vyvinula akutní ischemie končetin. Po zavedení perfuzní kanyly ischemie vymizela. Výsledky této studie naznačují, že perfuzní katétry účinně brání ischemii a měly by se implantovat automaticky. Narušená cirkulace může vést i k rozvoji kompartment syndromu^{11,12,25} s nutností provedení fasciotomie.^{8,11,13} Pokud se tento stav nebude léčit, může dojít k amputaci končetiny.^{8,11,13,19}

K neméně významným komplikacím lze řadit i komplikace mechanické a technické s pestrou škálou příčin. V našem literárním přehledu byla nejvíce zastoupena výměna oxygenátoru.^{6,17,19} Nejméně byla zastoupena mechanická porucha krevní pumpy.¹⁰ Její příčina může být mechanická nebo v přívodu elektrické energie. Poškození lze rozpoznat podle sníženého odběru a návratu krve do oběhu pacienta. Pokud dojde k poškození elektrické energie a na místě není žádný náhradní zdroj, pumpu je možné pohánět ručně pomocí kliky, která je součástí každého přístroje.²

Dle Lubnowa a spol.¹⁰ se technické komplikace během VV ECMO terapie vyskytly přibližně u 30 % pacientů. Zahřnutí byli pouze pacienti s alespoň jednou výměnou systému a trváním podpory ECMO delší než 48 hodin. Celkem u 45 % musela být provedena systémová výměna náležavě, zatímco u zbývajících mohly být provedeny volitelně. Pro výměnu systému bylo 10 % nepředvídatelných mechanických komplikací a u 5 % bylo podezření na infekci.

Lubnow a spol.¹⁰ dále uvádějí tvorbu sraženin v hlavě pumpy. Tvorba sraženin v pumpě se zhoršeným přenosem plynu a poruchou koagulace související se zařízením nebo tvorba sraženin v hlavě čerpadla vedoucí k hemolýze představovala 85 % technických komplikací. Stejně tak Nakasato a spol.¹¹ popisují výskyt sraženin v systému ECMO. Lange a spol.²⁶ uvádějí, že sraženiny v trubici, v okysličovadle nebo intravaskulární trombóza vyžadují více antikoagulace, která může zvýšit riziko krvácení. Pokud by nastala tato komplikace, sraženiny se mohou uvolnit a následně způsobit například infarkt myokardu. Tím, že je průtok u VA ECMO přes plicní cirkulaci, hrozí zvýšené riziko vzniku trombu v plicním oběhu nebo může u pacienta dojít také k cévní mozkové příhodě. Proto je někdy nutná kompletní výměna obvodů i zavedené kanyly. Podle Bartůňka a spol.² jsou krevní sraženiny jednou z nejčastějších mechanických komplikací, které mohou nastat. Selhání oxygenátoru, systémovou nebo plicní embolií může způsobit nadměrná tvorba krevních sraženin nebo velkých koagul. Dle Ošťádal a spol.³ je riziko vzniku krevních sraženin v okruhu ECMO při krátkodobém a správném použití antikoagulační léčby nízké. Při dlouhodobém užívání, omezení nebo vysazení antikoagulace se může riziko vzniku trombu zvýšit. Proto je nutné pravidelně provádět kontrolu části okruhu a měřit tlak oxygenátoru.

Řízení schopnosti výměny plynu a poklesu tlaku přes krevní pumpu nebo sledování parametrů koagulace a hemolýzy v průběhu terapie umožňují včasnější identifikaci závažných komplikací spojených s terapií ECMO.

Rozvoj časných a pozdních komplikací ECMO ovlivňuje řada faktorů. Významným rizikovým faktorem je například věk nad 65 let.^{14–19} Autoři Yeh a spol.²⁷ však uvádějí, že samotný věk by neměl vylučovat pacienty, aby byli kandidáty na podporu ECMO. Proto by rozhodnutí provést ECMO u starších pacientů nemělo být založeno pouze na věku. K dalším rizikovým faktorům patří diabetes mellitus, renální a hepatální insuficience, obezita, hodnota laktátu vyšší než 4 mmol/l.¹⁴ Fletcher a spol.⁷ uvádějí, že v případě výskytu intrakraniálního krvácení během ECMO je rizikovým faktorem antikoagulační terapie. Autoři dále uvádějí jako možné prediktory komplikací nízké Glasgow Coma Scale (GCS), vysoké skóre APACHE II a vysokou hodnotu pre-ECMO kreatininu,¹⁵ celkovou koncentraci bilirubinu v séru před implantací ECMO a množství ztráty krve,¹⁶ předchozí KPR a pH < 7,1,¹⁷ dlouhodobou podporu ECMO a vysokou hodnotu prokalcitoninu (PCT),¹⁸ onemocnění koronárních tepen,¹⁹ menší průměr femorální tepny, periferní okluze, absenci distální pulsace před kanylací nebo bezprostředně po kanylaci a/nebo také o 4 hodiny později,²⁸ hemoglobin < 10 g/dl, počet destiček < 100 × 10⁹/l, kreatinin > 150 μmol/l, kreatinkináza-MB > 130 IU/l.¹⁹

Mortalitu pacientů během terapie ECMO a po terapii ECMO významně ovlivňují základní onemocnění, přidružené diagnózy, polymorbidita, věk, celková schopnost

reakce organismu na zátěž apod. Enger a spol.²⁹ uvádějí lepší míru přežití po VV ECMO u traumatologických stavů. Naopak intrakraniální krvácení vzniklé během terapie ECMO mělo v mnohých případech fatální důsledky a je spojováno s nízkou mírou přežití.⁷ Ve studii autorů Aso a spol.³⁰ byla prokázána vysoká úmrtnost u pacientů, kteří podstoupili VA ECMO, zejména u pacientů s kardiogenním šokem a u pacientů se srdeční zástavou. Kardiální důvody úmrtí uvádějí i autoři Rastan a spol.¹⁴ Míru úmrtnosti u pacientů napojených na VV ECMO mohou ovlivňovat i multikulturní aspekty. Například ve studii autorů Mosca a spol.³¹ měli zástupci europoidní rasy vyšší míru přežití (jak třicetidenní, tak i roční) než zástupci etnických menšin. Vysoký věk a dlouhodobá podpora ECMO měly také podíl na vyšší míře úmrtnosti pacientů.³² Pomocným ukazatelem vývoje zdravotního stavu jsou hodnotící škály, například skóre SOFA, RESP a PRESERVE, která významně predikují přežití u pacientů na ECMO.^{29,32,33} S rozvojem technického pokroku, se stoupající kvalitou lékařské a ošetrovatelské péče dochází ke snížení úmrtnosti pacientů, v porovnání s obdobím, kdy se začalo ECMO zavádět do klinické praxe.

Závěr

Z výsledků přehledové práce je patrné, že nejčastější komplikací extrakorporální membránové oxygenace je krvácení, následují komplikace renální, neurologické, infekční, vaskulární a mechanické. Krvácivé a neurologické komplikace byly spojeny s antikoagulační léčbou, která je však u mimotělní podpory nutná. Prediktorem rozvoje časných a pozdních komplikací jsou základní diagnóza, přidružená onemocnění, polymorbidita, věk nad 65 let, funkční schopnost organismu odolávat zátěži, ale také délka terapie ECMO. Tyto faktory pak významně ovlivňují mortalitu pacientů během a po léčbě ECMO. Prevencí komplikací a jejich včasnou identifikací je možné pozitivně ovlivnit míru a kvalitu přežití pacientů na ECMO.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Literatura

1. Bělohávek J, Rohn V, Kunštýř J, et al. Profil pacientů léčených extrakorporální membránovou oxygenací (ECMO). *Interv Akut Kardiol* 2010;9:121–128.
2. Bartůňek P, Jurásková D, Heczková J, et al. Vybrané kapitoly z intenzivní péče. Praha: Grada Publishing, a.s., 2016:752.
3. Ošťádal P, Bělohávek J, Balík M, et al. ECMO: extrakorporální membránová oxygenace: manuál pro použití u dospělých. 2. aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, 2018:88.
4. Šimek M, Hutýra M, Zuščík O, et al. Mechanická podpora oběhu v léčbě kardiogenního šoku. *Kardiolog Rev Int Med* 2014;16:116–122.
5. Extracorporeal life support organization [online]. Ann Arbor: ELSO Office, 2015 [cit. 1. 4. 2019]. Dostupné z: <https://www.elseo.org/Home.aspx>
6. Aubron C, DePuydt J, Belon F, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care* 2016;6:1–10.
7. Fletcher-Sandersjö A, Thelin EP, Bartek J Jr., et al. Management of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): An observational cohort study. *Plos One* 2017;12(12):e0190365.

8. Lamb KM, DiMuzio PJ, Johnson A, et al. Arterial protocol including prophylactic distal perfusion catheter decreases limb ischemia complications in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Vasc Surg* 2017;65:1074–1079.
9. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, et al. Neurologic injury in adults supported with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure: Findings from the extracorporeal life support organization database. *Crit Care Med* 2017;45:1389–1397.
10. Lubnow M, Philipp A, Foltan M, et al. Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange – retrospective analysis of 265 cases. *Plos One* 2014;9(12):e112316.
11. Nakasato GR, Murakamib BM, Gonçalves MAB, et al. Predictors of complications related to venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adults: A multicenter retrospective cohort study. *Heart Lung* 2020;49:60–65.
12. Tanaka D, Hirose H, Cavarocchi N, et al. The impact of vascular complications on survival of patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1729–1734.
13. Yang F, Hou D, Wang J, et al. Vascular complications in adult postcardiotomy cardiogenic shock patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care* 2018;8:72.
14. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:302–311.
15. Lee SN, Seop M, Yoo KD. Impact of age on extracorporeal membrane oxygenation survival of patients with cardiac failure. *Clin Interv Aging* 2017;4:1347–1353.
16. Silvetti S, Ranucci M, Pistuddi V, et al. Blood stream infections during post-cardiotomy extracorporeal membrane oxygenation: Incidence, risk factors, and outcomes. *Int J Artif Organs* 2019;42:299–306.
17. Papadopoulos N, Marinos S, El-Sayed Ahmad S, et al. Risk factors associated with adverse outcome following extracorporeal life support: analysis from 360 consecutive patients. *Perfuzion* 2015;30:284–290.
18. Kim DW, Cho HJ, Kim GS, et al. Predictive value of procalcitonin for infection and survival in adult cardiogenic shock patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Chonnam Med J* 2018;54:48–54.
19. Wang L, Yang F, Wang X, et al. Predicting mortality in patients undergoing VA-ECMO after coronary artery bypass grafting: the REMEMBER score. *Crit Care* 2019;23:11.
20. Ondříčková L. Když je ECMO denní rutina. *Med Trib* 2018. Available from: <https://www.tribune.cz/clanek/43648-kdyz-je-ecmo-denni-rutina>
21. Botsch A, Protain E, Smith AR, et al. Nursing implications in the ECMO patient. *Intech Open* 2019. doi: 10.5772/intechopen.85982
22. Franková V. Časné a pozdní komplikace extrakorporální membránové oxygenace. Opava, 2020. Bakalářská práce. Slezská univerzita v Opavě. Fakulta veřejných politik v Opavě. Ústav ošetřovatelství. Vedoucí práce Pavlína Rabasová.
23. Máca J, et al. ARDS v klinické praxi. Praha: Maxdorf, 2015:695.
24. Allou N, Pinto HL, Persichini R, et al. Cannula-related infection in patients supported by peripheral ECMO: Clinical and microbiological characteristics. *ASAIO J* 2019;65:180–186.
25. Cheng A, Sun HY, Tsai MS, et al. Predictors of survival in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation with severe infections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:1526–1536.
26. Lange DW, Sikma MA, Meulenbelt J. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of poisoned patients. *Clin Toxicol* 2013;51:385–393.
27. Yeh TCH, Chang HH, Ger LP, et al. Clinical risk factors of extracorporeal membrane oxygenation support in older adults. *Plos One* 2018;13(4):e0195445.
28. Yen CC, Kao CH, Tsai CS, et al. Identifying the risk factor and prevention of limb ischemia in extracorporeal membrane oxygenation with femoral artery cannulation. *Heart Surg Forum* 2018;21:18–22.
29. Enger T, Philipp A, Videm V, et al. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R67.
30. Aso S, Matsui H, Fushimi K, et al. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care* 2016;20:80.
31. Mosca MS, Narotsky DL, Liao M, et al. Survival following veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and mortality in a diverse patient population. *J Extra Corpor Technol* 2015;47:217–222.
32. Baek MS, Chung CR, Kim HJ, et al. Age is major factor for predicting survival in patients with acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2018;10:1406–1417.
33. Klinzing S, Wenger U, Steiger P, et al. External validation of scores proposed for estimation of survival probability of patients with severe adult respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Crit Care* 2015;19:142.

Hydroxychloroquine versus hydroxychloroquine-azithromycin combination therapy on QT interval prolongation of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis

Yohanes Krisnantyo Adi Pinandito^a, Qorina Nadya Salfi^a, Kezia Warokka Putri^a, Jefferson Caesario^a, I Gusti Hanif Rahmadi^a, Melisa Suhargo^a, Aulia Rafikasari^a, Rerdin Julario^b, Subur Prajitno^c

^a Medical Co-Assistant Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya, Indonesia

^b Cardiology Department, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

^c Public Health and Preventive Medicine Department Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 13. 1. 2021

Revised: 7. 2. 2021

Accepted: 9. 2. 2021

Available online: 12. 8. 2021

Klíčová slova:

Azithromycin

COVID-19

Hydroxychloroquine

Prodoužení intervalu QT

SOUHRN

Výzkum zaměřený na léčbu onemocnění COVID-19 vedl k použití hydroxychlorochinu (HCQ) jako jedné z možností léčby. Účinnost HCQ lze zvýšit jeho podáváním v kombinaci s azitromycinem (AZM). Hydroxychlorochin však může spouštět arytmiie v podobě prodloužení intervalu QT. Přidání AZM k HCQ by rovněž mohlo zvýšit riziko prodloužení intervalu QT. Protože mechanismus účinku těchto látek stále není přesně znám, je naprosto nezbytné provést systematický přehled výsledků dosavadního výzkumu. Cílem předložené studie bylo porovnat incidenci prodloužení intervalu QT u pacientů s onemocněním COVID-19 léčených podáváním HCQ a pacientů s kombinací HCQ-AZM. Uspořádáním se jednalo o komparativní studii dvou samostatných skupin pacientů. Údaje byly shromažďovány z časopisů publikovaných online v období od ledna do července 2020, v nichž se srovnávala incidence prodloužení intervalu QT u pacientů s onemocněním COVID-19 léčených buď HCQ samotným, nebo kombinací HCQ-AZM; články byly následně zařazeny do systematického přehledu. Bylo nalezeno pět studií splňujících zadaná kritéria; výsledný vzorek zahrnoval 477 osob ve Francii a v USA. Údaje byly následně zpracovány formou deskriptivní a statistické analýzy. Statistická analýza se prováděla pomocí fixního modelu s použitím poolovaných údajů. Analýza nenalezla žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu prodloužení intervalu QT mezi skupinami pacientů s onemocněním COVID-19 léčenými podáváním buď pouze HCQ, nebo kombinací HCQ-AZM (OR 1,294; 95% CI 0,707–2,370).

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Research related to the treatment of COVID-19 put hydroxychloroquine (HCQ)-based as a treatment option. The effectiveness of HCQ can be increased if combined with azithromycin (AZM). However, HCQ can trigger arrhythmias in the form of QT interval prolongation. Combining AZM to HCQ might also amplify the risk of QT prolongation. Since the mechanism remains elusive, a systematic review study of existing research is absolutely necessary. This study aimed to compare the incidence of QT interval prolongation in COVID-19 patients who received HCQ therapy with those who received HCQ-AZM therapy. The design used is comparative study of two independent groups. Data were collected from journals published online, from January to July 2020, regarding the comparison of QT interval prolongation between COVID-19 patients treated with HCQ only and those treated with HCQ-AZM combination, which had undergone a systematic review. Five studies that met the criteria were obtained, which included a total sample of 477 people in France and the United States. The data were then analysed descriptively and statistically. Statistical analysis was done using the fixed-effects model from the pooling of the research. It was found that there is no significant difference statistically in the QT interval prolongation between HCQ therapy group and HCQ-AZM therapy group (OR 1.294; 95% CI 0.707–2.370).

Keywords:

Azithromycin

COVID-19

Hydroxychloroquine

QT interval prolongation

Introduction

SARS-CoV-2 as the new corona virus has spread throughout the world causing a global pandemic of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). This new virus was known to attack multiple organs in the body which was fatal in some cases. The

leading death causes are respiratory failure, cardiac failure and sepsis.¹ Several research to find the definite therapy has been done because of the high mortality rate, though the effective definite therapy for COVID-19 has not yet been found.² Several potential therapies are currently under investigation, including the usage of hydroxychloroquine.

Address: Rerdin Julario, Cardiology Department, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, East Java, 60286 Indonesia, e-mail: rerdinjulario@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.025

Hydroxychloroquine is an antimalarial and immunomodulatory agent, also a safer analogue of chloroquine.³ It has demonstrated antiviral activity against SARS-CoV-2 although the mechanism of action has yet to be known. It is believed to disturb the life cycle of the virus in the cell and disturb the glycolysis process of ACE-2 receptor thus disrupting the docking process of the virus.^{4,5} The drug increases intracellular pH resulting in decreased phago-lysosome fusion, impairing viral receptor glycosylation. In addition, it has an immune-modulating effect by inhibiting toll-like receptor signalling, decreasing production of cytokines especially IL-1 and IL-6.³ Although several researches have been conducted to investigate the usage of hydroxychloroquine in decreasing the mortality rate, there are still arguments in its result.⁶

A study conducted in Turkey showed that combining hydroxychloroquine with azithromycin could increase its effectiveness and decrease patients' length of stay in hospital.⁶ Azithromycin, a macrolide antibiotic, has in vitro antiviral properties such as decreasing viral replication, blocking entrance into host cells, and a potential immunomodulating effect.⁷ An in vitro study demonstrated synergistic activity of the combination of hydroxychloroquine and azithromycin against SARS-CoV-2.⁸

Although hydroxychloroquine can be a treatment for COVID-19 patients, it has shown to cause several dangerous side effects including cardiac toxicity which cause arrhythmia, QT interval prolongation, torsade de pointes, and can be fatal. Combining hydroxychloroquine and azithromycin can also increase its cardiac toxicity.^{9,10}

This review and meta-analysis aimed to investigate the prolongation of QT interval in COVID-19 patients who received hydroxychloroquine therapy compared with COVID-19 patients who received hydroxychloroquine-azithromycin combination therapy across recent studies.

Methods

The obtained data were processed with PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analysis) method. The search was done between July 18th to 24th 2020 on two online databases: PubMed and Google Scholar. On PubMed, using the PICO system, the keywords were: "COVID-19" (Patient/Problem), "Hydroxychloroquine" (Intervention), "Hydroxychloroquine and Azithromycin" (Comparison), and "QT interval" (Outcome). While on Google Scholar the search term used was "COVID-19 AND Hydroxychloroquine AND combination Hydroxychloroquine and Azithromycin AND prolong QT interval". The search was limited to original free full text articles and articles published from January to July 2020.

The search results were screened based on the title and abstract by seven independent reviewers. Afterwards the selected articles were checked for the full text availability and duplications amongst the selected articles. The inclusion criteria of the studies were RCT, prospective cohort, or retrospective cohort studies performed among adult patients with COVID-19 which compared patients who received hydroxychloroquine and patients who received hydroxychloroquine-azithromycin combination therapy. The outcome investigated in this study was QT interval prolongation. The quality of the study was assessed using the Effective Public Health Practice Project quality assessment tool (EPHPP) and were graded as strong, moderate, and weak. The eligibility and quality of the studies were assessed by four reviewers and the final check was done by another two reviewers.

Extraction of data was conducted independently by two authors using a standardized data collection form from Cochrane library. Extracted data included study characteristics (author, year of publication, region, time of study, study design, sample size, inclusion criteria), population character-

Table 1 – Sample size and limitation of the studies used

Author	QT interval prolongation		Limitation
	HCQ therapy	HCQ+AZT therapy	
Bessière et al., 2020	7 of 22 patients (31.8%)	7 of 18 patients (38.9%)	• There are no baseline clinical factor data related to QT prolongation
Saleh et al., 2020	7 of 82 patients (8.6%) with QTc >500 ms and 5 patients (6.3%) ΔQTc 60 ms	11 of 119 patients (9.2%) with QTc >500 ms and 21 patients (17.9%) ΔQTc 60 ms	• Chloroquine is included in the sample using HCQ • There are no patient data that show patients with QTc >500 ms and ΔQTc ≥60 ms simultaneously
Ramireddy et al., 2020	0 of 10 patients (0%) with QTc >500 ms or ΔQTc 60 ms	7 of 61 patients (11.5%) with QTc >500 ms or ΔQTc 60 ms	• There is no control group • Inconsistency of ECG checking during therapy • Low sample size
Mercuro et al., 2020	8 of 37 patients (21.6%) • 7 patients (18.9%) QTc >500 ms • 3 patients (8.1%) ΔQTc 60 ms • 2 patients (5.4%) have both	13 of 53 patients (24.5%) • 11 patients (20.8%) QTc >500 ms • 7 patients (13.2%) ΔQTc 60 ms • 5 patients (9.4%) have both	• Not all patients experienced repeated ECG to be followed up • Cannot rule out cardiomyopathy and myocarditis due to COVID-19
Enzman et al., 2020	0 of 9 patients (0%)	15 of 66 patients (22.7%) QTc >500 ms	• Limited samples • 10 patients of 66 HCT + AZM patients have concomitant cardiovascular disease
TOTAL	22 of 160 patients (13.8%)	53 of 317 patients (16.7%)	

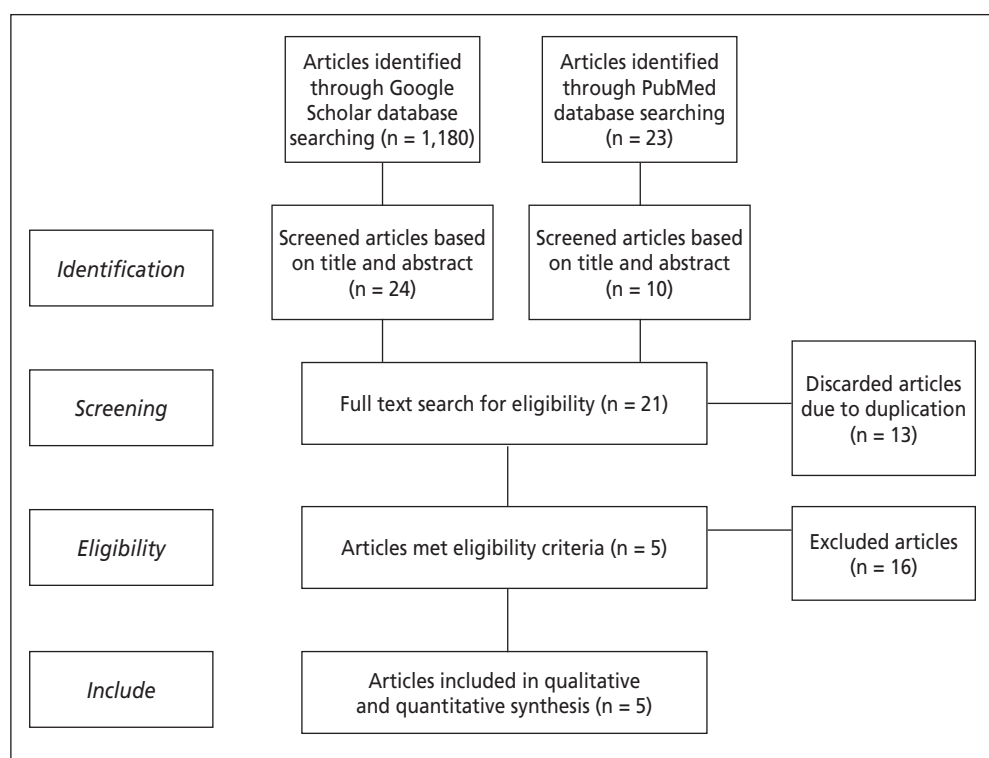


Fig. 1 – Flowchart for study design using PRISMA

istics, intervention characteristics (size of each intervention group, dosage, duration therapy, QT interval assessment) and outcomes (QT interval prolongation, limitation of study).

Statistical analysis was performed using CMA V3 (Comprehensive Meta Analysis V3) software. Odds Ratio (OR) was used for estimating the outcome with 95% confidence Interval (CI). The fixed effects model was used with $I^2 \leq 50\%$ which represents unimportant heterogeneity.

Results

Qualitative synthesis

The initial searches identified 1,203 articles and 1,182 were excluded after the title and abstracts screening process. The 21 potential studies were assessed for its full text eligibility and 16 were excluded. The excluded ones were articles other than the original article (review, trial protocol, etc.), articles which were not relevant to the study objective, and studies assessing the QT interval prolongation side effect of other COVID-19 potential therapy (Fig. 1). In the final result, 5 articles were included with 477 patients

who met the inclusion criteria and could be further statistically analyzed (Table 1).^{11–15}

Based on the EPHPP quality assessment tool, it was unclear regarding the blinding of participants.^{11–15} There were also absent details regarding the combined therapy and the outcome assessors in one of the studies.¹⁴ The EPHPP quality assessment tool showed 2 studies were strong in quality^{8,9} and 3 studies were moderate in quality (Table 2)^{13–15}.

Four of the studies were cohort study^{11,12,14,15} and one was repeated measure study.¹³ Studies were heterogeneous in its design and sample size. Most of the studies had a larger size of sample group which received combined hydroxychloroquine and azithromycin. There was some difference in dosage and duration of the therapy used among the studies. One of the studies did not mention the dosage and duration of the hydroxychloroquine and azithromycin combination therapy.¹⁴ The assessment of QTc interval was carried out once every day before, during, and after the interventional therapy. Only one study did not mention the detailed QTc interval assessment.¹⁴ Characteristics of the selected studies can be seen in Table 3.

Table 2 – Quality assessment of the studies based on EPHPP quality assessment tool

Author	A (Selection bias)	B (Study design)	C (Confounders)	D (Blinding)	E (Data collection method)	F (Withdrawal and dropout)	Global rating
Bessière et al., 2020	Moderate	Moderate	Strong	Moderate	Moderate	Strong	Strong
Saleh et al., 2020	Strong	Moderate	Strong	Moderate	Strong	Moderate	Strong
Ramireddy et al., 2020	Moderate	Moderate	Weak	Moderate	Strong	Strong	Moderate
Mercuro et al., 2020	Moderate	Moderate	Weak	Moderate	Moderate	Strong	Moderate
Enzmann et al., 2020	Moderate	Moderate	Weak	Moderate	Strong	Strong	Moderate

Table 3 – Characteristic of selected studies

Author	Location and time	Study design	Study subject	Comorbidity	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Sample size	Statistical outcome	Result
Besière et al., 2020	France, 15th March–29th March 2020	Retrospective cohort	40 COVID-19 patients with critical illness in ICU	16 patients (40%) with DM, 23 patients (57.5%) with hypertension, and 8 patients (20%) with structural heart disease	COVID-19 patients confirmed with PCR	Patients with QTc more than 460 ms before treatment	N = 40, HCQ = 22, HCQ + AZM = 18	QT interval prolongation in: HCQ therapy: 7 out of 22 patients (31.8%), HCQ + AZM therapy: 7 out of 18 patients (38.9%) $p = 0.03$	There is no significant difference in QT interval prolongation between HCQ therapy and HCQ combination AZM therapy
Saleh et al., 2020	New York, USA, March 2020	Observational	201 COVID-19 patients	60% patients with hypertension, 41.8% with hyperlipidemia, 32.3% with diabetes mellitus, 7% with atrial fibrillation, 11.4% with coronary artery disease, 14.9% with COPD/asthma, 5% with CKD stage >III	COVID-19 patients confirmed with PCR or high suspicious with ARDS or SIRS, or patients with at least 6 hours of clinical ARDS symptoms	Patient with long-term HCQ treatment (patients with lupus, or hypersensitivity) and patients who reject therapy	N = 201, CQ = 10, HCQ = 82, HCQ + AZM = 119	QT interval prolongation in: HCQ therapy: 7 out of 82 patients (8.6%), HCQ + AZM therapy: 11 out of 119 patients (9.2%) $p = 1.00$	There is a significant increase in QT interval prolongation in patients with combination therapy
Ramireddy et al., 2020	Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, date not mentioned	Repeated measure study	COVID-19 confirmed patients hospitalized in Cedars-Sinai Medical Center from 1st February until 4th April 2020 who received hydroxychloroquine, azithromycin, or combination therapy	Not mentioned	Confirmed COVID-19 patients with at least 2 data of 12 lead ECG recorded with MUSE system from 1st January to 5th April 2020	Patients with tachyarrhythmia, atrial fibrillation, atrial flutter, supraventricular tachycardia, and ECG record that is not suitable to determine the QT interval accurately	N = 71, HCQ = 10, HCQ + AZM = 61	QT interval prolongation in: HCQ therapy: 0 out of 10 patients (0%), HCQ + AZM therapy: 7 out of 61 patients (11.5%) $p = 0.07$	Incidence of QT interval prolongation increased in patients who received combination therapy
Mercuro et al., 2020	Boston, Massachusetts, date not mentioned	Observational (cohort)	COVID-19 confirmed patients from 1st May until 7th April 2020 who received at least 1-day therapy of chloroquine	53.3% patients with hypertension, 10% with congestive heart failure, 28.9% with diabetes mellitus, 11.1% with coronary heart disease, 13.3% with atrial fibrillation, 20% with COPD/asthma	Not mentioned	Not mentioned	N = 90, HCQ = 37, HCQ + AZM = 53	QT interval prolongation in: HCQ therapy: 7 out of 37 patients (18.9%), HCQ + AZM therapy: 11 out of 53 patients (20.8%), $p < 0.001$. Adjusted odds ratio 3.38 (95% CI 1.03–11.08)	Patients who received HCQ therapy has higher risk of QT interval prolongation incidence, and patients with combination therapy had even higher risk
Enzmann et al., 2020	Sanford Health hospitals, Dakota, March 2020	Cohort	150 COVID-19 confirmed patients of 3 hospitals in Dakota from 21st March to 20th April 2020	51.3% patients with cardiovascular disease, 28.7% with diabetes mellitus, 18% with asthma, 15.3% with chronic renal disease, 10.7% with COPD	COVID-19 confirmed patients with PCR test in Sanford Health hospital	Not mentioned	N = 75, HCQ = 9, HCQ + AZM = 66	QT interval prolongation in: HCQ therapy: 0 out of 9 patients (0%), HCQ + AZM therapy: 15 out of 66 patients (22.7%)	There is a higher incidence of QT interval prolongation in patients who received combination therapy compared with patients with HCQ therapy

Fig. 2 – Forest plot of pooled odds ratios (ORs)

Model	Study name	Statistics for each study					Odds ratio and 95% CI				
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-value	p-value	0.01	0.10	1.00	10.00	100.00
	Bessière et al., 2020	1.364	0.370	5.028	0.466	0.641					
	Saleh et al., 2020	1.091	0.405	2.944	0.173	0.863					
	Ramireddy et al., 2020	2.890	0.153	54.552	0.708	0.479					
	Mercuro et al., 2020	1.122	0.390	3.231	0.214	0.830					
	Enzman et al., 2020	5.718	0.315	103.923	1.178	0.239					
Fixed		1.284	0.707	2.370	0.835	0.404					

Quantitative synthesis

We performed a meta-analysis on 5 studies (477 patients) regarding the QT interval prolongation between COVID-19 patients who received hydroxychloroquine and COVID-19 patients who received combined hydroxychloroquine-azithromycin therapy. The meta-analysis showed that there is no statistically significant difference in QT interval prolongation between group of patients which received hydroxychloroquine and group of patients which received combined hydroxychloroquine-azithromycin therapy (OR 1.294; 95% CI 0.707–2.370; *p*-value 0.404) (Table 4, Fig. 2).

Discussion

By the end of 2020, hydroxychloroquine and chloroquine used for COVID-19 treatment, have been prohibited by The United States Food and Drug Administration (FDA) and World Health Organization (WHO) because of its ineffectiveness and inability to reduce mortality.^{16,17} Despite that fact, several studies stated that there are benefits of using hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 treatment.¹⁸ The American Thoracic Society recommends the use of hydroxychloroquine and chloroquine in hospitalized patients with evidence of pneumonia on a case-by-case basis.¹⁹ Meanwhile, the Indian Medical Research Council is one of the first medical councils worldwide to issue recommendations for hydroxychloroquine prophylaxis among healthcare providers and close contacts involved in COVID-19 treatment or suspected patients, asymptomatic healthcare workers stationed in non-COVID-19 areas and hospitals, asymptomatic front-line personnel such as those involved in surveillance, police, and paramilitary services.²⁰ This shows that there are still potential benefits in using hydroxychloroquine for COVID-19 treatment. For groups which still use hydroxychloroquine

as treatment modalities for COVID-19, its adverse effect shall not be left out, including prolonged QTc.

