



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 63 • Číslo | Number 5 • Říjen/Listopad | October/November 2021

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

Cor et Vasa

**Cor et Vasa věnovaná již poosmé
kazuistickým sdělením**

An „ordinary“ case of COVID-19 pneumonia

Kounis syndrome associated with COVID-19 infection

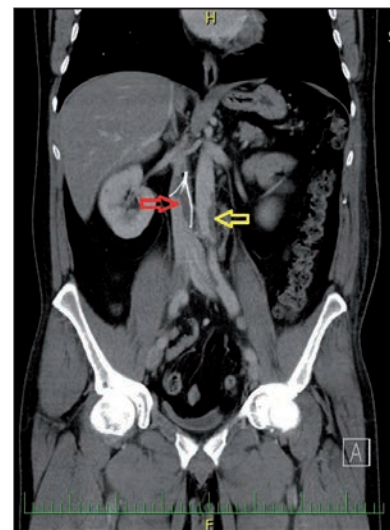
**Implantace PEARS u pacienta s dilatací ascendentní
aorty po bikuspidalizaci aortální chlopně**

**Trombóza dočasného kaválního filtru u pacienta
se subakutní HIT**

**Těžká plicní hypertenze jako první projev
karcinomu žaludku**

**Arteria lusoria – a rare cause of dysphagia
or a common accidental finding?**

**Ectopic connection of ALCA, is the treatment
always surgical?**



Trombóza kaválního filtru (červená šipka). Nástěnná
trombóza v subrenální části aorty s přestupem na
pánvevní tepny (žlutá šipka). CT vyšetření.
(Králik R. Trombóza dočasného kaválního filtru
u pacienta se subakutní, heparinem indukovanou
trombocytopenií. Kazuistika, str. 603–607)

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Príspevky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

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

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

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

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

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

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

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

Vydavatel

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

Předseda

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

Odpovědná redaktorka

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

Inzerce

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

Distribuce, předplatné

Časopis je dostupný zdarma online všem členům ČKS a ČSKVCH na webových stránkách společnosti (přihlášení cestou osobního účtu). Distribuce vydaných čísel bude zajištěna cestou mailingu všem členům společnosti.

Pro členy ČKS je roční předplatné tištěného časopisu 600 Kč, pro nečleny ČKS 1 000 Kč, v případě zájmu kontaktujte prosím paní Bc. Denisu Ebelovou: ebelova@kardio-cz.cz

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

Pre-press

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

Tisk

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

Cor et Vasa

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

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

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

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

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

Cor et Vasa is indexed in the EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Českoslovacca, 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 – Cardioangiopathy, School of Medicine, Masaryk University and St. Anne’s University Hospital, Brno, Czech Republic, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

ASSOCIATE EDITORS

Jozef Bartunek, Aalst, Belgium
Vladimír Džavík, Toronto, Canada
Jan Filipovský, Plzeň, Czech Republic
Petr Kala, Brno, Czech Republic

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

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

Obsah | Contents

Svazek | Volume 63

Číslo | Number 5

Úvodník | Editorial

Číslo <i>Cor et Vasa</i> věnované poosmé kazuistickým sdělením M. Aschermann	534
---	-----

Původní sdělení | Original research articles

Is there any association between EBV infection and carotid artery stenosis? M. O. Beyaz, A. Agacfidan, M. Onel, D. M. Oztas, I. Erdinc, O. Rodoplu, M. Meric, O. Unal, C. Conkbayir, M. Ugurlucan	535
Hodnocení výskytu klinicky významných arytmií u pacientů po infarktu myokardu s ejekční frakcí levé komory 36–50 % V. Gloger, M. Tábořský	541
Prevalence, risk factors, and coronary angiographic profile in patients with tortuous coronary artery N. Hassanin Hanboly, M. M. Abdel Ghany, S. M. Helmy El-Kaffas, T. Udden Ahmed	547
Oxidative stress, depression, and risk of recurrence of stable coronary heart disease T. Ivascenko, V. V. Voicehovskis, J. G. Voicehovska, A. Skesters, K. Apsite, J. Grigorjeva, A. Kivite-Urtane, N. Pahomova, O. Kalejs	555
Comparison of hydroxychloroquine plus moxifloxacin versus hydroxychloroquine alone on corrected QT interval prolongation in COVID-19 patients V. Yavuz, F. Ozyurtlu, N. Cetin	564
Association between SYNTAX score-II and no-reflow in patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction H. Harbalioğlu, Ö. Genç, A. Quisi, A. Yildirim, İ. H. Kurt	572

Přehledové články | Review articles

The caveolin levels in cardiovascular disease K. Askin, H. S. Askin, O. Tanriverdi	579
Complete atrio-ventricular canal in natural history. A case in adulthood and a mini-review V. M. Parato, C. Notaristefani, G. Gizzi, M. Scarano, A. Baldinelli, M. Pozzi	583

Kazuistiky | Case reports

An “ordinary” case of COVID-19 pneumonia: when symptoms hide serious complications F. Messina, M. Gigliotti De Fazio, C. Morabito, R. Licordari, C. P. Maria, M. Mezzetti, P. Busacca, G. Dattilo, N. Arcadi, M. Casale	588
---	-----

Kounis syndrome associated with COVID-19 infection: cause or coincidence?	
L. Orlando, G. Trapani, M. Vatrano, A. G. Versace, E. Imbalzano	592
Implantace PEARS u pacienta s dilatací ascendentní aorty po bikuspidalizaci aortální chlopně	
A. Stehlík, P. Fila, D. Žáková, P. Němec	597
Trombóza dočasného kaválního filtru u pacienta se subakutní, heparinem indukovanou trombocytopenií	
R. Králík	603
Těžká plicní hypertenze jako první projev karcinomu žaludku u mladého pacienta	
M. Rádlová, J. Rosmusová, D. Ambrož, T. Roubíček, R. Polášek	608
Arteria lusoria – a rare cause of dysphagia or a common accidental finding?	
M. J. Pěč, M. Kučeríková, K. Grilusová, V. Slobodníková, A. Strýčková, M. Beliančinová, J. Sokol, M. Samoš, P. Galajda, K. Zelenáček, M. Mokáň	612
Ectopic connection of left coronary artery from right coronary sinus, is the treatment always surgical?	
A. Sghaier, N. Ben Halima, H. Thabet	615

Odborná stanoviska | Expert consensus statements

Praktické aspekty zakládání ambulancí srdečního selhání	
F. Málek, I. Málek, M. Tábořský, J. Vítovec, J. Krejčí, L. Špinarová, J. Špinar, T. Paleček, J. Veselý, V. Melenovský, R. Pudil, P. Ošťádal, A. Linhart	619
Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním	
V. Melenovský, M. Tábořský, A. Linhart, J. Malík, F. Málek, R. Pudil, J. Krejčí, M. Šíranec	627
Expertní konsenzus k praktickým aspektům spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí	
M. Haluzík, M. Kubíčková, J. Veselý, A. Linhart, M. Prázný, J. Škrha, M. Tábořský, F. Málek	630

Kardio Příloha | Supplement

Ze života společnosti

Doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc., FESC, slaví 65. narozeniny	
J. Kautzner	637
Šedesát pět let pana docenta MUDr. Jiřího Kettnera, CSc., FESC	
M. Aschermann	638

Zprávy o knize

Radek Ptáček, Petr Bartůňek – editoři: Naděje v medicíně	
J. Petrášek	639
Mariana Wohlfahrtová, Ondřej Viklický, Robert Lischke a kolektiv: Transplantace orgánů v klinické praxi	
J. Petrášek	640

SEZNAM INZERENTŮ



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



Swixx Biopharma s.r.o.,
Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1
<https://www.swixxbiopharma.com/czech.htm>



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

Číslo *Cor et Vasa* věnované poosmé kazuistickým sdělením

(Issue of *Cor et Vasa* dedicated for the eighth time to case reports)

Michael Aschermann

*II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha*

Kazuistická sdělení patří mezi uznávané publikace, které představují jednak příspěvky zaměřené na vzácné klinické případy, jednak často jsou první publikací studujících lékařů, kteří tak vstupují do oblasti publikační činnosti. Již poosmé proto věnujeme páté číslo ročníku *Cor et Vasa* publikaci kazuistik.^{1–7} Zařadili jsme tentokrát pouze sedm kazuistických sdělení, která nás v redakční radě zaujala nejvíce – další kazuistiky pak pravidelně publikujeme v dceřiném časopisu *Cor et Vasa Case Reports*. V tomto čísle *Cor et Vasa* jsou dvě kazuistická sdělení, ve kterých se odráží realita současné klinické praxe – tedy s tematikou pandemie COVID-19 – (Messina F, et al. An ordinary case of COVID-19 pneumonia: when symptoms hide serious complications and Orlando L, et al. Kounis syndrome associated with COVID-19 infection: cause or coincidence?), následují kazuistiky z oblasti kardiochirurgie (Stehlík A, et al. Implantace PEARS u pacienta s dilatací ascendentní aorty po bikuspidalizaci aortální chlopně), z problematiky indukované trombocytopenie (Králík R. Trombóza dočasněho kaválního filtru u pacienta se subakutní heparinem indukovanou trombocytopenií), případ plicní hypertenze (Rádlová M, et al. Těžká plicní hypertenze jako první projev karcinomu žaludku u mladého pacienta) a jeden klinický případ z oblasti angiologie (Pěč MJ, et al. Arteria lusoria – a rare cause of dysphagia or a common accidental finding?). Poslední kazuistikou je pak práce A. Sghaiera et

al. Ectopic connection of left coronary artery from right coronary sinus, is the treatment always surgical?. Do tohoto čísla *Cor et Vasa* jsme také zařadili sedm originálních sdělení a tři odborná stanoviska, která se věnují praktickým aspektům zakládání ambulancí srdečního selhání, dále praktickým aspektům spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí a významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním.

Věříme, že i toto číslo *Cor et Vasa* se zmíněnými kazuistikami a s řadou dalších sdělení bude pro naše čtenáře zajímavé.

Literatura

1. Aschermann M. Case reports in current medical literature. *Cor Vasa* 2014;56:e377–e378.
2. Aschermann M. Case reports issue – The year after. *Cor Vasa* 2015;57:e329.
3. Aschermann M. Third case reports issue – Continuing education. *Cor Vasa* 2016;58:e457.
4. Aschermann M. Case reports issue of *Cor et Vasa*, number 4. *Cor Vasa* 2017;59:e419.
5. Aschermann M. *Cor et Vasa* issue dedicated to case reports for the fifth time. *Cor Vasa* 2018;60:e447.
6. Aschermann M. *Cor et Vasa* věnovaná poosmé kazuistickým sdělením. *Cor Vasa* 2019;61:e451.
7. Aschermann M. Číslo *Cor et Vasa* věnované poosmé kazuistickým sdělením. *Cor Vasa* 2020;62:443.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2, e-mail: aschermann@seznam.cz

© 2021, ČKS

DOI: 10.33678/cor.2021.116

Is there any association between EBV infection and carotid artery stenosis?

Metin Onur Beyaz^a, Ali Agacfidan^b, Mustafa Onel^b, Didem Melis Oztas^c, Ibrahim Erdinc^d, Orhan Rodoplu^e, Mert Meric^f, Orcun Unal^g, Cenk Conkbayir^h, Murat Ugurlucan^a

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

^b Department of Microbiology, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey

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

^d Cardiovascular Surgery Clinic, İzmir Bozyaka Education and Research Hospital, İzmir, Turkey

^e Cardiovascular Surgery Clinic, Florence Nightingale Hospital, Istanbul, Turkey

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

^g Cardiovascular Surgery Clinic, Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

^h Department of Cardiology, Near East University Medical Faculty, Nicosia, Cyprus

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 5. 2. 2021

Accepted: 17. 8. 2021

Available online: 22. 9. 2021

Klíčová slova:

Ateroskleróza

EBV

Stenóza karotické tepny

Virová etiologie

SOUHRN

Cíl: Ateroskleróza je hlavním etiologickým faktorem v rozvoji ischemické choroby srdeční, postižení karotických tepen i ischemické choroby dolních končetin. V naší studii jsme se pokusili prokázat přítomnost a účinek viru Epstein-Barr (Epstein-Barr virus, EBV) na stenózu karotických tepen vedoucí k rozvoji chronického zánětu s tvorbou prozánětlivých cytokinů a vyvolávající aterosklerózu.