In this study, three studies stated that there is a relationship between hydroxychloroquine treatment with prolonged QTc although not statistically significant.^{11,12,14} One study only showed clinical results without statistical analysis.¹² Other studies found no relationship between hydroxychloroquine treatment and prolonged QTc.^{13,15} Different results in the studies could be caused by several factors such as small number of study samples, patient's clinical condition, and also existing cardiac disease like cardiomyopathy and myopathy that was hard to be excluded.¹⁴ The use of vasoactive drugs and Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II can also significantly influence the presence of a prolonged QT.¹¹ Absence of prolonged QTc interval in several studies could cause bias in determining the adverse event which might result in double counted or uncounted data.¹² Additional drugs used in the treatment like loop diuretic could also prolong QTc interval. Incomplete data regarding patient's symptoms before admitted to the hospital could also create bias in the reviewed studies.¹³

Two of the reviewed studies showed no prolonged QTc interval with hydroxychloroquine therapy. This could be caused by the small number of samples which received hydroxychloroquine therapy in both studies compared to the samples which received hydroxychloroquine-azithromycin combination therapy. Because of that, it couldn't be proved that there were no correlations between hydroxychloroquine therapy and prolonged QTc interval.¹³

In the five studies reviewed by the author, there were almost uniform results in which populations with hydroxychloroquine-azithromycin combination therapy had a QTc interval prolongation >500 ms. As one of COVID-19 choices of antiviral treatment, the combination regimen of hydroxychloroquine and azithromycin has been con-

Table 4 – Odds ratio of QT interval prolongation comparison between patients with HCQ-AZM combination therapy and HCQ therapy

Author	Combination hydroxychloroquine-azithromycin therapy		Hydroxychloroquine therapy		Odds ratio	Lod odds ratio	Std. err
	Interval QTc >500 ms	Interval QTc ≤500 ms	Interval QTc >500 ms	Interval QTc ≤500 ms			
Bessière et al., 2020	7 (38%)	11 (61%)	7 (31.8%)	15 (68.2%)	1.364	0.310	0.666
Saleh et al., 2020	11 (9.2%)	108 (90.7%)	7 (8.5%)	75 (91.5%)	1.091	0.087	0.506
Ramireddy et al., 2020	7 (11.5%)	54 (88.5%)	0 (0%)	10 (100%)	2.890	1.061	1.499
Mercuro et al., 2020	11 (20.8%)	42 (79.2%)	7 (18.9%)	30 (81.1%)	1.122	0.116	0.539
Enzmann et al., 2020	15 (22.7%)	51 (77.3%)	0 (0%)	9 (100%)	5.718	1.744	1.480
Total	51 (16.1%)	266 (83.9%)	21 (13.1%)	139 (86.9%)			

siderably investigated regarding its effectiveness and safety.^{11–15,21,22} Unfortunately, there is still a debatable discussion following that topic since there is not yet any research regarding this treatment with randomized blinded controlled clinical trials design.²³

Theoretically, combining azithromycin with hydroxychloroquine might worsen QT prolongation incidence, compared to single therapy of hydroxychloroquine. However, this study proves that there is no significant difference among both regimens. This may be caused by the study that provides as data a different number of samples, in which there is an unproportioned number between each group, as well as inconsistent total sample between each study.¹³ Jankeson et al.²⁴ suggested that it was hydroxychloroquine which has an important role in causing prolonged QTc interval. Nevertheless, the fact that limited study regarding the difference between hydroxychloroquine and combination of hydroxychloroquine-azithromycin to their effect of QT prolongation should also be anticipated.

This study has several limitations. The fact that there is no data in the reviewed studies about the duration of patient's symptoms before admission to the hospital can cause bias regarding the history and duration of COVID-19 infection. Another thing is that several reviewed studies only gave clinical results without statistically analysing them because of the small number of the study sample and the non-randomized study sample. The reviewed studies had different dosage and duration of the therapy given between each study. There is one study that didn't mention the dosage and the duration of therapy given.

Conclusion

In this study, involving 477 patients in the five publications studied, it can be concluded that there was no significant difference of the QTc prolonged interval in COVID-19 patients who received hydroxychloroquine therapy with those who received hydroxychloroquine-azithromycin combination therapy. However, there are some differences in treatment from each journal studied, namely the dose used, duration of therapy, inconsistencies in ECG measurements during therapy, and other risk factors that can also cause prolongation of the QTc interval.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in this study.

Funding body

None

References

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2411–2418.
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003;3:722–727.
- Celik I, Onay-Besikci A, Ayhan-Kilcigil G. Approach to the mechanism of action of hydroxychloroquine on SARS-CoV-2: a molecular docking study. *J Biomol Struct Dyn* 2020 Jul 17:1–7. doi: 10.1080/07391102.2020.1792993. Epub ahead of print.
- Hashem A, Alghamdi B, Algaissi A, et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel Med Infect Dis* 2020;35:101735.
- Tanriverdi E, Çörtük M, Yildirim BZ, et al. The use of hydroxychloroquine plus azithromycin and early hospital admission are beneficial in Covid-19 patients: Turkey experience with real-life data. *Turk J Med Sci* 2021;51:10–15.
- Tran DH, Sugamata R, Hirose T, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot (Tokyo)* 2019;72:759–768.
- Andreani J, Bideau ML, Duflo I, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog* 2020;145:104228.
- Roden D, Harrington R, Poppas A, Russo A. Considerations for Drug Interactions on QTc Interval in Exploratory COVID-19 Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2623–2624.
- Funck-Brentano C, Salem J, et al. Response to the editorial "COVID-19 in patients with cardiovascular diseases". *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113:367–368.
- Bessière F, Rocca H, Delinière A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiology* 2020;5:1067.
- Saleh M, Gabriels J, Chang D, et al. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e008662.
- Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, et al. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017144.
- Mercuro N, Yen C, Shim D, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020;5:1036.
- Enzmann M, Erickson M, Grindeland C, et al. Treatment and preliminary outcomes of 150 acute care patients with COVID-19 in a rural health system in the Dakotas. *Epidemiol Infect* 2020;148:e124.
- FDA, 2020. FDA Cautions against Use of Hydroxychloroquine or Chloroquine for COVID-19 outside of the Hospital Setting or a Clinical Trial Due to Risk of Heart Rhythm Problems. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>.
- WHO, 2020. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Accessed 1st June 2020.
- Singh H, Chauhan P, Kakkar AK. Hydroxychloroquine for the treatment and prophylaxis of COVID-19: The journey so far and the road ahead. *Eur J Pharmacol* 2021;890:173717.
- Covid-19, 2020. Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. From an American Thoracic Society-led International Task Force. <https://www.thoracic.org/g/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/covid-19-guidance.pdf>.
- Revised advisory on the use of Hydroxychloroquine (HCQ) as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection. https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/V5_Revised_advisory_on_the_use_of_HCQ_SARS_CoV2_infection.pdf, 2020.
- Gautret P, Lagier J, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
- Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* 2020;316:280–284.
- Popescu C, Fischer P. Hydroxychloroquine-azithromycin for COVID-19 – Warranted or dangerous? *Travel Med Infect Dis* 2020;35:101764.
- Jankelson L, Karam G, Becker M, 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.

Virtuální realita ve vzdělávání zdravotnických profesionálů v kardiologii na počátku roku 2021

(Virtual reality in education of healthcare professionals in cardiology at the beginning of 2021)

Otakar Jiravský^{a,b}, Filip Jiravský^c, Jan Hečko^a, Miroslav Hudec^{a,b},
Radim Špaček^a, Jan Chovančík^a, Libor Škňouřil^a, Martin Fiala^d

^a Centrum sportovní kardiologie, Kardiocentrum, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí, Třinec

^b Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

^c Polské gymnázium – Polskie Gimnazjum im. Juliusza Słowackiego, Český Těšín

^d Oddělení kardiologie, Centrum kardiiovaskulární péče, Neuron Medical s.r.o., Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 1. 2021

Přijat: 2. 2. 2021

Dostupný online: 27. 7. 2021

Klíčová slova:

Elektronická média

Virtuální realita

Vzdělávání

Keywords:

Education

Electronic media

Virtual reality

SOUHRN

Elektronická média přebírají dominantní roli ve vzdělávání, jedné z klíčových odpovědností zdravotnických profesionálů. I profesní vzdělávání dnes využívá webové stránky, blogy, videoblogy a mobilní aplikace. Virtuální zobrazování je další, nově dostupnou technologií. Přináší prožitky podobné realitě, což může být přínosem k zachycení, zpracování, zapamatování a následnému použití informací uživatelem. Navzdory relativně krátké uživatelské dostupnosti virtuálního zobrazování je nyní k využití celá řada hardwarových možností a souběžně i obsahu, který je primárně cílem k vzdělávání zdravotnických profesionálů.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Electronic media are picking over a dominant role in education, one of the key responsibilities of healthcare professionals. At present, even professional education uses websites, blogs, video blogs, and mobile applications. Virtual imaging is another newly available technology. It offers reality-like experiences, which can be useful for picking up, processing, memorizing, and subsequent utilizing of information by the user. Despite relatively short availability of virtual imaging, some hardware options can be now employed together with content primarily aimed at educating healthcare professionals.

Úvod

Narůstající tempo moderní doby přináší obrovské množství informací. Ve světě nejenom vědy je nutné udržet „prst na pulsu“ proudu dat. Zažíváme přechod od knižních a časopiseckých zdrojů k elektronickým. Zažili jsme přechod od „jak se dostanu ke zdroji informací“ k „jak se zorientuji v záplavě informací“.

Možnost simulovat reálné prostředí k nácviku je v kardiologii známá a řada technologických firem ji přináší ve snaze zlepšit tržní uplatnění svého produktu. Jedná se však o finančně náročná či tržně nedostupná jednorázová/jednoúčelová zařízení. Například k simula-

Tabulka 1 – „VR“ simulátory práce v katetizační laboratoři

Produkt	Výrobce	Link
CATHIS	Cathi GmbH	www.cathi.de
VIST	Mentice	www.mentice.com
CathLabVR	CAE	www.cae.com
ANGIO Mentor	Simbionix	www.symbionics.com
SimSuite	MSC	www.medsimulation.com

ci a tréninku práce v koronární katetizační laboratoři je aktuálně dostupná celá řada firemních produktů (tabulka 1).

Adresa pro korespondenci: MUDr. Otakar Jiravský, Centrum sportovní kardiologie, Kardiocentrum, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí, Kónská 453, 739 61 Třinec, e-mail: otakar.jiravsky@npa.agel.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.020

Rozvoj technologií nově přináší metody zobrazení dat v prostoru stereoskopickým způsobem, které přispívají k prostorovému vnímání zobrazených informací.

Mezi nová elektronická média se nově zařadila:

1. Augmentovaná realita – *augmented reality* (AR),¹ v češtině užívaná jako „rozšířená realita“, je pojem používaný pro obraz reálného světa, do kterého je promítán virtuální, počítačem vytvořený objekt.
2. Virtuální realita – *virtual reality* (VR)² je v prostoru počítačově simulovaného prostředí, ve kterém se uživatel může svobodně pohybovat a případně interagovat s virtuálním prostředím. Pro vstoupení do virtuální reality slouží „virtuální brýle“, nazývané taky „VR brýle“. VR brýle mohou být propojeny s VR ovladači, které simulují ruce ve virtuálním prostředí. Některé virtuální brýle dokážou snímat samotné ruce uživatele a jsou vnímány jako VR ovladače. Je nutno podotknout, že tato technologie je poměrně nová a snímání rukou není většinou zcela přesné. Použití VR je všestranné, od rekreačního k profesionálnímu použití. Virtuální realita je nejvíce rozvinutá část virtuálního průmyslu, má nejvíce obsahu, podpory a rozvoje.
3. Smíšená realita – *mixed reality* (MR)³ – je spojení AR a VR, kdy jsou do reálného světa promítány počítačem vytvořené objekty, se kterými uživatel může interagovat. Pro zobrazení MR slouží „MR brýle“. Interakce probíhá pomocí ovladačů nebo rukou. Snímače rukou jsou v MR většinou přesnější než ve VR. Mixed reality je spíše mířená pro profesionální použití. MR brýle, také jako obsah pro mixed reality, jsou výrazně dražší než pro VR.

VR/AR/MR dostupné technologie

V segmentu AR jsou reálně dostupným modelem s přehledem do medicíny brýle Vuzix (<https://www.vuzix.com/solutions/telemedicine>). Jejich využití je spíše vedeno k online mentoringu či telemedicině než k edukaci. Dle modelu cena za hardware kolísá mezi 1 000 a 2 700 USD (obr. 1).

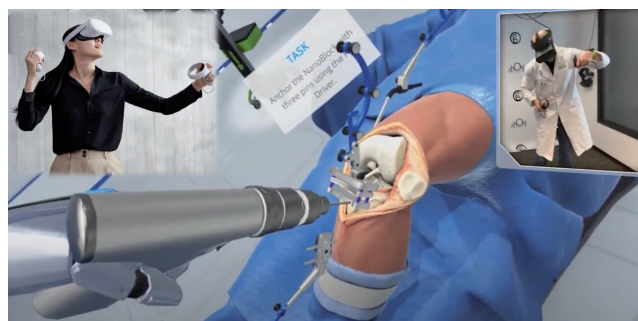
VR a MR technologie jsou nejlépe využitelné k edukaci. V dostupnosti však MR zaostává. Důvodem je vysoká cena MR brýlí. MR brýle od firmy Microsoft Hololens 2



Obr. 1 – AR brýle Vuzix užitý při online mentoringu při nácviu intubace



Obr. 2 – MR brýle Hololens 2 firmy Microsoft ve vývoji perioperačního zobrazování ve spolupráci s firmou Philips



Obr. 3 – VR brýle Oculus Quest 2 firmy Facebook Technologies, LLC a prezentace programu Wraith VR Surgical Simulator k nácviu endoprotézy kolene

Tabulka 2 – Přehled dostupných VR brýlí

Dostupné VR brýle	Cena v USD	Systémové nároky
Oculus Quest 2	Model 64 Gb – \$299 / model 256 Gb – \$399	Může být použit i bez počítače a připojit k počítači se může i event. bezdrátově.
Oculus Rift S	\$299	K použití nutný počítač. Má nejmenší systémové požadavky.
Hp Verber G1/G2	Generace 1 – \$550 / generace 2 – \$600	K použití nutný počítač. Má nejlepší rozlišení z vyjmenovaných VR brýlí. Má nejvyšší systémové požadavky.
Valve Index	\$999	K použití nutný počítač. Pro lokalizaci ovladačů vyžaduje snímací stanice. Nejlepší snímání a nejvyšší obnovovací frekvence.
HTC Vive Cosmos	\$699	K použití nutný počítač. Malá adopce mezi producenty softwaru.
HTC Vive Pro	\$899	K použití nutný počítač. Hrozí konec sériové produkce a podpory. Nejhorší poměr cena/výkon.
Pimax Artisan	\$978	K použití nutný počítač. Pro lokalizaci ovladačů vyžaduje snímací stanice. Největší zorné pole z dostupných modelů.

(<https://www.microsoft.com/cs-cz/hololens/hardware>) stojí cca 3 500 USD. Je ovšem pravda, že MR brýle jsou určeny pro profesionální použití v komerčním sektoru (obr. 2).

V současné době jsou na našem trhu reálně fyzicky a cenově dostupné modely pouze VR brýlí. Tato tržní dostupnost spolu s nízkou cenou je souběžně také základním faktorem masivního rozšíření technologie a prudkého rozvoje aplikací pro tuto technologii vyvíjených. Jejich přehled včetně klíčových parametrů je shrnut v tabulce 2. Mezi top 2 produkty v kontextu poměru cena/výkon je možno řadit Oculus Quest 2 firmy Facebook Technologies LLC (obr. 3) a Reverb G2 firmy Hewlett-Packard.

Technologické požadavky na zobrazení VR

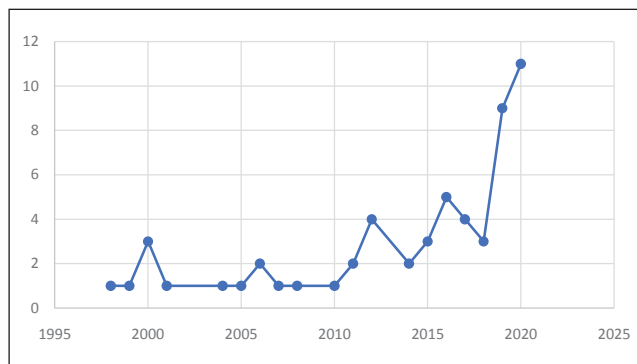
Virtuální zobrazování jakožto poměrně nová technologie vyžaduje větší výpočetní výkon. AR a MR většinou nepotřebují externí počítač k provozu, mají vlastní výpočetní hardware. Na druhou stranu VR používá výpočetní výkon externího počítače k provozu. Vyplývá to z množství dat, která musejí být k zobrazení ve vysokém rozlišení a rychlé obnovovací frekvenci zpracována. Cena nejnižších doporučených systémových požadavků stolního počítače začíná od 15 000 Kč. Pro bezproblémový hladký provoz se však cena pohybuje od 25 000 Kč výše, v případě této sestavy v notebooku ceny budou začínat od 30 000 Kč. Díky rychlému vývoji počítačové techniky bude cena počítačových sestav schopných provozovat VR klesat. Výjimkou jsou VR brýle Oculus Quest 2 firmy Facebook. Ty mají totiž možnost provozovat některé aplikace bez externího počítače.

Minimální systémové požadavky jsou rozdílné dle jednotlivých technologií VR brýlí, zjednodušeně je představena v tabulce 3, kde jsou prezentovány typové sestavy při minimální a optimální úrovni, prezentována je i úroveň s výhledem stability do blízké budoucnosti.

Technologicky odlišnou cestou je VR pomocí mobilního telefonu a cardboard zobrazovače. Jedná se o kvalitativně slabší provedení, avšak všeobecné rozšíření mobilního telefonu z této technologie dělá potenciálně dostupnou. Existuje např. aplikace Lifesaver VR app, která pomocí hry v VR učí základům kardiopulmonální resuscitace (KPR). The Lowlands Saves Lives study porovnávala masovou výuku KPR klasicky a pomocí Lifesaver VR app. Definitivní výsledky zatím nebyly publikovány, ale uspořádání a protokol studie je inovativní.⁴ Naznačuje jednu z cest, kam se může edukace ubírat. Její výhodou je relativní masivní dostupnost technologie, byť za cenu kvalitativního kompromisu.

Přehled reálně dostupných aplikací pro VR edukaci ve zdravotnictví

K datu 1. 1. 2021 byl proveden dotaz databází: MEDLINE/PubMed, Google Scholar a internetu pomocí portálu Google.com na klíčové pojmy: virtual reality & cardiology & education. PubMed prezentuje 51 prací v časovém rámci od roku 1998. Od roku 2014 je možné pozorovat razantní nárůst četnosti prací, rok 2020 pak byl publikačně nejúrodnější s 11 pracemi. Google Scholar odkazuje bez časového ohraničení na 12 500 publikací, v rozmezí let 2014–2020 pak na 7 510 (obr. 4).



Obr. 4 – Počet vědeckých publikací o VR v edukaci v kardiologii v letech 1998–2020

Publikované práce a prezentované nástroje byly uživatelsky testovány. Mezi nejzdařilejší a nejprínosnější po stránce informační i grafické se řadí následující čtyři.

1. Medical Holodeck (<https://www.medicalholodeck.com/>)

Zcela jednoznačně nejlepší aktuálně dostupná aplikace pro vzdělávání. Jedná se o platformu, která aktuálně nabízí tři aplikace: Anatomy Master XR, Dissection Master XR a Medical Imaging XR.

Anatomy Master je anatomický vzdělávací program, který na grafickém modelu člověka ve VR přináší možnost pochopení prostorových souvislostí. Nejlepší dostupné ovládání, podrobný popis anatomie. Nevýhodou je pouze anglické názvosloví a cena.

Dissection Master XR je opět anatomický vzdělávací program. Je založen na 3D scanu reálného anatomického preparátu hlavy a hrudě člověka. Je dostupných 7 hloubek anatomických vrstev. Preparát je ve VR volně otočný ve všech představitelných osách volnosti. Popisky jednotlivých anatomických struktur jsou v angličtině.

Medical Imaging XR je program, který přináší možnost prohlížení DICOM souborů ve VR. Jedná se spíše

Tabulka 3 – Konfigurace počítače k zobrazení VR obsahu

	Minimální počítačová sestava	Optimální počítačová sestava	Počítačová sestava připravená na budoucí obsah pro VR
Procesor	Intel Core i3-10100	Intel Core i5-8600/AMD Ryzen 5 3600	Intel Core i9-10850K/AMD Ryzen 9 5900X
Grafická karta	Nvidia GTX 1060 6 Gb/AMD RX 580	Nvidia RTX 2070 SUPER/AMD RX 5700 XT	Nvidia RTX 3070/AMD RX6800-XT
Operační paměť	8 Gb	16 Gb	32 Gb +

o program vhodný k reálnému provozu pracoviště zobrazovacích metod a hlavně k předoperačnímu plánování anatomicky složitějších operací. Jeho reálné využití v předoperačním plánování v kardiochirurgii bylo s úspěchem testováno v klinické studii.⁵

Cenová politika není aktuálně veřejná, je možné ji získat včetně měsíčního zkušebního přístupu na info@medicalholodeck.com. Ve třetím čtvrtletí 2020 byla ještě veřejně dostupná institucionální cena (předplatné) za cca 1 000 eur/rok.

2. Anatomy Viewer VR (https://store.steampowered.com/app/925830/VR_Anatomy/)

Anatomický vzdělávací program. Založený na 3D grafickém modelu těla, který je možné ve VR prohlížet podle orgánových soustav nebo dle anatomických vrstev. Ovládání je jednoduché a intuitivní. Nevýhody: anatomické označení pouze v angličtině a anatomické názvosloví se ohraničuje na větší struktury (celý sval, nikoli jeho hlavy) + rychlé pochopení. Zdarma na platformě Steam VR.

3. Medical Imaging VR (<https://store.steampowered.com/app/1471980/MedicalImagingVR/>)

Základní anatomický vzdělávací program, který je založen na možnosti prohlížení DICOM CT scanu hlavy a hrudníku, avšak bez bližšího vysvětlení, popisků. Program je v rané fázi vývoje.

4. 3D Organon VR Anatomy (<https://www.3dorganon.com/>)

Výborný anatomický vzdělávací program. Možnost studovat anatomické souvislosti v prostoru ve VR na grafickém modelu. Anatomie je zde rozdělena dle orgánových soustav. Ke každé anatomické struktuře je na volitelné tabuli bližší popis o anatomii, souvislostech a funkci. Plná verze v ceně 75–150 USD roční licence (dle platformy), v základní dostupné pouze kosti a svaly.

K vizualizaci autoři vytvořili kanál na Youtube VR Medical apps, kde je prezentován náhled jednotlivých aplikací při jejich použití. <https://1url.cz/Kz9T4> QR kód v obrázku 5.



Obr. 5 – QR kód pro přístup k YouTube kanálu VR Medical apps.

Mezi prezentované koncepty bez reálné uživatelské dostupnosti, avšak s publikovanými prvotními daty patří:

1. The Stanford Virtual Heart (<https://www.stanfordchildrens.org/en/innovation/virtual-reality/stanford-virtual-heart>). Jedná se o projekt The Stanford University v Kalifornii, USA. Je primárně zaměřen na dětskou kardiologii a vrozené vývojové vady. K zařazení mezi primární testovací uživatele je možno žádat přístup na mailu: daxelrod@stanford.edu.
2. HoloAnatomy (<https://case.edu/hololens/>). Jedná se o koncept výuky anatomie Case Western Reserve University, Cleveland, USA. Dostupná jsou promo videa s prezentací předností výuky v rozšířené realitě pomocí brýlí Hololens 2 firmy Microsoft.

Další možnosti VR v kardiologii

Kromě využití VR pro edukaci se samozřejmě vyvíjí i nasazení v předoperační přípravě,⁶ v periprocedurálním zobrazování^{7,8} či periprocedurální podpoře operátora a zřejmě v pooperační rehabilitaci pacienta.⁹

VR se také v pilotních projektech začíná využívat pro edukaci pacientů. Ve studii OCULUS¹⁰ byla VR využita s úspěchem k edukaci pacientů o riziku embolických komplikací u fibrilace síní a nutnosti pečlivé antikoagulační léčby. Pacienti edukovaní v VR vykazovali vyšší míru porozumění a compliance.

VR byla také využita k edukaci pacientů před katetrizační ablací pro fibrilaci síní v multicentrické studii na Tchaj-wanu.¹¹ Je prezentováno zvýšení efektivity edukačního procesu při použití VR.

V nizozemské práci byla MR realita využita k edukaci pacientů po proběhlém infarktu myokardu.¹² Jako hlavní přínos je zmiňováno zeefektivnění přenosu informací od zdravotníků k pacientovi, a to zvláště o farmakologické léčbě.

Závěr

Rozvoj technologie virtuální reality, postupný pokles ceny a očekávané masové rozšíření činí z této technologie silný nástroj pro vzdělávání zdravotnických profesionálů. Tato technologie je vhodná i pro další nasazení v medicíně, např. pro předoperační plánování, perioperační zobrazování či edukaci pacientů. V současné době se začínají objevovat první reálně použitelné technologie. K dosažení klíčového cíle, kterým jistě bude masivní škálovatelnost výuky, je nutné vyčkat či pracovat na dostupnosti využitelného obsahu. Budeme také svědky rozvoje podoboru elektronických, virtuálně realitně změřených, knihovnických služeb.

Literatura

1. Rozšířená realita. In: Wikipedie [Internet]. 2020 [citován 26. prosinec 2020]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/w/index.php?title=Roz%C5%A1%C3%AD%C5%99en%C3%A1_realita&oldid=19118403
2. Virtuální realita. In: Wikipedie [Internet]. 2020 [citován 3. leden 2021]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/w/index.php?title=Virtu%C3%A1ln%C3%AD_realita&oldid=19262174
3. Mixed reality. In: Wikipedie [Internet]. 2021 [citován 3. leden 2021]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Mixed_reality&oldid=997870982
4. Nas J, Thannhauser J, Vart P, et al. Rationale and design of the Lowlands Saves Lives trial: a randomised trial to compare CPR quality and long-term attitude towards CPR performance between face-to-face and virtual reality training with the Lifesaver VR app. *BMJ Open* 2019;9(11):e033648.
5. Napa S, Moore M, Bardyn T. Advancing Cardiac Surgery Case Planning and Case Review Conferences Using Virtual Reality in Medical Libraries: Evaluation of the Usability of Two Virtual Reality Apps. *JMIR Hum Factors* 2019;6(1):e12008.
6. Chan F, Aguirre S, Bauser-Heaton H, et al. Head tracked stereoscopic pre-surgical evaluation of major aortopulmonary collateral arteries in the newborns. In: Radiological Society of North America 2013 Scientific Assembly and Annual Meeting. 2013.
7. Link Mark S, Olshansky Brian, Cannom David, et al. Abstract 17736: ICD Lead Performance in Athletes: Long-term

- Results of a Prospective Multinational Registry. *Circulation* 2016;134(suppl 1):A17736–A17736.
8. Bruckheimer E, Rotschild C, Dagan T, et al. Computer-generated real-time digital holography: first time use in clinical medical imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2016;17:845–849.
 9. Silva JNA, Southworth M, Raptis C, Silva J. Emerging Applications of Virtual Reality in Cardiovascular Medicine. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:420–430.
 10. Balsam P, Borodzicz S, Malesa K, et al. OCULUS study: Virtual reality-based education in daily clinical practice. *Cardiol J* 2019;26:260–264.
 11. Chang SL, Kuo MJ, Lin YJ, et al. Virtual reality (VR) informative aids increase residents' atrial fibrillation (AF) ablation procedures-related knowledge and patients' satisfaction. *J Chin Med Assoc* 2021;84:25–32.
 12. Hilt AD, Mamaqi Kapllani K, Hierck BP, et al. Perspectives of Patients and Professionals on Information and Education After Myocardial Infarction With Insight for Mixed Reality Implementation: Cross-Sectional Interview Study. *JMIR Hum Factors* 2020;7:e17147.

Srdeční troponiny: současné údaje o diagnostické hodnotě a analytických charakteristikách nových metod detekce

(Cardiac troponins: current data on the diagnostic value and analytical characteristics of new determination methods)

Aleksey M. Chaulin^{a,b}, Dmitry V. Duplyakov^{a,b}

^a „Samarská regionální klinická kardiologická léčebna“, Státní rozpočtový ústav zdravotní péče, Samara, Rusko

^b „Samarská státní lékařská univerzita“, Federální státní rozpočtová vzdělávací instituce Ministerstva zdravotnictví Ruska, Samara, Rusko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 1. 2021

Přepřevzat: 26. 3. 2021

Přijat: 29. 3. 2021

Dostupný online: 9. 8. 2021

Klíčová slova:

99. percentil

Cirkadiánní zvláštnosti

Genderové charakteristiky

Hraniční hodnota

Infarkt myokardu

Kardiovaskulární onemocnění

Kvantifikační limit

Limit detekce

Srdeční troponiny

Variační koeficient

Vysoce citlivé detekční metody

Keywords:

99th percentil

Circadian features

Cardiac troponins

Cardiovascular diseases

Coefficient of variation

Cut-off level

Gender characteristics

Highly sensitive detection methods

Limit of detection

Limit of quantitation

Myocardial infarction

SOUHRN

Vysoká úroveň prevalence, morbidity a mortality populace na kardiovaskulární onemocnění (KVO) podněcuje výzkumné pracovníky k dalšímu výzkumu s cílem najít nové biomarkery a zlepšit metody detekce starých biomarkerů za účelem optimalizace včasné diagnostiky KVO. Relativně nedávno byly do klinické praxe zavedeny nové vysoce a ultrasenzitivní metody detekce srdečních troponinů, jejichž klíčovou výhodou je schopnost včasného optimálního rozhodování o volbě další taktiky pro léčbu pacientů přijatých na pohotovost s bolestí na hrudi. V současné době bylo vyvinuto značné množství vysoce citlivých metod pro detekci srdečních troponinů, které se významně liší svými kvalitativními charakteristikami. Tento článek shrnuje aktuální informace o biologické a diagnostické hodnotě srdečních troponinů, analytické vlastnosti vysoce citlivých metod detekce srdečních troponinů.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

The high levels of prevalence, morbidity, and mortality from cardiovascular diseases (CVDs) encourage researchers to conduct further research to find new biomarkers and improve methods of determining old biomarkers to optimize early diagnosis of CVDs. Relatively recently, new highly and ultrasensitive methods of cardiac troponin determination have been introduced into clinical practice, where the key advantage is the possibility of making an early optimal decision on the choice of further management tactics for patients admitted to the emergency department with chest pain. Currently, a considerable number of highly sensitive methods for determining cardiac troponins have been developed, which significantly differ in their qualitative characteristics. This article summarizes current information on the biology and diagnostic value of cardiac troponins and the analytical characteristics of highly sensitive determination methods.

Úvod

Komplex troponinů lidské příčně pruhované svaloviny srdce se skládá ze tří troponinových proteinů (cTnI, cTnT a cTnC), které normálně regulují procesy optimální

kontrakce a relaxace myokardu.¹ Struktura (složení aminokyselin) proteinů troponinu v myokardu určuje fungování celého myokardu. Bylo nalezeno velké množství menších mutací (podle typu substituce nebo delece jednoho nebo několika nukleotidů), které nicméně způsobují vý-

Adresa pro korespondenci: Aleksey M. Chaulin, MD, „Samarská regionální klinická kardiologická léčebna“, Státní rozpočtový ústav zdravotní péče, Samara, Rusko, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.041

znamnou dysfunkci myokardu a jsou odpovědné za rozvoj kardiomyopatií.² Aminokyselinové složení dvou ze tří proteinů myokardu troponinu (cTnI, cTnT) se liší od struktury troponinů v kosterní příčně pruhované svalovině, zatímco aminokyselinové složení podjednotky vázající vápník (troponin C) je podobné jako v kosterních svaích. Kardiospecifické troponiny (cTnI, cTnT) jsou lokalizovány hlavně v myokardu, ale současně existují důkazy o expresi troponinu v příčně pruhované svalové tkáni, stejně jako ve stěně dutých a plicních žil.^{1,3–7} Z tohoto důvodu je stále nelze považovat za absolutní kardiospecifické biomarkery.