Materiál a metody: V období mezi dubnem 2017 a dubnem 2018 bylo na klinice kardiokirurgie lékařské fakulty istanbulske univerzity po podepsání informovaného souhlasu do této studie zařazeno 36 pacientů po endarterektomii karotid. U každého pacienta (dobrovolníka) byly zaznamenány věk, pohlaví, tělesná výška a hmotnost. Ve skupině těchto pacientů bylo 58,3 % (n = 21) mužů a 41,7 % (n = 15) žen. Byly zaznamenány i komorbiditidy jako hypertenze a diabetes mellitus.

Výsledky: Nebyl nalezen významný rozdíl v pozitivitě na EBV (DNA) na základě přítomnosti hyperlipidemie, pohlaví a věku. Pozitivita na EBV (DNA) však byla nicméně vyšší (i když ne statisticky významně) u pacientů s komorbiditami, jako jsou hypertenze a diabetes mellitus. Pozitivita na EBV (DNA) byla zjištěna u 42,1 % pacientů s oboustrannou stenózou karotických tepen a nulová u pacientů bez oboustranné stenózy karotických tepen (p = 0,002). Pozitivita na EBV (DNA) byla statisticky významně vyšší u pacientů s oboustrannou stenózou karotických tepen.

Závěr: Domníváme se, že statisticky významně vyšší hodnoty positivity na EBV (DNA) u pacientů s oboustrannou stenózou karotických tepen by měly podnítit další výzkum v oblasti vlivu virové etiologie na rozvoj aterosklerózy; to si však vyžadá další studie.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Objective: Atherosclerosis is the mainly etiologic factor of coronary artery disease, carotid artery disease and peripheral artery disease. In our study, we aimed to show the presence and effect of Epstein-Barr virus (EBV) on the carotid artery stenosis leading chronic inflammatory process by producing pro-inflammatory cytokines and causing atherosclerosis.

Material and methods: Between April 2017 and April 2018, thirty-six patients, who underwent carotid endarterectomy at Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, are included in this study upon their consent. Each voluntary patient was initially recorded for age, sex, height and weight. Among 36 patients included in the study, 58.3% (n = 21) were male and 41.7% (n = 15) were female. The comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus were considered.

Results: There was not significant difference in EBV (DNA) positivity according to hyperlipidemia presence, sex, and age factors. However, the EBV (DNA) positivity was higher in the patients with co-morbidities such as hypertension and diabetes mellitus; no significant difference was detected. EBV (DNA) positivity in patients with bilateral carotid artery stenosis was 42.1% and it was 0% in patients without bilateral carotid artery stenosis (p: 0,002). The EBV (DNA) positivity was significantly higher in patients with bilateral carotid artery stenosis.

Conclusion: We believe that our significantly high EBV (DNA) rates in the patients with bilateral carotid artery stenosis may encourage the studies that claim the role of viral etiology on atherosclerosis, however, further studies are needed.

Keywords:

Atherosclerosis

Carotid artery stenosis

EBV

Viral etiology

Address: Dr. Metin Onur Beyaz, Göztepe, 2309. Sk. No : 6, 34214 Bağcılar/Istanbul, Turkey, e-mail: metinonurbeyaz@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.101

Introduction

Atherosclerosis is the main cause of the cardiovascular and cerebrovascular morbidity, and results from multifactorial etiology. Obesity, hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypertension, and smoking are traditional risk factors.¹ Worldwide the most common cause of death and disability is atherosclerosis and its complications for the cardiovascular system.²

There are many reports about supporting chronic inflammation role in atherosclerosis as a result of infectious etiology. Involvement of bacterial and viral agents to the pathways leading to the atherosclerosis has been shown in many experimental animal studies.¹

Carotid artery stenosis is one of the most common diseases in elderly patients and is the leading cause of stroke and stroke is the third leading cause of death worldwide.³ Approximately 87% of the strokes are ischemic, 10% due to intracerebral hemorrhage, and 3% due to subarachnoid hemorrhage.^{4,5}

EBV role in the etiopathogenesis of atherosclerosis is as unclear as CMV. It is thought that EBV triggers producing pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and endothelial cell expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). Increased levels of these cytokines, TNF- α and IL-6, predict mortality and morbidity. Also, they are observed in atherosclerotic lesions and serum in cardiovascular disease patients.⁶

In our study, we aimed to show the presence and effect of Epstein-Barr virus (EBV) on the carotid artery stenosis leading chronic inflammatory process by producing pro-inflammatory cytokines and causing atherosclerosis.

Patients and methods

We included 36 patients who underwent carotid endarterectomy (CEA) operation at Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul University Istanbul Medical Faculty between April 2017 and April 2018 in this study. The same surgeon (M.U.) operated on 35 patients and the surgery of a remaining one was performed by a different surgeon.

Each voluntary patient was initially recorded for age, sex, height and weight. Among 36 patients included in the study, 58.3% (n = 21) were male and 41.7% (n = 15) were female. 66.7% of the patients were 65 years old and older with a mean age of 67.5 $\pm$ 9.6 years and a median age of 68 years (minimum 42 – maximum 85).

Body mass index (BMI) was calculated. The comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, and chronic renal failure (CRF) were considered. Patients were questioned for presence of neurological symptoms before operation, bilateral CEA operation necessity, smoking and alcohol use, previous cardiovascular interventions and family history.

Patients with additional immunosuppressive conditions (malignancy, chronic autoimmune disease, AIDS etc.) were excluded from the study. For patients who needed bilateral CEA operation; unilateral atheromatous plaque was preferred.

Carotid artery stenosis rates were revealed by radiological imaging results such as carotid duplex ultrasonography, computerized tomography angiography, magnetic resonance angiography, and subtraction angiography.

Conventional carotid endarterectomy operation technique was preferred for all of the patients. Operations were performed with continuous neurological evaluation during carotid arterial clamping under cervical regional block. Dacron patch was used in all patients.

Following conventional carotid endarterectomy procedure, samples were taken from the patients into the sterile petri dishes and pre-mechanically disintegrated with scalpel. Subsequently, 400 μ l of tissue lysis solution and 40 μ l of proteinase K were added to 2 ml of sterile Eppendorf Tubes to perform 56 °C overnight tissue disruption – Buffer ATL (Cat no: 939011), Proteinase K (Cat no: 19133; qiagen). Quantitation of EBV samples in Green channel was performed by PCR analysis. In the yellow channel, the internal control used during the isolation phase was assessed, which allows us to check the Isolation and PCR stage correctly.

Surgical technique

Under regional block and local anesthesia, common carotid artery, internal and external carotid arteries were prepared by incision parallel to the sternocleidomastoid muscle. Following systemic heparinization (5000 IU), the arteries were clamped. Prior to arteriotomy, the patient's consciousness and neurological status was evaluated with oral stimulation and contralateral half of the body in response to commands. If neurological disorder was detected, endarterectomy was going to be performed with shunt. Neurological deterioration was not detected in any patients. Internal carotid arteries were reconstructed using Dacron patch material in all patients. In patients with bilateral carotid artery stenosis, the presence of symptoms was considered in decision. Primarily, the symptomatic side was treated; otherwise the more stenotic side was operated. The plaque material was sent to the microbiology laboratory under appropriate conditions for microbiological examination.

EBV DNA analysis

Clinical specimens obtained from the patients after conventional carotid endarterectomy were first subjected to physical disintegration with the help of a scalpel in sterile petri dishes. After the procedure, the shredded clinical specimens were placed in 20 mg sterile Eppendorf tubes with 400 μ l of tissue lysis solution (Qiagen, Cat no: 939011), and 40 μ l of proteinase K (Qiagen, Cat no: 19133) was added, in accordance with the kit procedure, to perform overnight incubation at 56 °C. Then, 600 μ l of AVE solution was added into the Eppendorf Tubes containing the clinical specimens, and EBV DNA extraction was performed. Extraction of the samples was performed using the EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen cat no:955134). PCR was performed using the Artus EBV QS-RGQ kit (24) (Cat no:4501363) on a Rotorgene Q instrument. Assessment of the results was based on the Rotorgene Q device in the green channel showing the presence of EBV DNA in clinical specimens and in the yellow channel displaying the internal control for any inhibition in the study.

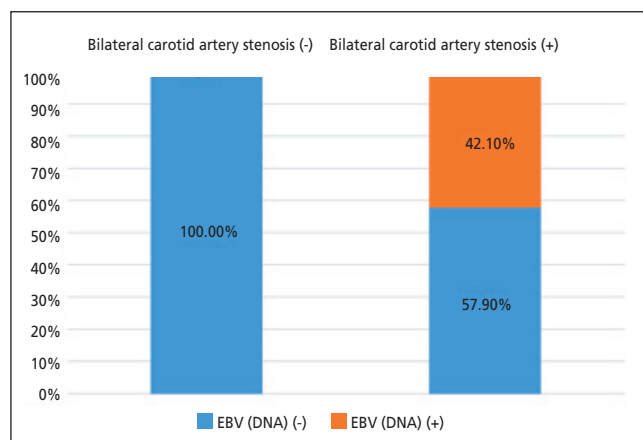


Fig. 1 – EBV (DNA) distribution according to the presence of bilateral carotid artery stenosis.

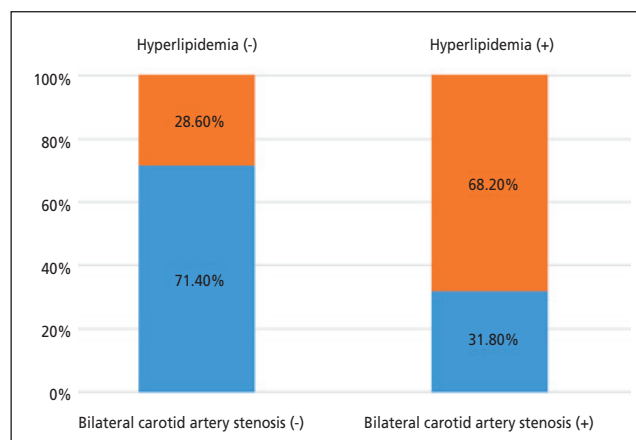


Fig. 2 – Bilateral carotid artery stenosis according to the presence of hyperlipidemia.

Statistical analysis

Statistical Product and Service Solutions (SPSS) software package (version 21.0, SPSS-IBM, Armonk, NY, USA) was used for all analysis at the 95% confidence level and $p < 0.05$ significance level. Quantitative variables were reported as the mean and standard deviation (SD); qualitative variables were described as number and percentages. Quantitative variables were analyzed by Friedman Analysis for dependent groups. Subgroup analysis was performed by Wilcoxon Analysis and interpreted by Bonferroni correction. The independent groups were compared with chi-square analysis.

Ethical approval

The study was approved by ethical committee of Istanbul University Istanbul Medical Faculty with 2019/830 number. The microbiological examination was performed in Istanbul University Istanbul Medical Faculty.

Results

Thirty-six patients were included into the study. 58.3% ($n = 21$) of the patients were male and 41.7% ($n = 15$) were female. 66.7% of the patients had DM, 61.1% had HT and 55.6% had hyperlipidemia. 66.7% of the patients were 65 years and over, with a mean age of 67.5 ± 9.6 years and a median age of 68 years (minimum 42 – maximum 85 (Table 1)). Smoking was one of the questioned factors and twenty-four patients were active smokers and eight patients were ex-smokers.