Obsah cTnI v lidském myokardu činí 4–6 mg na 1 g hmotnosti vlhké tkáně a obsah cTnT je přibližně dvakrát větší, a to 10–11 mg na 1 g hmotnosti vlhké tkáně. Většina troponinů (asi 95 %) se nachází ve složení komplexu troponin-tropomyosin (kontraktilní aparát) a reguluje kontraktilní funkci, zatímco asi 5 % troponinových proteinů je volně umístěno v cytosolu kardiomyocytů a neúčastní se kontraktilní funkce myokardu.^{8–10}

K dnešnímu dni srdeční troponiny (cTnI a cTnT) nadále zůstávají nejžádanějšími biomarkery pro diagnostiku akutního infarktu myokardu (AIM), mají však řadu nevýhod: relativně dlouhá doba na zjištění skutečnosti zániku kardiomyocytů, nedostatečná specifita pro ischemickou nekrózu kardiomyocytů. Proto lze cTnI a cTnT považovat za specifické biomarkery poškození buněk myokardu, ale nelze je považovat za specifické biomarkery AIM a při stanovení této diagnózy se spoléhat pouze na výsledky laboratorních studií. Zvýšení hodnoty troponinů v časných stádiích patologických procesů (AIM, myokarditida atd.) také neumožňuje rozlišovat nevratné poškození od reverzibilního, protože koncentrace troponinů v raných stádiích je nízká a může souviset s jejich cytosolickou frakcí. Kardiomyocyty mohou být poškozeny v mnoha fyziologických (fyzická aktivita, psychoemoční stres) a patologických stavech (myokarditida, seps, selhání ledvin, chemoterapie nádorových onemocnění atd.), které nejsou spojeny s AIM, což na jedné straně poskytuje další diagnostické příležitosti, na druhé straně mohou tyto stavy komplikovat diferenciální diagnostiku AIM.^{11–14} Mechanismy poškození kardiomyocytů a následné zvýšení koncentrace troponinů za těchto stavů nebyly s konečnou platností stanoveny, dynamika (kinetika) koncentrace je obvykle nespecifická a může být podobná kinetice při AIM. Je velmi pravděpodobné, že mechanismy poškození jsou množstevní a mají složitou povahu. Například u sepsy byl zaznamenán jak přímý škodlivý účinek zánětlivých cytokinů, tak zvýšení poptávky kyslíku v myokardu, což je nějakým způsobem podobné mechanismům vývoje infarktu myokardu 2. typu. Při selhání ledvin je odpovědným mechanismem růstu troponinů v séru podle některých údajů pokles rychlosti glomerulární filtrace,^{15,16} a podle jiných – přímý škodlivý účinek akumulovaných toxických metabolických produktů a aktivace exprese srdečních troponinů v kosterních svaích.^{4,17} Za fyziologických podmínek, například při dlouhodobé námaze, psychoemočním stresu nebo přechodných epizodách ischemie, je poškození kardiomyocytů obvykle reverzibilní a hodnota troponinů v séru se zvyšuje v důsledku uvolňování troponinů, které se v kardiomyocytu volně nacházejí. Současně při velmi těžkém a dlouhodobém zatížení, na-

příklad při běhu na maratonskou vzdálenost, se hodnota troponinů zvyšuje desetinásobně, což může naznačovat nevratné poškození (destrukce a uvolňování troponinů z kontraktilního aparátu) a zánik kardiomyocytů.

Vývoj a implementace vysoce citlivých metod identifikace troponinů (hs-cTnI a hs-cTnT) významně rozšířily diagnostické možnosti a vyhlídky na použití těchto biomarkerů.^{11,12} Zpravidla se za nepříznivý prognostický znak považuje přebytek koncentrací hs-cTnI a hs-cTnT > 99. percentil – koncentrace troponinů, která je detekována u 99 % skutečně zdravých jedinců, a zvýšený výsledek je povolen pouze u 1 % skutečně zdravých vyšetřovaných osob. Pomocí vysoce citlivých metod bylo zjištěno, že koncentrace troponinů závisí na biologických charakteristikách: pohlaví, věku a cirkadiálních rytmech.^{18,19} Hodnota kardiospecifických troponinů u mužů je tedy vyšší než u žen, což je doporučeno pro stanovení hodnot 99. percentilu používaných v moderních diagnostických algoritmech pro diagnostiku AIM.²⁰ Vyšší hodnota srdečních troponinů u mužů je vysvětlena skutečností, že hmotnost levé komory je u nich větší než u žen.^{21,22} U starších pacientů jsou koncentrace troponinu vyšší než u mladých. Předpokládá se, že to může být způsobeno přítomností komorbidit, která může negativně ovlivnit kardiomyocyty.^{23,24} Kromě toho je koncentrace troponinu T ráno o něco vyšší než večer jak u zdravých pacientů,^{18,19,25} tak u pacientů s renální nedostatečností.²⁶ Přesné mechanismy tvorby cirkadiálních rysů koncentrace srdečních troponinů nebyly stanoveny, lze však předpokládat, že je to způsobeno cirkadiálními rysy jiných lidských systémů, které do určité míry ovlivňují kardiovaskulární systém, zejména aktivaci sympatoadrenalinového a reninangiotenzinaldosteronového systému, zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku, a také aktivaci hemostatického systému. Tyto rysy se vyvinuly evolučně a jsou nezbytné pro zdravého člověka během bdění, mohou však mít další nepříznivý účinek v přítomnosti dalších rizikových faktorů (například aterosklerózy) a chronických kardiovaskulárních onemocnění (angina pectoris, tranzitorní ischemická ataka).²⁷ Stárí a cirkadiální rysy koncentrace srdečních troponinů nebyly dostatečně studovány a dostupné údaje o této problematice jsou protichůdné, a proto dosud nealezly uplatnění v rutinní praxi.

Hlavní biologickou tekutinou pro detekci hodnoty troponinů je krev. S příchodem vysoce citlivých metod však bylo možné stanovit troponiny v jiných biologických tekutinách, které lze získat neinvazivně, což je další důležitá a slibná výhoda. Získání tohoto biomateriálu od pacientů je atraumatické a bezbolestné, snižuje riziko vzniku infekcí (HIV, virová hepatitida atd.). Nevyžaduje vyškolený lékařský personál a biomateriál si může pacient odebrat sám doma. Například koncentrace troponinů v moči jsou poměrně nízké a nejsou zachyceny středně citlivými testovacími systémy, zatímco při použití vysoce citlivé metody výzkumu byl hs-TnT detekován v ranní moči všech subjektů a v moči pacientů s hypertenzí byly hodnoty hs-TnT významně vyšší než u pacientů s normálním krevním tlakem.²⁸ Sliny jsou dalším slibným neinvazivním biomateriálem pro diagnostiku mnoha endokrinních, onkologických a kardiovaskulárních onemocnění, včetně AIM.^{29,30} V naší mnocentrické pilotní studii tedy bylo prokázáno, že koncentrace hs-cTnI ve slinách u pacientů s AIM je vý-

znamně vyšší než v kontrolní skupině pacientů a hodnoty hs-cTnI v krevním séru a slinách jsou mírně korelované.³¹ Plánují se další studie na větších skupinách pacientů za účelem stanovení referenčních hodnot a standardizace preanalytické fáze ke zvýšení klinické a diagnostické hodnoty hs-cTnI ve slinách.

Metody identifikace srdečních troponinů: krátká historie vývoje troponinových imunotestů

Identifikace troponinů v krvi se provádí řadou různých imunochemických metod (radioimunoanalýza, enzymový imunotest, imunofluorescence a imunochemiluminiscenční analýzy), jejichž hlavní princip zahrnuje několik po sobě jdoucích fází: imunologické, chemické, detekční. V první (imunologické) fázi dochází ke specifické interakci komerčních diagnostických protilátek s antigenem, kterým je v tomto případě troponin. Ve druhé a třetí fázi dochází buď k další imunologické reakci protilátek a tvorbě komplexu sendvičového typu, nebo k chemické (enzymatické) reakci a registraci přijatého signálu. Metody detekce signálu se také liší v závislosti na použitém štítku protilátky: v případě enzymového imunotestu se intenzita barvy hodnotí pomocí fotometru/spektrofotometru; v případě radioimunoanalýzy, kde se jako štítek používají radioizotopy (radionuklidy), se hodnotí radiometrem (rádiovým spektrometrem) a v případě použití fluoroforů se signál zaznamenává na fluorometru. Úroveň (síla) vyvinutého signálu je přímo úměrná koncentraci troponinů v biologickém vzorku. Výsledek je častěji vyjádřen v kvantitativních hodnotách (ng/ml, ng/l, µg/l) nebo se provádí vizuální posouzení počtu vytvořených proužků, což je charakteristické pro kvalitativní metody (diagnostické testovací proužky) používané u lůžka pacienta.

Vývoj metod imunitní analýzy pro detekci srdečních troponinů začal téměř před 35 lety a byl charakterizován postupným zlepšováním analytických parametrů a v důsledku toho i diagnostických možností. Úplně první metoda pro detekci srdečního troponinu I, která byla založena na radioimunoanalýze, byla vyvinuta v roce 1987. Měla detekční práh 10 µg/l (10 000 ng/l) a doba provedení byla poměrně dlouhá (1–2 dny). Kvůli tak nízké citlivosti a době trvání studie byla doba pro detekci diagnosticky významných koncentrací troponinu v krvi pozdní a tato metoda dokázala detekovat pouze rozsáhlé infarkty myokardu, proto byl troponin I významně nižší než v té době aktivně používaný enzym kreatinkináza-MB (CK-MB), který byl považován za „zlatý standard“ pro diagnostiku AIM.³² O několik let později představili Katus a jeho kolegové první plně automatizovaný enzymový imunosorbentní test (ELISA) pro identifikaci troponinu T s detekčním limitem 100 ng/l a časem analýzy 90 minut. Maximální koncentrace troponinu T korelovaly s vrcholovými koncentracemi CK-MB. Tento imunotest, nazývaný také „test první generace“, byl lepší než standardní biomarkery používané v té době k diagnostice AIM.³³ Tato metoda však měla významnou nevýhodu, spočívající v křížové reakci diagnostických protilátek s izoformami troponinu charakteristickými pro kosterní svaly a vysokým procentem pozitivních výsledků při onemocněních

kosterních svalů (myopatie), těžké fyzické námaze (během maratonského běhu); nízká citlivost byla také považována za další nevýhodu. Metody druhé generace se vyznačovaly vyšší specifitou a senzitivitou, což se projevilo snížením zkřížené reaktivity s kosterními troponiny a možností dřívější diagnostiky AIM (v průměru 6–12 hodin po jejím vývoji). Měření hodnot troponinu u pacientů s AIM předčilo použití všech ostatních dostupných biomarkerů (CK-MB, laktátdehydrogenáza, aspartátaminotransferáza) a v roce 2000 společný dokument Evropské kardiologické společnosti a American College of Cardiology doporučil použití troponinu T pro diagnostiku AIM.³⁴ Následné zdokonalení metod detekce a vývoj analýz „třetí“ a „čtvrté generace“ zcela eliminovaly zkříženou reaktivitu, zlepšily analytické vlastnosti včetně detekčního limitu (minimální detekovatelná koncentrace), doba analýzy se zkrátila přibližně o polovinu a převaha v diagnostice AIM konečně přešla od CK-MB na troponiny.³⁵ Za nevýhodu těchto mírně citlivých metod byla stále považována nízká citlivost a prodloužená průměrná doba potřebná pro přesnou laboratorní diagnostiku AIM (detekce diagnosticky významných hodnot srdečních troponinů v krvi), činila 6–12 hodin od okamžiku vývoje klinického obrazu AIM. V letech 2007–2009 se objevily první zprávy o vysoce citlivých analytických metodách („páté generace“), jejichž detekční prahová hodnota činí 1–10 ng/l, což jsou přibližně desetkrát a stokrát vyšší hodnoty než u mírně citlivých metod a tisíckrát vyšší hodnoty než u prototypů před 30 lety, a doba analýzy činí 20–30 minut.^{36–38}

Imunotesty troponinu I prošly podobným vývojem od prvního prototypu vyvinutého Cumminsem (1987). V roce 1992 byly k vývoji enzymově vázaného imunisorbentního testu použity monoklonální protilátky: detekční limit byl 1 900 ng/l a doba provedení studie činila 3,5 hodiny. Na rozdíl od tehdy existujících metod pro identifikaci troponinu T byla tato analýza vysoce specifická pro detekci poškození myokardu. A falešně pozitivní výsledky nebyly prakticky pozorovány ani za podmínek onemocnění kosterního svalstva (myopatie), chronického selhání ledvin a maratonského běhu.^{32,39} Za posledních 25 let vědci a výrobci vyvinuli několik testů s různými kombinacemi protilátek na různých platformách. V současné době je na trhu více než 30 testovacích systémů pro detekci troponinu I. Dostupné metody sahají od starších, méně citlivých modelů po moderní, vysoce citlivé a ultracitlivé. Kvůli heterogenitě metod analýzy cTnI se kvantitativní výsledky získané u stejného pacienta pomocí různých metod a na různých analyzátoch (zařízeních) neshodují. Standardizace metod detekce cTnI na základě různých platform je obtížným úkolem a je jedním z hlavních problémů.⁴⁰ Pokud je tedy nutné převézt pacienta do jiné nemocnice, která používá jiný testovací systém, nelze výsledky identifikace troponinu srovnávat, což je doprovázeno dalšími ekonomickými a časovými náklady.

Mezi nejoblíbenější patří podle Mezinárodní federace klinické chemie (IFCC) testovací sady komerčně dostupné pro provádění vysoce citlivých analýz od následujících společností: Abbot, Beckman Coulter, bioMérieux, LSI Medicine, Roche, Ortho, Siemens, Singulex atd.⁴¹

Z nich soupravy pro identifikaci hs-TnT vyrábí pouze společnost Roche, všechny ostatní vyrábějí soupravy pro

hs-TnI. Velkou nevýhodou těchto testů je nedostatečná standardizace, která je vyjádřena v různých výsledcích u stejného pacienta, pokud jsou určeny různými komerčními soupravami, a výsledky se mohou lišit pětikrát až desetkrát nebo více. To je primárně způsobeno skutečností, že různé soupravy používají různé protilátky zaměřené na různé epitopy (antigenní determinanty) molekul troponinů: při AIM cirkulují v krvi ve větší míře fragmenty troponinů s odlišnou stabilitou. Použití protilátek namířených proti nestabilním troponinovým epitopům tedy povede k podcenění výsledků ve srovnání s protilátkami proti stabilním oblastem molekuly. Současně jsou některé epitopy molekul troponinů terčem autoprotiátek a heterofilních protilátek, zatímco ty mohou přispívat k produkci falešně pozitivních i falešně negativních výsledků. V tomto směru další výzkum pokračuje v objasňování mechanismů vlivu na výsledek analýzy (interference), což přispěje ke zlepšení kvality a standardizace analýz.

Mnoho zdravotnických zařízení dosud přešlo na používání vysoce citlivých testovacích systémů na troponin. Anand a spol. nedávno provedli globální studii s cílem posoudit implementaci klíčových doporučení Univerzální definice infarktu myokardu (2018) týkajících se používání vysoce citlivých troponinů pomocí telefonního dotazníku ve speciálně navržené formě. Autoři provedli rozhovory s lékaři v 1 902 lékařských centrech ve 23 zemích na 5 kontinentech. Srdeční troponin byl použit jako hlavní marker pro diagnostiku AIM v 96 % center; užívání CK-MB pokračuje v některých zemích Latinské Ameriky (Argentina, Mexiko). Pouze 41 % středisek použilo vysoce citlivé testy, přičemž široký rozsah byl od 7 % v Severní Americe po 60 % v Evropě. V institucích, které používaly vysoce citlivé metody analýzy, se častěji používala strategie sériového měření s převahou zrychlených diagnostických drah (0–3

h), častěji se brala v úvahu diagnostická prahová hodnota 99. percentilu, avšak pouze 18 % center používalo prahové hodnoty 99. percentilu, spojené s genderovými charakteristikami.⁴²

Vysoce citlivé metody pro detekci troponinů: analytické vlastnosti, kritéria, klasifikace

Hlavní analytické charakteristiky kvality troponinových imunotestů jsou: limit měření parametrů kontrolního vzorku (LoB) – maximální koncentrace analytu, kterou lze detekovat ve vzorku, který jej neobsahuje, limit detekce (LoD) – minimální detekovatelná koncentrace, limit kvantitativní identifikace (funkční citlivost, LoQ), 99. percentil, genderové charakteristiky 99. percentilu, procento měřitelných hodnot u zdravých jedinců, variační koeficient (% CV), poměr 99. percentilu / LoD.^{20,43,44}

Mnoho vědců má otázku: která analýza by měla být považována za vysoce citlivou? Pracovní skupina IFCC Výboru pro klinické použití srdečních biomarkerů (TF-CB IFCC) navrhla určovat metodu jako vysoce citlivou, pokud splňuje dvě kritéria.²⁰ Nejprve by % CV při stanovení hodnot 99. percentilu neměla překročit 10 %. Za druhé u více než 50 % zdravých lidí by měla být koncentrace troponinů vyšší než LoD analytické metody.

Mnoho metod označených jako vysoce citlivé však tato kritéria nesplňuje. U hs-analýz by všechny časopisy, výrobci, laboratoře a instituce měly používat jednotku měření ng/l, aby nedocházelo k nejasnostem a desetinným čárkám, za kterými následují zbytečné nuly, používané ve středně citlivých a některých moderních vysoce citlivých analýzách.²⁰

Tabulka 1 – Moderní analytické charakteristiky kvality srdečních troponinových imunotestů

Parametr	Popis, komentář
LoB (Limit of Blank) – Limit měření parametrů kontrolního vzorku (falešně spouštění)	Nejnižší signál generovaný v kapalině s nulovou koncentrací troponinů (varianta naprázdno) – čím méně, tím lépe
LoD (Limit of Detection) – detekční limit (minimální detekovatelná koncentrace)	Hodnota získaná v biologické tekutině s nejnižší koncentrací troponinu – čím méně, tím lépe
LoQ (Limit of Quantitation) – limit kvantitativní detekce (funkční citlivost)	Minimální koncentrace, kterou lze určit s odchylkou ≤ 10% – čím méně, tím lépe
Celková hodnota (bez ohledu na pohlaví) 99. percentil	Koncentrace troponinu zjištěná u 99 % skutečně zdravých jedinců a pouze u 1 % skutečně zdravých zkoumaných lidí jsou falešně pozitivní výsledky přípustné nejčastěji z nějakého neznámého důvodu
Genderové hodnoty 99. percentilu	Koncentrace troponinů detekované u 99 % zdravých jedinců, s přihlédnutím k pohlaví. U mužů je 99. percentil horní hranice normy přibližně 1,5- až 2krát vyšší než u žen, v závislosti na použité analýze
Prahová hodnota (hraniční hodnota)	Minimální koncentrace troponinu pro stanovení diagnózy AIM. Tento ukazatel se používá pouze ve středně citlivých testovacích systémech, zatímco v zrychlených algoritmech využívajících vysoce a ultracitlivé testovací systémy se jako referenční úroveň používá úroveň 99. percentilu.
Variační koeficient (% CV)	Náhodný rozptyl měření ve stejném vzorku. Čím menší je, tím přesnější je analýza.
Procento hodnot < 99. percentil u zdravých subjektů	Počet zdravých lidí (v %), u kterých je hodnota troponinu v krvi detekována v rozmezí od LoD do 99. percentilu.
Poměr 99. percentil/LoD	Čím více, tím vyšší je citlivost testu

Klinická a diagnostická hodnota výsledků identifikace hs-TnT a hs-TnI přímo souvisí s analytickými charakteristikami použitých troponinových diagnostik (tabulka 1). Při stanovení analytických parametrů testovacího systému je třeba dodržovat doporučení odborníků IFCC. Například pro stanovení hodnot 99. percentilu podle pohlaví je nutné detekovat troponiny u nejméně 300 žen a 300 mužů. V budoucnu je lze upravit při příjmu nových údajů a v ideálním případě by každá laboratoř měla stanovit vlastní 99. percentil, který v tomto případě bude odpovídat nejen použitému testovacímu systému a analyzátoru, ale také charakteristikám této populace. Vzhledem ke složitosti a nákladům na takové studie je však možné zaměřit se na parametry poskytované výrobci.^{20,44} Stanovení optimálních hodnot pro 99. percentil je velmi důležitým momentem a zahrnuje řadu klíčových otázek: jak by měly být vybrány referenční skupiny? Která metoda statistického výpočtu by měla být použita? Definice toho, co znamená zdravý člověk, je předmětem debaty.²⁰ Jak by měli být pacienti vybíráni podle věku – mladí (< 30 let) nebo ti, kteří odpovídají klasickým pacientům s AIM (40–90 let)? Jaká kritéria by měla být použita pro označení „zdravých“ pacientů – pomocí jednoduchého průzkumu (dotazníku) nebo pomocí kompletního lékařského vyšetření, včetně fyzikálních i instrumentálních laboratorních studií (elektrokardiografie, echokardiografie, stanovení koncentrace natriuretických peptidů, koncentrace kreatininu)? Druhá možnost je ideální, ale drahá. Výběr kontrolní skupiny podle přísných kritérií posune 99. percentil na nižší hodnoty.⁴⁵ Při výpočtu 99. percentilu je navíc zapotřebí jednotný statistický přístup. Navrhované metody výpočtu – neparametrická metoda (metoda podle Harrell a Davise) a robustní (stabilní) statistická metoda poskytují různé hodnoty 99. percentilu. O tomto skóre pokračují diskuse.⁴⁶ Výše uvedené podmínky tedy mají velký vliv na stanovení úrovně 99. percentilu, což je jedno z vysvětlení jeho významné variabilnosti mezi analytickými metodami od různých výrobců.

Některé nové rychlé diagnostické algoritmy (jednohodinové a dvouhodinové) zároveň necílí na úroveň 99. percentilu jako referenční diagnostickou prahovou hod-

notu, ale používají nižší mezní hodnoty pro rozhodování o hospitalizaci/invazivních zásazích nebo o odeslání pacienta domů. Je to proto, že mnoho pacientů s koncentracemi hs-Tn v rozmezí od LoD (nebo LoQ) do 99. percentilu má vyšší riziko nežádoucích výsledků ve srovnání s pacienty s minimálními nebo žádnými detekovatelnými hodnotami (tj. < LoD nebo LoQ). Úspěch těchto strategií byl prokázán v řadě studií k rychlému vyloučení akutního koronárního syndromu a identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem 30denních nežádoucích kardiovaskulárních příhod.^{47–52}

LoD je velmi důležitý při včasné diagnostice AIM. Například imunoanalytická metoda první a druhé generace měla LoD v rozmezí 100–500 ng/l, díky čemuž byl AIM diagnostikován příliš pozdě (po 12–24 hodinách), v řadě případů malooohniskové infarkty nebyly diagnostikovány a troponin nebyl detekován u žádného zdravého pacienta (0 % naměřených hodnot v referenční populaci). V současné fázi vývoje vysoce citlivých analýz může být LoD jen několik ng/l, a dokonce i < 1 ng/l, což je stokrát citlivější a umožňuje detekovat poškození myokardu na úrovni jednotlivých buněk; procento naměřených hodnot troponinů se pohybuje od 50 do 100 %.^{17,41} Garcia-Osuna a spol. nedávno studovali analytické vlastnosti nové metody detekce troponinu I na úrovni jednotlivých molekul. Studie ukázala, že tato metoda je přibližně 10krát citlivější než v současné době používaná metoda hs-Tn I. LoD této metody byla 0,08–0,12 ng/l a podíl zdravých lidí s měřitelnými koncentracemi troponinu dosáhl 99,5 %. Současně byly velmi přísně vybírány zdravé subjekty (na základě historie, normálních hodnot natriuretických peptidů a kreatininu). Medián hs-cTnI byl významně vyšší u mužů ve srovnání se ženami a u starších osob ve srovnání s mladými lidmi, což naznačuje potřebu odrážet věkové charakteristiky v hodnotách hs-cTnI. Tento hypersenzitivní imunotest je významně lepší než jiné stávající vysoce citlivé metody.⁵³ Této citlivosti bylo dosaženo použitím 4 typů protilátek: 2 z nich jsou zaměřeny na epitopy umístěné ve středu troponinu a 2 na epitopy umístěné na obou koncích molekuly, který poskytuje větší absorpci molekuly troponinu I a jeho fragmentů ve srovnání s testovacími systémy založenými na použití 2–3 typů protilátek.

Důležitým parametrem, který určuje přesnost imunotestu, je % CV. Metoda je považována za vysoce přesnou a splňuje požadavky IFCC, pokud při sériové detekci hodnoty troponinu ve stejném vzorku nepřekročí průměrné rozpětí získaných výsledků 10 % (CV ≤ 10%). Avšak vzhledem k nízké komerční dostupnosti vysoce přesných testů jsou v mnoha laboratořích stále široce používány troponinové testy s 10 % ≤ CV ≤ 20 %. Použití těchto testovacích systémů může vést k falešně pozitivním a falešně negativním výsledkům. Testy s CV > 20 % jsou pro klinické použití nepřijatelné a měly by být vyloučeny (tabulka 2). Významné zlepšení analytických parametrů vysoce citlivých testů umožnilo zavést další, takzvanou „funkční“ klasifikaci metod založenou na poměru 99. percentilu a LoD. Čím vyšší je poměr 99. percentilu / LoD, tím vyšší je pravděpodobnost identifikace subjektů s měřitelnými hodnotami.

Některé stávající moderní vysoce citlivé testovací systémy dostupné pro klinické použití a jejich analytické

Tabulka 2 – Přesnost a citlivost metod imunotestu srdečních troponinů

Variační koeficient (nepřesnost analýzy v %)	
CV ≤ 10	Vysoká přesnost (příjemná pro diagnostiku)
10 ≤ CV ≤ 20	Nízká přesnost, ale klinicky přijatelná
CV ≥ 20	Nepřijatelné pro použití
Procento (%) měřitelných hodnot < 99. percentil u zdravých lidí	
< 50	Středně citlivé – 1. úroveň
50–75	Vysoce citlivé 1. generace – 2. úroveň
75–95	Vysoce citlivé 2. generace – 3. úroveň
> 95	Vysoce citlivé 3. generace – 4. úroveň
99–100	Vysoce citlivé 4. generace – 5. úroveň
Poměr mezi 99. percentilem a LoD	
< 1	Klinicky přijatelné (vysoká citlivost)
≥ 10	Extrémně vysoce citlivý
≥ 20	Ultrasensitivní

Tabulka 3 – Vysoce citlivé metody pro detekci srdečních troponinů T a I podle údajů Výboru pro klinické použití srdečních biomarkerů IFCC (od prosince 2019, poskytované výrobci) podle⁵⁴ se změnami

Společnost/platforma/metoda	LoB (ng/l)	LoD (ng/l)	CV (%)	99percentilní (obecný a dle genderových rysů), ng/l	Procento měřitelných hodnot v rozmezí od LoD do 99. percentilu (obecné a dle genderových rysů, %)	Statistická metoda použitá k výpočtu 99. percentilu
Abbott/Alinity i systems/Alinity i STAT High Sensitive Troponin-I; commercial OUS	1,0	1,6	4,0 %	Obecný – 26,2 Ж – 15–6 M – 34,2	Obecný – 85 % Ж – 78 % M – 92 %	Robust. statistika
Abbott/ARCHITECT i systems/ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I; commercial	0,7–1,3	1,1	4,0 %	Obecný 26,2 Ж – 15,6 M – 34,2	Obecný – 85 % Ж – 78 % M – 92 %	Robust. statistika
Beckman Coulter/Access 2, DxI/Access hsTnI; commercial – OUS	0,0–1,	1,0-2,3	3,7	Obecný – 17,5 Ж – 11,6 M – 19,8	> 50	Neparametrický
Beckman Coulter/Access 2, /Access hs TnI; commercial – U.S.: Serum	0,0-0,8	1,0-2,0	6,0	Obecný – 18,2 Ж – 11,8 M – 19,7	> 50	Neparametrický
LSI Medience (formerly Mitsubishi) PATHFAST hs-cTnI; commercial	–	1	< 6	Obecný – 15,48 Ж – 16,91 M – 11,46	Obecný – 76	Neparametrický
LSI Medience (former Mitsubishi) PATHFAST hs-cTnI /PATHFAST cTnI-II	1,23	2,33	6,1	Obecný – 27,9 Ж – 20,3 M – 29,7	Obecný – 66,3 Ж – 52,8 M – 78,8	Neparametrický
Ortho/VITROS/hs Troponin I; commercial	0,14–0,51	0,39–0,86	< 10	Obecný – 11,0 Ж – 9,0 M – 12,0	> 50	Neparametrický
Roche/cobas e801/cTnT-hs 18-min and STAT; commercial	2,5	3	< 10	Obecný – 14,0 Ж – 9,0 M – 16,0	Obecný – 57,4	Neposkytnuto výrobcem
Siemens ADVIA Centaur XP/ XPT High Sensitivity TnI (TNIH), US & OUS; commercial	0,50	1,6	< 4,9	Obecný – 46,5 Ж – 39,6 M – 58,0	Obecný – 72,0 Ж – 57,0 M – 86,0	Neparametrický
Singulex Clarity cTnI; commercial	0,02	0,08	2,39	Obecný – 8,67 Ж – 8,76 M – 9,23	Obecný – 99 Ж – 99 M – 100	Neparametrický

parametry jsou shrnuty v tabulce 3 (podle IFCC, prosinec 2019).⁵⁴

Závěr

Vysoce citlivé metody pro detekci troponinů významně změnily naše chápání biologie srdečních troponinů a umožnily zlepšit diagnostiku AIM. Řada problémů spojených s analýzou však může ovlivnit účinnost detekce srdečních troponinů v běžné klinické praxi. Pro spolehlivé a optimální použití vysoce citlivých metod pro detekci troponinů v klinické praxi je důležité vzít v úvahu jejich hlavní analytické charakteristiky: 99. percentil, genderové charakteristiky 99. percentilu, detekční limit (minimální detekovatelná koncentrace), variační koeficient, 99. percentil / detekční limit, limit měření parametrů kontrolního vzorku. Vzhledem k tomu, že stále více výrobců vyrábí testovací systémy, založené na vysoce citlivých detekčních metodách, je nutné provádět nezávislé analytické a klinické hodnocení těchto metod.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor vylučuje střet zájmů.

Financování

Vznik článku nebyl finančně podporován žádným privátním ani akademickým subjektem.

Literatura

1. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res* 2017;113:1708–1718.
2. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, et al. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5:10–17.
3. Messner B, Baum H, Fischer P, et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol* 2000;114:544–549.
4. Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem* 1999;45:2129–2135.

5. Wens SCA, Schaaf GJ, Michels M, et al. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:6–13.
6. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1540–1549.
7. Rusakov DY, Vologdina NN, Tulayeva ON. The development of striated cardiac muscle tissue in the walls of the caval and pulmonary veins. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2015;4:105. (In Russian).
8. Dhoot GK, Gell PG, Perry SV. The localization of the different forms of troponin I in skeletal and cardiac muscle cells. *Exp Cell Res* 1978;117:357–370.
9. Dhoot GK, Perry SV. Distribution of polymorphic forms of troponin components and tropomyosin in skeletal muscle. *Nature* 1979;278:714–718.
10. Filatov VL, Katruha AG, Bulargina TV, et al. Troponin: structure, properties and mechanism of functioning. *Biochemistry* 1999;64:1155–1174. (In Russ.).
11. Velkov VV. The new international criteria of cardiac infarction and highly sensitive troponins: new possibilities and new problems. *Klin Lab Diagn* 2014;59:43–53. (In Russ.).
12. Ni L, Wehrens XHT. Cardiac troponin I-more than a biomarker for myocardial ischemia? *Ann Transl Med* 2018;6:517.
13. Chaulin AM, Duplyakov DV. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers. *Int J Biomed* 2020;10:198–205.
14. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal* 2020;9: e0305.
15. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol* 2014;103:561–567.
16. Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol* 2013;14:229.
17. Zumrutdal AO, Bakinen O, Ucan H, et al. Relationship between uremic myopathy and false-positive cardiac troponin T test. *Nephron* 2000;86:522–523.
18. Klinkenberg LJJ, Wildi K, van der Linden N, et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2016;62:1602–1611.
19. Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25:4061. (In Russ.).
20. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem* 2015;48:201–203.
21. Shah A, Griffiths M, Lee KK, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women. *BMJ* 2015;350:g7873.
22. Gore MO, Seliger SL, deFilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1441–1448.
23. Trupp RJ, Albert G, Ziegler A. Sex-specific 99th percentiles derived from the AACC Universal Sample Bank for the Roche Gen 5 cTnT assay: Comorbidities and statistical methods influence derivation of reference limits. *Clin Biochem* 2018;52:173.
24. Venge P, Lindahl B. Cardiac troponin assay classification by both clinical and analytical performance characteristics: a study on outcome prediction. *Clin Chem* 2013;59:976–981.
25. Aakre KM, Roraas T, Petersen PH, et al. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem* 2014;60:838–847.
26. van der Linden N, Cornelis T, Klinkenberg LJJ, et al. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *Int J Cardiol* 2016;221:287–288.
27. Zenina OYu, Makarova II, Ignatova YuP, et al. Chronophysiology and Chronopathology of Cardiovascular System (Literature Review). *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2016;1:25–33. (In Russ.).
28. Pervan P, Svaguša T, Prkačin I, et al. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae – A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine* 2017;13(Suppl. 3):62–64.
29. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya* 2019;59:66–75. (In Russ.).
30. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Diseases* 2013;19:180–184.
31. Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, et al. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25:3814. (In Russ.).
32. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1987;113(6):1333–1344. doi:10.1016/0002-8703(87)90645-4.
33. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992;38:386–393.
34. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2001;37(3):973]. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–969.
35. Hermesen D, Apple F, Garcia-Beltrán L, et al. Results from a multicenter evaluation of the 4th generation Elecsys Troponin T assay. *Clin Lab* 2007;53:1–9.
36. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60–68.
37. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem* 2009;55:101–108.
38. Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;306:2684–2693.
39. Adams JE 3rd, Bodor GS, Dávila-Román VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101–106.
40. Apple FS. Counterpoint: Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my lifetime. *Clin Chem* 2012;58:169–171.
41. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Analytical Characteristics of Commercial Cardiac Troponin I and T Assays Declared by the Manufacturer. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. <http://www.ifcc.org/media/477275/ifccnewsmay2018.pdf>.
42. Anand A, Shah ASV, Beshiri A, et al. Global Adoption of High-Sensitivity Cardiac Troponins and the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2019;65:484–489.
43. Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev* 2008;29(Suppl 1):S49–S52.
44. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009;55:1303–1306.
45. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:219–225.
46. Eggers KM, Apple FS, Lind L, et al. The applied statistical approach highly influences the 99th percentile of cardiac troponin I. *Clin Biochem* 2016;49:1109–1112.
47. Cervellin G, Mattiuzzi C, Bovo C, et al. Diagnostic algorithms for acute coronary syndrome – is one better than another? *Ann Transl Med* 2016;4:193.