The EBV (DNA) presence in the samples taken from the patients' plaques were examined considering sex, age and comorbidities. EBV (DNA) positivity (25%) was higher in DM patients than in non-DM patients (16.7%) ($p: 0.201$). Similarly, EBV (DNA) positivity (25%) was higher in HT patients than in non-HT patients (18.8%) ($p: 0.654$). However, the EBV (DNA) positivity was higher in the patients with co-morbidities; no significant difference was detected. Also there was not significant difference in EBV (DNA) positivity according to hyperlipidemia presence, sex, and age factors (Table 2).

Table 1 – Demographic characteristics of the patients

		n	%
Gender	Male	21	(58.3)
	Female	15	(41.7)
Age*	< 65 years	12	(33.3)
	≥65 years	24	(66.7)
Diabetes mellitus		24	(66.7)
Hypertension		22	(61.1)
Hyperlipidemia		20	(55.6)
Smoking		32	(88.8)

* Mean age 67.5 ± 9.6 and median age 68 (min.: 42 max.: 85)

Table 2 – Relationship between EBV (DNA) positivity and gender, age and comorbidities

	EBV (DNA)					p
	Negative		Positive			
	n	%	n	%		
Gender	Male	16	(76.2)	5	(23.8)	0.786
	Female	12	(80.0)	3	(20.0)	
Age	< 65 years	10	(83.3)	2	(16.7)	0.571
	≥65 years	18	(75.0)	6	(25.0)	
Diabetes mellitus	Negative	10	(83.3)	2	(16.7)	0.201
	Positive	18	(75.0)	6	(25.0)	
Hypertension	Negative	13	(81.3)	3	(18.8)	0.654
	Positive	15	(75.0)	5	(25.0)	
Hyperlipidemia	Negative	12	(85.7)	2	(14.3)	0.361
	Positive	16	(72.7)	6	(27.3)	
Bilateral carotid artery stenosis	Negative	17	(100.0)	0	(0.0)	0.002
	Positive	11	(57.9)	8	(42.1)	
Total		28	(77.8)	8	(22.2)	

Table 3 – Relationship between bilateral carotid artery stenosis and gender, age and comorbidities

	Bilateral carotid artery stenosis					<i>p</i>
	Negative		Positive			
	n	%	n	%		
Gender	Male	10	(47.6)	11	(52.4)	0.955
	Female	7	(46.7)	8	(53.3)	
Age	< 65 years	7	(58.3)	5	(41.7)	0.345
	≥65 years	10	(41.7)	14	(58.3)	
Diabetes mel- litus	Negative	8	(66.7)	4	(33.3)	0.098
	Positive	9	(37.5)	15	(62.5)	
Hypertension	Negative	10	(62.5)	6	(37.5)	0.101
	Positive	7	(35.0)	13	(65.0)	
Hyperlipidemia	Negative	10	(71.4)	4	(28.6)	0.020
	Positive	7	(31.8)	15	(68.2)	

When EBV (DNA) positivity was examined depending on the presence of bilateral carotid artery stenosis; the EBV (DNA) positivity in patients with bilateral carotid artery stenosis was 42.1% and it was 0% in patients without bilateral carotid artery stenosis (p : 0.002). The EBV (DNA) positivity was significantly higher in patients with bilateral carotid artery stenosis (Table 2, Fig. 1).

When bilateral carotid artery stenosis presence was examined according to age, sex, hyperlipidemia, diabetes mellitus and hypertension; bilateral carotid artery stenosis was significantly higher in patients with hyperlipidemia (68.2) than the patients without hyperlipidemia (28.6) (p : 0.020) (Table 3, Fig. 2).

Discussion

Atherosclerosis is the most common cause of coronary artery disease, carotid artery disease, and peripheral artery disease.³ Infectious etiology is thought as one of the etiologic factors that lead to atherosclerosis by triggering chronic inflammation.¹ In literature, there are some studies that have found the prevalence of CMV and EBV 63.3% and 56.7%, respectively, in the atheromatous plaque samples. Also there are earlier reports that reveal 10–90% CMV prevalence in atheromatous plaque. On the contrary to this, some authors declared that they were not able to identify CMV in atherosclerotic tissues.¹ In a study by Shi et al.⁷ the prevalence of EBV was found in a range of 60–80% in atheromatous plaque samples which agrees with Horvarth et al.⁸ and Priyanka et al.⁵ results.

Despite the role of viral infections in the pathogenesis of atherosclerosis is controversial; the role of viral etiology in atherosclerosis has stronger evidences day after day. The studies that have shown influenza vaccination may serve as secondary prevention for coronary events and the relationship between chronic infection of human papilloma virus and the incidence of coronary artery disease are one of the most demonstrating examples of the role of

viral mediated atherosclerosis.¹ The mechanisms that viral infections trigger the pathway of atherosclerosis include cytokines. The viral infection promotes pro-inflammatory cytokine reproduction and these pro-inflammatory cytokines may cause endothelial damage and predispose multiple phases of atherosclerosis.⁶ There are some studies that the level of CMV- and EBV-specific antibodies are found increased in vascular disease patients.⁹ Following reactivation of latent virus, EBV encodes an enzyme, deoxyuridine triphosphate nucleotidohydrolase (dUTPase). It is shown that dUTPase induces peripheral blood monocytes to produce pro-inflammatory cytokines.¹ The reason of while some studies could show the EBV presentation in atherosclerotic lesions; the others of them could not detect any viral pathology is maybe the technical difficulties to detect low viral load.

When the role of viral etiology on atherosclerotic diseases has gained importance; the association between infectious agents and calcified aortic valve stenosis has been evaluated in a limited number of studies. Because, although the degenerative aortic stenosis was thought to have occurred as a result of the passive accumulation of calcium, the recent studies have shown that the etiology of the aortic valve diseases has similar pathophysiology with vascular atherosclerosis. However there has been no evidence for the presence of EBV in stenotic aortic valves.¹⁰

In our study when EBV (DNA) positivity was examined according to the presence of bilateral carotid artery stenosis; the EBV (DNA) positivity in patients with bilateral carotid artery stenosis was 42.1% and it was 0% in patients without bilateral carotid artery stenosis (p : 0.002). The EBV (DNA) positivity was significantly higher in patients with bilateral carotid artery stenosis. Bilateral carotid artery stenosis was significantly higher in patients with hyperlipidemia (68.2) than the patients without hyperlipidemia (28.6) (p : 0.020). But there was not significant difference in EBV (DNA) positivity according to hyperlipidemia presence, sex, and age factors.

The limitations of our study include a limited number of patients and single center experiences. Although we have found higher EBV (DNA) positivity in the patients with bilateral carotid artery stenosis and higher bilateral carotid artery diseases in patients with hyperlipidemia; we could not detect significant difference in EBV (DNA) positivity according to hyperlipidemia presence. Besides we could not clarify the role of EBV (DNA) in the pathway leading to atherosclerosis.

In conclusion, we believe that our significantly high EBV (DNA) rates in the patients with bilateral carotid artery stenosis may encourage the studies that claims the role of viral etiology on atherosclerosis, however further studies are needed.

Conflict of interest

None.

Author contributions

MOB, AA, MO, DMO, IE, OR, MM, OU, CC, MU acted in study design. MOB is the responsible author for data integrity, data collection and analysis. Manuscript was primarily written by MOB. AA, MO, DMO, IE, OR, MM, OU, CC, MU helped with writing and linguistic revision of the paper.

References

1. Priyanka S, Kaarthikeyan G, Nadathur JD, et al. Detection of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and Torque Teno virus in subgingival and atheromatous plaques of cardiac patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2017;21:456–460.
2. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med* 2014;276:618–632.
3. Ugurlucan M, Akay HT, Erdinc I, et al. Anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation after carotid endarterectomy. *Acta Chir Belg* 2019;119(4):209–216.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125:e2–e220, 2012.
5. Beyaz MO, Ugurlucan M, Oztas DM, et al. Evaluation of the relationship between plaque formation leading to symptomatic carotid artery stenosis and cytomegalovirus by investigating the virus DNA. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2019;4:e19–e24.
6. Waldman WJ, Williams MV Jr, Leshem S, et al. Epstein-Barr virus-encoded dUTPase enhances proinflammatory cytokine production by macrophages in contact with endothelial cells: evidence for depression-induced atherosclerotic risk. *Brain Behav Immun* 2008;22:215–223.
7. Shi Y, Tokunaga O. Herpesvirus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. *Pathol Int* 2002;52:31–39.
8. Horváth R, Cerný J, Benedík Jr J, et al. The possible role of human cytomegalovirus (HCMV) in the origin of atherosclerosis. *J Clin Virol* 2000;16:17–24.
9. Al-Ghamdi A. Role of herpes simplex virus-1, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in atherosclerosis. *Pak J Pharm Sci* 2012;25:89–97.
10. Bayram A, Erdoğan MB, Ekşi F, Yamak B. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in atherosclerotic coronary arteries, nonrheumatic calcific aortic and rheumatic stenotic mitral valves by polymerase chain reaction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11:237–243.

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate

Dávkování u 7 schválených indikací¹



Chronické srdeční selhání¹

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



Hypertenze¹

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



Udržovací léčba po infarktu myokardu¹

200 mg 1x denně



Angina pectoris¹

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



Srdeční arytmie¹

100–200 mg 1x denně



Funkční srdeční poruchy s palpitacemi¹

100 mg 1x denně, lze zvýšit na 200 mg



Profylaxe migrény¹

100–200 mg 1x denně



Dávkování 1x denně¹

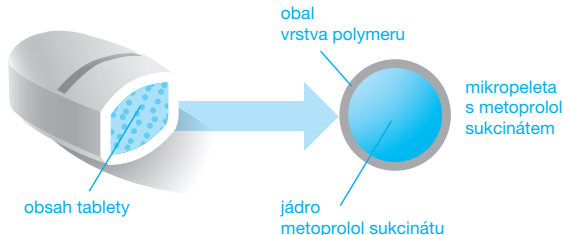
Podávání léku 1x denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

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

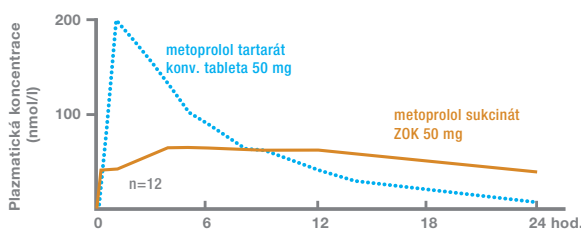
Stavba tablety Betaloc® ZOK¹



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

Dávkování 1x denně

Stabilní plazmatické koncentrace 24 hodin^{1,3}



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

1. SPC Betaloc ZOK.
2. Plosker GL, Clissold SP. Drugs 1992;43:382-414.
3. Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28-32.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprolol succinate 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg (odp. metoprolol tartrate 25 mg, 50 mg, resp. 100 mg, resp. 200 mg). **DRŽITEL:** Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Léčba hypertenze, anginy pectoris; poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii; po infarktu myokardu; funkčních srdečních poruch s palpitacemi; profylaxe migrény; léčba hyperthyreózy. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Doporučené dávkování je 100–200 mg jednou denně. Maximální denní dávka pro přípravek Betaloc® ZOK je 400 mg. Betaloc® ZOK je určen pro podávání jednou denně, nejlépe ráno před jídlem nebo v průběhu jídla. Tablety je nutné zapít vodou. Celé tablety nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani drtit. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrom, sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza. Metoprolol se nesmí podávat pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, pokud je tepová frekvence nižší než 50 tepů/min., P-Q interval je delší než 0,24 s nebo je systolický krevní tlak menší než 100 mm Hg (13,33 kPa). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** U pacientů, kteří jsou léčeni betablokátory; při léčbě pacientů s astmatem, nebo chronickou obstrukční plicní nemocí; u pacientů s A-V blokem; riziko ovlivnění metabolismu cukrů nebo maskování hypoglykémie; pokud je metoprolol podáván pacientům s feochromocytomem, mělo by být současně podáváno též alfa-sympatolytikum. **INTERAKCE:** Beta1-sympatolytika (např. oční kapky) a ganglioplegika; inhibitory monoaminoxidázy; betablokátory; blokátory

kalciového kanálu; inhibitory CYP2D6; současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek betablokátorů; při současném užívání s dalšími antihypertenzivy, tricyklickými antidepresivy, barbituráty nebo fenothiazinem dochází k prohloubení hypotenzního účinku; současně užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku; užívání betablokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Metoprolol by neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Mezi časté nežádoucí účinky patří bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácně doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** Betaloc® ZOK 25 mg: 21. 3. 2001; Betaloc® ZOK 50 mg: 20. 12. 2000; Betaloc® ZOK 100 mg: 15. 4. 1998; Betaloc® ZOK 200 mg: 20. 12. 2000. **DATUM REVIZE TEXTU:** 15. 3. 2021. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Betaloc® ZOK 25 mg: 58/117/01-C; Betaloc® ZOK 50 mg: 58/628/00-C; Betaloc® ZOK 100 mg: 58/015/98-C; Betaloc® ZOK 200 mg: 58/629/00-C.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Lék k vnitřnímu užití. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, které naleznete na webových stránkách: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0231692&tab=texts>.

MAH/Výhradní distributor:

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

Datum výroby materiálu: březen 2021

Kód materiálu:

CZ-BET-2021-05-inzerát

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



RECORDATI

Hodnocení výskytu klinicky významných arytmií u pacientů po infarktu myokardu s ejekční frakcí levé komory 36–50 %

(Assessing the presence of clinically significant arrhythmias in post-myocardial infarction patients with left ventricular ejection fraction of 36–50%)

Vít Gloger^{a,b}, Miloš Tábořský^b

^a Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 10. 2. 2021

Přijat: 14. 3. 2021

Dostupný online: 9. 9. 2021

Klíčová slova:

Bradykardie

Fibrilace síní

Infarkt myokardu

Komorová tachykardie

Srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu

SOUHRN

Úvod: Studie zaměřené na arytmiie u pacientů po infarktu myokardu se zabývaly zejména pacienty se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Aritmie u pacientů po infarktu myokardu se srdečním selháním s ejekční frakcí ve středním pásmu byly studovány zatím omezeně.

Metodika: Byly sledovány dvě skupiny pacientů po infarktu myokardu s ejekční frakcí levé komory 36–50 %. Skupina 1 s implantabilním smyčkovým záznamníkem a skupina 2 s 24hodinovým EKG holterovským monitorováním, které bylo prováděno každých šest měsíců. Průměrná doba sledování dosahovala 24 měsíců. Primárním cílovým ukazatelem bylo zjištění přítomnosti klinicky významných arytmií. Sekundárním kombinovaným cílovým ukazatelem byla rehospitalizace pro srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a úmrtí z jakékoliv příčiny.

Výsledky: Celkem bylo do studie zařazeno 41 pacientů (15 ve skupině 1, 26 ve skupině 2). Průměrný věk byl $67,1 \pm 10,9$ a $63,8 \pm 11,6$, $p = 0,37$. Klinicky významná arytmie byla zaznamenána u sedmi pacientů ve skupině 1 (46,7 %) a u jednoho pacienta ve skupině 2 (4 %), $p < 0,001$. Sekundární kombinovaný cílový ukazatel byl zaznamenán ve třech případech ve skupině 1 (20 %) a ve dvou případech ve skupině 2 (8 %), $p = 0,026$.

Závěr: Výsledky studie ukazují, že po infarktu myokardu se mohou vyskytovat klinicky významné arytmie i u pacientů s ejekční frakcí levé komory 36–50 %. Pochopitelně nejvýtěžnější je dlouhodobé monitorování pomocí implantabilního smyčkového záznamníku. Nicméně invazivita implantace a náklady mohou být limitující. Kompromisem by mohla být identifikace pacientů se zvýšeným rizikem vzniku arytmií, kterým by pak byl dlouhodobý smyčkový záznamník implantován. K tomu budou potřebná data z velkých randomizovaných studií.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Studies focused on arrhythmias in post-myocardial infarction patients provide us with data mainly about patients with heart failure with reduced ejection fraction. Arrhythmias in post-myocardial infarction patients with heart failure with mid-range ejection fraction have not been studied in detail yet.

Methods: Two groups of post-myocardial infarction patients with ejection fraction 36–50% were monitored, Group 1 with implantable ECG loop recorders and Group 2 with 24-hour ECG Holter monitoring performed every 6 months. The primary outcome measure was the presence of clinically significant arrhythmias. The secondary composite outcome measure were hospital readmissions for heart failure, acute myocardial infarction, stroke, cardiovascular and all-cause deaths.

Results: A total of 41 patients were included in the study (15 in Group 1, 26 in Group 2). The mean ages were 67.1 ± 10.9 and 63.8 ± 11.6 years ($p = 0.37$), respectively. Clinically significant arrhythmias were noted in seven Group 1 patients (46.7%) and one (4%) Group 2 patient ($p < 0.001$). The secondary composite outcome was observed in three cases (20%) in Group 1 and two cases (8%) in Group 2 ($p = 0.26$).

Keywords:

Atrial fibrillation

Bradycardia

Heart failure with mid-range ejection fraction

Myocardial infarction

Ventricular tachycardia

Conclusion: The study results show that following myocardial infarction, clinically significant arrhythmias may also develop in patients LVEF of 36–50%. Of course, the highest yield is obtained by continuous monitoring with an implantable ECG loop recorder. However, the limitations may be the invasiveness of its implantation and the costs. A compromise may be to identify patients most at risk in whom the ECG loop recorder would be implanted. For that, results from large randomized studies are needed.

Úvod

Nemoci oběhové soustavy, tj. I 00–99 podle 10. mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 10), představují v České republice stále největší skupinu mezi příčinami úmrtí, přestože mezi lety 2009 a 2018 došlo v absolutních i relativních počtech k jejich poklesu. Nejvýznamnější část mezi úmrtími na nemoci oběhové soustavy pak tvoří ischemická choroba srdeční (ICHS), I 20–25 dle MKN 10. Její procentuální zastoupení mezi onemocněními oběhové soustavy se v uvedené časové periodě prakticky nemění (tabulka 1).¹

ICHS má tedy velmi významný podíl na úmrtnosti. Akutní projevy ICHS označujeme jako akutní koronární syndrom. Podle registru CZECH-3 je odhadovaná incidence akutních koronárních syndromů 2 250 na jeden milion obyvatel, z toho má 1 209 na milion obyvatel při přijetí do nemocnice známky pokračující ischemie. Podle stejného registru je 30denní mortalita pacientů s akutním koronárním syndromem a pokračující ischemií 8,1 % a bez pokračující ischemie 3,3 %.²

Z toho můžeme odhadovat, že v České republice ročně zemře kolem 1 150 pacientů s akutním koronárním syndromem do 30 dnů od diagnózy (tabulka 2). To je ale jen menší část zemřelých na ICHS. Z toho plyne, že většina nemocných umírajících na ICHS buď zemře po infarktu myokardu v pozdější době, nebo zemře na nějakou chronickou formu ICHS bez předchozího infarktu myokardu.

Dlouhodobá péče o pacienty po infarktu myokardu má tedy zjevně klíčový význam. Základní principy jsou shodné bez ohledu na ejekční frakci levé komory (EF LK). Zahrnují antiagregační léčbu, hypolipidemika, terapii hypertenzní nemoci, diabetes mellitus, management známé nebo nově vzniklé fibrilace síní a intervenci rizikových faktorů kouření, diety a doporučení fyzické aktivity.³ Pokud

je přítomno srdeční selhání, je namístě jeho léčba podle platných doporučení Evropské kardiologické společnosti.⁴

Určitý rozdíl v závislosti na výsledné EF LK je v přístupu k možným arytmiickým komplikacím (tabulka 3).

U pacientů, kde velikost infarktové tepny a časná intervence umožnily zachování prakticky normální EF LK, je riziko vzniku arytmí nejspíše srovnatelné s populací bez anamnézy infarktu myokardu. Naopak u nemocných s přetrvávajícím poklesem EF LK pod 35 % je situace opačná. Aktuální doporučení Evropské kardiologické společnosti a České kardiologické společnosti uvádějí jako indikaci použití implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) v primární prevenci náhlé srdeční smrti (NSS) u pacientů s chronickým srdečním selháním ve funkční třídě NYHA II–III EF LK ≤ 35 %, pokud je splněna podmínka minimálně tři měsíce trvající optimální farmakologické léčby a předpokládaná doba přežití je delší než jeden rok. U pacientů po infarktu myokardu má být také splněna podmínka odstupu 40 dnů.⁵ Hlavní význam implantace ICD je detekce komorových tachykardií a jejich přerušení buď antitachykardickou stimulací, nebo defibrilací. Pokud je ICD kombinován s biventrikulárním kardiostimulátorem, umožňuje i resynchronizaci. Vedlejším přínosem, který není primární indikací implantace ICD, je zajištění při případně vzniklé bradykardii. Další výhodou je možnost diagnostiky supraventrikulárních arytmí včetně fibrilace síní, a to buď při pravidelné kontrole interogací přístroje, nebo ještě lépe pomocí dálkové monitorace.

Mezi těmito dvěma skupinami jsou pacienti s EF LK mezi 35 % a 50 %, kteří indikaci k implantaci ICD podle platných doporučení nesplňují, ale lze předpokládat, že mají po infarktu myokardu jizvu jako substrát možných, potenciálně maligních komorových tachykardií. Podobně diagnostika fibrilace síní umožní v indikovaných případech minimálně zahájení prevence tromboembolie a časná léčebná opatření ke kontrole rytmu mají větší naději na dlouhodobý efekt, zejména při využití radiofrekvenční ablace. A v neposlední řadě odhalení bradykardie umožní při splnění platné indikace podle doporučených postupů České kardiologické společnosti zajištění kardiostimulátorem (tabulka 3).

Cíle práce

Primárním cílem práce bylo po dobu 24 měsíců sledovat výskyt klinicky významných arytmí u pacientů po infarktu myokardu s ejekční frakcí levé komory 36 až 50 %.

Tabulka 1 – Statistika úmrtí na nemoci oběhové soustavy a ischemickou chorobu srdeční v České republice 2009 a 2018¹

	2009		2018	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy
I 00–99 standardizovaná úmrtnost	897,2	682,4	668,3	471,4
% všech úmrtí	51,2	59,1	44,0	47,5
% ICHS (MKN I 20–25) z nemocí oběhové soustavy	47,6		47,7	

ICHS – ischemická choroba srdeční; MKN – Mezinárodní klasifikace nemocí.

Tabulka 2 – Odhadovaná incidence akutních koronárních syndromů a 30denní mortality na milion obyvatel České republiky²

Akutní koronární syndrom	Počet na milion obyvatel	30denní mortalita (%)	30denní mortalita na milion obyvatel
S pokračující ischemií při přijetí do nemocnice	1 209	8,1	97,9
Bez pokračující ischemie při přijetí do nemocnice	1 041	3,3	34,3
Dohromady	2 250	5,1	114,8

Tabulka 3 – Dlouhodobá péče o pacienty po infarktu myokardu

Antiagregační a hypolipidemická léčba Léčba hypertenze, diabetes mellitus Management známé nebo nově vzniklé fibrilace síní Intervence rizikových faktorů – kouření, dietní opatření, fyzická aktivita ³		
EF LK ≤ 35%	EF LK > 35% a < 50 %	EF LK ≥ 50 %
Léčba HFrEF	Léčba HFrEF nebo HFmrEF, pokud je přítomná	Léčba HFpEF, pokud je přítomná
ICD/ICD + biventrikulární kardiostimulátor - Řešení komorových tachykardií - Resynchronizace - Zajištění při bradykardii - Časná diagnostika supraventrikulárních tachyarytmií (fibrilace síní)	Jaké je riziko arytmií a jakých arytmií	Riziko úmrtí na arytmiickou příhodu srovnatelné s populací bez proběhlého infarktu myokardu

EF – ejekční frakce; HFmrEF – srdeční selhání s EF ve středním pásmu; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou EF LK; HFrEF – srdeční selhání se sníženou EF LK; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; LK – levá komora.