48. Sørensen NA, Neumann JT, Ojeda F, et al. Challenging the 99th percentile: A lower troponin cutoff leads to low mortality of chest pain patients. *Int J Cardiol* 2017;232:289–293.
49. Lippi G, Bonfanti L, Dipalo M, et al. Clinical, organizational and economic analysis of high-sensitivity cardiac troponin testing in the emergency department. *Ann Res Hosp* 2017;1:44.
50. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis [published correction appears in *Ann Intern Med* 2017;167:528]. *Ann Intern Med* 2017;166:715–724.
51. Ferencik M, Mayrhofer T, Lu MT, et al. High-sensitivity cardiac troponin I as a gatekeeper for coronary computed tomography angiography and stress testing in patients with acute chest pain. *Clin Chem* 2017;63:1724–1733.
52. Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am Heart J* 2016;171:92–102.e1025.
53. Garcia-Osuna A, Gaze D, Grau-Agramunt M, et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta* 2018;486:224–231.
54. <https://www.ifcc.org/media/478231/high-sensitivity-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v122019.pdf>.

Near-infrared spectrometry: the future of renal graft perfusion monitoring?

Štěpán Malý^a, Jakub Křístek^{a,b}, Libor Janoušek^a, Jiří Froněk^{a,b}, Róbert Novotný^a

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

^b Department of Anatomy, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 5. 2. 2021

Accepted: 11. 2. 2021

Available online: 9. 8. 2021

Klíčová slova:

Infračervený

Monitorování

Perfúze

Renální spektrometrie

Transplantát

SOUHRN

Cévní komplikace představují jednu z hlavních komplikací transplantace ledvin (renal transplantation, RTx). Cévní komplikace, k níž dojde v prvních několika hodinách nebo dnech po RTx, může závažným způsobem ohrozit funkci renálního štěpu (renal graft, RG), a dokonce vést k jeho ztrátě. Blízká infračervená spektrometrie (near-infrared spectrometry, NIRS), s jejíž pomocí se měří perfúze RG a saturace kyslíkem, představuje nově se prosazující a perspektivní diagnostickou metodu. Podle různých studií korelují výsledky parametrů NIRS v reálném čase s výsledky parametrů vyšetření RG dopplerovským ultrazvukem (DU). Vzhledem k dalšímu technickému pokroku v této oblasti by se NIRS mohla stát v budoucnu zlatým standardem pro monitorování RG a případně nahradit metodu DU. Metoda NIRS by rovněž mohla vyloučit nepřesnosti a diskrepance s výsledky DU, připisované na konto lékaře-operátora jako lidského faktoru, tedy zkušenosti personálu provádějícího vyšetření DU renálního štěpu.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Vascular complications are one of the major complications in renal transplantation (RTx). Early vascular complication occurring within a few hours or days after RTx can severely compromise renal graft (RG) function and can even lead to a transplanted renal graft (RG) loss. Near-infrared spectrometry (NIRS) measuring of RG perfusion and oxygen saturation is a newly emerging and promising diagnostic procedure. Based on various studies, real-time NIRS parameters correlate with Doppler's ultrasonography (DU) RG parameters. With further advancements in technology, NIRS has a very high chance of becoming a gold standard in the monitoring of renal transplants in the future and potentially replacing today's Doppler ultrasonography. Furthermore, NIRS will potentially eliminate the inaccuracies and discrepancies caused by a physician-operating factor when compared to DU, i.e. the experience of the staff performing the DU examination of RG.

Keywords:

Infrared

Monitoring

Perfusion

Renal spectrometry

Transplant

Review

Renal transplantation (RTx) is the treatment of choice for patients with the end-stage renal disease with the offering of improved quality of life relative to dialysis.¹ Vascular complications after RTx are still one of the major concerns with an incidence ranging from 1–9% accompanied by increased morbidity and mortality.^{2,3} Early vascular complication occurring within a few hours or days after RTx can severely compromise graft function and can even lead to a transplanted renal graft (RG) loss.⁴ The causes of the various vascular complications in renal transplants are multifactorial: technical errors, recipient-related factors such as atherosclerosis

and decreased cardiac output. Arterial or vein thrombosis is the leading cause of these events usually occurring due to technical problem besides hyper-acute rejection or thrombophilia.⁵ Vascular complications occur more frequently in grafts from deceased donors from living donors.⁶ Therefore, periprocedural/early postoperative monitoring after RTx is essential to prevent RG damage or even graft loss.

To date, the monitoring of graft perfusion has been achieved through a comprehensive evaluation of clinical indicators, biochemical markers, and Doppler ultrasonography (DU). Clinical indicators and biochemical markers have a low negative predictive value with low accuracy in predicting vascular complications. DU is an accurate method for evaluating blood flow in RG. However, its

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.2021.026

reproducibility is significantly physician dependent. Furthermore, it does not allow for continuous RG perfusion monitoring.⁷

Over the past years, several ultrasound-based techniques had emerged such as tissue stiffness assessment and contrast-enhanced ultrasonography assessing the renal micro-vascularisation. New ultrasensitive Doppler techniques improve the detection of slow blood flow and can be used alone or after administration of contrast agents. Regardless of these improvements in ultrasonography, DU still remains the gold standard in non-invasive RG monitoring after RTx up to date.^{8,9} With the advancements in technology, new technical procedures are finding their way into clinical practice.

Near-infrared (NIRS) spectroscopy had shown a great potential in paediatric as well as adult RTx. NIRS is a real-time, non-invasive technique for monitoring tissue oxygenation. In general, most biological tissue is relatively transparent to infrared light in the range closest to the visual spectrum (700–1,000 nm). All NIRS devices emit light in the near-infrared spectrum and analyse photons returning to the transducer.¹⁰ The physiological principle is the detection of a change in the spectrum of infrared light reflected from the tissue depends on the relative concentration of oxygenated and deoxygenated haemoglobin.

The major advantage of NIRS is the ability to predict hypoxia-induced tissue damage sooner than venous saturation or lactate.^{9,11} Renal time oxygen saturation is a reliable predictor for acute kidney injury and is a precise marker of acute kidney hypoperfusion.^{9,12} NIRS can differentiate RG dysfunction caused by hypoperfusion arising from vascular complication or suboptimal circulatory haemodynamic parameters.¹³

It is believed that the depth of an organ measured from the skin surface has an effect on the oxygen saturation measurement accuracy.¹⁴ The proposed maximum depth for accurate oxygen saturation measurement by Epstein et al. is 8 cm.¹¹ Malakasioti et al. demonstrated that within the proposed maximum depth of the RG measured from the skin, no significant difference in tissue oxygenation index between the upper and lower poles of RG is observed. This supports the feasibility of NIRS monitoring across patients of different age, body habitus for RG placement.¹³ The reproducibility of NIRS measurements can be significantly increased with the use of different channels for monitoring.¹⁵

Application of NIRS is early post-RTx period for evaluation of oxygen adequacy at a microvascular level. The sensitivity of NIRS for cortical blood flow greatly exceeds DU. DU has very limited application beyond arcuate vessels which reduces an early detection of early intrarenal involvement.¹⁶ This is particularly useful in paediatric RTx, where an adult kidney is transplanted. Large volumes of intravenous fluid and inotropes are used to ensure RG perfusion, both of which can result in adverse effects if not implemented carefully.¹⁷ Renal oximetry values in paediatric patients after RTx with delayed graft function are similar to those from recipients with good function. Thus, NIRS values play a crucial role in differentiating perfusion related causes of graft dysfunction.¹⁸ This caused some researchers to

believe that NIRS could be used in the postoperative period in paediatric patients as a guide to fluid management decisions.¹⁴ The reproducibility of oxygen saturation of the RG plays a significant role in paediatric patients due to the specifications mentioned above and nuances associated with adult kidney placed in a paediatric patient.¹⁵

As every new emerging technical innovation with application in medicine, research on animal models is necessary for future advancements and development. There is a limited number of papers assessing optical measuring methods with applications in renal oxygen perfusion monitoring.¹⁹ Vaughan demonstrated that if tissue's strong light scattering is not taken into account, only the qualitative estimates of the changes in oxygenation are measured.²⁰ The study by Krause et al. used a commercially available reflection spectrometer to monitor relative changes of haemoglobin per tissue volume and oxygen saturation in haemoglobin in the renal cortex of rats upon administration of contrast agents.²¹ Grosenic et al. showed in an experimental rat model significantly faster detection of renal hypoperfusion by NIRS than by DU while simulating renal artery or vein occlusion.²² The latest experimental work involving NIRS as RG perfusion monitoring by Malý et al. demonstrated the feasibility and reproducibility with 100% sensitivity of NIRS for renal transplant perfusion monitoring in swine renal auto-transplantation experimental model when detecting a decreasing RG perfusion.²³

Conclusion

NIRS measuring of RG perfusion and oxygen saturation is a newly emerging and promising diagnostic procedure. Based on various studies, real-time NIRS parameters correlate with DU RG parameters. With further advancements in technology, NIRS has a very high chance of becoming a gold standard in the monitoring of renal transplants in the future and potentially replacing today's Doppler ultrasonography. Furthermore, NIRS will potentially eliminate the inaccuracies and discrepancies caused by a physician-operating factor when compared to DU, i.e. the experience of the staff performing the DU examination of RG.

Acknowledgements

The author would like to thank to doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS, and doc. MUDr. Libor Janoušek, Ph.D., FEBBS, Transplant Surgery Department, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic for providing their opinions in this research project.

Conflict of interest

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

Funding body

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

References

1. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) conference. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:471–480.
2. Ayvazoglu Soy EH, Akdur A, Kirnap M, et al. Vascular Complications After Renal Transplant: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant* 2017;15(Suppl 1):79–83.
3. Tavakkoli M, Zafarghandi RM, Taghavi R, et al. Immediate Vascular Complications After Kidney Transplant: Experience from 2100 Recipients. *Exp Clin Transplant* 2017;15:504–508.
4. Tavakkoli M, Zafarghandi RM, Taghavi R, et al. Immediate Vascular Complications After Kidney Transplant: Experience from 2100 Recipients. *Exp Clin Transplant* 2017;15:504–508.
5. Srivastava A, Kumar J, Sharma S, et al. Vascular complication in live related renal transplant: An experience of 1945 cases. *Indian J Urol* 2013;29:42–47.
6. Salehipour M, Salahi H, Jalaeian H, et al. Vascular complications following 1500 consecutive living and cadaveric donor renal transplantations: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:570–572.
7. Baxter GM. Ultrasound of renal transplantation. *Clin Radiol* 2001;56:802–818.
8. Jimenez C, Lopez MO, Gonzalez E, et al. Ultrasonography in kidney transplantation: values and new developments. *Transplant Rev* 2009;23:209–213.
9. Correias JM, Anglicheau D, Joly D, et al. Ultrasound-based imaging methods of the kidney-recent developments. *Kidney Int* 2016;90:1199–1210.
10. Amigoni A, Mozzo E, Brugnaro L, et al. Four-side near-infrared spectroscopy measured in a paediatric population during surgery for congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:707–712.
11. Epstein CD, Haghenbeck KT. Bedside assessment of tissue oxygen saturation monitoring in critically ill adults: an integrative review of the literature. *Crit Care Res Pract* 2014;2014:709683.
12. Gist KM, Kaufman J, da Cruz EM, et al. A Decline in Intraoperative Renal Near-Infrared Spectroscopy Is Associated With Adverse Outcomes in Children Following Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:342–349.
13. Malakasioti G, Marks SD, Watson T, et al. Continuous monitoring of kidney transplant perfusion with near-infrared spectroscopy. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1863–1869.
14. Ortmann LA, Fontenot EE, Seib PM, et al. Use of near-infrared spectroscopy for estimation of renal oxygenation in children with heart disease. *Pediatr Cardiol* 2011;32:748–753.
15. Hyttel-Sorensen S, Sorensen LC, Riera J, Greisen G. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomed Opt Express* 2011;2:3047–3057.
16. Aschwanden M, Thalhammer C, Schaub S, et al. Renal vein thrombosis after renal transplantation – early diagnosis by duplex sonography prevented fatal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:825–826.
17. Taylor K, Kim WT, Maharramova M, et al. Intraoperative management and early postoperative outcomes of pediatric renal transplants. *Paediatr Anaesth* 2016;26:987–991.
18. Vidal E, Amigoni A, Brugnolaro V, et al. Near-infrared spectroscopy as continuous real-time monitoring for kidney graft perfusion. *Pediatr Nephrol* 2014;29:909–914.
19. Scully CG, Mitrou N, Braam B, et al. Detecting physiological systems with laser speckle perfusion imaging of the renal cortex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304:R929–R939.
20. Vaughan DL, Wickramasinghe YA, Russell GI, et al. Near infrared spectroscopy: blood and tissue oxygenation in renal ischemia-reperfusion in rats. *Int J Angiol* 1995;4:25–30.
21. Krause W, Muschick P, Krüger U. Use of near-infrared reflection spectroscopy to study the effects of X-ray contrast media on renal tolerance in rats: effects of a prostacyclin analogue and of phosphodiesterase inhibitors. *Invest Radiol* 2002;37:698–705.
22. Grosenick D, Cantow K, Arakelyan K, et al. Detailing renal hemodynamics and oxygenation in rats by a combined near-infrared spectroscopy and invasive probe approach. *Biomed Opt Express* 2015;6:309–323.
23. Maly S, Janousek L, Bortel R, et al. NIRS-based monitoring of kidney graft perfusion. *PLoS One* 2020;15:e0243154.



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 sacubitrili et valsartani 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 zvojnásobena 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:** **Duální blokáda RAAS** • Léčba kombinací sacubitril/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 sacubitril/valsartan. • Kombinace sacubitril/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 sacubitril/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 sacubitril/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 sacubitril/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 sacubitril/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 sacubitril/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 sacubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sacubitril/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, glottisu nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenouímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sacubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithium, kalium šestiřetmi diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sacubitril/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 obsahující 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

Atypická manifestace takotsubo syndromu při exacerbaci CHOPN

(Atypical manifestation of Takotsubo syndrome during COPD exacerbation)

Michael Jenšovský, Kateřina Pelechová, Josef Veselka

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 27. 11. 2020

Přepřeván: 22. 12. 2020

Přiját: 10. 1. 2021

Dostupný online: 29. 7. 2021

Klíčová slova:

Beta₂-adrenergní agonisté

Exacerbace CHOPN

Takotsubo syndrom

Keywords:

Beta₂-adrenergic agonists

COPD exacerbation

Takotsubo syndrome

SOUHRN

Takotsubo syndrom (TTS) je onemocnění projevující se jako akutní reverzibilní dysfunkce převážně levé komory. Nejčastěji postihuje postmenopauzální ženy s anamnézou neurologických či psychiatrických onemocnění a psychickým nebo fyzickým stresem krátce před manifestací TTS. Vzácné případy TTS mohou být spojeny s exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) nebo astmatu. Prezентujeme kazuistiku 70letého muže bez neurologických a psychiatrických onemocnění, bez jasného emočního spouštěcího mechanismu s atypickou klinickou manifestací TTS.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Takotsubo syndrome (TTS) is a clinical syndrome characterized by an acute and reversible left ventricle dysfunction. It affects predominantly postmenopausal women with a history of neurologic or psychiatric disorders and psychological or physical stress shortly before the onset of TTS. Rare cases of TTS can be associated with chronic obstructive pulmonary disease or asthma exacerbation. Our case report presents a male patient without neurologic or psychiatric disorders, without a clear psychological trigger and with atypical clinical features.

Úvod

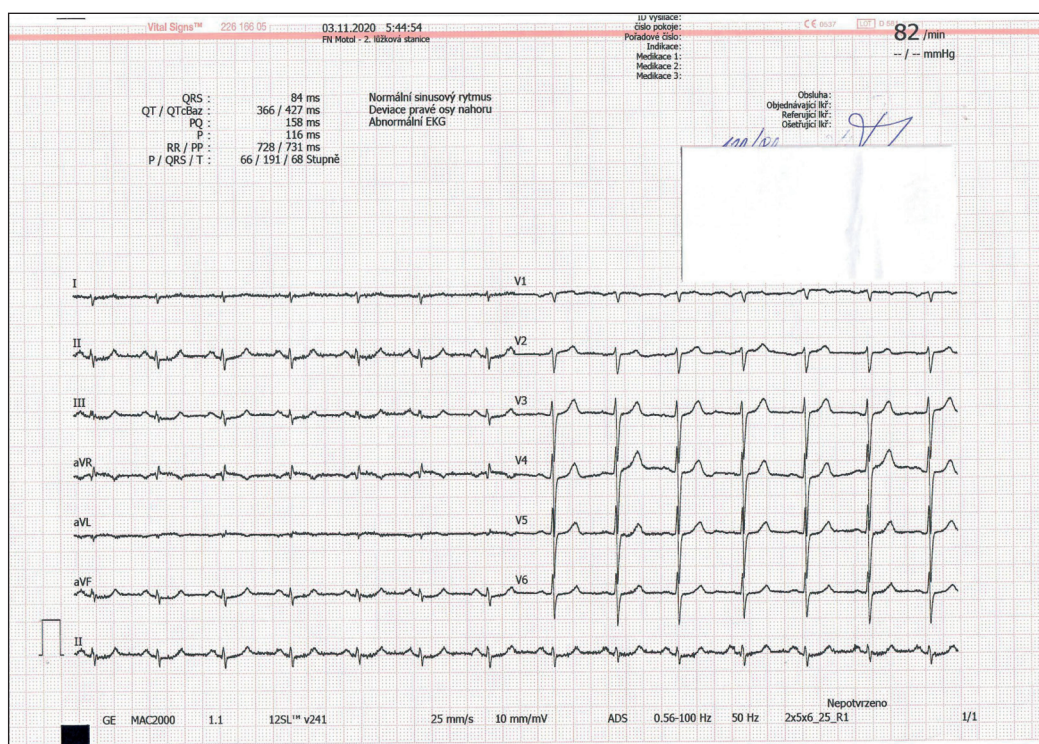
Takotsubo syndrom (TTS) je onemocnění projevující se jako akutní reverzibilní dysfunkce převážně levé komory. Frekvence výskytu TTS se zvyšuje, což je zřejmě dáno vyšším povědomím o onemocnění a v současnosti uváděná incidence činí 15–30 případů na 100 000 osob/rok. Výrazně častěji jsou TTS ohroženy postmenopauzální ženy, které tvoří přibližně 90 % všech případů. Typickým rysem je spouštěcí faktor v podobě psychického nebo fyzického stresu v období krátce před manifestací onemocnění u pacientů s neurologickými či psychiatrickými chorobami. Mezi další popisované rizikové faktory patří diabetes mellitus, astma, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) nebo užívání konopí. TTS se nejčastěji manifestuje jako akutní koronární syndrom (AKS) nebo akutní srdeční selhání. Nejčastějšími symptomy jsou bolest na hrudi, dušnost, nevolnost a vzácněji synkopa. TTS pacienta ohrožuje především komplikacemi v podobě závažných arytmií, tromboembolismu a kardiogenního šoku.¹

Popis případu

Sešedesátiletý kardiovaskulárně rizikový pacient s anamnézou aterosklerotického postižení karotických tepen, arteriální hypertenzí, dyslipidemií, nikotinismem, CHOPN a po překonané tranzitorní ischemické atace a pankreatitidě byl přijat na oddělení urgentního příjmu pro 12 hodin trvající dušnost. Chronická medikace pacienta zahrnovala kyselinu acetylsalicylovou, rosuvastatin, ramipril, carvedilol, ciclesonid, umeclidinium-bromid/vilanterol-trifenatát a ipratropium-bromid/fenoterol-hydrobromid. Dušnost byla progresivního charakteru bez reakce na chronicky užívanou inhalační medikaci a doprovázena opocením, slabostí a kašlem bez expektorace. Při fyzikálním vyšetření byl poslechem zjištěn bilaterální systolický šelest nad karotickými tepnami a na plicích sklípkové dýchání s prodlouženým expiracíem s ojedinělými expiračními spastickými fenomény. EKG prokázalo sinusový rytmus s deviací osy srdeční doprava, neprodloužené intervaly PQ, QRS a QTc a izoelektrický úsek ST s konkordantními vlnami T

Adresa pro korespondenci: Michael Jenšovský, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5, email: michael.jensovsky@seznam.cz

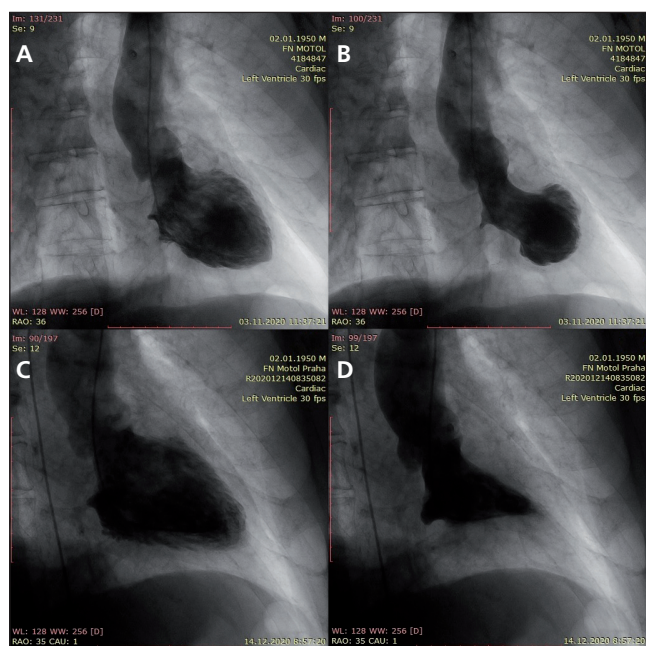
DOI: 10.33678/cor.2021.008



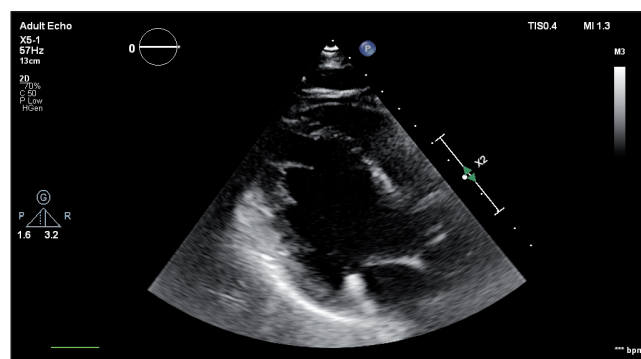
Obr. 1 – EKG

(obr. 1). Po vyšetření byl pacient zaléčen bronchodilatační a kortikosteroidní terapií (methylprednison, ipratropium-bromid/fenoterol-hydrobromid, ambroxol-hydrochlorid) pro exacerbaci CHOPN. Vzhledem ke zvýšené hodnotě vysoce citlivého troponinu I (110 ng/l) byl pacient následně předán k dovyšetření na naši kliniku.

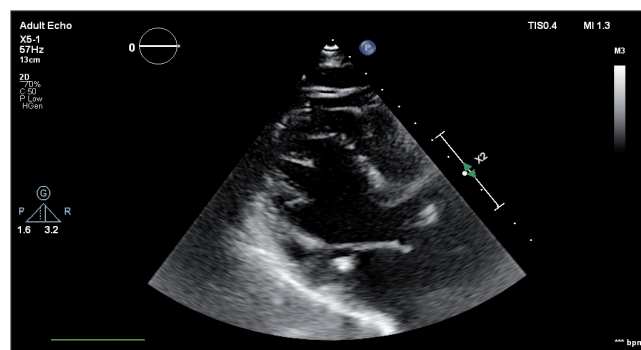
Pacientovi byl proveden skiagram hrudníku, selektivní koronarografie (SKG) s levostrannou ventrikulografií a echokardiografické vyšetření. Skiagram hrudníku odhalil akcentovanou bronchovaskulární kresbu vpravo parakardiálně, nerozšířený srdeční stín a plicní parenchym bez patologických ložisek a infiltrací. SKG prokázala 50% ste-



Obr. 2 – Přehled levostranných ventrikulografií. Nahoře (A + B) vyšetření v průběhu TTS. (A) Levostranná ventrikulografie v diastole. (B) Levostranná ventrikulografie v systole. Je patrná porucha kinetiky apikálního segmentu. Dole (C + D) kontrolní vyšetření. (C) Levostranná ventrikulografie v diastole. (D) Levostranná ventrikulografie v systole. Je patrná normalizace tvaru a funkce levé komory.



Obr. 3 – Zobrazení v parasternální dlouhé ose v diastole



Obr. 4 – Zobrazení v parasternální dlouhé ose v systole. Je patrná akineze hrotu při zachované kinetice bazální.

nózu ramus interventricularis anterior ve středním úseku, dvě 80% stenózy ramus circumflexus, difuzně postižený ramus marginalis sinister a proximálně chronicky oblitrovanou pravou větví tepnu. Levostranná ventrikulografie prokázala ejekční frakci levé komory 30–35 %, akinezi hrotu a dyskinezi středních a apikálních segmentů (obr. 2, video 1). Následně provedené echokardiografické vyšetření prokázalo levou komoru bez známek hypertrofie nebo dilatace a potvrdilo ventrikulografický nález (obr. 4 a 5). Kontrolní EKG následující den odhalilo rozvoj negativní T vlny ve svodu aVL a prodloužení intervalu QTc na 454 ms. Vzhledem ke kardiopulmonálně kompenzovanému stavu bez dalších obtíží byl pacient propuštěn do ambulantní péče s doporučením vyvarovat se sympatomimetických léků, v jeho případě tedy umeclidinium-bromidu/vilanterol-trifenatátu a ipratropium-bromidu/fenoterol-hydrobromidu.

Kontrolní levostranná ventrikulografie, provedená s odstupem 41 dní vzhledem k naplánované perkutánní koronární intervenci prokázala normalizaci tvaru a funkce levé komory bez významných poruch regionální kinetiky (obr. 2, video 2).

Diskuse

TTS byl poprvé popsán v roce 1990 a dnes je známý také pod názvy Stress Cardiomyopathy, Broken Heart Syndrome nebo Apical Ballooning syndrome. Porozumění TTS se stále vyvíjí a původně popsaná apikální forma byla doplněna o čtyři další formy s odlišnou lokalizací postižení – midventrikulární, bazální, biventrikulární a fokální. Byly popsány nové rizikové faktory a spouštěcí mechanismy a stále je zkoumána patofyziologie onemocnění. Diagnostika TTS by měla zahrnovat pečlivou anamnézu, fyzikální vyšetření, EKG a zobrazovací metody. Předtestovou pravděpodobnost diagnózy TTS lze odhadnout pomocí InterTAK skórovacího systému (dostupný na <https://www.takotsubo-registry.com/takotsubo-score.html>), vytvořeného na základě dat pacientů z velkého mezinárodního registru (International Takotsubo Registry). Používá anamnestická a EKG kritéria, kterým přiřazuje bodové ohodnocení. Ze získaného počtu bodů odhaduje procentuální předtestovou pravděpodobnost diagnózy TTS. V případě našeho pacienta by při příjmu bylo dosaženo skóre 25 bodů, a dosáhl by tedy předtestové pravděpodobnosti TTS 0,3 %. Samotné mužské pohlaví pacienta je vzácné (muži představují jen zhruba 10 % pacientů s TTS, pohlaví je součástí skórovacího systému InterTAK).¹

TTS se u prezentovaného pacienta projevil v terénu exacerbace CHOPN a užívání agonistů beta-adrenergických receptorů. CHOPN je v současnosti známým rizikovým faktorem TTS. První případ asociace CHOPN s TTS byl popsán již v roce 2009.² Studie případů a kontrol porovnávající skupinu 101 pacientů s TTS se skupinou pacientů s ICHS a kontrolní skupinou zdravých osob nalezla zvýšený výskyt CHOPN u pacientů s TTS (10,1 % vs. 4,6 %, resp. 3,8 %). Pacienti s TTS zároveň častěji užívali agonisty beta-adrenergických receptorů (8,9 % vs. 4,4 % vs. 5,1 %).³ Popsány byly i případy pacientů, u kterých se TTS manifestoval v období exacerbace CHOPN nebo astmatu.⁴ Skupinou britských autorů byl na základě case-series zahrnující

5 pacientů dokonce navržen pojem bronchogenic stress cardiomyopathy. Společným rysem těchto pacientů byla jak současná přítomnost exacerbace CHOPN (a užívání agonistů beta-adrenergických receptorů), tak i atypická manifestace TTS, která se shoduje s klinickou prezentací námi popisované kazuistiky. Hlavním příznakem byla u všech dušnost, avšak s absencí bolesti na hrudi, která je jinak uváděna jako nejčastější příznak TTS (> 75 %).¹ Skiagram hrudníku a poslechový nález plic se také shodovaly s našim pacientem. U žádného pacienta nebyla identifikována jiná příčina, která by vysvětlovala rozvoj TTS.⁵

Exacerbace CHOPN nebo astmatu může být doprovázena zvýšeným užíváním sympatomimeticky působících léků a není dosud objasněno, který z těchto stimulů (nebo zda oba) slouží jako spouštěč TTS. Pokud je TTS spouštěna zvýšenou hodnotou cirkulujících katecholaminů, existuje teoretické riziko navození TTS užíváním agonistů beta-adrenergických receptorů, zejména pokud by byly užity ve zvýšeném množství. Případ odpovídající této situaci byl již popsán.⁶ Experimentálně bylo prokázáno, že přílišná stimulace beta₂-adrenergických receptorů vede k paradoxní negativně inotropní odpovědi. Popisované receptory jsou umístěny ve zvýšené míře v apikální oblasti myokardu, což by vysvětlovalo nejčastější lokalizaci TTS. Existují však interindividuální rozdíly distribuce receptorů, které by potenciálně mohly zodpovídat za ostatní formy TTS.^{7–9} Hypotéza zvýšené koncentrace cirkulujících katecholaminů jako spouštěcího mechanismu TTS však není univerzálně přijímána a dle některých autorů se jedná o důsledek, a nikoliv příčinu TTS.¹

Typickým znakem TTS jsou také změny EKG zahrnující elevaci úseku ST (deprese je méně častá), inverzi vlny T a prodloužení intervalu QTc. Souhrnně se u > 95 % pacientů vyskytuje abnormální EKG. Ve výjimečných případech se však vyskytovat nemusí, což připouštějí i diagnostická kritéria InterTAK. V naší kazuistice se vyskytuje pouze mírné prodloužení intervalu QTc při kontrolním EKG, což je v souladu s popisovanou postupnou dynamikou změn.¹⁰

Laboratorní vyšetření odhalí nejčastěji zvýšenou hodnotu srdečních troponinů (cTn). Hodnota cTn však neodpovídá velikosti postiženého myokardu, které by bylo dosaženo při akutním koronárním syndromu (AKS). Další laboratorní odchylkou je signifikantně zvýšená hodnota natriuretického peptidu typu B (BNP) nebo N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Pacient v naší kazuistice měl v den příjmu k hospitalizaci atypicky nízkou hodnotu NT-proBNP 124,3 ng/l.

Diagnózu TTS definitivně potvrdí zobrazovací metody. Provádí se SKG s levostrannou ventrikulografií a echokardiografické vyšetření, které může předcházet nebo následovat SKG. Zobrazovací metody prokážou velikost postiženého myokardu a vyloučí postižení koronárních tepen jako příčinu poruchy kinetiky. Z dalších vyšetřovacích metod by bylo možné provést magnetickou rezonanci srdce. CT koronarografie má při možnosti provést SKG omezený benefit. V diferenciální diagnostice je nutno zvážit AKS, myokarditidu a postižení myokardu asociované s feochromocytomem. Léčba TTS je nespecifická, podpůrná a zaměřuje se na případné komplikace TTS. Prognózu pacientů s TTS ovlivňuje přítomnost komplikací, při jejich absenci je dobrá. K úpravě funkce levé komory dochází v rozmezí 48 hodin až několika týdnů. Pacienti jsou do

budoucná zatížení rizikem rekurence TTS a zvýšeným výskytem únavy, dušnosti, bolestí na hrudi, palpitací a intolerance fyzické zátěže.¹

Závěr

Exacerbace CHOPN představuje formu fyzického stresu a společně s užíváním β_2 -adrenergických agonistů může sloužit jako spouštěcí mechanismus TTS. K určení diagnózy TTS je třeba pečlivá anamnéza, fyzikální vyšetření, EKG, laboratorní vyšetření koncentrace cTn a NT-proBNP a následné využití zobrazovacích metod.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Financování

Tato kazuistika nebyla nikým financována.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři uvádějí, že publikace byla vytvořena v souladu s etickými standardy.

Dodatečný materiál

Videa jsou dostupná v online verzi článku.