Pro účely tohoto sledování byly definovány jako klinicky významné arytmie takové, které vedly ke změně léčby ať už farmakologické (např. nasazení antikoagulace u fibrilace síní, nasazení antiarytmika, vysazení bradykardizující medikace při bradykardii), nebo nefarmakologické (implantace ICD, kardiostimulátoru, radiofrekvenční ablace).

Sledování bylo prováděno pomocí implantabilního smyčkového záznamníku. Kontrolní skupinu tvořili pacienti sledovaní standardně v kardiologické ambulanci v šestiměsíčních intervalech s prováděním 24hodinového EKG holterovského monitorování.

Jako sekundární kombinovaný cílový ukazatel byl sledován výskyt rehospitalizace pro srdeční selhání, akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a úmrtí z jakékoliv příčiny.

Metodika

Byly sledovány dvě skupiny pacientů. Jedna měla implantovaný EKG smyčkový záznamník, druhá byla sledována standardně v kardiologické ambulanci každých šest měsíců s provedením 24hodinového EKG holterovského monitorování.

Vstupní kritéria byly věk 18 a více let, anamnéza infarktu myokardu podle platné definice Evropské kardiologické společnosti, EF LK 36–50 %. Vylučovacími kritérii byla anamnéza fibrilace nebo flutteru síní v době screeningu, indikace k implantaci ICD nebo kardiostimulátoru podle platných doporučení České kardiologické společnosti v době screeningu, aktivní maligní onemocnění s jakoukoliv probíhající léčbou (neplatí pro maligní onemocnění v anamnéze, která jsou v remisi po kurativní léčbě), předpoklad přežití méně než jeden rok z jakékoliv příčiny, těhotenství a laktace, jakýkoliv jiný závažný faktor bránící podle úsudku lékaře zařazení nebo zdárnému dokončení studie (tabulka 4).

Pacientům zvažovaným k zařazení do studie byly vysvětleny potenciální přínosy a rizika účasti ve studii. V případě souhlasu s účastí pacienti podepsali a datovali informovaný souhlas. Pacienti byli informováni, že svůj souhlas v průběhu sledování mohou kdykoliv odvolat, a to i bez udání důvodu. Pokud se jednalo o ženu ve fertilním věku, byla gravidita vyloučena odběrem choriového gonado-

Tabulka 4 – Zařazovací a vylučovací kritéria

Zařazovací kritéria
Věk ≥ 18 let
Infarkt myokardu v anamnéze definovaný podle platných doporučení Evropské kardiologické společnosti
Ejekční frakce levé komory 36–50 %
Vylučovací kritéria
Anamnéza fibrilace nebo flutteru síní v době screeningu
Indikace k implantaci ICD nebo kardiostimulátoru podle platných doporučení České kardiologické společnosti v době screeningu
Aktivní maligní onemocnění s jakoukoliv probíhající léčbou (kurativní, paliativní nebo symptomatickou). Neplatí pro maligní onemocnění v anamnéze, která jsou v remisi po kurativní léčbě.
Předpoklad přežití méně než jeden rok z jakékoliv příčiny
Těhotné a kojící ženy
Jakýkoliv jiný závažný faktor bránící podle úsudku lékaře zařazení nebo zdárnému dokončení studie

tropinu (hCG). Bylo provedeno zhodnocení anamnézy, základní interní fyzikální vyšetření a natočeno dvanáctisvodové EKG.

Při dosažení primárního cíle, tj. zachycení klinicky významné arytmie, byl vždy u konkrétního pacienta určen další postup v souladu s platnými doporučeními České kardiologické společnosti.

Dále byl sledován sekundární kombinovaný cílový ukazatel, tj. výskyt rehospitalizací pro srdeční selhání, akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a úmrtí z jakékoliv příčiny.

Všechna data byla anonymizována a k provádění studie byl získán souhlas příslušných etických komisí. Po ukončení studie pokračovala u všech pacientů standardní kardiologická dispenzarizace a léčba.

První skupina

Jednalo se o pacienty s implantovaným smyčkovým záznamníkem, kteří byli zařazení na I. interní kardiologické klinice FN Olomouc. Nábor pacientů, implantace záznamníku a sledování začalo v listopadu 2016, sledování v této

práci bylo ukončeno v únoru 2020. Sledování primárního cílového ukazatele (výskytu klinicky významných arytmií) bylo hodnoceno pomocí dálkové monitorace. Sekundární cílový ukazatel byl sledován a analyzován z dostupných dat z nemocničního informačního systému.

Druhá skupina

Jednalo se o pacienty zařazené a sledované v kardiologické ambulanci Krajské nemocnice T. Bati, a.s., ve Zlíně. Po podpisu informovaného souhlasu byli pacienti zváni na pravidelné kontroly po šesti měsících. Součástí každé vize bylo anamnestické zhodnocení symptomů pacienta, interní fyzikální vyšetření a dvanáctivodové EKG. Dále bylo vždy provedeno 24hodinové holterovské EKG monitorování. Nábor pacientů byl zahájen v lednu 2017. Sledování v této skupině bylo ukončeno v únoru 2020.

Statistika

Ke standardnímu statistickému hodnocení souborů byly u nominálních znaků použity absolutní a relativní četnost, u metrických znaků průměr a směrodatná odchylka. K hodnocení statistické významnosti rozdílů mezi soubory byl u nominálních znaků použit Fisherův exaktní test, pro metrické znaky byl použit test shodnosti rozptylů (Levanův test) a poté Studentův t-test. Hladina významnosti

testu byla stanovena na $\alpha = 0,05$. K výpočtům byl použit software IBM SPSS Statistics 26.

Výsledky

Celkem bylo do hodnocení zařazeno 41 pacientů. V skupině s implantabilním smyčkovým záznamníkem bylo sledováno 15 pacientů. Předčasně sledování ukončili dva pacienti (jeden pro dekubitus v kapse s nutností explantace přístroje, jeden pro nespolečnost). Ve skupině se standardními kardiologickými kontrolami a prováděním 24hodinového EKG holterovského monitorování bylo zařazeno 26 pacientů. Z této skupiny byl jeden pacient vyřazen po screeningu, nedostavil se na první kontrolu. Průměrný věk byl $67,3 \pm 10,5$ vs. $63,8 \pm 11,3$ roku ($p = 0,37$), muži představovali 80 % vs. 84,0 % pacientů ($p = 0,53$). Další klinické charakteristiky ukazuje tabulka 5.

Primární cílový ukazatel

Primární cílový ukazatel (výskyt klinicky relevantní arytmie) byl ve skupině s implantabilním záznamníkem dosažen v sedmi případech (46,7 %), ve skupině se standardním kardiologickým sledováním s prováděním EKG holterovského monitorování v jednom případě (4 %), p

Tabulka 5 – Charakteristika souborů pacientů

	Implantabilní smyčkový záznamník	Standardní kardiologické sledování, EKG holterovské monitorování	Statistika
Počet zařazených pacientů	15	26	
Vyřazeno z hodnocení	0	1 (nedostavil se na první návštěvu)	
Výsledný sledovaný soubor	15 pacientů	25 pacientů	
Věk (roky) průměr, SD	67,1/10,9	63,8/11,6	$p = 0,37$
Muži (%)	12 (80)	21 (84,0)	$p = 0,53$
EF LK průměr, SD	44,3 / 4,2	42,1 / 2,6	$p = 0,03$
Hypertenzní nemoc (%)	11 (73,3)	21 (84,0)	$p = 0,22$
Diabetes mellitus (%)	5 (33,3)	3 (12,0)	$p = 0,11$
Hyperlipoproteinemie (%)	6 (40,0)	21 (84,0)	$p = 0,006$
Cévní mozková příhoda (%)	6 (40,0)	3 (12,0)	$p = 0,05$
Průměrná doba sledování (měsíce), průměr, SD,	24,3/12,0	24,5/7,5	$p = 0,97$

EF LK – ejekční frakce levé komory; SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 6 – Primární cílový ukazatel: výskyt klinicky významných arytmií

Klinicky významné arytmie	Implantabilní smyčkový záznamník (n = 15)	Standardní kardiologické sledování, EKG holterovské monitorování (n = 25)	Statistika
Komorové tachykardie	1× (polymorfní KT, implanován ICD)	0	$p < 0,001$
Supraventrikulární tachykardie	4× (fibrilace síní) 1× flutter síní s následnou radiofrekvenční ablací 1× sick sinus syndrom, brady-tachy s implantací kardiostimulátoru	0	
Bradykardie	0	1× (intermitentní AV blokáda II. stupně, vysazen betablokátor)	
Celkem (%)	7 (46,7)	1 (4)	

AV – atrioventrikulární; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; KT – komorová tachykardie.

Tabulka 7 – Sekundární cílový ukazatel

	Implantabilní smyčkový záznamník (n = 15)	Standardní kardiologické sledování, EKG holterovské monitorování (n = 25)	Statistika
Hospitalizace pro srdeční selhání	1 (pokles EF LK pod 0,35, implantace ICD v primární prevenci)	1 (pokles EF LK pod 0,35, implantace ICD v primární prevenci)	
Akutní infarkt myokardu	0	0	
Cevní mozková příhoda	0	0	
Úmrtí z kardiovaskulární příčiny	0	0	
Úmrtí z jakékoliv příčiny	2 (jedna sepsa, multiorgánové selhání, jedno úmrtí nejasné příčiny, bez arytmie na telemonitoru)	1 (maligní onemocnění nově diagnostikované v průběhu sledování)	
Celkem (%)	3 (20)	2 (8)	$p = 0,26$

EF – ejekční frakce; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; LK – levá komora.

< 0,001. V primárním cílovém ukazateli se oba soubory statisticky významně lišily (tabulka 6).

Sekundární cílový ukazatel

Sekundární cílový ukazatel (kombinace hospitalizace pro srdeční selhání, akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a úmrtí z jakékoliv příčiny) byl dosažen ve skupině s implantabilním smyčkovým záznamníkem ve třech případech (20 %), ve skupině se standardním kardiologickým sledováním s prováděním EKG holterovského monitorování ve dvou případech (8 %), $p = 0,26$ (tabulka 7). Mezi skupinami nebyl v sekundárním cílovém ukazateli zjištěn statisticky významný rozdíl.

Diskuse

U pacientů po infarktu myokardu, kde EF LK zůstane větší než 50 %, nepředpokládáme jiný výskyt arytmií než u populace bez proběhlého infarktu myokardu. Cílené pátrání po arytmiích zahajujeme zpravidla v případě symptomů (palpitace, presynkopa, synkopa).

Pacienti po infarktu myokardu, kteří mají implantovaný ICD z primárně preventivní indikace pro přetrvávající EF LK 0,35 navzdory optimální farmakoterapii a dodržení odstupu 40 dnů od ischemické příhody, jsou zajištěni jak proti komorovým tachykardiím, tak proti případné bradykardii. V paměti přístroje lze odečíst i epizody supraventrikulárních tachyarytmií. U přístrojů vybavených domácím monitorováním je dokonce možné takovéto epizody identifikovat prakticky online a zahájit včas jejich léčbu.

Mezeru mezi těmito dvěma skupinami představují nemocní po infarktu myokardu s EF LK 36–50 %. Získaná data ukazují, že i u těchto pacientů je nutné počítat s výskytem klinicky významných arytmií s potřebou úpravy léčby ať už farmakologické, nebo nefarmakologické. Zachyceny byly arytmie v podskupinách komorová tachykardie, supraventrikulární tachykardie i bradykardie.

Na základě naší studie soudíme, že jednodenní holterovské monitorování, i když je prováděno opakovaně, je málo přínosné, protože velká část pacientů diagnostice

uniká. Dlouhodobé monitorování pomocí implantabilního smyčkového záznamníku je výrazně výtěžnější, je ale potřeba počítat s invazivitou procedury a jistě i s vyššími ekonomickými náklady. Bylo by tedy vhodné identifikovat v této skupině ukazatele, které by pomohly zvýšit předtestovou pravděpodobnost zachytu klinicky významných arytmií po implantaci smyčkového záznamníku.

Výskyt komorových arytmií a náhlé srdeční smrti po infarktu myokardu souvisí s přítomností a velikostí jizvy, jak ukazují studie s magnetickou rezonancí.⁶ Množství jizevnaté tkáně mezi 10–15 % levé komory se zdá být kritickým ke vzniku spontánních nebo inducibilních komorových arytmií.⁷ Nález jizvy na magnetické rezonanci v tomto rozsahu by mohl být jedním z takovýchto ukazatelů.

Dalšími rizikovými faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku klinicky významných arytmií a které bychom mohli vzít v úvahu, jsou komorbidita pacienta.

Diabetes mellitus a obezita představují zvýšené riziko vzniku jak fibrilace síní, tak i komorových arytmií a náhlé srdeční smrti.^{9,10} Chronické onemocnění ledvin je rovněž asociované se zvýšeným výskytem fibrilace síní¹¹ a komorových arytmií.¹² Pokles glomerulární filtrace o každých 10 ml/min/1,73 m² je spojen se zvýšením rizika náhlé srdeční smrti o 17 %.¹³ Hypertenzní nemoc je rizikovým faktorem rozvoje fibrilace síní.¹⁴ Přímá asociace mezi hypertenzní nemocí a komorovými arytmiemi nebyla zkoumána, ale jde o rizikový faktor ICHS a srdečního selhání, které jsou s komorovými arytmiemi spojeny. Na druhé straně nebyla paradoxně u pacientů, kteří přežili komorovou arytmií, přítomnost hypertenzní nemoci spojena s horším přežitím.¹⁵ Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je také spojena s výskytem arytmií. Patofyziologie je nejspíše komplexní. Na jejich vzniku se může podílet respirační insuficience (hypoxie i hyperkapnie), plicní hypertenze, remodelace pravé komory nebo léky užívané v souvislosti s CHOPN. Platí to jak pro fibrilaci síní,¹⁶ tak pro výskyt komorových tachykardií a náhlé srdeční smrti.^{17,18} Na vzniku komorových tachykardií se pravděpodobně podílí disperze QT, užívání některých léků, například makrolidů¹⁷ nebo teofylinu¹⁹ nebo naopak nemožnost užívání betablokátorů.¹⁷ Asociace mezi užíváním sympatomimetik a náhlou srdeční smrtí naopak prokázána nebyla.²⁰ Na

druhé straně u CHOPN nelze pominout fakt, že se rizikové faktory ICHS a CHOPN do značné míry překrývají a to může ovlivnit statistická hodnocení.¹⁷ Také většina pacientů s CHOPN zemřelých na náhlou srdeční smrt nejspíše zemře na asystolii a bezpulsovou aktivitu.²¹ Navíc někteří pacienti mohou zemřít i na samotné respirační selhání a mohou být, zvláště pokud nejsou přítomni svědci, chybně zařazeni mezi nemocné s náhlou srdeční smrtí.¹⁷

Je možné, že kombinací zobrazovacích vyšetření (echokardiografie, MR srdce) a posouzení přítomnosti komorbidit bychom mohli identifikovat nemocné po infarktu myokardu s EF LK 36–50 %, kteří by z implantace smyčkového záznamníku profitovali a současně se významně snížil nadbytečný počet negativních nálezů. K ověření této hypotézy a případnému posouzení váhy jednotlivých ukazatelů budou nutná další data z dostatečně velkých randomizovaných studií.

Limitace práce

Pro úplnost je potřeba uvést i limitace této práce. Data byla získávána pro každý soubor pacientů zvlášť ve dvou různých kardiocentrech. Ačkoliv vstupní a vylučovací kritéria byla stejná, nelze vyloučit chybu vzniklou odlišnou preselekcí. Pacienti do těchto dvou skupin nebyli randomizováni. Také počet pacientů není dostatečně velký, aby získané výsledky mohly vést k silným doporučením.

Závěr

Výsledky práce ukazují, že výskytem klinicky významných arytmií nejsou po infarktu myokardu ohroženi jen pacienti s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory, ale i pacienti se středně těžkou systolickou dysfunkcí levé komory, resp. EF LK 36–50 %.

Včasná diagnostika takovýchto poruch srdečního rytmu aktivním vyhledáváním je žádoucí. EKG holterovské monitorování se ukázalo být málo přínosným. Kontinuální monitorace pomocí EKG smyčkového implantabilního záznamníku je výrazně výtěžnější. Limitací ale může být invazivita zavedení a také ekonomická nákladnost. Kompromisem by mohla být některá z forem opakovaných vícedenních EKG monitorování nebo identifikace nejrizikovějších pacientů, kteří by poté měli implantabilní EKG smyčkový záznamník zaveden. K tomu budou potřeba výsledky velkých randomizovaných studií.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Tato práce vznikla se souhlasem příslušných etických komisí.

Literatura

- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Zemřelí 2018 [online] ©2020 [cit. 1. 4. 2020]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008309/demozem2018.pdf>
- Tousek P, Staskova K, Mala A, et al. Incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndrome with and without ongoing myocardial ischaemia: results from the CZECH-3 registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8:687–694.
- Ošťádal P, Táborský M, Linhart A, et al. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu. *Cor Vasa* 2019;61:471–480.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
- Bello D, Einhorn A, Kaushal R, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: infarct size is an independent predictor of mortality in patients with coronary artery disease. *Magn Reson Imaging* 2011;29:50–56.
- Crawford T, Cowger J, Desjardins B, et al. Determinants of postinfarction ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:624–631.
- Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;108:56–62.
- Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front Physiol* 2018;9:1669.
- Homan EA, Reyes MV, Hickey KT, Morrow JP. Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. *Front Physiol* 2019;9:1847.
- Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4482.
- Whitman IR, Feldman HI, Deo R. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1929–1939.
- Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006;98:485–490.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res* 2017;120:1501–1517.
- Weidner K, Behnes M, Rusnak J, et al. Risk factor paradox: No prognostic impact of arterial hypertension and smoking in patients with ventricular tachyarrhythmias. *Cardiol J* 2020;27:715–725.
- Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol* 2017;69:699–705.
- van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:606–613.
- Yildiz P, Túček T, Akkaya V, et al. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion. *Chest* 2002;122:2055–2061.
- Journey JD, Bentley TP. Theophylline Toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2015;36:1754–1761.
- Engdahl J, Bang A, Karlson BW, et al. Characteristics and outcome among patients suffering from out of hospital cardiac arrest of non-cardiac aetiology. *Resuscitation* 2003;57:33–41.

Prevalence, risk factors, and coronary angiographic profile in patients with tortuous coronary artery

Noha Hassanin Hanboly, Mohamed Mahmoud Abdel Ghany, Sameh Mohamed Helmy El-Kaffas, Tawhid Udden Ahmed

Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 10. 3. 2021

Accepted: 27. 4. 2021

Available online: 4. 10. 2021

Klíčová slova:

Gensiniho skóre

Ischemická choroba srdeční

Vinutá věnčitá tepna

SOUHRN

Kontext: Vinutost (tortuozita) koronárních tepen je častý nález při katetrizaci koronárních tepen. I když se lze s vinutostí koronárních tepen často setkat na koronarogramech pacientů s bolestí na hrudi, uvádí se vzácně, protože není známo, zda má nebo nemá tento nález význam pro funkci srdce. Někteří autoři definují vinutost koronárních tepen jako ≥ 3 po sobě následujících zakřivení v úhlu 45° (nebo více) alespoň v jednom koronárním řečišti.

Cíle: Cílem naší studie bylo stanovit prevalenci vinutosti koronárních tepen u pacientů s koronarografickým vyšetřením provedeným v káhirské fakultní nemocnici, se zvláštním důrazem na klinický obraz, tradiční rizikové faktory ischemické choroby srdeční (ICHS), stanovení závažnosti onemocnění podle koronarogramu pomocí Gensiniho a cévního skóre.

Pacienti a metody: Tato retrospektivní longitudinální studie se prováděla v období od listopadu 2018 do dubna 2019. Ze 788 pacientů, u nichž byla koronarografie provedena pro vyloučení ICHS, jich bylo do studie zařazeno 200 (100 s vinutostí koronárních tepen a 100 bez vinutosti koronárních tepen). Po zkontrolování popisů koronarogramů všech pacientů jsme vybrali 100 případů s vinutostí koronárních tepen. Jako kontroly sloužilo 100 pacientů bez vinutosti koronárních tepen. U všech pacientů byla odebrána důkladná anamnéza a provedeno fyzikální vyšetření. Následně bylo provedeno diagnostické koronarografické vyšetření femorálním nebo radiálním přístupem. Koronarogramy posoudil off-line kardiolog, který nebyl seznámen s anamnézou pacientů. Vinutost koronárních tepen byla definována jako ≥ 3 zakřivení ($\geq 45^\circ$ změna průběhu tepny) podél hlavního kmene alespoň jedné tepny, která byla přítomna v systole i diastole. Byla vypočítána Gensiniho a cévní skóre. Shromážděné údaje byly analyzovány statistickým softwarovým balíčkem IBM pro společenské vědy (Statistical Package for Social Science, SPSS), verze 23.

Výsledky: Prevalence vinutosti koronárních tepen byla 12,7 %. S vinutostí koronárních tepen pozitivně korelovaly věk nad 65 let a ženské pohlaví. Hypertenze byla častější u pacientů s vinutostí koronárních tepen než u pacientů bez vinutosti (74 % vs. 48 %; $p < 0,001$). Vinutost se vyskytla častěji u r. circumflexus (left circumflex artery, LCX) (52 %) než u r. interventricularis anterior (20 %). Aterosklerotická stenóza byla přítomna častěji při vinutém než nevinutém segmentu. Hodnoty Gensiniho a cévního skóre byly vyšší ve skupině bez vinutých koronárních tepen. Prevalence ICHS u pacientů s vinutostí koronárních tepen dosáhla hodnoty 48 % versus 52 % u pacientů bez vinutých koronárních tepen.

Závěr: Pacienti s vinutostí koronárních tepen bez stenózy koronárních tepen aterosklerotické etiologie mohou vykazovat symptomy jako typická bolest na hrudi. Byla nalezena pozitivní korelace vinutosti koronárních tepen s hypertenzí a ženským pohlavím, ale negativní korelace s ICHS. Pacienti s vinutostí koronárních tepen mohou vykazovat symptomy jako typická bolest na hrudi, nebyla však u nich nalezena stenóza koronárních tepen. Vinutost se vyskytuje u LCX častěji než u jiných koronárních tepen. Gensiniho a cévní skóre byla vyšší než ve skupině bez vinutých koronárních tepen.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Tortuosity of the coronary arteries (CT) is a common finding during coronary artery catheterization. Although coronary tortuosity is seen frequently on coronary angiography in patients with chest pain, it is rarely reported as it is unclear whether there is a functional significance of this finding or not. Some researches define CT as ≥ 3 consecutive curvatures of 45 degrees or more in at least one coronary bed.