Literatura

1. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1955–1971.
2. Pezzo SP, Hartlage G, Edwards CM. Takotsubo cardiomyopathy presenting with dyspnea. *J Hosp Med* 2009;4:200–202.
3. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, et al. A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1931–1936.
4. White JM, Stewart RAH. Troponin elevation during exacerbations of chronic obstructive airways disease due to stress cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2012;160:206–207.
5. Rajwani A, Adam Z, Hall JA. Bronchogenic Stress Cardiomyopathy: A Case Series. *Cardiology* 2015;130:106–111.
6. Salahuddin FF, Sloane P, Buescher P, et al. A case of apical ballooning syndrome in a male with status asthmaticus; highlighting the role of B2 agonists in the pathophysiology of a reversible cardiomyopathy. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2013;3(2). doi: 10.3402/jchimp.v3i2.20530.
7. Manfredini R, Fabbian F, Giorgi AD, et al. Heart and lung, a dangerous liaison – Tako-tsubo cardiomyopathy and respiratory diseases: A systematic review. *World J Cardiol* 2014;6:338–344.
8. Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:22–29.
9. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007;28:2456–2464.
10. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8–27.

Hypoplazie zadního mitrálního cípu – myslíme na ni?

(Hypoplasia of the posterior mitral leaflet – are we familiar with it?)

Adéla Kadlečková^a, Oana Raluca Ioniță^a, Jiří Weichet^b, Petr Kačer^c, Hana Línková^a

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

^b Radiodiagnostická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^c Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 5. 12. 2020

Přijat: 18. 12. 2020

Dostupný online: 9. 8. 2021

Klíčová slova:

Echokardiografie

Mitrální regurgitace

Vrozené srdeční vady

SOUHRN

Hypoplazie zadního mitrálního cípu je vzácná vrozená srdeční vada, která se může vyskytovat izolovaně, ale i ve spojitosti s jinou vrozenou srdeční vadou. Manifestuje se symptomatickou či asymptomatickou mitrální regurgitací. Doposud bylo v literatuře uvedeno 21 kazuistik s touto malformací. V tomto článku popisujeme dva případy nalezené hypoplazie zadního mitrálního cípu. Prvním pacientem je 59letý muž s náhodným nálezem hypoplazie mitrálního cípu, u kterého byl zvolen konzervativní postup. Druhým pacientem je 48letý muž s nálezem sdružené vady, a sice hypoplazie zadního mitrálního cípu, bikuspidální aortální chlopně, perzistujícím foramen ovale a obrazem non-kompaktní kardiomyopatie. U tohoto pacienta byl vzhledem k symptomům indikován kardiologický výkon.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Hypoplasia of the posterior mitral leaflet is a rare congenital heart disease that occurs isolated and is also associated with another congenital heart disease. It presents with symptomatic or asymptomatic mitral regurgitation. So far, 21 case reports with this malformation have been reported in the literature. This article describes two patients with hypoplasia of the posterior mitral leaflet. The first patient is a 59-year-old man with an accidental finding of posterior mitral leaflet hypoplasia, in whom a conservative approach has been chosen. The second patient is a 48-year-old man with posterior mitral leaflet hypoplasia and bicuspid aortic valve, persistent oval foramen, and non-compact cardiomyopathy. This patient has been indicated for cardiac surgery due to his symptoms.

Keywords:

Congenital heart diseases

Echocardiography

Mitral valve insufficiency

Úvod

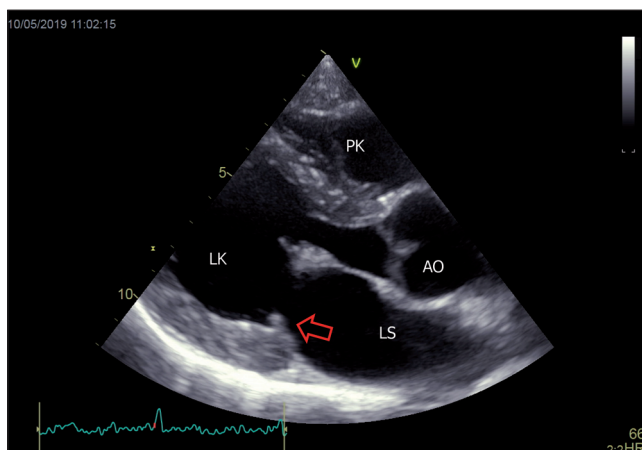
Malformace mitrální chlopně patří mezi vzácné vrozené srdeční vady, které jsou nejčastěji diagnostikovány již v kojeneckém věku. Za nejzávažnější z nich se považuje úplná absence předního nebo zadního mitrálního cípu. Aplazie zadního mitrálního cípu je většinou fatální již *in utero*.¹ Hypoplazie zadního mitrálního cípu se v dětství typicky prezentuje symptomatickou mitrální regurgitací (MR).² V dospělosti jsou tyto nálezy vzácné, většinou asymptomatické, v literatuře bylo doposud popsáno 21 kazuistik.³ V našem článku popisujeme kazuistiky dvou pacientů s echokardiografickým nálezem hypoplazie zadního mitrálního cípu.

Kazuistika 1

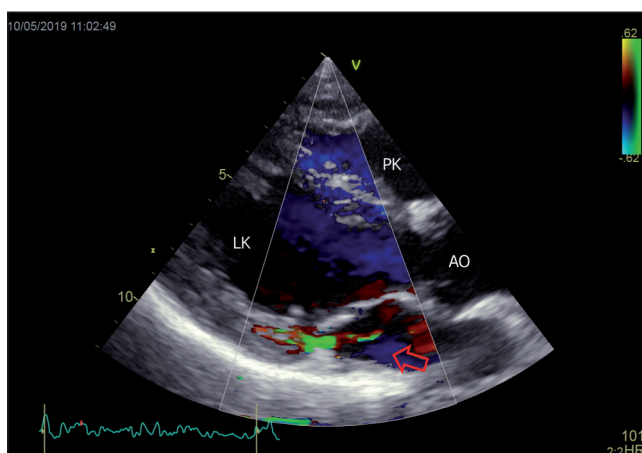
Devětapadesátiletý muž, hypertonik, s dosud negativní kardiální anamnézou byl hospitalizovaný na interním oddělení pro kolapsový stav s krátkodobým bezvědomím. Pacient měl dále idiopatickou epilepsii a byl silný kuřák. Při přijetí jevil známky dehydratace a kachexie. Pacient podstoupil kardiologické vyšetření, které vyloučilo kardiální příčiny synkopy včetně možné plicní embolie či arytmo-gení příčiny. Podrobné neurologické vyšetření bylo také negativní. Pravděpodobná příčina kolapsového stavu byla akutní infekce močových cest provázená dehydratací. Pacient byl léčen standardně antibiotickou terapií a infuzní terapií při dehydrataci.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Adéla Kadlečková, Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: adela.kadleckova@fnkv.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.117



Obr. 1 – TTE, parasternální dlouhá osa (PLAX), hypoplastický zadní mitrální cíp (šipka). AO – aortální chlopeč; LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora.



Obr. 2 – TTE, PLAX – méně významná mitrální regurgitace (šipka) při hypoplazii zadního mitrálního cípu. AO – aortální chlopeč; LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora.

V rámci komplexního vyšetření bylo doplněno transthorakální echokardiografické vyšetření (TTE). Náhodným nálezem byl velmi krátký – hypoplastický – zadní mitrální cíp (obr. 1), s méně významnou regurgitací na mitrální chlopni (obr. 2). Další současné postižení chlopní nebylo zjištěno, srdeční oddíly nebyly dilatovány a funkce obou komor byla normální. Pacient byl propuštěn do domácí péče bez známek srdeční dekompenzace s doporučením pravidelné dispenzarizace ambulantním specialistou včetně pravidelných echokardiografických kontrol.

Kazuistika 2

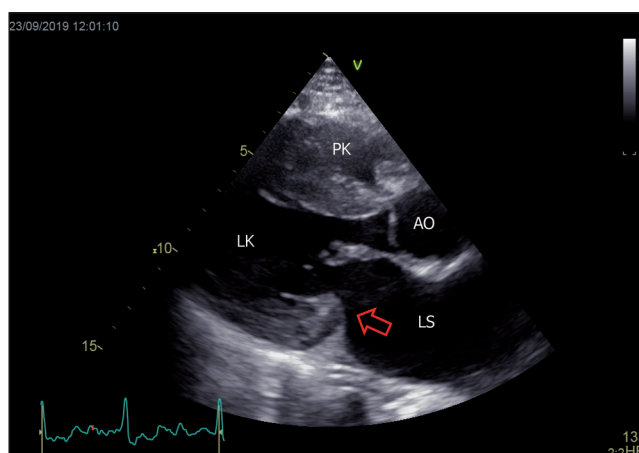
Osmačtyřicetiletý muž s anamnézou operace ductus Botalli v 17 letech a s vrozenou hypoplazií dvou laloků levé plicé byl odeslán k hospitalizaci pro primozáchyt fibrilace síní (FS) a dva týdny trvající námahovou dušností, jež odpovídá dle New York Heart Association (NYHA) II. stupni. Byly zjištěny i další komorbidity: arteriální hypertenze, exnikotinismus a abúzus alkoholu. Při přijetí měl pacient tachyarytmii, systolický šelest s maximem na hrotě (5/6) s propagací do axily a oslabené dýchání vlevo do poloviny plicé. Vstupní

EKG pacienta ukazovalo FS s rychlou komorovou odpovědí (150/min), bez přítomnosti ischemických změn. Laboratorní vyšetření byla v normě, s výjimkou zvýšené hodnoty N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (5 303 ng/l), skiagram hrudníku zobrazil výpotek vlevo a dilataci srdečního stínu.

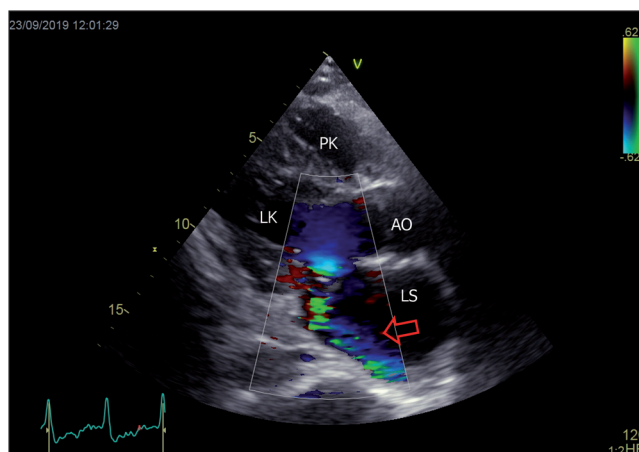
Za hospitalizace byla doplněna TTE a následně i jícnová echokardiografie (TEE), s nálezem významné MR při prolapsu redundantního předního mitrálního cípu a hypoplazii zadního cípu (obr. 3–5). Dále byla zjištěna bikuspidální aortální chlopeč se středně významnou regurgitací (obr. 6). Velikost a funkce obou komor byla normální, levá síň byla dilatovaná, bez známek trombózy v oušku levé síně a bylo přítomno perzistující foramen ovale (PFO).

Pro přetrvávající tachyarytmii nereagující na bradykardizující medikaci byla pacientovi provedena v krátké celkové anestezii elektrická kardioverze (EKV) s úspěšným nastolením sinusového rytmu (SR). Po úpravě rytmu došlo k výraznému zlepšení stavu a pacient byl objednan elektivně k dalšímu podrobnému kardiologickému vyšetření.

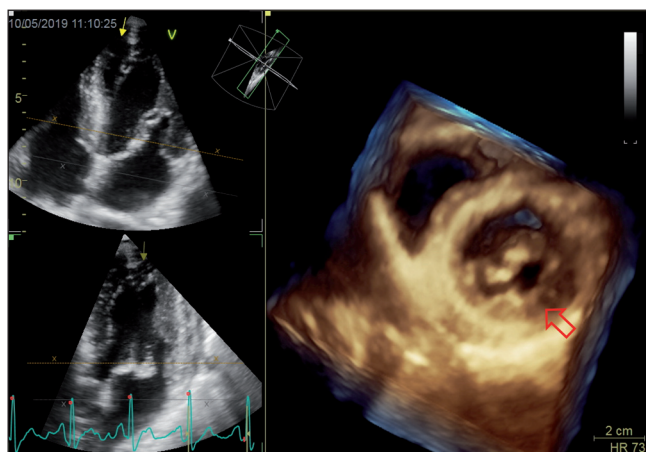
Týden od propuštění přichází pacient znovu pro známky oboustranné kardiální dekompenzace, která byla provázena další elevací hodnot NT-proBNP (6 425 ng/l)



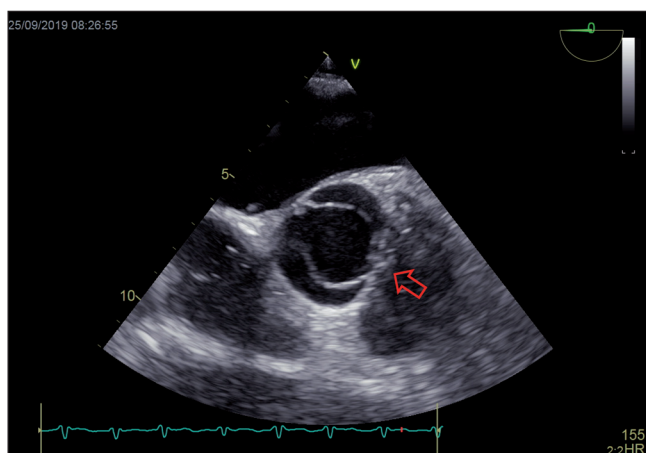
Obr. 3 – TTE – PLAX, hypoplazie zadního mitrálního cípu (šipka). AO – aortální chlopeč; LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora.



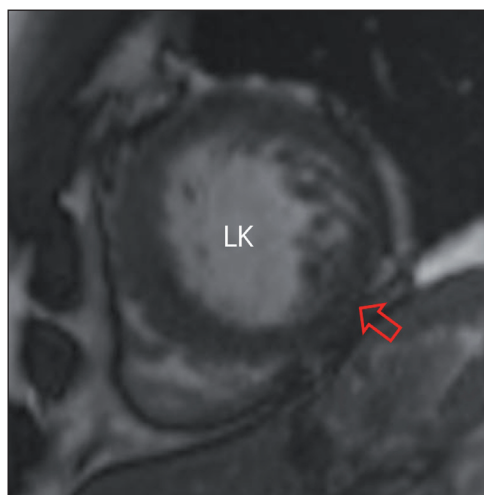
Obr. 4 – TTE, PLAX, mitrální regurgitace při hypoplazii zadního mitrálního cípu (šipka). AO – aortální chlopeč; LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora.



Obr. 5 – 3D TTE – hypoplazie zadního mitrálního cípu (šipka)



Obr. 6 – TEE – bikuspidální aortální chlopeč (šipka)



Obr. 7 – Magnetická rezonance, levá komora, krátká osa, obraz non-kompaktní KMP (šipka)

v laboratorním vyšetření a známkami městnání v malém oběhu na kontrolním rtg snímku. Byla posílena diuretická medikace a pacientovi byla doplněna srdeční katetrizace.

Koronarografie prokázala prakticky normální nález, dle ventrikulografie byla funkce LK normální s EF 60 % a MR III. stupně. Magnetická rezonance srdce doplněná v rámci



Obr. 8 – Magnetická rezonance, dlouhá osa na levou komoru, LVOT, obraz non-kompaktní KMP (šipka). AO – aortální chlopeč; LK – levá komora.

komplexního kardiologického vyšetření popsala také obraz non-kompaktní kardiomyopatie (KMP) (obr. 7, 8).

Nálezy pacienta byly následně prezentovány heart teamu našeho Kardiocentra, který indikoval náhradu či plastiku mitrální chlopně, náhradu aortální chlopně a maze pro FS v neurgentním termínu.

Kardiochirurgický výkon byl proveden pět měsíců od prvotního stanovení diagnózy. Byla provedena náhrada mitrální (St. Jude Master No. 29) a aortální (St. Jude Regent No. 27) chlopně mechanickou protézou a maze. Pooperační průběh byl komplikován přetrvávající převodní poruchou (pokročilá atrioventrikulární [AV] blokáda), která si vyžádala osmý pooperační den implantaci kardiostimulátoru (KS) a dále 16. pooperační den chirurgickou revizi pro velký perikardiální výpotek s počínající tamponádou, při které bylo evakuováno 600 ml sangvinolentního výpotku.

Další průběh hospitalizace byl již bez komplikací. Při kontrole čtyři měsíce od propuštění z Kardiochirurgické kliniky je pacient bez obtíží, echokardiograficky od výkonu nadále s dobrou funkcí aortální a mitrální mechanické protězy, se zachovanou systolickou funkcí levé komory srdeční (LKS), bez recidivy perikardiálního výpotku.

Diskuse

Vrozená srdeční vada (VSV) je morfologická anomálie srdce a/nebo velkých cév přítomná od narození. Klinicky se však může projevit kdykoliv v průběhu života.⁴ Odhaduje se, že kongenitální mitrální vady tvoří asi 0,4 % ze všech VSV⁵ (dle Banerjee 0,5 %).⁶ Vrozené anomálie mitrální chlopně se vzácně vyskytují izolovaně, častěji ale jsou součástí komplexních vad. Malformovaný může být mitrální anulus, chlopnenní cípy, chordy, nebo papilární svaly. Nejčastěji se vyskytujícími typickými vrozenými anomáliemi jsou: rozštěp předního cípu mitrální chlopně, elongovaný závažný aparát chlopně s prolapsem cípu projevující se mitrální regurgitací, padákovitá mitrální chlopeč se solitárním papilárním svalem, zdvojené mitrální ústí, abnormálně silné papilární svaly se zkrácenými šlašinkami, popřípadě s úponem svalu přímo do okraje chlopně omezujícím pohyblivost chlopně nebo supramitrální membrána projevující se příznaky mitrální stenózy.⁷

Izolovaná hypoplazie zadního mitrálního cípu tak bývá diagnostikována vzácně, její výskyt však může být podhod-

nocen.⁸ Nejčastěji se tato anomálie prezentuje již v dětství symptomatickou MR.² Aplazie mitrálního cípu je obvykle neslučitelná se životem a vede k úmrtí v intrauterinním či v časném kojeneckém věku.¹ Nicméně na základě dostupné literatury se zdá, že by prevalence hypoplazie zadního mitrálního cípu mohla být u dospělých, dosud asymptomatických pacientů vyšší.² V literatuře bylo doposud uvedeno 21 kazuistik popisujících vrozenou anomálii zadního mitrálního cípu, jehož výskyt v mužské a ženské populaci je identický (10 : 11). U třetiny případů šlo o kompletně asymptomatické pacienty, anomálie u nich byla nalezena při rutinním echokardiografickém vyšetření.³ Německá prospektivní studie, které se účastnilo 26 484 pacientů, našla prevalenci hypoplazie zadního mitrálního cípu 1 : 8 800, jednalo se však o skupinu pacientů se známým strukturálním srdečním onemocněním či s podezřením na něj.⁸

Genetický podklad hypoplazie zadního mitrálního cípu doposud není známý, ale v literatuře je popsán případ výskytu u matky a jejích dvou dcer, proto je určitá genetická predispozice možná.⁹

Stejně tak je s velkou pravděpodobností geneticky podmíněný i výskyt hypoplazie zadního mitrálního cípu a určitý další typ srdeční abnormality.¹⁰ Nejčastěji je popisována koexistence s bikuspidální aortální chlopní,^{2,10,11} s defektem septa síní (DSS)^{3,12,13} či non-kompaktní KMP.² U jednoho pacienta byl současně přítomen Williamsův syndrom.¹⁴ Vzhledem k malému souboru pacientů však neproběhlo podrobnější genetické dovyšetření.⁹

Doposud byl v literatuře uveden jeden případ pacienta s echokardiografickým nálezem nejen hypoplazie zadního mitrálního cípu, ale i bikuspidální aortální chlopní a obrazem non-kompaktní KMP.² Taktéž u našeho pacienta se objevila tato vrozená anomálie. Navíc uvádíme u tohoto pacienta i další vrozenou patologii, a sice Botallovu dučej a hypoplazii dvou laloků levé plíce. Toto sdružené postižení dle našich znalostí dosud nebylo popsáno.

U pacientů s hypoplazií zadního mitrálního cípu hodnotíme především významnost regurgitace na mitrální chlopní, která je velmi často v důsledku dilatace prstence a prolapsu předního mitrálního cípu.³ Od významnosti MR se následně odvíjejí i doprovodné symptomy (dušnost, kašel, cyanóza, palpitace či bolesti na hrudi). Pacienti mohou být ale i asymptomatictí.³ Pokud se jedná o symptomatickou mitrální vadu, je indikován operační výkon na mitrální chlopní dle aktuálních doporučení.^{15–17}

U pacientů s MR je obecně preferována mitrální valvulopastika před náhradou chlopně, protože zachovává subvalvulární aparát a geometrii levé komory, a tím i její funkci.¹⁸ Kromě toho je spojena s nižší mortalitou a je snížen výskyt komplikací spojených s chlopenní náhradou, jako jsou tromboembolismus a krvácivé komplikace související s antikoagulací.¹⁹ U pacientů s hypoplazií zadního cípu jde o technicky náročnější výkon s hůře predikovatelnou úspěšností, a tak je rozhodnutí mezi plastikou chlopně a náhradou vždy individuální.³

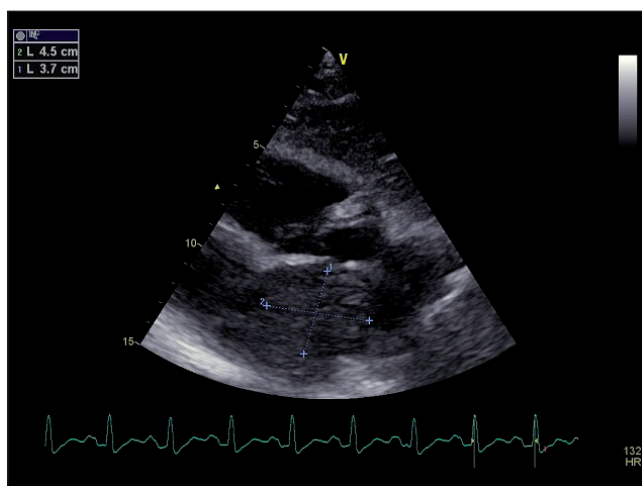
matickou či asymptomatickou mitrální regurgitací. Kardiochirurgická léčba se řídí u symptomatických pacientů dle aktuálních doporučení pro léčbu chlopenních vad.^{15–17} Prognóza asymptomatických pacientů není jasná. Lze ale předpokládat postupné zhoršování významnosti MR s přibývajícím věkem, nejčastěji v důsledku dilatace prstence mitrální chlopně.¹ Pacienti s touto abnormalitou by proto měli být důsledně sledováni a v případě progresu mitrální vady a symptomů má být indikován kardiochirurgický výkon.^{1,15–17}

Literatura

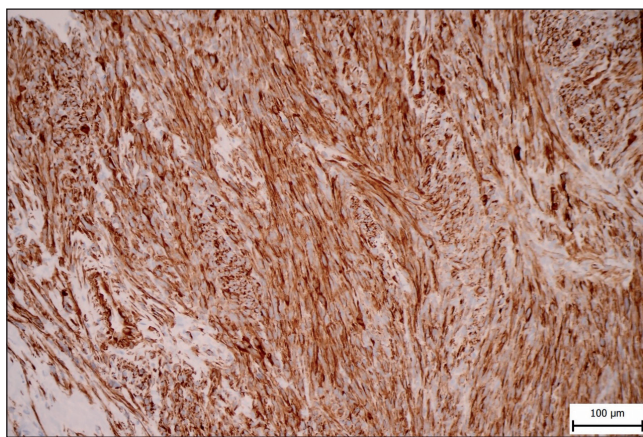
- Shah J, Jain T, Shah S, et al. Rare Case of Unileaflet Mitral Valve. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24:168–169.
- Parato VM, Masia SL. Hypoplasia or Absence of Posterior Leaflet: A Rare Congenital Anomaly of The Mitral Valve in Adulthood – Case Series. *J Cardiovasc Echogr* 2018;28:45–47.
- Pourafkari L, Baghbani-Oskoue A, Toufan M, et al. Hypoplastic posterior mitral valve leaflet: A case report and review of the literature. *Echocardiography* 2018;35:1052–1055.
- Rubáčková Popelová J, et al. Vrozené srdeční vady v dospělosti. Praha, Grada Publishing, a.s., 2018.
- Remenyi B, Gentles TL. Congenital mitral valve lesions: Correlation between morphology and imaging. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;5:3–12.
- Banerjee A, Kohl T, Silverman NH. Echocardiographic evaluation of congenital mitral valve anomalies in children. *Am J Cardiol* 1995;76:1284–1291.
- Hučín B, Žáček P. Dětská kardiochirurgie, Praha, Grada Publishing, a.s., 2012.
- Bär H, Siegmund A, Wolf D, et al. Prevalence of asymptomatic mitral valve malformations. *Clin Res Cardiol* 2009;98:305–309.
- Kanagala P, Baker S, Green L, et al. Functionally uni-leaflet mitral valves in a family: a case series. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:E27.
- Demirel M, Acar E, Sivri S, et al. A rare coincidence of hypoplasia of the posterior mitral leaflet and the bicuspid aortic valve. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:166.
- Sánchez-Solanilla LF, Zuluaga-Rojas JF, Rodríguez-Martin J. Hipoplasia de la valva posterior de la válvula mitral y válvula aórtica bicúspide. Una muy rara asociación para encontrar en un paciente adulto, Revista Colombiana de Cardiología 2019;26:111.e1–111.e3.
- Yetkin E, Senen K. Absence of Posterior Mitral Leaflet With Secundum Atrial Septal Defect. *Ann Thorac Surg* 2010;90:2055–2057.
- Iwai-Takano M, Yaoita H, Oikawa M, et al. Unexpected Worsening of Mitral Regurgitation After Surgical Closure of Atrial Septal Defect. *J Echocardiogr* 2005;3:121–122.
- Kim SI, Soo Y, Jeong KT, et al. Hypoplasia of mitral leaflet as a pathogenesis of mitral regurgitation in Williams syndrome. *Korean Assoc Intern Med* 2017;93:S166–S246.
- Linhartová K, Kočková R, Linková H. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Summary prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2017;59:e562–e591.
- 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.
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42:563–645.
- Gillinov AM, Blackstone EH, Nowicki ER, et al. Valve repair versus replacement for degenerative mitral valve disease. *Ann. Cardiothorac Surg* 2008;135: 885–893.e1–e2.
- Mick SL, Keshavamurthy MSL, Gillinov AM. Mitral valve repair versus replacement. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:230–237.

Závěr

Hypoplazie zadního mitrálního cípu je vzácná vrozená srdeční vada, která se vyskytuje izolovaně, ale i ve spojitosti s jinou vrozenou srdeční vadou. Manifestuje se sympto-



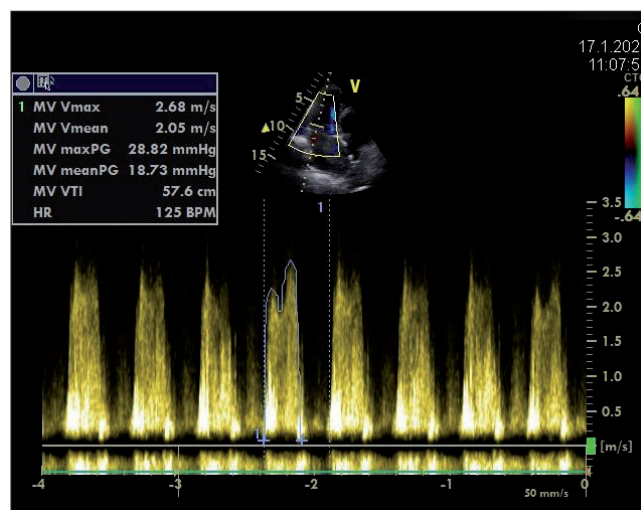
Obr. 1 – Transtorakální echokardiografie znázorňující tumor vyplňující levou srdeční síň s rozměry 45 × 37 mm částečně obturující mitrální ústí



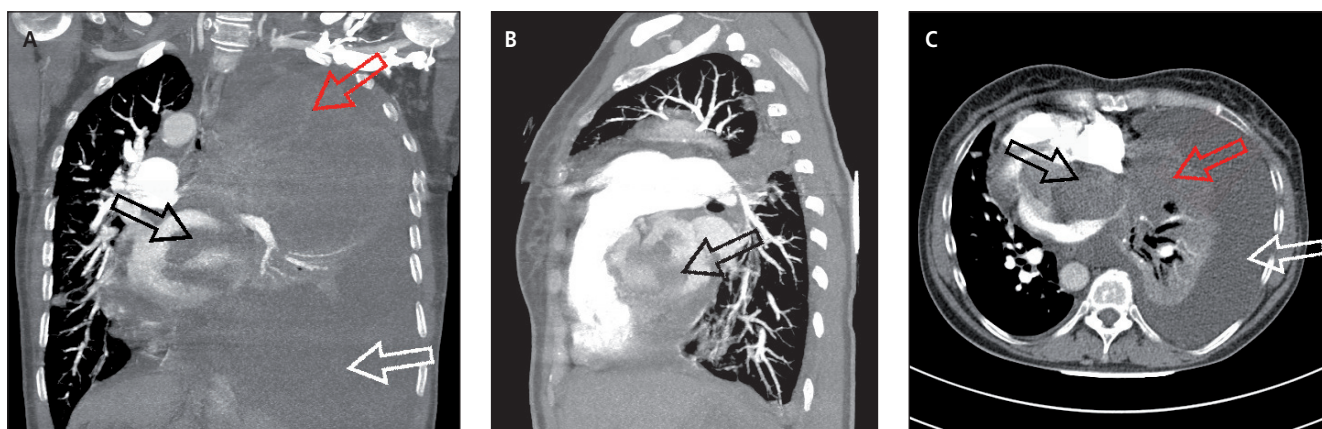
Obr. 2 – Proužky převážně vírovitě uspořádané vřetenobuněčné populace nádorové tkáně fokálně s přítomností nekrotizace, s přítomností četných mitóz, počtem převyšujících 15 mitóz na 10 HPF. Nádorové struktury byly v imunohistochemickém průkazu pozitivní v průkazu vimentinu, CD10 a h-caldesmonu, proliferační aktivita v Ki67 do 30 %.

myom dělohy, ovaria byla ponechána *in situ*. Histologicky se jednalo o high grade leiomyosarkom dělohy. Pacientka proto dále absolvovala adjuvantní chemoterapii doxorubicinem a radioterapii. Po roce bylo u této pacientky v rámci ambulantní kontroly provedeno CT hrudníku s nálezem rozsáhlého tumorózního postižení levé plicе s infiltrací mediastina, vedlejším nálezem byl nejasný útvar vyplňující levou síň srdeční. Při transtorakální echokardiografii byl nalezen objemný tumor vyplňující levou srdeční síň s rozměry 45 × 37 mm částečně obturující mitrální ústí (obr. 1). Byla provedena punkce ložiska levé plicе pod CT kontrolou. Histologicky byla potvrzena suspekce na metastatické postižení primárním nádorovým onemocněním z gynekologické oblasti (obr. 2). V této době byla pacientka téměř asymptomatická.

Během období dvou týdnů se stav nemocné zhoršil a došlo k progresi symptomů, pro kterou byla přijata k hospitalizaci. Vstupně klidově dušná, hyposaturovaná, se sinusovou tachykardií. Bylo provedeno CT hrudníku,



Obr. 4 – Prolaps tumoru do levé komory způsobil významnou mitrální stenózu s $PG_{\max/\text{mean}}$ 29/19 mm Hg. $PG_{\max}$ – dopplerovsky měřený maximální průtokový gradient; PG_{mean} – dopplerovsky měřený střední průtokový gradient.



Obr. 3 – (A) CT hrudníku s nálezem rozsáhlého tumorózního postižení levé plicе (červená šipka) s infiltrací mediastina a propagací do levé srdeční síně (černá šipka), objemný fluidotorax (bílá šipka). (B) CT hrudníku s nálezem rozsáhlého tumorózního postižení levé plicе s infiltrací mediastina a propagací do levé srdeční síně (černá šipka). (C) CT hrudníku s nálezem rozsáhlého tumorózního postižení levé plicе (červená šipka) s infiltrací mediastina a propagací do levé srdeční síně (černá šipka), objemný fluidotorax (bílá šipka).

kteřé prokázalo progresi tumoru levé plicí s patrným prorůstáním do levé i pravé síně, dále fluidothorax s útlakem dolního laloku levé plicí (obr. 3). Echokardiografické vyšetření ozřejmilo prolaps intrakardiálního tumoru do levé komory, což vedlo k těžké stenóze mitrálního ústí se sekundární významnou trikuspidální regurgitací a těžkou plicní hypertenzí (obr. 4).

Po konzultaci multidisciplinárního týmu složeného z kardiologa, plicního lékaře a onkologa bylo u pacientky kontraindikováno chirurgické odstranění tumoru. Nemocné byl podán I. cyklus paliativní chemoterapie – gemcitabin + docetaxel. Během dvou dnů však dochází k dekompenzaci srdečního selhání. Vzhledem k nepříznivé prognóze onkologického onemocnění jsme dále indikovali pouze symptomatickou péči. Pacientka zemřela na kardiogenní šok při obstrukci mitrálního ústí masou metastatického leiomyosarkomu rok a půl od primární diagnózy nádorového onemocnění a přibližně pět týdnů od nálezu sekundárního postižení srdce a plic.

Diskuse

Sarkomy měkkých tkání, mezi které řadíme i maligní nádory dělohy, jsou poměrně vzácnou skupinou nádorových onemocnění, která představují asi 2 % všech malignit.⁶ Tyto vzácné tumory jsou většinou biologicky velmi agresivní. Za hlavní rizikové faktory je považován věk mezi 40 a 60 lety, absolvování radioterapie a dlouhodobé užívání tamoxifenu u pacientek s karcinomem prsu.⁷

Obecně je metastatické postižení srdečního svalu či osrdečníku nacházeno v sekčních nálezech asi u 10–20 % zemřelých s maligním onemocněním. Často se intrakardiální metastázy nemusejí nijak klinicky projevit, mnohé z nich jsou diagnostikovány až posmrtně. K sekundárnímu postižení srdce maligním tumorem dochází buď přímým prorůstáním tumoru, hematogenní, či lymfatickou diseminací. V našem případě se jednalo o prorůstání plicní metastázy leiomyosarkomu do levé, později i pravé srdeční síně. Přestože nebyl samotný intrakardiální tumor histologicky vyšetřen, lze jej považovat za metastázu leiomyosarkomu dělohy pro návaznost na plicní proces, který byl histologicky verifikován jako maligní nádor z buněk hladké svaloviny.

Klinická manifestace primárních či sekundárních nádorových onemocnění vyplývá nejen z biologické povahy onemocnění ale také z hemodynamického dopadu lokálního šíření, stejně jako v našem případě. K častým komplikacím patří systémové embolizace, rozvoj srdečního selhání, výskyt arytmií, i náhlá srdeční smrt.

Vzhledem k raritnímu postižení srdce sarkomy není známo jednoznačné doporučení pro léčebný postup. Obecně je nejučinnější terapií srdečních tumorů chirurgická resekce.^{8,9} Radikální chirurgická resekce tumoru zvyšuje medián přežití proti částečné resekcí nebo případům, kdy chirurgickou resekcí nebylo možno provést.¹⁰ V našem případě byl pacientce kontraindikován chirurgický výkon pro nepříznivou prognózu pokročilého onkologického onemocnění a vysoké riziko závažných komplikací při pokusu o extirpaci takto rozsáhlého tumoru. Po dohodě multidisciplinárního týmu bylo zvoleno podání paliativní chemoterapie.

Závěr

I přesto, že se jedná o ojedinělý případ postižení srdce právě leiomyosarkomem, chtěli bychom poukázat na nutnost časného došetření jakéhokoliv nejasného intrakardiálního ložiska zjištěného při restagingovém CT vyšetření či při echokardiografickém vyšetření z jiné indikace. Vzhledem k lokalizaci a možnosti rychlé progresie může dojít i u asymptomatických pacientů k rychlému rozvoji právě hemodynamických komplikací, které jsou námi popsány.

Literatura

1. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol* 1996;77:107.
2. Süttsch G, Jenni R, von Segesser L, Schneider J. Herztumoren: Häufigkeit, Verteilung, Diagnostik. Anhand von 20.305 Echokardiographien [Heart tumors: incidence, distribution, diagnosis. Exemplified by 20,305 echocardiographies]. *Schweiz Med Wochenschr* 1991;121:621–629. German.
3. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:1027–1031.
4. Ahoubim J, Sarcar B, Abdeen Y. Cardiac metastasis of a uterine leiomyosarcoma. *J Nat Sc Biol Med* 2019;10:217–219.
5. Calleja AM, Wellnitz CV, Alharthi MS, et al. Extensive cardiac metastases secondary to uterine leiomyosarcoma. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1419.e5–1419.e7.
6. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:14.
7. Lavie O, Barnett-Griness O, Narod SA, Rennert G. The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:352–356.
8. Shanmugam G. Primary cardiac sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:925–932.
9. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, et al. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005;6:219–228.
10. Mayer F, Aebert H, Rudert M, et al. Primary malignant sarcomas of the heart and great vessels in adult patients – a single-center experience. *Oncologist* 2007;12:1134–1142.

Katétrová liečba cor triatriatum sinister – kazuistika

(Catheter based therapy of cor triatriatum sinister – case report)

Stanislav Juhás^a, Miroslav Gbúr^a, Peter Kirsch^a, Tomáš Grendel^b,
Claudia Gibarti^c, Monika Jankajová^a, Gabriel Valočik^a

^a I. Kardiológická klinika, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Košice, Slovensko

^b Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Košice, Slovensko

^c Radiologické oddelenie, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Košice, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 1. 2021

Přepřacován: 23. 2. 2021

Přijat: 23. 2. 2021

Dostupný online: 9. 8. 2021

Klíčové slova:

Balónová dilatácia

Cor triatriatum

Katétrová intervencia

SÚHRN

Cor triatriatum sinister (CTS) patrí k zriedkavým vrodeným srdcovým anomáliám. Zvyčajne je ľavá predsieň rozdelená membránou, ktorá bráni prítoku krvi cez pľúcne žily k mitrálnnej chlopni a spôsobuje klinické príznaky ako u mitrálnnej stenózy s pľúcnou kongesciou a pľúcnou hypertenziou. Najlepším spôsobom liečby je chirurgické odstránenie membrány, ale je možná aj katetrizačná intervencia. V našom príspevku uvádzame prípad pacienta s vrodenou anomáliou CTS, u ktorého sme úspešne, katetrizačne balónom dilatovali stenotický otvor v membráne s priaznivým hemodynamickým a klinickým výsledkom.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Cor triatriatum sinister (CTS) is a rare cardiac congenital anomaly. Left atrium is separated by the membrane which is the cause of obstruction in blood flow from pulmonary veins to mitral valve, and mimics the clinical manifestation of mitral stenosis with pulmonary congestion and pulmonary hypertension. Surgical resection of the membrane is the best option, but there is also possibility of transcatheter intervention. We here present the patient with the anomaly of CTS, who underwent cardiac catheterization and successful balloon dilatation of the orifice in the membrane with positive haemodynamic and clinical result.

Keywords:

Balloon dilatation

Cor triatriatum

Transcatheter intervention

Úvod

Cor triatriatum je zriedkavá vrodená srdcová anomália, ktorá sa vyskytuje u 0,1–0,4 % pacientov s vrodenými srdcovými chybami.¹ Zvyčajne pozorujeme rozdelenie pravej alebo ľavej predsene fibromuskulárnou membránou na dve dutiny. Môžu sa pridružiť aj ďalšie anomálie s parciálnym alebo úplným výstením pľúcnych žíl do pravej predsene alebo do izolovanej dutiny, oddelenej od ľavej predsene.² Najčastejšie sa vyskytujúcou formou je membránou rozdelená ľavá predsieň (LP) na dve dutiny – horná komunikuje s pľúcnyimi žilami a uškom a dolná je uzatváraná mitrálnou chlopňou. Pomer veľkosti týchto dutín je rôzny, rovnako ako veľkosť otvoru, ktorým preteká krv z hornej do dolnej dutiny a cez mitrálnu chlopňu do ľavej komory. Ak spájajúci otvor spôsobuje obštrukciu, a bráni tak prítoku

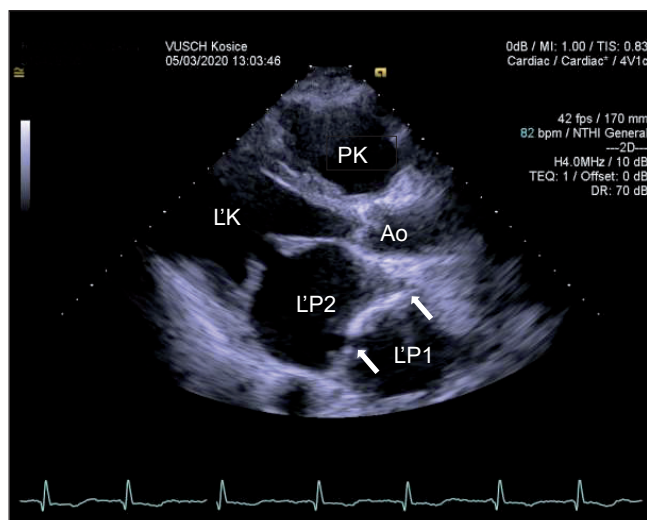
krvi cez pľúcne žily do dolnej časti LP, nastupujú hemodynamické prejavy ako pri mitrálnnej stenóze, s kongesciou v pľúcnom riečisku a rozvojom pľúcnej hypertenzie. Liečebným riešením je chirurgická resekcia membrány, ale boli popísané ojedinelé prípady s úspešnou transkatétrovou liečbou u detí aj dospelých.^{3–5}

Popis prípadu

Šesťdesiatdeväťročný pacient mal diagnózu CTS ambulantne potvrdenú echokardiografickým vyšetrením v 35. roku života. V tom čase nemal žiadne ťažkosti, preto odmietal kardiochirurgickú liečbu. Prvý prejav srdcovej slabosti s paroxysmom fibrilácie predsiení a malými pleurálnymi výpotkami mal chorý po túre vo Vysokých Tatrách vo veku

Adresa pro korespondenci: MUDr. Stanislav Juhás, CSc., I. Kardiológická klinika, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Ondavská 8, 04011 Košice, Slovensko, e-mail: juhas951@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.028

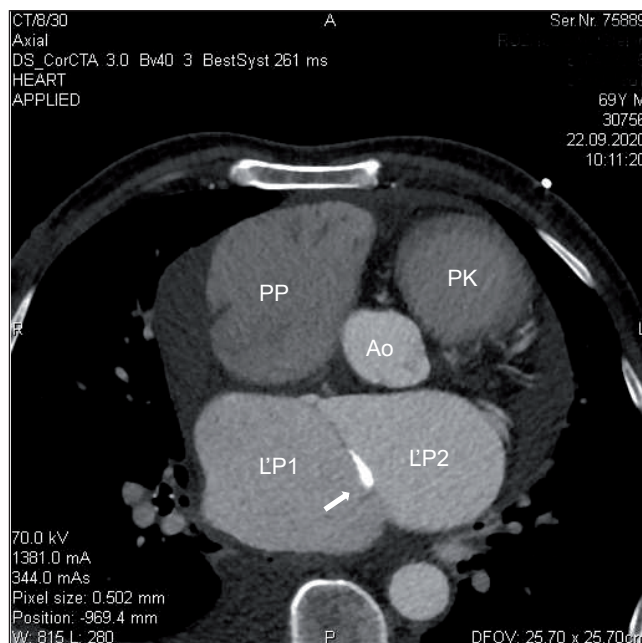


Obr. 1 – Transtorakálna echokardiografia u cor triatriatum sinister s predelením ľavej predsieni fibromuskulárnou membránou. Ao – aorta; ĽK – ľavá komora; ĽP1 – horná časť ľavej predsieni; ĽP2 – dolná časť ľavej predsieni, šípky označujú dva otvory v premostujúcej membráne; PK – pravá komora.

38 rokov. Diuretickou liečbou a pokojovým režimom bol klinický stav zvládnutý s vymiznutím pleurálnych výpotkov a návratom sínusového rytmu. Pacient dobre toleroval bežnú námahu, preto naďalej odmietal operačné riešenie. V ďalšom priebehu sa pridružila Bechterevova choroba s pozitívnou antigénu HLA-B27 s urologickými a vertebrogénnymi prejavmi. Desať rokov od stanovenia diagnózy CTS začala námahová dýchavica pri permanentnej fibrilácii predsiení s ordinovanou diuretickou a anti-koagulačnou liečbou. Napriek naliehaniu ambulantného kardiológa, aj po konzultácii na našom pracovisku v tom čase, naďalej odmietal operáciu srdcovej chyby.

Pacienta sme vyšetrili na našej klinike v marci 2020. Transtorakálna echokardiografia potvrdila CTS s dilatovanou ĽP predelenou fibroticky zhrubnutou membránou na dve približne rovnaké časti (obr. 1). Zobrazili sa dve fenestrácie s reštrikčným prietokom a stredným gradientom 7 mm Hg meraným kontinuálnym dopplerovským vyšetrením (CWD). Ľavá komora nebola dilatovaná, mala hraničnú systolickú funkciu s ejekčnou frakciou 45–50 %. Prítomná bola stredne závažná mitrálna a trikuspidálna regurgitácia, dilatované pravé srdcové oddiely s dysfunkciou pravej komory a ťažkou pľúcnou hypertenziou, systolický tlak v pľúcni (PASP) bol 103 mm Hg pri CWD vyšetrení. Zistili sme aj malý perikardový výpotok. Transezofágová echokardiografia (TEE) potvrdila dva otvory o priemere do 1 cm v membráne priečne rozdeľujúcej ĽP. Nasledovala katetrizácia srdca s potvrdením ťažkej pľúcnnej hypertenzie – invazívny tlak v pľúcni bol 93/26/54 mm Hg, koronarografia bola negatívna. Pacient po vykonaných vyšetreniach súhlasil s operačným riešením, ale na kardiochirurgickom seminári bol kontraindikovaný pre veľmi vysoké operačné riziko. Prepustili sme ho do domácej liečby s úvahou o možnosti perkutánnej katérovej intervencie s balónovou dilatáciou jedného z otvorov predeľujúcej membrány v ĽP.

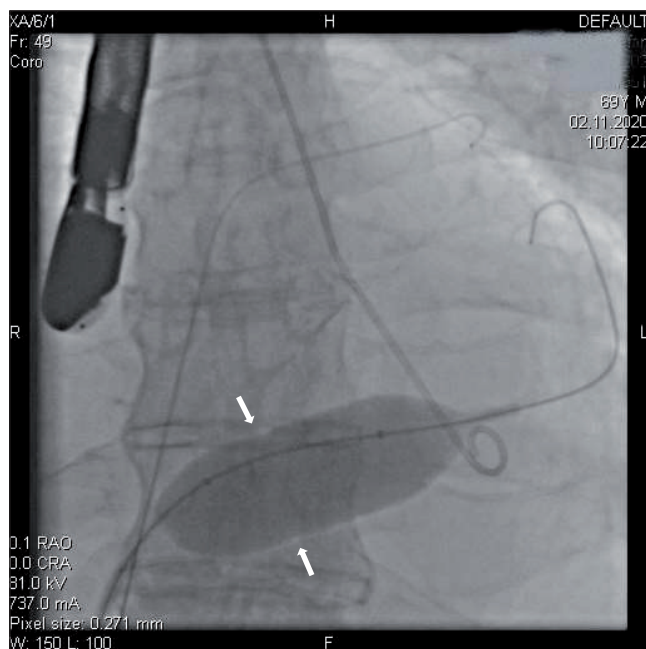
Prípravu na katetrizačný zákrok odsunuli opatrenia v súvislosti s pandémiou vírusu COVID-19 o niekoľko me-



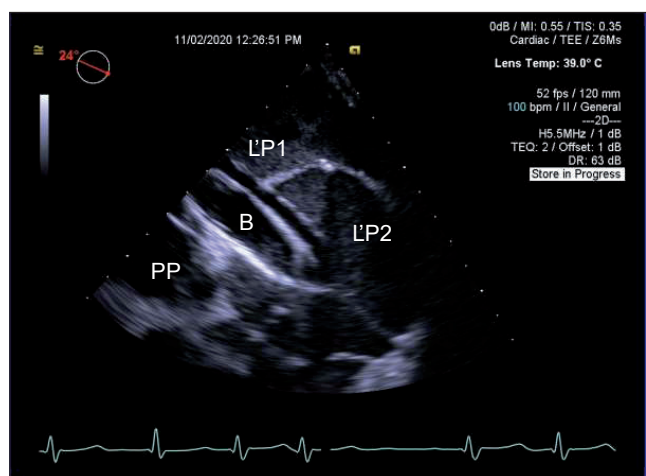
Obr. 2 – Počítačová tomografia zobrazujúca cor triatriatum sinister s dvoma dutinami v ĽP oddelenými membránou. Ao – aorta; ĽK – ľavá komora; ĽP1 – horná časť ľavej predsieni; ĽP2 – dolná časť ľavej predsieni, šípka označuje čiastočne skalifikovanú fibromuskulárnu membránu; PK – pravá komora; PP – pravá predsieň.

siacov. Ambulantne sme doplnili vyšetrenie počítačovou tomografiou, ktoré tiež ukázalo ĽP rozdelenú na dve dutiny s fenestráciami a normálne vústenie všetkých štyroch pľúcnych žíl do hornej dutiny nad membránou – anomálne vústenie tak bolo vylúčené (obr. 2).

Nakoniec sme chorého znovu prijali na naše pracovisko v októbri 2020. Intenzívnejšou diuretickou liečbou sa zmiernili prejavy kardiálnej dekompenzácie (ústup pleurálnych výpotkov, ascitu, opuchu pečene a dolných končatín). Plánovali sme katetrizačný zákrok v celkovej anestézii, ale stuhnutá chrčtica pri Bechterevovej chorobe znemožnila dostatočný záklon hlavy a tým aj zavedenie dýchacej kanyly do priedušnice anesteziológom. Prizvaný pneumológ, o dva dni neskôr, kanyloval priedušnicu pomocou fibrobronchoskopu. Nasledovala štandardná punkcia pravej femorálnej žily s umiestnením pošvy o priemere 14 F (1 French = 0,33 mm). Invazívny tlak sme monitorovali z ascendentnej aorty katétrom „pigtail“ hrúbky 5 F zavedeným cez pravú radiálnu tepnu. Transseptálnu punkciu z PP do ĽP sme urobili Brockenbroughovou ihlou pod TEE kontrolou, v časti septa nad membránou, do hornej dutiny ĽP. Pomocou Mullinovho transeptálneho katétra sme umiestnili vodič Amplatzer Super Stiff J hrúbky 0,035" palca (0,89 mm), dĺžky 260 mm, do ľavej pľúcnej žily v snahe nestrátiť punkčné miesto. Druhý štandardný J vodič rovnakej hrúbky a dĺžky sme dali do uška ĽP. Potom nasledovala výmena Mullinovho katétra za diagnostický 6F Judkinsov pravý koronárny katéter. Nasondovali sme jeden z otvorov, ktorý bol bližšie pri predsieňovom septe pod TEE kontrolou a štandardný „J“ vodič prešiel potom ďalej cez mitrálnu chlopňu do ľavej komory. Pravý koronárny katéter sme vymenili za balónový katéter firmy Edwards s prie-



Obr. 3 – Angiografická röntgenová snímka zobrazujúca dilatáciu balónom v otvore membrány bližšom k interatriálnemu septu. Zárezy na balóne spôsobené odolnosťou membrány označujú šípky.



Obr. 4 – Transezofágová echokardiografia zobrazuje dilatáciu balónom v otvore membrány. LP B – balón rozvinutý v otvore membrány; LP1 – horná časť ľavej predsieni; LP2 – dolná časť ľavej predsieni; PP – pravá predsieň.

merom 2,5 cm a dĺžkou 4 cm (maximálny povolený tlak 7 atm). Počas dilatácie zaškrtenie na balóne, spôsobené odporom čiastočne skalcifikovanej membrány, povolilo až po dotočení piestu striekačky na maximum, ako to môžeme vidieť na obrázku 3. Umiestnenie nafúknutého balóna je dobre zobrazené aj pomocou TEE na obrázku 4. Pôvodný 1cm priemer otvoru sa po dilatácii zväčšil na 2 cm. Stredný tlakový gradient meraný CWD medzi obojmi dutinami LP klesol zo 7 mm Hg na 3,7 mm Hg. Výkon sme ukončili vytiahnutím katétrov a ošetrením punkčných miest v pravej stehnovej žile „Z“ stehom a v pravej radiálnej tepne kompresívnym náramkom. Pacient bol prepustený z nemocnice na 4. deň po výkone. V priebehu

hu ďalšieho mesiaca mohol znížiť diuretickú liečbu na tretinu pôvodnej dávky (furosemid zo 125 mg na 40 mg denne per os) a ustúpila mu nielen pokojová dýchavica, ale aj námahová pri chôdzi po rovine. Nastalo zlepšenie funkčnej triedy z NYHA IV na NYHA III.

Diskusia

Vrodená srdcová chyba CTS sa vyskytuje veľmi zriedka. V súbore pacientov z Mayo kliniky v priebehu 50 rokov popisujú autori iba 25 takýchto prípadov – všetci boli liečení kardiochirurgickým zákrokom.³ V našom ústave sme riešili prvý takýto prípad. Možnosť transkatérovej liečby sa uvádza v literatúre od roku 1996 s dobrými výsledkami u detí aj dospelých.⁶ Dilatácia sa uskutočnila pomocou jedného alebo dvoch balónov, došlo pritom k rozšíreniu otvoru alebo úplnému rozrušeniu membrány.¹ V našom prípade sa podarila iba dilatácia otvoru na dvojnásobok vo výrazne zhrubnutej až skalcifikovanej membráne bez jej roztrhnutia.

Cor triatriatum môže mať membránu v pravej alebo v ľavej predsieni. Anatomicky sa klasifikuje na cor triatriatum typ A – bez pridružených anomálií (naš prípad), typ A1 s defektom predsieňového septa (ASD) v proximálnej dutine (50 %), typ A2 – ASD v distálnej dutine (10 %), typ B – drenáž pľúcnych žíl do koronárneho sínusu (1 %) a typ C – s totálnou anomálnou pľúcnou drenážou s 5 % výskytom.⁷ Uvedený pacient s CTS bol až do dospelosti asymptomatický, preto srdcová chyba bola dlho nepoznaná. Aj v literatúre je opísaný náhodný echokardiografický nález CTS u 6-ročnej pacientky s asymptomatickým priebehom, ktorá ostala v sledovaní a zákrok sa plánuje až v prípade symptómov.⁸ Dlho odkladaný operačný výkon u nášho pacienta mal však vážne hemodynamické následky s obojstranným kardiálnym zlyhaním a ťažkou pľúcnou hypertenziou. Štandardným postupom je kardiochirurgická liečba, v posledných rokoch sa však úspešne uplatňuje aj transkatérová liečba tejto zriedkavej vrodenej srdcovej chyby u detí aj dospelých.^{4,5,9,10}

Záver

Katérová liečba CTS s balónovou dilatáciou je vhodnou alternatívou kardiochirurgickej operácie, ak sú priaznivé anatomické podmienky. Popisovaný prípad CTS typ A s pokročilým klinickým nálezom, prejavujúcim sa kardiálnou dekompenzáciou a ťažkou pľúcnou hypertenziou, sme úspešne vyriešili perkutánou katérovou intervenciou. Rozšírením jedného z otvorov balónom v membráne rozdeľujúcej LP na dve časti nastal pokles stredného gradientu medzi nimi takmer na polovicu a došlo k zlepšeniu klinického stavu pacienta.

Literatúra

1. Li WW, Koolbergen DR, Bouma BJ, et al. Catheter based interventional strategies for cor triatriatum in the adult – feasibility study through a hybrid approach. BMC Cardiovasc Disord 2015;15:1–6.

2. Herlong JR, Jaggars JJ, Ungerleider RM. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: pulmonary venous anomalies. *Ann Thorac Surg* 2000;69(Suppl 1):56–69.
3. Saxena P, Burkhart HM, Schaff HV, et al. Surgical repair of cor triatriatum sinister: the Mayo Clinic 50-year experience. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1659–1663.
4. Patel MB, Samuel BP, Berjaoui WK, Girgis RE. Transcatheter intervention in cor triatriatum sinister. *Can J Cardiol* 2015;31:819e3–819e4.
5. Sivakumar K, Satish R, Tailor K, Coelho R. Transcatheter management of subtotal cor triatriatum sinister: rare anomaly. *Pediatr Cardiol* 2008;29:812–815.
6. Kerkar P, Vora A, Kulkarni H, et al. Percutaneous balloon dilatation of cor triatriatum sinister. *Am Heart J* 1996;132:888–891.
7. Isik O, Akyuz M, Ayik MF, Atay Y. Subtotal cor triatriatum sinister associated with bilateral partial anomalous pulmonary venous return. *Turk Kardiyol Dem Ars* 2016;44:148–150.
8. Kelmendi M, Bejiqi R, Bajraktari G, Beqiraj R. Cor triatriatum sinister – three case reports. *Med Arh* 2009;63:300–302.
9. Nassar PN, Hamdan RH. Cor triatriatum sinistrum: classification and imaging modalities. *Eur J Cardiovasc Med* 2011;1:84–87.
10. Atik E, Tavares GMP. Case 2/2017 – Cor triatriatum, without clinical manifestation, in a 6-year-old girl. *Arq Bras Cardiol* 2017;108:276–278.

Rekonstrukce aortomitrální kontinuity u infekční endokarditidy dvou chlopní

(Aortomitral continuity reconstruction in double-valve infective endocarditis)

Miroslav Kolárik^a, Petr Fila^{a,b}, Jiří Ondrášek^a, Daniela Žáková^a, Petr Němec^{a,b}

^a Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

^b Klinika kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 1. 2021

Přijat: 4. 3. 2021

Dostupný online: 30. 7. 2021

Klíčová slova:

Aortomitrální kontinuita

Commando procedura

Homograft

Infekční endokarditida

SOUHRN

Kazuistika prezentuje případ 53letého pacienta po mitrální plastice s několika měsíci trvajících nespecifických obtížemi charakteru zvýšené teploty, úbytku hmotnosti a bolestmi zad. Po ischemické cévní mozkové příhodě bylo provedeno echokardiografické vyšetření, které odhalilo vyprázdňovaný perianulární absces aortální chlopně. Při dalším sledování došlo k progresi nemoci s poškozením aortomitrální kontinuity. Tato forma onemocnění patří mezi vzácné manifestace infekční endokarditidy. Pacient podstoupil chirurgický výkon na našem pracovišti za užití modifikované procedury Commando. Byl implantován aortální homograft se zachovaným předním cípem mitrální chlopně, což umožnilo kompletní resekci postižené tkáně a implantaci mitrální bioprotézy. Při poškození centrálního fibrózního tělesa jsou aortální homografty vhodnou formou náhrady aortální chlopně bez použití umělého materiálu.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

We introduce a case of a 53-year-old male after mitral valve repair presenting with fever, weight loss and spinal pain during several months. After admission for ischemic stroke a transoesophageal echocardiography proved an evacuated periannular abscess of aortic valve. At next examination a disease progression was detected with involvement of aortomitral continuity. This form of disease is a rare manifestation of infective endocarditis. The patient was referred to operation using modified Commando procedure technique. An aortic homograft was implanted with preserved anterior mitral leaflet which allowed a complete resection of infected tissue and anchoring of mitral bioprosthesis. In case of central fibrous body impairment aortic homografts are an appropriate form of aortic valve replacement eliminating use of artificial material.

Keywords:

Aorto-mitral continuity

Commando procedure

Homograft

Infective endocarditis

Úvod

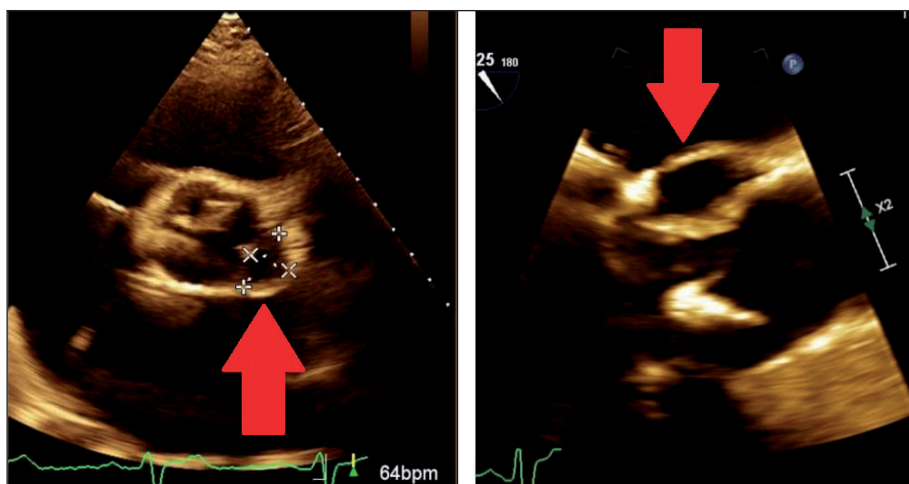
Až 50 % pacientů postižených infekční endokarditidou (IE) vyžaduje operační řešení.¹ Každá operace má dva primární cíle: kompletní odstranění infikované tkáně, která může být v další době zdrojem recidivy infekce a znovunastolení hemodynamicky příznivé morfologie rekonstrukcí nebo náhradou poškozené chlopně.² V případech poškození chlopně je primární snahou chirurga její zachování za využití různých technik (débridement, perikardiální záplaty, neochořdy atd.), ale v mnohých případech takový přístup možný není.

Jednou ze vzácných forem IE je poškození centrálního fibrózního tělesa (IFB). Tato oblast vazivové tkáně zasahuje do tří ze čtyř srdečních dutin a je nejlépe charakterizo-

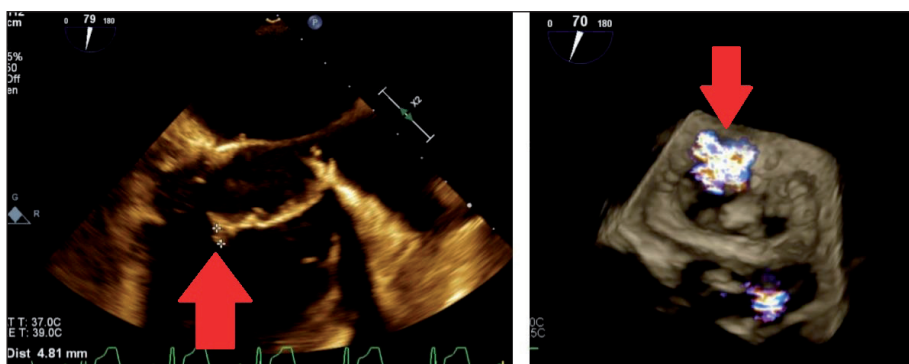
vána jako místo, kde se potkávají atrioventrikulární chlopně s membránovým septem a vazivovou komponentou aortálního kořene.³ Přední cíp mitrální chlopně (AML) se nachází v přímé vazivové kontinuitě s levým a nekoronárním cípem aortální chlopně a formuje tzv. aortomitrální „záclonu“ (aortic-mitral curtain) ohraničenou levým a pravým fibrózním trigonem, které ukotvují valvulární aparát do svaloviny myokardu.⁴

Postižení těchto komponent infekčním procesem patří mezi nejzávažnější projevy IE a jejich léčba vyžaduje použití komplexních kardiokirurgických technik.

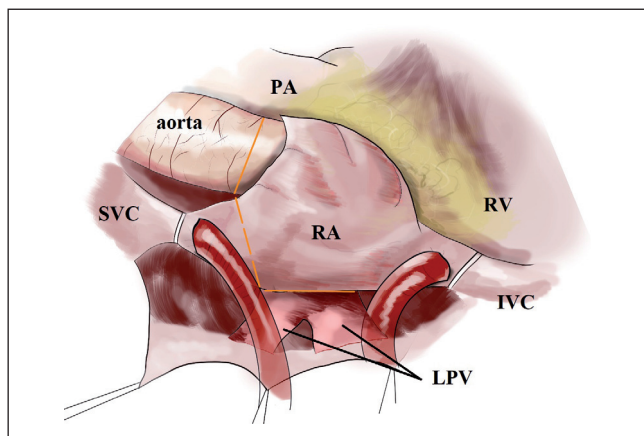
Poprvé byla provedena náhrada mitrální a aortální chlopně s rekonstrukcí IFB za použití dacronové záplaty v Toronto General Hospital v roce 1980. Tento zákrok byl jedním z asistentů nazván jako „UFO procedure“ pro



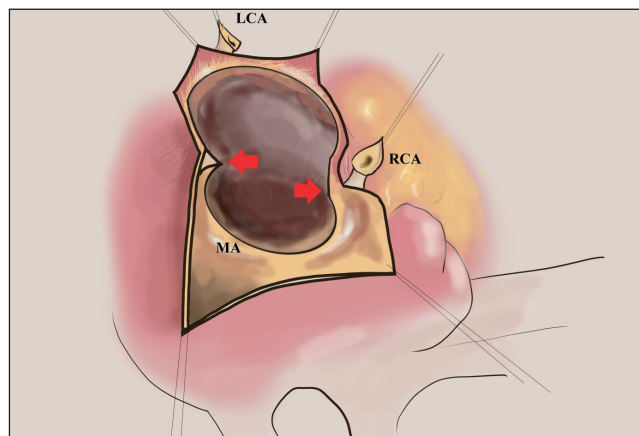
Obr. 1 – Perianulárni absces na TEE (červené šipky) v krátké (vlevo) a dlouhé ose (vpravo)



Obr. 2 – Vegetace na AML (červená šipka vlevo) a obraz mitrální regurgitace v 3D projekci na TEE (červená šipka vpravo)



Obr. 3 – Incize aorty a stropu levé síně (oranžová přerušovaná čára, incize vedená pod SVC). IVC – dolní dutá žíla; LPV – levé plicní žíly; PA – plicní arterie; RV – pravá komora; RA – pravá síň; SVC – horní dutá žíla.