Objectives: The aim of our study was to determine the prevalence of CT among patients who underwent coronary angiography at Cairo University. Hospitals with specific emphasis on the clinical presentation, traditional risk factors of coronary artery disease and coronary angiographic severity studied by Gensini and vessel scores.

Patients and methods: This retrospective longitudinal study was conducted from November 2018 to April 2019. Among 788 patients who underwent coronary angiography to rule out CAD, two hundred patients were enrolled (100 with CT and 100 without). We reviewed all patients' coronary angiography reports to include 100 tortuous coronary cases. Hundred patients without CT were enrolled as controls. Thorough history taking and clinical examination was done for all patients.

Diagnostic coronary angiography was performed via a femoral or radial approach. Angiograms were analyzed offline by a cardiologist, blinded to the medical history. CT was identified by ≥ 3 bends (defined as $\geq 45^\circ$ change in vessel direction) along the main trunk of at least one artery, present both in systole and diastole. Gensini and vessel scores were calculated. The data collected were entered and analyzed using IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) software version 23.

Results: The prevalence of CT was 12.7%. Age more than 65 years and female gender were positively correlated with CT. Hypertension was more common in patients with CT than those without (74% vs. 48%) ($p < 0.001$). Left circumflex artery (LCX) was mostly affected by tortuosity (52%) then left anterior descending (20%). The tortuous segment had less atherosclerotic stenosis than the non-tortuous segment. Gensini and vessel scores were higher in non-tortuous coronary arteries group. Prevalence of CAD in patients with CT was 48% versus 52% in patients without tortuous coronary arteries.

Conclusion: Patients with CT without coronary artery atherosclerotic stenosis may present with symptoms like typical chest pain. CT is positively correlated with hypertension and female gender but negatively related to CAD. Patients with CT may present with symptoms like typical chest pain yet without coronary artery stenosis. LCX is more affected by tortuosity than other coronary artery. Gensini and vessel scores were higher in non-tortuous coronary artery (NTCA) group.

Keywords:

Coronary artery disease

Gensini score

Tortuous coronary artery

Introduction

Tortuosity of the coronary arteries (CT) is a common finding on coronary angiography, however, it is rarely reported by cardiologists.¹ It was found that although mild tortuosity is a common anomaly without clinical symptoms, severe tortuosity can lead to various symptoms.² Whether tortuosity plays a role in angina is not known despite some evidence that people with severe CT and normal coronary arteries display myocardial perfusion defects.³ Clinical observations have linked tortuous arteries and veins to aging, atherosclerosis, hypertension, genetic defects and diabetes mellitus.⁴⁻⁸ CT had different definitions such as existing ≥ 1 coronary artery showing ≥ 3 consecutive curvatures $\leq 90^\circ$ during diastole, ≥ 2 segments of the diastole-measured coronary arteries with ≥ 3 curvatures of $\leq 120^\circ$, finding at ≥ 1 artery along the main trunk of < 3 bends (defined as $< 45^\circ$ change in vessel direction), and 2 consecutive 180° turns by visual estimation in a major epicardial artery.⁹⁻¹² Commonly tortuosity is identified by the

presence of ≥ 3 bends (defined as $\geq 45^\circ$ change in vessel direction) along the main trunk of at least one coronary artery (left anterior descending [LAD], left circumflex [LCX], right coronary artery [RCA]) present in both systole and diastole (Fig. 1).^{10,13}

Various forms of CT have been reported in clinical investigations, most commonly curving/curling, angulation, twisting, looping and kinking vessels (Fig. 2).

Tortuosity index: It was defined as the ratio of vessel curve length over the line distance between the two ends (Fig. 3).¹⁶

Tortuosity of coronary arteries occurs in patients with hypertension and myocardial infarction.¹¹ Moreover, CT is associated with increased acute occlusion of coronary arteries,¹⁷ diabetes,¹⁷ and coronary artery fistula.¹⁸ Tortuous coronary arteries had been proposed as an indicator of ventricular dysfunction.¹⁰ While many mild tortuous arteries are left untreated, severely tortuous arteries with clinical symptoms can be treated with reconstructive surgery.¹⁹

Some studies found that CT without coronary artery obstruction or atherosclerosis may cause angina pectoris during activity or exercise test.¹¹ Moreover, it was suggest-

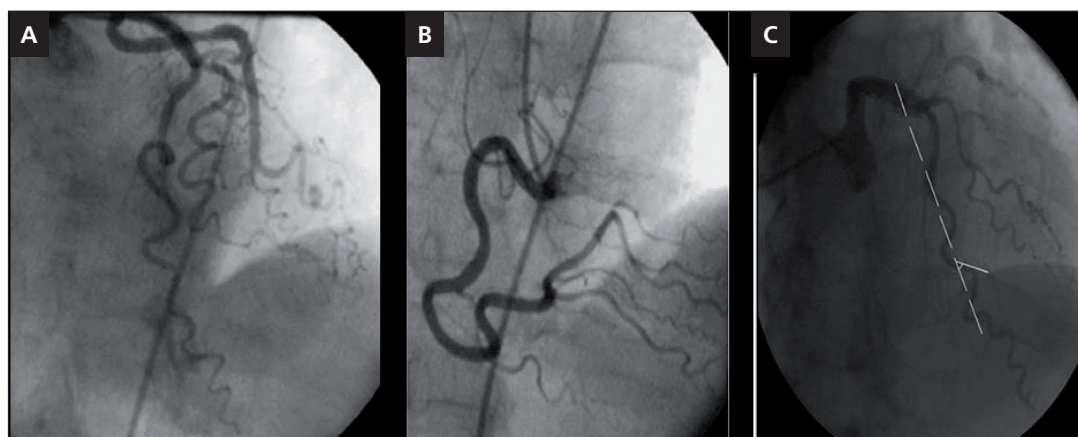


Fig. 1 – Coronary angiograms showing tortuosity in anteroposterior view with cranial angulation.¹³ (A) Left anterior descending and left circumflex coronary arteries. (B) Right coronary artery. (C) Diagnosis of coronary tortuosity.

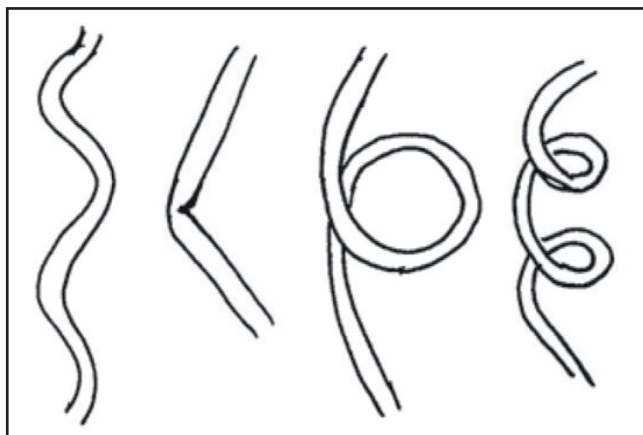


Fig. 2 – Schematics of various phenotypes of tortuous vessels. Left to right: curving, angulation/kinking, looping and spiral twisting.^{14,15}

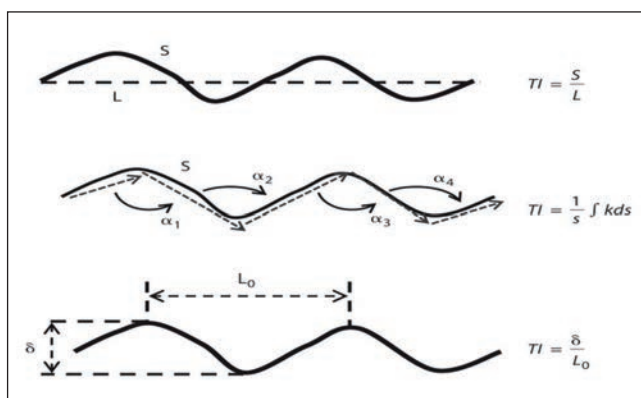


Fig. 3 – Definitions of tortuosity index. The integrated curvature of the middle panel is equal to the cumulative sum of angles $\alpha_1 - \alpha_4$.¹⁶

ed that CT causes alteration in blood flow and reduction in coronary artery pressure distal to the tortuous segment and can thus lead to ischemia.²⁰

The aim of our study was to determine prevalence, clinical presentation, risk factors and coronary angiographic profile among patients with CT.

Patients and methods

The current study was a prospective observational longitudinal study approved by the local ethical committee of Cairo University and conducted at catheterization laboratory cardiovascular department Cairo University hospitals. The study enrolled patients who underwent coronary angiography during the period from November 2018 till April 2019 to rule out coronary artery disease.

Inclusion criteria

Patients with tortuous coronary artery disease detected during cardiac catheterization.

Exclusion criteria

Post coronary artery bypass grafting, hypertrophic cardiomyopathy, coronary artery fistula, allergy to radiographic contrast, and valvular heart disease.

Study design

This study was conducted using prospectively collected data from catheterization laboratory at cardiovascular department, Cairo University hospitals. Coronary angiography reports of hundred tortuous coronary cases were reviewed. Hundred patients without tortuous coronary artery were taken as controls. History taking, clinical examination, risk factor assessment, laboratory investigations, twelve lead electrocardiogram and coronary angiography were done for all the enrolled patients. Diagnostic coronary angiography was performed via a femoral or radial approach. The technique was determined by vascular accessibility of the patient and the operator experience. Selective coronary injections were performed after intracoronary nitroglycerin and filmed in standard projections. Coronary angiograms were analyzed for CT, Gensini and vessel scores.

The coronary tortuosity was evaluated on special angulations. Left anterior descending artery (LAD) was assessed in right anterior oblique with cranial angulations, left circumflex artery (LCX) was studied in left anterior oblique with caudal angulations and right coronary artery (RCA) in right anterior oblique. Coronary tortuosity was identified by ≥ 3 bends (defined as $\geq 45^\circ$ change in vessel direction) along the main trunk of at least one artery, present both in systole and diastole.^{10,13}

Vessel score

Vessel score was calculated based on the number of vessels with significant obstructive coronary disease. The American College of Cardiology (ACC) task force definition from 2011 used 50% stenosis to define significant vessel disease.²¹

This definition was used for the left main coronary artery, right coronary, left anterior descending and left circumflex arteries. Scores ranged from 0 to 4, depending on the number of vessels with greater than 50% stenosis. Left main artery stenosis was scored as double vessel disease.²²

Gensini score

It divides the three coronary arteries into sub-segments. The percent diameter stenosis is scored from zero to 32 depending on the severity of the stenosis. Zero if normal, 1 for 1–25%, 2 for 25–50%, 4 for 50–75%, 8 for 75–90%, 16 for 99% and 32 for total occlusion. Each segment is given a multiplying factor (from 0.5 for the distal segment to 5 for the left main coronary artery) depending on the significance of the myocardial area supplied by that segment. The sum of the scores gives the Gensini score, which provides an indication of the severity of coronary artery disease.²³

Statistical analysis

The data collected were entered and analyzed using IBM statistical package for social science (SPSS) software version 23. For each indicator, frequencies or median were calculated as appropriate. The summary of statistics was presented as proportion with 95% confidence interval and means with standard deviation. Bivariate associations were examined using chi-square tests and Student's t-tests, as appropriate. For continuous variable that were

normally distributed independent sample t-test to compare two groups and ANNOVA for comparison of more than 2 groups were used. All p values with $p < 0.05$ and McNemar's test $p < 0.001$ were considered statistically significant.

Results

The study included 788 patients who underwent coronary angiography during the period from November 2018 till April 2019. It was a prospective observational longitudinal study. The study included two groups. A tortuous coronary artery group which included hundred patients with CT and a non-tortuous coronary artery group which included also 100 patients without CT (Fig. 4).