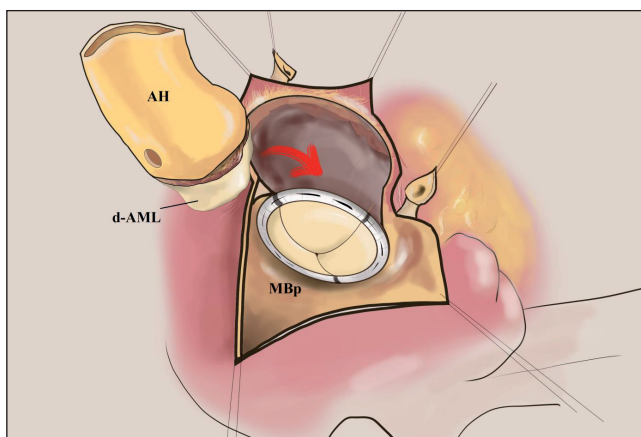
Obr. 4 – Pohled přes otevřený strop levé síně (horní dutá žíla není zobrazena). Provedena excize aortálního kořene s izolací koronárních tepen spolu s excízi mitrální chlopně. LCA – levá koronární tepna; MA – mitrální anulus; RCA – pravá koronární tepna; červené šipky – fibrózní trigona.

podobnost prožitku ze zhlédnutí daného výkonu s pozorováním mimozemského objektu.⁵ Dnes je rovněž známá jako „Commando procedure“.

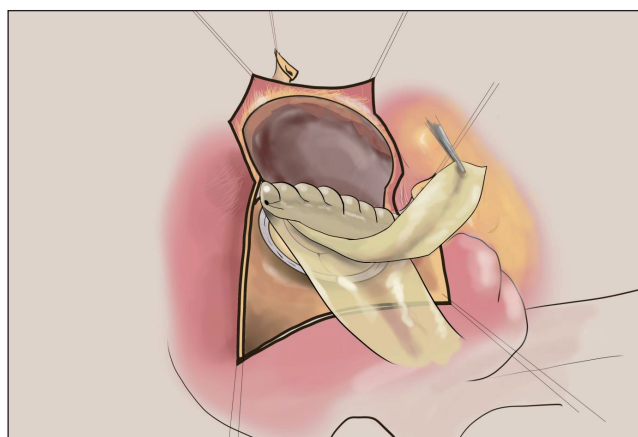
V kazuistice uvádíme případ postižení IFB infekčním procesem řešený modifikovanou verzí operace Commando na našem pracovišti.

Popis případu

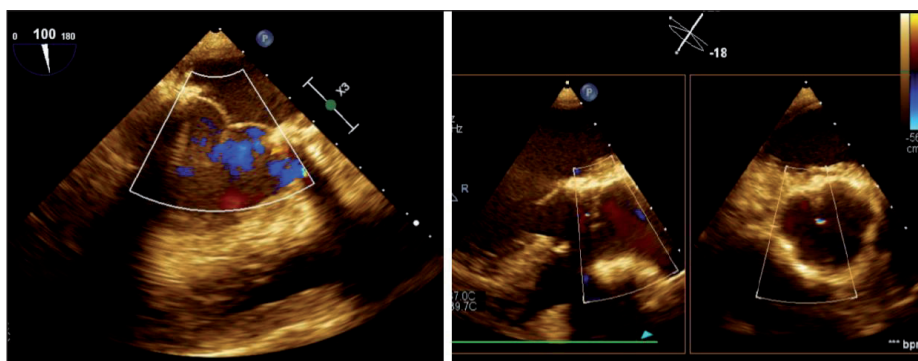
Muž, 52 let, který ve 46 letech prodělal implantaci mitrálního anuloplastického prstence a neochord miniinvasivním přístupem. Pacient podstoupil opakované pokusy o elektrickou kardioverzi a radiofrekvenční ablací plicních



Obr. 5 – Implantovaná mitrální bioprotéza, připraven aortální homograft spolu s předním cípem mitrální chlopně. AH – aortální homograft; d-AML – dárcovský přední cíp mitrální chlopně; MBp – mitrální bioprotéza.



Obr. 7 – Rekonstrukce IFB pomocí perikardiální záplaty



Obr. 6 – Perioperační nález na mitrální biochlopní (vlevo) a aortálním homograftu (vpravo) na TEE

žil pro dlouhodobě perzistující fibrilaci síní. Za šest let od operace byl vyšetřen pro bolesti hrudní páteře a subfebrilie. Opakovaně byly zjištěny zvýšené hodnoty zánětlivých markerů, bez záchytu infekčního fokusu. V průběhu posledních tří měsíců pacient necíleně zhubl 10 kg a trpěl častým nechutenstvím.

Přibližně tři měsíce od vzniku potíží přichází pacient pro náhlý vznik dysartrie. Z laboratorních vyšetření byla zjištěna mírná elevace kreatininu (114 $\mu\text{mol/l}$), troponinu T (16 ng/l) a C-reaktivního proteinu (CRP) (46,1 mg/l). Patrná byla hypochromní anémie bez leukocytózy, zvýšená hodnota fibrinogenu a terapeuticky neúčinná hodnota INR (1,45). Na CT mozku byla potvrzena ischemie v povodí arteria cerebri media vlevo. Pacient byl hospitalizován s doporučením převodu z warfarinu na nízkomolekulární heparin a došetření potenciálně probíhajícího infekčního nebo maligního procesu (úbytek hmotnosti, nechutenství, dlouhodobá elevace CRP).

Byl proveden soubor vyšetření k detekci infekčního fokusu spolu s hemokulturami bez záchytu patologie. Onkomarkery, ASLO, quantiferon a test na okultní krvácení ve stolici byly s negativním výsledkem. Dále bylo provedeno transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE) s nálezem dilatace srdečních oddílů, bikuspidální aortální chlopně s hraničně významnou stenózou a nevýznamnou regurgitací. Na následné transezofageální echokardio-

grafii (TEE) byl zjištěn vyprázdněný perianulární absces aortální chlopně (AoV) komunikující s výtokovým traktem levé komory (obr. 1). U pacienta bylo indikováno operační řešení s plánovaným odložením vzhledem ke stabilnímu stavu a recentně prodělané ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP).

Přibližně měsíc od vzniku prvních neurologických příznaků bylo provedeno TTE, které ukázalo progresi lokálního nálezu. Rovněž byla zjištěna mitrální regurgitace 2.–3. stupně a vegetace 10 × 13 mm na AML. Doplněné TEE potvrdilo nález vegetací na aortální a mitrální chlopní (obr. 2). V souladu s doporučením antibiotického střediska byla nasazena antimikrobiální terapie (vankomycin + gentamicin).

Týden po překladi do našeho centra podstoupil pacient operaci. Cestou mediální sternotomie byla vypreparována a kanylována aorta a obě duté žíly. Bikavální žilní kanylace k zavedení totálního kardiopulmonálního bypassu je standardem při levostranné a i časté pravostranné atriotomii (v případě transeptálního přístupu) u tak rozsáhlého výkonu.⁶ Po podání cílené antegrádní kardioplegie (modifikovaný roztok Del Nido) byla z příčné aortotomie nad sinotubulární junkcí zpřístupněna aortální chlopeň. Z podélné levostranné atriotomie v Sondergaardově linii byla ozřejmena mitrální chlopeň (MiV). Nález odpovídal stavu po prodělané infekční endokarditidě t.č. bez známek aktivní infekce, bez nálezů vegetací, avšak

s extenzivním postižením intertrigonální oblasti. Byl zjištěn dvoudutinový absces zasahující od zadního po přední trigonum. Byla provedena excize aortální chlopně spolu s kořenem aorty a vytvořením terčíků koronárních tepen pro pozdější reimplantaci. Následně byl otevřen strop levé síně pro expozici aortomitralní kontinuity (obr. 3). Těžké fibrotické změny neumožňovaly zachování AML. Byl explantován anuloplastický prstenec a excidován AML a část zadního cípu (PML; obr. 4). Vzorky explantátů byly odeslány na mikrobiologické vyšetření a polymerázovou řetězovou reakci (PCR). Po odstranění všech infikovaných tkání bylo přistoupeno k vlastní rekonstrukci.

Byla provedena implantace mitralní bioprotézy Carpentier-Edwards Perimount Plus 29. Zadní obvod byl ukotven jednotlivými podložkovými U-stehy do zachované tkáně mitralního anulu. Poté, pro kompletní absenci AML a IFB, byl nejdříve implantován jednotlivými stehy aortální homograf – v tomto případě speciálně připraven pro rekonstrukční výkony, byl dodán se zachovaným dárcovským AML a částí stropu levé síně (obr. 5). Homograf byl našit jednotlivými stehy od předního po zadní fibrózní trigonum a poté byla aortomitralní kontinuita zrekonstruována ukotvením homografu do zbylého obvodu mitralní protézy. Protože strop levé síně nebyl postižen, bylo možné jej uzavřít přímou suturou. Koronární tepny byly reimplantovány do homografu a ten byl napojen na ascendentní aortu.

Na perioperačním TEE byl zjištěn příznivý nález bez regurgitace na mitralní protéze a pouze se stopovou regurgitací na aortálním homografu (obr. 6). Z odeslaných tkání na mikrobiologické vyšetření nebyl zachycen žádný patogen.

Pacient byl probuzen do plného vědomí a extubován po pěti hodinách. Nadále pokračovala antibiotická terapie s pravidelnou logopedickou rehabilitací pro reziduální neurologický nález po CMP. Pooperační průběh byl komplikován pouze flutterem síní s elektrickou verzí. Pacient byl propuštěn do ambulantní péče 14. pooperační den. Antibiotická terapie pokračovala ještě po dobu šesti týdnů.

Při kontrole po pěti měsících od operace pacient udává nevykonnost a dušnost při větší námaze, ale je plně soběstačný. Od propuštění byl bez krvácivých nebo embolických komplikací. Stále je v péči neurologa a logopeda, z neurologické symptomatologie udává horší výbavnost některých slov, obtížnější vyjadřování. Na echokardiografii prokazujeme dobrou funkci aortálního homografu a mitralní protézy a sníženou ejekční frakci levé komory na 45 %.

Diskuse

Mezi patologie postihující IFB s nutností jeho rekonstrukce patří IE s abscesem v této oblasti, extenzivní kalcifikace nebo nedostatek tkáně po předchozí operaci, což znemožňuje bezpečné ukotvení chlopní náhrady.

IE komplikovanou aortálním abscesem je nutno řešit chirurgicky častěji než ohraničené vegetace chlopní cípů (87 % vs. 50 %).⁷ Postižení IFB infekční endokarditidou naštěstí není častou komplikací. Davierwala publikoval incidenci rozšíření infekce do IFB v 1,6 % případů operací dvou chlopní pro IE,⁸ Forteza publikoval incidenci v souboru 10,6 %.⁹ Od původní práce z roku 1980 byly

různými skupinami autorů zveřejněny výsledky těchto operací. Původní pracovní skupina z Toronta dokumentuje ve svém souboru 135 pacientů operovaných v průběhu 26 let operační mortalitu 15,5 %, 15leté přežívání a přežití bez nutnosti reoperace 43 ± 6 %, resp. 72 ± 9 %.¹⁰ Oliveria udává desetileté přežívání ve svém souboru 76 pacientů 50 ± 9 %.¹¹

Evropská doporučení z roku 2015 zdůrazňují nutnost redukce použití umělého materiálu na minimum, nepreferují žádnou formu chlopní náhrady před ostatními. Výběr použité techniky zůstává na zvyklostech pracoviště a zkušenostech chirurga. Nicméně poukazují na možný benefit využití homografu při paravalvulárním šíření IE a rozsáhlé destrukci aortálního kořene.² Podobná doporučení podávají americká guidelines ve třídě IIa úrovně B.¹² Aortální homograf poskytuje výborné hemodynamické vlastnosti, je dodáván spolu s dárcovským AML použitelným k rekonstrukci AML pacienta, což dále redukuje nutnost použití umělého materiálu. Při implantaci je nutno dbát na pečlivé zarovnání pozic příjemcovských trigon a homografu. Navíc z naší zkušenosti a zkušenosti některých center poskytují lepší hemostatické vlastnosti, a tím výrazně snižují riziko pooperačního krvácení.^{13,14}

Jako alternativa se u mladých pacientů nabízí Rossova operace,¹⁵ doposud ale v této indikaci není široce využívána. Je spíše specialitou některých center, které mají s touto technikou zkušenosti, a použitelná u pacientů bez extenzivního postižení aortálního kořene. Volbou při náhradě aortální chlopně může rovněž být biologická nebo mechanická aortální protéza, stentless chlopeň. Při komitním postižení ascendentní aorty se nabízí využití biologického nebo mechanického konduitu.¹⁴ V specifických případech u pacientů po několika reoperacích s perzistentní IE je radikálním řešením pouze transplantace srdce.²

Samotná operace Commando byla popsána v několika modifikacích. V případě IE aortální a mitralní chlopně, kdy je infekční proces izolován na přední cíp mitralní chlopně, je možno postiženou část vystříhnout a k rekonstrukci použít zachovaný přední cíp na aortálním homografu. Této modifikaci původní operace Commando se říká Hemi-Commando.⁶

Na základě rozsahu infekčního procesu u daného pacienta je nutné uvažovat o způsobu přístupu k chlopním pro kompletní odstranění infikované tkáně. Možný je přístup z příčné aortotomie a klasické levostranné atriotomie v místě sulcus terminalis, dále přístup ze šikmé aortotomie rozšířený do stropu levé síně k pravé horní plicní žíle s eventuálním přetětím horní duté žíly nebo přístup transeptální za využití pravostranné atriotomie. V případě užití jiné aortální náhrady než homografu, je možné provést rekonstrukci IVF za pomoci perikardiální záplaty (obr. 7). Pomocí její duplikatury se zrekonstruuje intertrigonální oblast aortálního anulu a jednotlivé listy jsou použity k rekonstrukci aortálního sinu nebo uzávěru pravé síně a uzávěru stropu levé síně.^{5,10}

Závěr

Destruktivní postižení intervalvulární fibrózy patří mezi vzácné formy infekční endokarditidy. Operace Commando a její modifikace patří mezi nejkomplikovanější zákro-

ky v kardiochirurgii a klade extrémní nároky na operátéra. U pacientů s rozsáhlým paravalvulárním poškozením infekčním procesem může být tato operace jedinou možností řešení vzniklého stavu. Jako vhodná forma náhrady současně poškozené aortální chlopně se v poslední době ukazují zejména homografty, které mají příznivé dlouhodobé výsledky.

Literatura

1. Habib G. Infective endocarditis. Switzerland: Springer International Publishing, 2016;283.
2. 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.
3. Anderson RH, Spicer DE, Hlavacek AM. Wilcox's Surgical Anatomy of the Heart. 4th ed. Cambridge University Press, 2013:31.
4. Anderson RH, Spicer DE, Hlavacek AM. Wilcox's Surgical Anatomy of the Heart. 4th ed. Cambridge University Press, 2013:56.
5. Misfeld M, Davierwala PM, Borger MA, Bakhtiary F. The "UFO" procedure. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:691–698.
6. Vojacek J, Zacek P, Ondrasek J. Multiple valve endocarditis: a Hemi-Commando procedure. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:705–707.
7. Habib G. Infective endocarditis. Switzerland: Springer International Publishing, 2016:286.
8. Oliveira NCD, David TE, Armstrong S, Ivanov J. Aortic and mitral valve replacement with reconstruction of the intervalvular fibrous body: An analysis of clinical outcomes. *J Thor Cardiovasc Surg* 2005;129:286–290.
9. Forteza A, Centeno J, Ospina V, et al. Outcomes in Aortic and Mitral Valve Replacement With Intervalvular Fibrous Body Reconstruction. *Ann Thor Surg* 2015;99:838–845.
10. David TE, Regesta T, Gavira G, et al. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:43–48.
11. Oliveira NCD, David TE, Armstrong S, Ivanov J. Aortic and mitral valve replacement with reconstruction of the intervalvular fibrous body: An analysis of clinical outcomes. *J Thor Cardiovasc Surg* 2005;129:286–290.
12. Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:1241–1258.e29.
13. Zubarevich A, Zhigalov K, Osswald A, et al. Essen–Commando: How we do it. *J Card Surg* 2021;36:286–289.
14. Szczechowicz M, Weymann A, Mkalaluh S, et al. Surgical options for Aortic Root Replacement in Destructive Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg* 2020;35:265–273.
15. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross Procedure in Patients With Active Endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:36–39.

Souhrn odborného stanoviska k péči o pacienty s implantovanými kardiostimulátory a kardiovertery-defibrilátory s indikací k radioterapii

(Summary of consensus statement on the management of patients with implantable pacemakers and cardioverter-defibrillators undergoing radiotherapy)

Lucie Nečasová^a, Irena Koniarová^b, Josef Kautzner^c,
Luděk Haman^c, Dan Wichterle^c, Lucie Šedivá^c, Martin Doležel^d

^a Pracovní skupina KardioTech České kardiologické společnosti

^b Česká společnost fyziků v medicíně

^c Česká asociace pro srdeční rytmus České kardiologické společnosti

^d Společnost pro radiační onkologii, biologii a fyziku ČLS JEP

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 29. 7. 2021

Přijat: 30. 7. 2021

Dostupný online: 9. 8. 2021

Klíčová slova:

Implantabilní kardiovertery-defibrilátory

Kardiostimulátory

Management péče

Radioterapie

Keywords:

Implantable cardioverter-defibrillators

Pacemaker

Patient management

Radiotherapy

SOUHRN

Souhrn odborného stanoviska poskytuje rámcový přehled potenciálních poruch funkce kardiostimulátorů a kardioverterů-defibrilátorů v souvislosti s radioterapií a navrhuje metodický postup pro průběh celého procesu radioterapie u pacientů s implantovanými kardiostimulátory nebo kardiovertery-defibrilátory. Je určen pro radiační onkology, kardiology, arytmology, radiologické fyziky a techniky, biomedicínské techniky a inženýry, radiologické asistenty, zdravotní sestry a další zdravotnické pracovníky, kteří se podílejí na léčbě těchto pacientů.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

The summary of the consensus document provides the framework that analyzes the potential failure modes of implanted cardiac devices (implantable cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators – cardiac implantable electronic devices) in context of radiotherapy procedures and proposes the methodology for patient management in every step of the entire radiotherapy process. The summary is intended for radiation oncologists, cardiologists, arrhythmologists, medical physicists, dosimetrists, clinical engineers and technicians, nurses and other health professionals, that partake in the treatment of patients with such devices.

Úvod

V České republice narůstá počet pacientů, kterým byly implantovány kardiostimulátory nebo kardiovertery-defibrilátory (v následujícím textu uváděné pod souhrnnou zkratkou CIED [cardiac implantable electronic devices] označující srdeční implantabilní elektronická zařízení) a u nichž je zároveň indikována léčba nádorového onemocnění pomocí radioterapie.

Cílem souhrnu odborného stanoviska je poskytnout rámcový přehled potenciálních poruch funkce CIED v souvislosti s radioterapií a navrhnout metodický postup pro průběh celého procesu radioterapie u pacientů s CIED. Je určen pro radiační onkology, kardiology, arytmology, radiologické fyziky a techniky, biomedicínské techniky a inženýry, radiologické asistenty, zdravotní sestry a další zdravotnické pracovníky, kteří se podílejí na léčbě pacientů s CIED.

Adresa pro korespondenci: Mgr. Lucie Nečasová, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4,
e-mail: lucie.necasova@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.094

Při tvorbě tohoto stanoviska byl použit zejména dokument American Association of Physicists in Medicine (AAPM): Management of Radiotherapy Patients with Implanted Cardiac Pacemakers and Defibrillators: A Report of the AAPM TG-203 (2019)¹ a doporučení EHRA: 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices.²

Toto odborné stanovisko vzniklo pod záštitou České asociace pro srdeční rytmus České kardiologické společnosti, Pracovní skupiny KardioTech České kardiologické společnosti, České společnosti fyziků v medicíně a Společnosti pro radiační onkologii, biologii a fyziku ČLS JEP.

Radioterapeutická záření a kardiostimulátory a kardiovertery-defibrilátory

Záření používané k radioterapii a získávání snímků pro plánování léčby může v důsledku fyzikálních interakcí s CIED způsobovat přechodné či trvalé poruchy CIED, a tím ovlivnit klinický stav pacienta (viz tabulku 1). Klinické dopady poruch funkce CIED se mohou různit podle stavu pacienta a typu CIED. Souvisejí s tolerancí vůči inhibici stimulace, vůči neadekvátní stimulaci na maximální stimulační frekvenci nebo se ztrátou biventrikulární stimulace. Klinické projevy jsou vzácné. Řadí se k nim synkopa, presynkopa, dušnost, fyzická nevykonnost, hypotenze nebo dekompenzace srdečního selhání. Oversensing může u implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD) vést k neadekvátní antitachykardické terapii. Neadekvátní výboje nebyly v literatuře popsány.

Při posuzování rizika selhání CIED při radioterapii se řídíme doporučeními jednotlivých výrobců. Zpráva s informacemi o CIED, kterou obdrží pacient a předkládá ji na pracovišti radioterapie, musí specifikovat, zda kardiostimulační systémy obsahují elektrické vodiče (svody) s aktivními prvky (např. senzory), protože na tom závisí způsob plánování léčby radioterapií.

Management péče o pacienty s kardiostimulátory a kardiovertery-defibrilátory

Při péči o pacienty s CIED vycházíme především z informace, zda je pacient závislý na stimulaci a z odhadu celkové kumulativní dávky na přístroj. Obecně používanou klinickou definicí pro závislost pacienta na stimulaci je nedostatečná či chybějící vlastní komorová aktivita. V takovém případě je zvýšené riziko, neboť náhlá porucha CIED může vést k asystolii a zástavě oběhu, která může skončit fatálně. Incidence závislosti na stimulaci je přibližně 10 %.

Pacienti plně závislí na stimulaci: pacienti bez vlastní komorové aktivity, kdy bradykardie, resp. srdeční zástava povede k akutním klinickým příznakům (náhlá ztráta vědomí).

Pacienti částečně závislí na stimulaci: asymptomatictí pacienti s vlastní komorovou aktivitou se srdeční frekvencí pod 30/min.

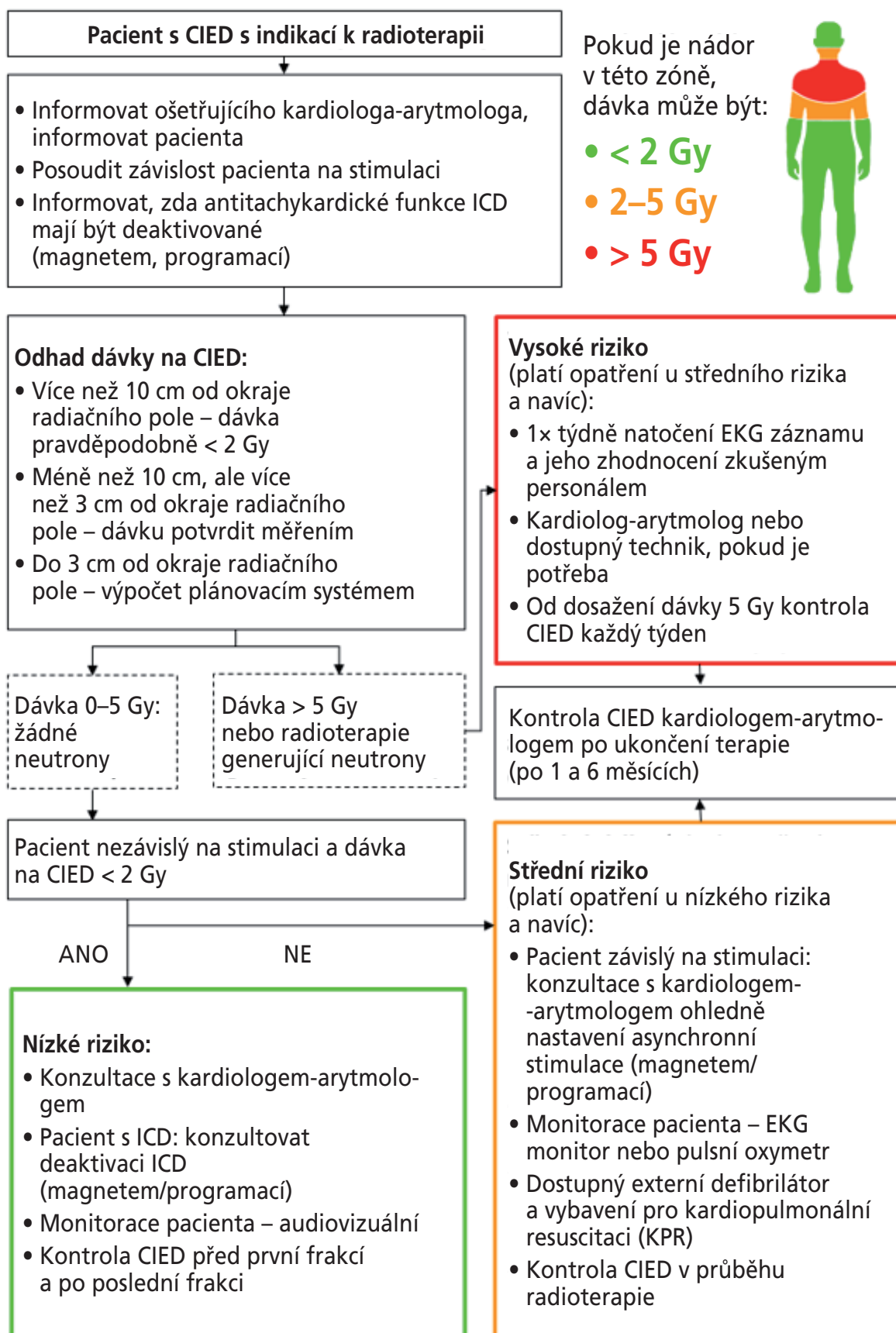
Pacienti nezávislí na stimulaci: pacienti s vlastním srdečním rytmem se srdeční frekvencí vyšší než 30/min bez anamnézy akutních klinických příznaků v souvislosti s bradykardií.

Tabulka 1 – Přehled poruch CIED ve vztahu k ozáření ionizujícím zářením

Příčina poruchy CIED	Popis poruchy	Potenciální změny funkce CIED
Kumulativní dávka	Neobvyklá akumulace elektrického náboje nebo toku elektrického proudu v ozářeném polovodiči CIED (přechodná až trvalá porucha). Poškození obvodů v CIED se může projevit okamžitě nebo do několika měsíců po radioterapii. <i>Je spjata s rozptýlenými fotony a elektrony. Při protonové radioterapii a u vysokoenergetických fotonů nutno zvažovat zejména neutrony.</i>	Změny ve stimulačním pulsu (odchylka amplitudy nebo šíře pulsu se změni o více než 25 % až kompletní ztráta signálu, může ohrozit správnou stimulační funkci). Práh snímání elektrické aktivity myokardu elektrodou se změni o více než 25 %. Ztráta telemetrie (dočasná nebo trvalá) nedovolující kontrolu CIED nebo úpravu nastavené programace. Stimulační frekvence se změni o více než 10 %. Kompletní ztráta signálů. Předčasné vyčerpání baterie nebo změna impedance elektrod.
Dávkový příkon	Interference referenčních napětí a fyziologických senzorů CIED (u radioterapeutického svazku i výpočetní tomografie).	Přechodný šum při spuštění svazku záření. Změna amplitudy elektrického signálu vyšší než 10 %. Odmlka elektrického signálu na více než 10 s. Stimulace na horní hranici nastavené stimulační frekvence. Permanentní ztráta elektrického signálu. Neadekvátní terapie ICD.
SEU (single event upset, ojedinělá událost) při produkci neutronů	Chyby v paměti nebo v logických obvodech (čím vyšší energie záření v MV, tím vyšší riziko vzniku neutronů). Rozptýlené neutrony daleko od ozařované oblasti (rozptyl v ozařovně).	Neúčinná, nevyžádaná nebo nepřiměřená stimulace. Ztráta diagnostických dat. Neadekvátní terapie ICD. Reset CIED. Kompletní ztráta funkce.

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.

Kurzivou jsou popsány související fyzikální aspekty.



Obr. 1 – Klíčové aspekty managementu pacientů s CIED. CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení.

Kardiolog-arytmolog ve spolupráci s radiačním onkologem musejí rozdělit pacienty podle závislosti na stimulaci a na dávce na přístroj do příslušné kategorie rizika.

Závislost pacienta na stimulaci však není jediné hledisko, které určuje riziko pro daného pacienta. Je třeba zohlednit i riziko vzniku poruchy CIED, které souvisí s charakteristikami radioterapeutického plánu, zejména kumulativní dávkou, dávkovým příkonem a použitou energií, která jako hlavní faktor určuje pravděpodobnost výskytu neutronů. Informace o toleranční dávce a tolerančním dávkovém příkonu poskytuje výrobce CIED. Kumulativní dávka, přítomnost neutronů a záření s vysokým lineárním přenosem energie zvyšuje riziko nejčastějších (a mnohdy závažných) poruch CIED. Všechny tyto aspekty určují zařazení pacienta do kategorie nízkého, středního a vysokého rizika (viz obr. 1).

Management pacientů zařazených ve skupině s nízkým rizikem

Během každé frakce radioterapie by pacienti měli být audiovizuálně monitorováni. U některých pacientů může kardiolog-arytmolog doporučit přiložení magnetu pro deaktivaci antitachykardických funkcí ICD nebo pro dočasnou asynchronní stimulaci u kardiostimulátorů. Kontrola CIED by měla proběhnout před první frakcí radioterapie a po dokončení léčby radioterapií.

Management pacientů zařazených ve skupině se středním rizikem

Během každé frakce radioterapie by pacienti měli být audiovizuálně monitorováni a měla by probíhat monitorace životních funkcí EKG monitorem nebo pulsní oxymetrií. Během jednotlivých frakcí radioterapie by měl být dostupný externí defibrilátor a vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci (KPR). Při ozáření by měl být v ovladově přítomen lékař – radiační onkolog. U některých pacientů může kardiolog-arytmolog doporučit přiložení magnetu pro deaktivaci antitachykardických funkcí ICD nebo pro dočasnou asynchronní stimulaci u kardiostimulátorů. Kontrola CIED by měla proběhnout před první frakcí radioterapie, v průběhu radioterapie a po dokončení léčby radioterapií.

Management pacientů zařazených ve skupině s vysokým rizikem

Monitorování pacienta během jednotlivých frakcí radioterapie probíhá ve stejném režimu jako ve skupině se středním rizikem. Kontrola CIED se provádí v týdenních intervalech, a to včetně záznamu EKG. Pokud je pacient zařazen do skupiny s vysokým rizikem jen z důvodu kumulativní dávky (dávka > 5 Gy), může být týdenní periodicita kontrol zahájena až po dosažení dávky 5 Gy. Tento postup se netýká situace, kdy je vysoké riziko spojeno s produkcí neutronů. U těchto pacientů jsou nutné kontroly již od první frakce radioterapie.

Po zahájení radioterapie jsou monitorace pacienta a kontroly CIED prováděny podle zařazení pacienta do rizikové skupiny. Kontrola CIED se provádí speciálním

programovacím zařízením podle výrobce CIED a může proběhnout školeným personálem v arytmologické ambulanci nebo dálkovým přenosem. Při kontrole CIED se hodnotí jeho stav (zejména přechod do záložního módu), odhadovaná životnost baterie, parametry elektrod, zda a kdy byly aktivovány antitachykardické funkce ICD a případně uložené epizody rušení. U pacientů s indikovanou monitorací EKG během radioterapie se hodnotí případná změna vůči vstupnímu EKG (srdeční frekvence, charakter komplexu QRS) s cílem časného odhalení možného přechodu CIED do záložního módu.

Z těchto důvodů doporučujeme, aby léčba pacientů zařazených v kategorii s vysokým a středním rizikem probíhala v takových zdravotnických zařízeních, kde jsou snadno dostupní všichni požadovaní zdravotničtí pracovníci a kde jsou k dispozici příslušné technické prostředky.

Při poruše funkce CIED v průběhu radioterapie je informován pacient, kardiolog-arytmolog, radiační onkolog a radiologický fyzik. Pokud to typ poruchy umožňuje, doporučuje se časná kontrola a úprava programace CIED (arytmolog, biomedicínský technik nebo inženýr, firemní technik). Podle závažnosti poruchy je třeba vzít v úvahu závislost pacienta na stimulaci a počet zbývajících frakcí a rozhodnout, zda pokračovat v původním protokolu radioterapie a zda je nutný dodatečný monitoring pacienta. Pro skupiny se středním a vysokým rizikem se CIED zkontroluje a kardiolog-arytmolog zváží další postup (úprava programace, výměna).

Po ukončení radioterapie má mít pacient naplánovanou kontrolu CIED po jednom měsíci a po šesti měsících s cílem odhalit případné změny indukované pozdní radiací (porucha CIED, funkční změny, zvýšená citlivost vůči elektromagnetické interferenci).

Souhrn doporučení pro radioterapii s ohledem na CIED

S ohledem na odolnost CIED k poruchám a zničení a interferenci s různými typy a energiemi záření doporučujeme následující:

1. Zjistit, zda v minulosti pacient podstoupil ozáření v blízkosti oblasti, kde je umístěn CIED.
2. Použít energii < 10 MV pro prevenci vzniku neutronů. Pokud je nutné použít vyšší energie, pacient musí být zařazen do kategorie s vysokým rizikem.
3. Vyvarovat se ozařování protonovými nebo neutronovými svazky. Pokud je nutné je použít, pacient musí být zařazen do kategorie s vysokým rizikem.
4. Upřednostnit nižší dávkové příkony.
5. Preferovat kumulativní dávku na CIED < 5 Gy (kategorie nízkého a středního rizika) nebo nižší, než je doporučeno výrobcem.
6. Používat toleranční dávky 2 a 5 Gy, zejména v případě, že výrobce nedodal žádné tolerance pro kumulativní dávku. Jinak respektovat doporučení výrobce.
7. Zvolit vhodné úhly rotace hlavice ozařovače, aby byla v dané geometrii co největší vzdálenost CIED od ozářené oblasti.
8. Volit radiační pole (včetně svazků pro zobrazování) pokud možno tak, aby CIED byl ve vzdálenosti > 5 cm od jeho hranice.

9. Provést předléčebnou či *in vivo* dozimetrii při první frakci radioterapie, pokud se CIED nachází < 10 cm od ozařovacího pole.
10. Pokud se přístroj nachází ve vzdálenosti do 3 cm od okraje pole nebo od 5 % izodózy v případě radioterapie s modulovanou intenzitou fotonového svazku (IMRT či VMAT), je možné použít k odhadu dávky plánovací systém.
11. Nepoužívat olověné stínění.

Rozhodování o přemístění CIED vyžaduje komplexní přístup z hlediska posouzení rizika vůči přínosům. Infekční komplikace by mohly mít u onkologického pacienta s doporučenou nebo plánovanou chemoterapií mnohem závažnější klinické důsledky. Pokud je CIED umístěn přímo v plánovaném přímém ozařovacím svazku, mohlo by dojít k interferenci s adekvátní léčbou nádoru a přemístění CIED je zdůvodněno zaručením správné léčby.

Závěr

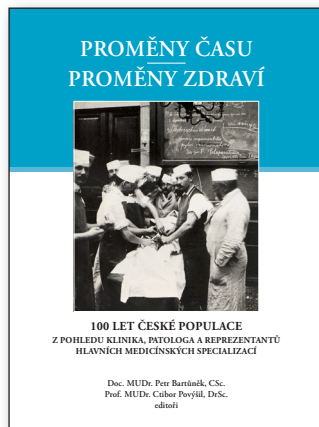
Pro každého pacienta s CIED, který podstupuje radioterapii, je nutné pečlivě zvážit riziko vyplývající z léčby ionizujícím zářením. Odhad tohoto rizika by měl být založen na zvážení všech činností využívajících ionizující záření

během celého období radioterapie od simulace po poradiační fázi se zvláštním důrazem na snížení potenciálního poškození CIED. Riziko potenciální poruchy CIED má být vyváжено vůči dalším možným zdravotním komplikacím, ke kterým se řadí riziko infekce při přemístění nebo explantaci CIED a riziko spojené s poruchou správné funkce CIED. V principu není opodstatněné zvýšit riziko rekurence onemocnění v zájmu redukce rizika poškození CIED, protože to je relativně malé. Spíše má být riziko poškození CIED minimalizováno zajištěním optimální péče, která zahrnuje vhodnou monitoraci CIED, aby případná porucha funkce byla včas odhalena a vyřešena.

Zásadním doporučením je vyhnout se terapii produkující neutrony a dodržet kumulativní dávku na CIED < 2 Gy pro pacienty závislé na stimulaci a < 5 Gy pro pacienty na stimulaci nezávislé.

Literatura

1. AAPM Report No. 203: Management of Radiotherapy Patients with Implanted Cardiac Pacemakers and Defibrillators: A Report of the AAPM-TG 203 (2019). Dostupné z: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mp.13838>
2. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017;14:e97–e153.



Petr Bartůněk a Ctibor Povýšil (editoři): Proměny času – proměny zdraví

Praha, OPTIO, 2020, 346 stran.

Vydání první, formát 195 × 235 mm, měkká vazba, černobílý výtisk.

ISBN 9788088011071.

Cena: 499 Kč.

Knihu se zajímavým titulem napsali dva významní pracovníci 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze: doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., který pracoval řadu let na IV. interní klinice, jejímž byl také přednostou, a prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc., který pracoval a posléze byl přednostou II. ústavu patologické anatomie téže fakulty. K tematice předkládané knihy mají nejen odborné předpoklady, ale i zkušenosti. Oba jsou autory i editory řady úspěšných monografií. Oba využili při sběru potřebných dat, mj. rozsáhlé archivy obou jejich pracovišť.

Vybrané téma se týká zásadních změn v našem zdravotnictví; srovnáváno je období bývalé Československé republiky a období současné.

Kniha je rozdělena (schematicky) do deseti částí následujících po zahajujících Úvodu klinika a Úvodu patologa. Jsou uvedeny v tomto pořadí: Dobové charakteristiky (6 s.), Charakteristiky československého zdravotnictví v roce 1918 (3 s.), Zdraví a jeho determinanty (2 s.), Životní styl (30 s.), Životní a pracovní prostředí (1 s.), Péče o zdraví a zdravotnictví v prvních letech po 1. světové válce (30 s.), Zdravotní politika státu (4 s.), Vývoj podpory zdraví v České republice (3 s.), Populace, její zdraví a proměny (10 s.).

Pokrok v jednotlivých lékařských oborech je za dobu téměř jednoho sta let obrovský, změny tak rozsáhlé, že musí být v plném rozsahu pro dva autory neuvěřitelné. Proto pro jejich registraci a hodnocení v jednotlivých lékařských oborech (některé na počátku sledovaného období ještě neexistovaly a vznikly až v posledních desetiletích) přizvali další spoluautory. Oslovili 34 odborníků různých medicínských oborů, kteří mohli zaslíbené popsat a hodnotit vývoj jejich specializací.

Tak byly získány kvalifikované informace o těchto oborech (jsou uvedeny v abecedním pořadí s údaji o počtu stran): Adiktologie (15 s.), Alergologie a klinická imunologie (9 s.), Anesteziologie a intenzivní medicína (9 s.), Angiologie (8 s.), Dermatovenereologie (2 s.), Dětská hematologie (2 s.), Diabetologie (8 s.), Endokrinologie (3 s.), Farmakologie (7 s.), Gastroenterologie (5 s.), Genetika (28 s.), Gynekologie (7 s.), Hematologie (2 s.), Chirurgie (6 s.), Infekční lékařství (17 s.), Kardiologie (5 s.), Lékařská biochemie (2 s.), Lékařská mikrobiolo-

gie (4 s.), Nefrologie (3 s.), Neurologie (16 s.), Nukleární medicína (4 s.), Oftalmologie (3 s.), Onkochirurgie (7 s.), Ortopedie (7 s.), Patologická anatomie (7 s.), Pediatrie (7 s.), Plastická chirurgie (8 s.), Pneumologie (4 s.), Porodnictví (9 s.), Psychiatrie (3 s.), Radiologie (4 s.), Revmatologie (5 s.), Sexuologie (7 s.) a Urologie (11 s.). Samozřejmě nebylo možné postihnout všechny současné medicínské obory. Vždyť Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně jich registruje více než 120.

Text je doplněn velkou řadou citací, tabulek, grafů a fotografiemi dobových dokumentů, které nejen názorně zvyšují významnost uváděných skutečností, ale i zlepšují vzhled jednotlivých stránek, a tak ty nikdy neupadnou do pouhé prezentace a šedivého popisu dat.

Jednotlivé kapitoly se liší rozsahem, stylem i úrovní. Při 34 autorech tomu být jinak ani nemůže. Zásahy editorů i recenzenta nesmějí být násilné, o úrovni publikace rozhoduje v první řadě autor sám. Několik kapitol se mi zdá příliš dlouhých, rozsah deset stran textu bych považoval za dostatečný. Škoda, že kniha nemá rejstřík.

Kardiologie budou samozřejmě zajímat především kapitoly o změnách v kardiologii a v angiologii. Obě psali vysoce kvalifikovaní specialisté, kapitolu Kardiologie prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., současný předseda České kardiologické společnosti, kapitolu Angiologie prof. MUDr. Debora Karetová, CSc., předsedkyně České angiologické společnosti ČLS JEP. Oběma oborům bylo věnováno celkem 13 stran. Myslím, že v nich skoro vše podstatné bylo zmíněno.

Také je chvályhodné, že byl několikrát zmíněn přínos českých lékařů do světového vědního fondu. Je škoda, že žádný nebyl nominantem na Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii. Nadějní mohli být MUDr. Jan Janský, profesor Vilém Laufberger, profesor Bohumil Prusík, profesor Milan Hašek a profesor Vratislav Schreiber. A tak jako její jediní nositelé zůstávají jen manželé Carl a Gerta Coriovi, kteří ji získali v roce 1947. Snad se dočkáme později...

Jsem přesvědčen, že je dobře, že byla kniha na toto téma napsána. Oběma editorům bychom měli poděkovat za to, že si toto velmi náročné téma vybrali a pečlivě je zpracovali. Nakladatelství OPTIO je možné pochválit za vzorné zpracování knihy.

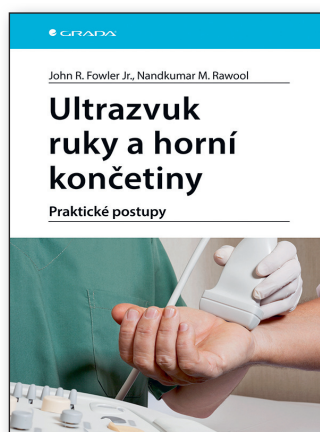


Komu knihu doporučit?

Měli by se s ní seznámit všichni lékaři, zvláště ti mladí. Pomůže jim zasadit medicínu do širšího kontextu života společnosti, seznámí je nejen s jejím globálním vývojem, ale také s její národní historií. Pomůže jim poznat, za jakých podmínek pracovali jejich předchůdci, pomůže jim vážít si současných podmínek. I o této knize platí, že je nutné, aby současníci poznávali minulost. Protože

ten, kdo nezná svoji minulost, těžko bude ovlivňovat svoji budoucnost.

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



John R. Fowler Jr., Nandkumar M. Rawool: Ultrazvuk ruky a horní končetiny. Praktické postupy

Překlad: MUDr. Ing. Eva Ondroušková a MUDr. Alena Štouračová
Praha, Grada Publishing, a.s., 2020, 192 stran.
Vydání první, formát 240 × 165 mm, barevný výtisk, tuhá vazba.
ISBN 978-80-247-3449-1.
Cena: 749 Kč.

Oba dva autoři jsou ze dvou univerzitních pracovišť v Pensylvánii, první je docentem na ortopedické klinice, druhý docentem radiologické kliniky. K napsání této knihy přizvali dalších 11 spoluautorů. Vyjma dvou jsou všichni z pensylvánských pracovišť.

Obsah knihy je rozdělen do pěti částí: Část I: Úvod (4 s.). Část II: Prsty a zápěstí (38 s.). Část III: Předloktí a loket (54 s.). Část IV: Rameno (32 s.). Část V: Léze (24 s.).

Kniha nemá literaturu, podrobný dvousloupcový rejstřík (7 s.) je na jejím konci. Kniha je velmi bohatě ilustrována, většinou barevné obrázky jsou velmi dobré kvality.

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

Uvádíte správně použitou literaturu?

Dobře vím, že někteří čtenáři tento článek přeskochí. Lze je rozdělit do dvou skupin: v té první budou ti, kteří se na psaní článku nebo knihy nechystají – a ve druhé ti, kteří si řeknou: „*Přece to znám a nepotřebuji, aby mne někdo poučoval.*“ Ti z druhé skupiny, kteří se mylí, tu byli od nepaměti. Už ve starověku o nich platilo, že „*errare humanum est*“ („*perseverare autem diabolicum seu stultum*“). Řekl to Seneca starší a opakovali pak Cicero, Jeroným a další: byla to samozřejmě pravda tenkrát a je dodnes. Ti, kteří věří tomuto úsloví, jsou přístupni argumentaci a nechtějí náležet k těm, jichž se týká druhá část citátu uvedená v závorce, se mohou seznámit s doporučením, jak se vyvarovat chyb a citovat správně.

Měly by jim v tom pomoci požadavky na psaní literatury. Bohužel, citačních stylů je mnoho, např. harvardský, Chicago, ACS, APA, JAMA/AMA, MLA, Vancouver a další. Navíc některá nakladatelství používají jejich nejrůznější obměny. U nás určuje závazná pravidla Úřad pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví. Ten přijal jako **závaznou normu ČSN ISO 690**, platnou již od roku 2011. Jde o aktualizovaný překlad doporučení, které vydala Mezinárodní organizace pro normalizaci ISO (*International Organization for Standardization*).

A z tohoto doporučení toto sdělení také vychází. Doporučení ISO je rozsáhlejší a zahrnuje i formy citace audiovizuálních dokumentů, filmů, rozhlasových vysílání, grafických děl, hudebnin, map, norem a patentů. Protože ale autoři zdravotnické literatury budou v převážné většině pracovat se zdroji, jimiž jsou časopisy, knihy nebo sborníky, věnujeme pozornost především těmto formám zdrojů.

Proč citujeme?

Hlavním důvodem je skutečnost, že každá vědecká práce, a tudíž i publikace se opírá o výsledky, které již dříve publikovali jiní autoři, kteří se danou problematikou zabývali. Citování těchto prací je výrazem, že jsme se orientovali v řešené problematice a že jsme získali širší kontext této tematiky. Přesnou a úplnou citací také umožňujeme dalším nalézt zdroje, o něž se opíráme. A v neposlední řadě jde o návaznost na předchozí poznání.

Řada autorů si neuvědomuje, že necitování děl, ze kterých bylo čerpáno, je jak porušením **autorského zákona**, tak prohřeškem proti **citační etice**. Ve většině případů jde o neznalost těchto zásad nebo nedbalost, ale někdy je to výraz snahy o zastření plagiátorství. A to právníci klasifikují dokonce jako krádež duševního vlastnictví.

Dalším prohřeškem – i když v opačném smyslu – je citování děl, která použita nebyla, aby uvedení významných prací zvýšilo „vědeckost“ publikace; jindy je to jen potřeba zvětšit rozsah seznamu literatury.

Co musíme citovat?

Citovat musíme, převezmeme-li cizí myšlenku, nápad, názor, popř. výsledky práce, anebo pokud použijeme text, tabulku, obrázek, graf, schéma, algoritmus, které již pub-

likoval někdo jiný. Pokud převezmeme část z vlastní publikace – citujeme i sebe.

Co citovat nemusíme?

Výjimkou z povinnosti citovat jsou obecně známé informace, které patří ke všeobecnému vzdělání, k základním znalostem oboru anebo jsou snadno ověřitelné z učebnic, encyklopedií a slovníků. Pokud ale bude převzato doslovné znění části dokumentu, citováno být musí.

Základní pravidla tvorby citace zdroje

Přesnost, úplnost, jednotnost, používání primárních pramenů.

Bibliografická citace by měla být co nejpřesnější a jednoznačně identifikovat citovaný dokument.

Pořadí údajů je stanoveno normou (ISO 690).

Forma citací musí být v celém dokumentu jednotná.

Název by měl být uveden v jazyku a ve tvaru, v němž je uveden v citovaném zdroji; vždy se píše kurzivou.

Všechny údaje, které nejsou v latině, se musejí transliterovat (azbuka) nebo transkribovat (čínština).

Pokud je dokument/kniha psána ve více jazycích, je nutné uvést všechny jazykové verze názvu; oddělujeme je čárkou.

Slova v citacích by měla být zkracována podle ČSN ISO 4.

Ve vlastní práci bychom neměli mít víc než 5 % autocitací.

Conditio sine qua non

U žádné **vědecké** publikace (článek, kniha) **nesmí** chybět seznam použitých pramenů.

Co je nepřipustné

Naprosto nepřipustné je, aby namísto seznamu literatury byla uvedena informace „*Seznam literatury u autora*“.

Rozsah literatury

Počet uvedených zdrojů závisí na typu a rozsahu publikace.

U předběžného sdělení (rozsah 3–4 strany) může být jen několik citací zdrojů, u přehledového článku (rozsah 10–15 stran) i několik set.

Aktuálnost

Uváděné zdroje by měly být aktuální. Výrazem aktuálnosti je jejich vrocení. Minimálně polovina citací by měla být z posledních pěti let. Při odevzdání rukopisu do tisku by měly být již zařazeny citace zdrojů z téhož roku.

- **Citace textu: přímá citace – nepřímá citace (parafráze)**

- **Přímá citace:** publikovaný text byl přejat doslovně z původního díla (zdroj i autor jsou citováni).

- **Nepřímá citace (parafráze):** převzata je myšlenka, autor a zdroj jsou citováni, ale text je interpretován vlastními slovy, jeho význam se nemění. Parafráze bývá zpravidla kratší než původní text.

- **Formy citace zdroje**

Je nutné rozlišovat mezi tzv. primární a zprostředkovanou, tzv. sekundární citací.



- * Primární citace uvádí zdroj, který autor četl.
- * Sekundární citace uvádí zdroj, který autor nečetl a přejímá jej ze seznamu literatury od jiného autora. Je-li to možné, uvádíme vždy zdroj primární. V případě, že primární zdroj je nedostupný (stará kniha nebo časopis), můžeme použít tzv. sekundární citaci.

Např.: Chrobák, L. a kol.: *Propedeutika vnitřního lékařství*. Praha: Grada 2001. V: Jindřich Špinar a kolektiv: *Propedeutika a vyšetřovací metody vnitřních nemocí*. Praha: Grada, 2008, ISBN 978-80-247-1749-4.

Autocitace

Nadužívání citací vlastních publikací – autocitace – může být interpretováno jako propagace sama sebe, zvláště když jde o starší dílo, nebo když se dotýká publikovaného tématu pouze okrajově či s ním vůbec nesouvisí. Nadměrně častá autocitace může být chápána jako výraz zdůrazňování významu vlastní práce nebo jako snaha o zamlčování výsledků práce jiných. Počet autocitací by neměl překročit 5 %.

Neúplné nebo nepřesné citace

Nekvalitní citace znesnadňují identifikaci zdroje, z něhož autor čerpal. Pokud je to jen výraz „nepořádnosti“ autora, je to chyba, ale je neetické, pokud je znesnadnění identifikace pramene záměrem. Tuto metodu používají plagiátoři.

Úprava psaní citací zdrojů v textu – tři metody

Forma: jméno + datum (harvardský styl)

V místě, kde bude odkaz na cizí zdroj, umístíme do závorek příjmení a jméno prvního autora a rok vydání této práce, (např. HABER, Jan, 2017), nebo příjmení a jméno prvního autora, rok vydání práce a stranu, např. (HABER, Jan, 2017, s. 7–8). Je-li jméno autora uvedeno v textu přímo, uvede se jen rok a strana (např.: ...ale později Haber [2017] tuto souvislost nenalezl).

Citujeme-li více děl téhož autora vydaných ve stejném roce, odlišujeme je malými písmeny. V textu např. HABER, Jan 2017a, Haber Jan 2017b. V seznamu literatury např. Haber J^a, *Algoritmus diagnostiky a léčby invazivní kandidózy na interním oddělení*. Antinfectives news 2017, 8(1), 12-14. ISSN 1804-4212, a Haber J^b, *Posakonazol – tři lékové formy v klinické praxi*. Acta medicae 2017, 6(7-8), 119-122. ISSN 1805-398X.

Nemá-li článek/kniha autora, uvádí se nejprve název článku/knihy a po něm rok vydání.

Forma číselného odkazu

Na citovanou práci odkazujeme v textu pořadovým číslem citace. Pořadové číslo se vkládá do kulatých (22), nebo hranatých závorek [22] nebo jako horní index ²², (²²). V seznamu literatury bude pod tímto číslem plná identifikace tohoto zdroje.

Odkazujeme-li na týž zdroj v textu několikrát, bude zdroj označen stejným číslem.

Odkazy na použité zdroje umísťujeme:

- * Pod čarou na stránce, na níž je odkaz (obvyklé u historických, právnických knih, méně časté u zdravotnické literatury).
- * Pokud má publikace jediného autora, pak na jejím konci, za odborným textem.

- * U knihy/časopisu s více autory se preferuje umístění za odborným textem na konci každého příspěvku. Pozn.: norma ISO 690 s pojmem „kapitola“ nepracuje. Používá pouze výraz „příspěvek v knize nebo v podobném dokumentu“.

V Seznamu použitých zdrojů jsou odkazy uvedeny:

- * v pořadí, v jakém se na ně odkazovalo v textu v harvardském stylu;
- * podle čísel, pod nimiž byly uváděny v textu, např.:
 1. Fitzgerald, DJ., Roy, L., Catelia F., et al.: *Platelet activation in unstable coronary disease*. New England Journal of Medicine 1986, 315, 983-989. ISSN 0028-4702
 2. Yeh, RW, Kerelakes, DJ, Steg, PG, et al.: *Benefits and risk of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients and without acute myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology 2015, 65, 2211-2221. ISSN 0735.1097 (P), 1558-3597 (E), 0735-1097 (L).
 3. Kerelakes, DI, Yeh, RW, Massaro JM. et al. *DAPT score for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology 2016, 67, 2492-2502.

Tyto dvě formy (harvardský styl a forma číselného odkazu) jsou používány nejčastěji.

Forma průběžných poznámek

V textu odkazujeme na zdroj pořadovým číslem poznámky. Zdroje se uvádějí na stránce pod čarou nebo na konci dokumentu pod pořadovým číslem poznámky. Citovaný text musíme odlišit od vlastního textu vložení do kulatých nebo hranatých závorek a uvedením čísla poznámky jako horní index. Poznámky nemusejí obsahovat jen odkazy na zdroje. Také v jedné poznámce mohou být odkazy na více zdrojů.

Poznámky pod čarou jsou řazeny v pořadí, v němž se odkazy vyskytují v textu. Tento způsob není u zdravotnické literatury příliš častý.

Doporučená označení úseku zdrojů

Nejčastější je označení Literatura, ev. se specifikací Použitá literatura, Použité zdroje, Seznam literatury nebo Soupis bibliografických citací.

Standardní čísla – identifikátory

Bylo-li dokumentu přiděleno mezinárodní standardní číslo nebo jiný mezinárodní identifikátor, musí být v citaci uveden.

ISBN: (*International Standard Book Number*) je identifikátor knih. V ČR byl zaveden v roce 1989, nejdříve jako 20místný, od roku 2007 je 13místný.

ISSN: (*International Standard Serial Number*) je identifikátor časopisů. Musí jej mít přidělen každý časopis. Seznam identifikátorů ISSN je přístupný ze stránek databáze Národní technické knihovny na adrese: http://aleph.ntkcz.cz/F/?func=find-b-0&local_base=stk02

ISAN: (*International Standard Audiovisual Number*) je identifikátor pro audiovizuální díla, tj. díla s pohyblivým obrazem se zvukem nebo bez zvuku.

Byla vytvořena standardní čísla i pro hudebniny (**ISMN**) i pro zvukové záznamy (**USEC**).

Symbol DOI označuje identifikátor digitálního objektu (*Digital Object Identifier*). Je to identifikační systém děl

přístupných v digitální podobě, který má zajistit trvalost hypertextových odkazů. Dokument, který má přidělené DOI, nalezneme na www.doi.org.

Byl-li vytvořen, má být uváděn.

Označení (P) je určeno pro „papírovou“ formu, (E) pro elektronickou, (L) označuje pokračující zdroj.

Odkazy na použité zdroje v časopiseckém článku

Sumarizaci odkazů na zařazené zdroje ve formě seznamu literatury umísťujeme za každým článkem. Jeho nespornou výhodou je soustředění všech citací na jednom místě.

Úprava seznamu zdrojů

Forma: jméno + datum (harvardský styl):

Zdroje se uvádějí podle pořadí, v němž se v textu objevují (časté), nepřihlíží se ani ke jménu prvního autora ani ke vřočení zdroje, např.:

Fidgerald, DJ., Roy, L., Catelia F., al.: *Platelet activation in unstable coronary disease*. New England Journal of Medicine 1986, 315, 983-989. ISSN 0028-4702

Yeh, RW, Kerelakes, DJ, Steg, PG, et al.: *Benefits and risk of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients and without acute myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology 2015, 65, 2211-2221. ISSN 0735.1097 (P), 1558-3597 (E), 0735-1097 (L).

Kerelakes, DI, Yeh, RW, Massaro JM. et al. *DAPT score for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology 2016, 67, 2492-2502.

Forma číselného odkazu

Zdroje se uvádějí v pořadí podle přidělených čísel v textu (nejčastější).

1. Fidgerald, DJ., Roy, L., Catelia F., et al.: *Platelet activation in unstable coronary disease*. New England Journal of Medicine 1986, 315, 983-989. ISSN 0028-4702
2. Yeh, RW, Kerelakes, DJ, Steg, PG, et al.: *Benefits and risk of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients and without acute myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology 2015, 65, 2211-2221. ISSN 0735.1097 (P), 1558-3597 (E), 0735-1097 (L).
3. Kerelakes, DI, Yeh, RW, Massaro JM. et al. *DAPT score for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology 2016, 67, 2492-2502.

Bohemica

Jako zdroje by zásadně neměly být opomíjeny práce českých autorů, i když je publikace určena pro zahraniční časopis nebo nakladatelství.

Zásady při tvorbě seznamu literatury

Jméno prvního autora se uvádějí vždy v invertovaném tvaru, jména dalších se mohou psát buď invertovaně, nebo v neinvertovaném tvaru, např.: Ptáček, R. a Bartůněk, P., nebo R. Ptáček a P. Bartůněk.

Křestní jméno může být uvedeno plné nebo jako iniciála, např. Charvát Josef nebo Charvát J.

Pokud je více autorů, je chybné uvést pouze jméno prvního autora a místo jmen ostatních latinskou zkratku „et al.“. Vždy respektujeme původní zdroj.

Úprava citace, je-li zdrojem kniha (harvardský systém: jméno-datum)

Zásady

Pokud má kniha jen jednoho autora, nevzniká žádný problém. Nejprve se uvádí příjmení, pak zkratka křestního jména.

Pokud je několik autorů a podíleli se na vzniku publikace stejnou mírou, měli by být uvedeni všichni. Pokud byl jeden/dva pracovníci dominantní, uvádějí se jako autoři jenom oni, ostatní se zahrnují do označení „et al.“.

Má-li kniha editory, uvádí se za jménem posledního některá ze zkratek: ed. (editor), eds. (editoři). Nejedná-li se o editory, použije se obdobně jiná zkratka: sest. (sestavili), red. (redigovali), zprac. (zpracovali).

Název i podnázev knihy se vypisuje v jazyce originálu a kurzívou. Jméno města, v němž je nakladatelství, se vypisuje v jazyce originálu. U názvů nakladatelství se vynechávají údaje „a.s.“, „a synové“, „et sons“, naopak se ponechává výraz „press“.

K odlišení dvou korporací stejného jména se přidává jméno jejich sídla.

Pokud je autorem podřízená složka instituce, uvádí se jako první název instituce, např.: *Univerzita Karlova, První lékařská fakulta, III. interní klinika*.

Každý prvek bibliografické citace se odděluje čárkou nebo tečkou.

Povinné údaje a jejich pořadí

Autor/ři/editor/ři - název/podnázev knihy (kurzívou) - vydání (povinné kromě prvního vydání) - místo vydání (podle originálu) - jméno nakladatelství - rok vydání - strana (od-do) - název edice (pokud bylo dílo zařazeno do některé edice) - ISBN - forma (P) nebo (E).

Citace, je-li zdrojem časopis

Zásady

Uvádějí se všichni uvedení autoři.

Název díla se vypisuje v jazyce originálu a kurzívou. Jméno města, v němž je nakladatelství, se vypisuje v jazyce originálu. U názvů nakladatelství se vynechávají údaje „a.s.“, „a synové“, „et sons“, naopak se ponechává výraz „press“. ISSN. Každý prvek bibliografické citace se odděluje čárkou nebo tečkou.

Povinné údaje a jejich pořadí

Autor/ři - název článku (kurzívou) - jméno časopisu (popř. oficiální zkratka bez teček) - datum vydání - rok - číslo - strana (od-do) - ISSN časopisu - forma (P), (E) nebo (L).

Citace, je-li zdrojem příspěvek ve sborníku

Povinné údaje a jejich pořadí

Autor/ři /editor/ři - název/podnázev dokumentu (kurzívou) - In: název sborníku - vydání (povinné kromě prvního vydání) - místo vydání (podle originálu) - jméno nakladatelství - rok vydání - strana (od-do) - ISBN.

Citace, je-li zdrojem elektronické médium

Zásady

Uvádějí se všichni uvedení autoři.

Název díla se vypisuje v jazyce originálu a kurzívou.

Povinné údaje a jejich pořadí

Autor/ři - název práce (kurzívou) - vydavatel - datum publikování - identifikátor - forma (E) - dostupnost (online publikace, CD-ROM), např.:



Šimek, J. a Zášková, H., Dobrovolnictví jako nástroj zlepšování zdraví seniorů, Praktický lékař 2019, 99(6), s.262-266, ISSN 1805-4544 (E) <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2019-6-11/dobrovolnictvi-jako-nastroj-zlepsovani-zdravi-senioru-122085>

Do seznamů literatury v časopise, knize i v elektronickém médiu náleží také díla publikovaná jako tzv. šedá literatura – publikace v tištěné nebo elektronické podobě, které nejsou vydávány komerčními vydavateli tj. institucemi, jejichž hlavní činností je vydavatelská činnost.

Autorství a spoluautorství

Pokud má dílo jen jednoho autora, nevzniká žádný problém. Pokud je tvůrců několik a podíleli se na vzniku stejnou mírou, měli by být uvedeni všichni. Pokud byl jeden z tvůrců skupiny spolupracovníků dominantní, může být uveden jménem a přidává se zkratka „et al.“, nebo „a kol.“ V tomto případě se jméno prvního autora píše v invertovaném tvaru (např. Černý, F. et al.), a uvádějí-li se další spoluautoři, mohou být psáni jak v invertované (Černý, F., Novák, J. a Slavík, R.), tak v neinvertované formě (F. Černý, J. Novák a R. Slavík). Jména dvou posledních autorů se oddělují spojkou „a“.

U některých zdrojů, např. encyklopedií, sborníků z konferencí, slovníků aj., u nichž není možné identifikovat tvůrce, se údaj „autor/autoři“ vynechává a jako první se udává název díla. Jestliže ale např. sborník sestavovala významná osobnost, může být uvedeno její jméno jako editora. Méně významné osoby mohou být uvedeny jako sestavovatelé – vedlejší tvůrci.

Plagiátorství

Nejzávažnějším prohřeškem proti citační etice je plagiátorství. Tak označujeme publikaci podstatných částí (nejčastěji) nebo celé cizí publikace a vydávání ji za vlastní. Někdy to může být vedoucí myšlenka, jindy různě velké pasáže díla. Plagiátorstvím je i vlastní formulace cizího textu – forma parafráze. Po právní stránce jde o krádež duševního vlastnictví: dochází k němu, když přejmeme část textu, graficky ho nevymezíme a zdroj neuvedeme v seznamu použité literatury. Zcizení výsledků práce jiného autora může mít řadu důvodů (uznání priority objevu, zvýšení osobní prestiže, finanční ocenění). Někdy je těžké odlišit plagiátorství od kryptomnézie, při níž autor použil námět nebo myšlenku, u níž si nepamatuje její pramen a vydává ji za svoji vlastní. Proto v současnosti nejen organizace (univerzity u prací doktorských, habilitačních a profesorských, nakladatelství), ale i recenzenti zjišťují, zda nejde o plagiát. K tomu slouží řada počítačových pro-

gramů, resp. webových stránek, na nichž je jejich využití poskytováno.

Nejčastější chyby v citacích

- * Použití různých forem úpravy seznamu zdrojů (harvardská forma, Chicago styl, ACS aj.).
- * Neúplné uvedení povinných prvků citace.
- * Nesoulad odkazů a seznamu citací. Porušení zásady, že všechna díla uvedená v textu musejí být zahrnuta v seznamu literatury. A naopak – všechny zdroje uvedené v seznamu literatury musejí být dohledatelné v textu.
- * I seberozsáhlejší seznam literatury bez odkazů v textu je informačně bezcenný.
- * Neuvedení autora/ů převzatých ilustrací.
- * Opomenutí mezery za interpunkčním znaménkem.
- * Použití spojovníku místo pomlčky.
- * Častou chybou je neuvedení přesného data u zdrojů, kde je to vyžadováno (online zdroje).

Předpokladem každé úspěšné vědecké práce je důkladná rešerše zpracovávaného tématu. Pokud nemá pracovník jistotu, že jeho rešerše bude kvalitní (a kompletní pokud jde o uvedení informačních zdrojů), může požádat o její zhotovení Ústav vědeckých informací 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, oddělení referenčních služeb a správy elektronických zdrojů.

Daneš Jan. *Screening karcinomu prsu v České republice*. Česká radiologie 2014, 68(3), 177-180. ISSN 1210-7883 (P).

Literatura

Holoubková, Hana: *Jak na citace podle ISO 690*, Masarykova univerzita - Ústřední knihovna FF, 26.3.2019, (E) Dostupné z: http://www.slideshare.net/rs_knihovnaffmu/jak-na-citace-podle-iso-690-138221222

Biernátová, Olga a Jan Skúpa, *Bibliografické odkazy a citace dokumentů dle ČSN ISO 690 (01 0197) platný od 1. dubna 2011*, Citace.com, 2.9.2011, (E). Dostupné z: <http://citace.com/dokumenty.php>.

Citace, Wikipedia, 2.8.2020, (E), Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Citace>

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

Časopis Cor et Vasa používá tzv. vancouverskou citační normu. Při úpravě pokynů pro autory plánované v budoucnosti samozřejmě bude již respektovat normu ISO 690.



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



XXV KONFERENCE ČESKÉ ASOCIACE SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

13. října 2021 | hotel Duo, Praha

Registrace a aktuální informace najdete na www.cksonline.cz