The average age for TCA group was 57 years (mean 56.9 ± 10.1 years) and for NTCA was 52 years (mean 52.9 ± 9.7 years). Age greater than 65 years was positively related to presence of TCA (p value < 0.001) (Table 1).

Among total 200 patients, prevalence of coronary tortuosity in female was 60.4%. Female gender was significantly associated with TCA ($p < 0.001$). Systemic hypertension defined according to the recent guidelines²⁴ was prevalent in 74% of patients with TCA. There was a significant correlation between hypertension and tortuous coronary artery (p value was < 0.001) (Fig. 5).

Essential hypertension was defined as systolic blood pressure of ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure of ≥ 90

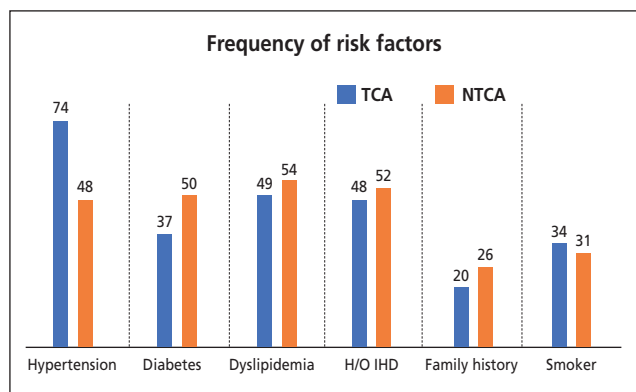


Fig. 5 – Baseline characteristics of patients with and without coronary tortuosity. H/O IHD – history of ischemic heart disease; NTCA – non-tortuous coronary artery; TCA – tortuous coronary artery.

mmHg, or taking antihypertensive medication. Hyperlipidemia was diagnosed with total plasma cholesterol level of ≥ 200 mg/dl or low-density lipoprotein-cholesterol level of ≥ 130 mg/dl or triglyceride level of ≥ 150 mg/dl, or taking cholesterol-lowering drugs.

Diabetes mellitus was defined as fasting plasma glucose (≥ 126 mg/dl) on at least 2 occasions during hospital stay or random plasma glucose ≥ 200 mg/dl with classic diabetes symptoms, or glycosylated hemoglobin $\geq 6.5\%$ or the use of blood glucose lowering agents.²⁵ Table 2 shows the baseline characteristics of the study groups.

Clinical presentation

It was found that 56% of patients with TCA had history of typical chest pain (TCP) and 44% of them had history of nonspecific chest pain. Patients with TCA without CAD (obstructive) mostly presented with atypical chest pain. On the other side, 80% of patients with NTCA had typical chest pain versus 20% with nonspecific chest pain. Patients with TCA group complained of nonspecific chest pain more than NTCA group (Fig. 6).

Table 3 showed the laboratory findings in the two study groups.

Among 788 patients who underwent coronary angiography 100 patients had TCA (12.69%), of which 60 patients had significant coronary artery disease (Fig. 7).

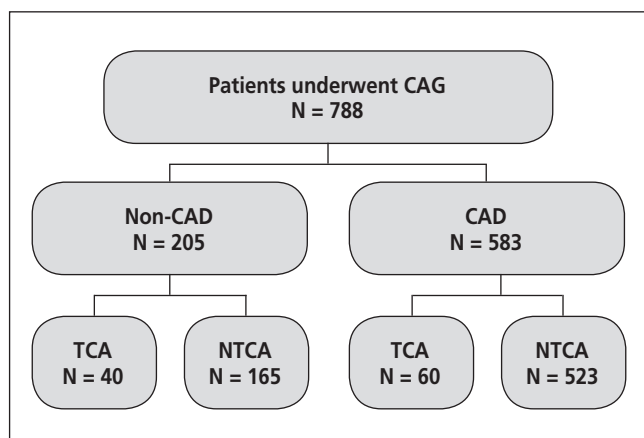


Fig. 4 – Flow diagram of patients who underwent coronary angiography (CAG). CAD – coronary artery disease; N – number; NTCA – non-tortuous coronary artery; TCA – tortuous coronary artery.

Table 1 – Age and sex distribution in patients with and without coronary artery tortuosity

	TCA group Number 100	NTCA group Number 100	p value
Female	55%	36%	< 0.001
Male	45%	64%	0.303
Age (years)	56.9 ± 10.1	52.9 ± 9.7	< 0.001

NTCA – non-tortuous coronary artery; TCA – tortuous coronary artery. P value is significant < 0.05 .

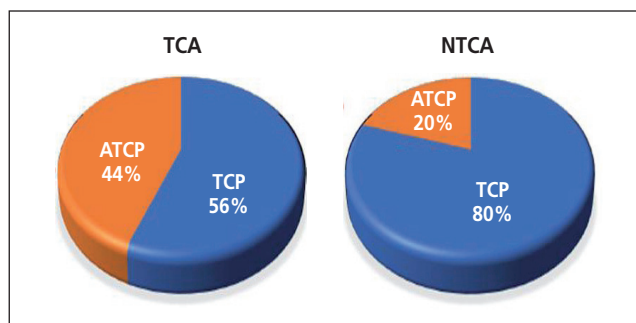


Fig. 6 – Clinical presentation of patients with TCA and NTCA. ATCP – atypical chest pain; NTCA – non-tortuous coronary artery; TCA – tortuous coronary artery; TCP – typical chest pain.

Table 2 – Baseline characteristics of patients with and without coronary artery tortuosity

Variables		TCA	NTCA	p value
Hypertension		74.0%	48.0%	0.001
Diabetes		37.0%	50.0%	0.064
Dyslipidemia		49.0%	54.0%	0.479
Family history of heart disease		20.0%	26.0%	0.313
Smoker	Yes	34.7%	31.6%	0.76
	No	65.3%	68.4%	
Chest pain	ATCP	44.0%	20.0%	0.001
	TCP	56.0%	80.0%	
Ischemic heart disease		48.0%	52.0%	0.571

ATCP – atypical chest pain; NTCA – non-tortuous coronary artery; TCA – tortuous coronary artery; TCP – typical chest pain. Values are expressed as (%); p value is significant < 0.05.

Table 3 – Laboratory findings for both TCA and NTCA groups

	TCA	NTCA	p value
Creatinine (mmol/L)	0.93±0.47	0.98±0.36	NS
Urea (mg/dL)	28.36±9	31.32±8.5	NS
Glucose (mg/dL)	93±23	89±34	NS
Total cholesterol (mg/dL)	172 (107–305)	185 (121–323)	NS
Triglycerides (mg/dL)	138 (82–355)	144 (71–442)	NS

NS – non-significant; NTCA – non-tortuous coronary artery; TCA – tortuous coronary artery.

Table 4 – Descriptive analysis of atherosclerosis in tortuous and non-tortuous segment

	Tortuous segment	Non-tortuous segment	p value
No stenosis	84.0%	41.0%	< 0.001
< 50% stenosis	7.0%	6.0%	0.321
50% to < 70% stenosis	6.0%	21.0%	< 0.001
>70% stenosis	3.0%	32.0%	< 0.001

Values are expressed in %; p value significant < 0.05.

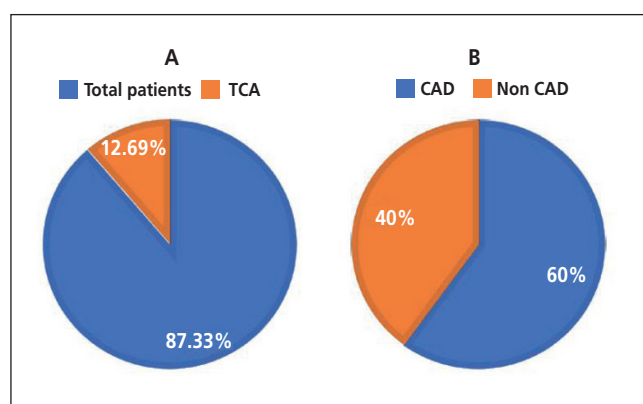


Fig. 7 – (A) Prevalence of TCA in our study. (B) Prevalence of coronary artery disease among TCA group. CAD – coronary artery disease; TCA – tortuous coronary artery.

On the other hand, among the non -tortuous coronary artery (NTCA group), 523 of them had significant coronary artery disease and 165 had no coronary artery lesions.

Among 100 patients with tortuous coronary arteries the prevalence of affected coronary artery was LAD 20%, LCX 52%, RCA 9%, LAD-LCX 10%, LAD-RCA 2%, LCX-RCA 6% and triple vessel disease 1%. LCX was mostly affected by tortuosity than other coronary vessels. The tortuous segment had less atherosclerotic stenosis than the non-tortuous segment. Table 4 shows the percentage of coronary artery stenosis in the study groups.

Coronary angiography was analyzed using Gensini score and Vessel score in both study groups (Table 5).

Figure 8 represents prevalence of single, double, and triple vessel diseases among the study groups.

Table 5 – Gensini and vessel scores for tortuous and non-tortuous coronary artery groups

Score	TCA group N = 100	NTCA group N = 100	p value
Gensini score	19.18	21.16	0.607
Vessel score 1–3	0.79	1.08	0.018

Both Gensini and Vessel scores expressed as mean; *p* value significant at *p* < 0.05. NTCA – non-tortuous coronary artery; TCA – tortuous coronary artery.

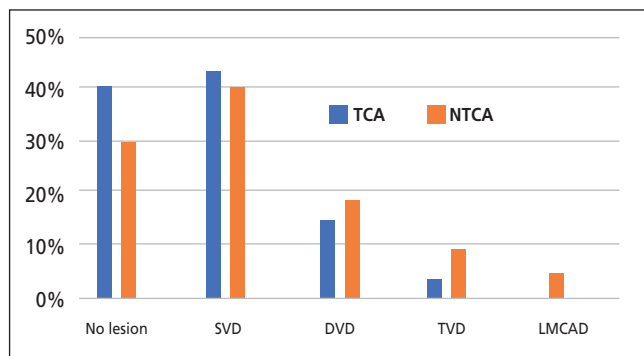


Fig. 8 – Coronary angiographic findings in patients with and without tortuous coronary artery. DVD – double vessel disease; LMCAD – left main coronary artery disease; NTCA – non-tortuous coronary artery; SVD – single vessel disease; TCA – tortuous coronary artery; TVD – triple vessel disease.

Discussion

Coronary tortuosity is a common coronary angiography finding. However, the exact clinical implication and the coronary angiographic profile in these patients needs further study. The purpose of this study was to study the clinical presentation, risk factors, and severity of coronary artery disease studied by validated Gensini and Vessel scores in patients with CT.

Tortuosity is identified by the presence of ≥ 3 bends (defined as $\geq 45^\circ$ change in vessel direction) along the main trunk of at least one coronary artery (LAD, LCX and RCA) present in both systole and diastole.^{10,13} In another study tortuosity was defined as two continuous endings with an angle of 180° in a major epicardial artery via visual estimation during coronary angiography.²⁶

Contrary to our study which found that age above 65 years was positively correlated with coronary tortuosity, Groves et al.¹² did not find any correlation between aging (over 65 years) and coronary tortuosity. However, the same study¹² found that CT was significantly more prevalent among females, a finding that was also supported by our study.

Artery tortuosity may be associated with age, hypertension, atherosclerosis, and genetic syndrome.^{6,27} Hemodynamic forces are important modulators of vascular structure. Arteries may become tortuous due to decreased axial strain and hypertensive pressure in an elastic cylindrical arterial model.²⁸ Decreased axial strain results in arterial tortuosity due to aberrant matrix metalloproteinase activity.²⁹ The current study found significant correlation between hypertension and coronary tortuosity (*p* value was < 0.001). The close association between hypertension

and CT is expected because CT might be a form of artery remodeling induced by hypertension due to increased coronary pressure and blood flow. CT could thus be recognized as an adaptive change of hypertension.

Significant number of patients with CT had nonspecific chest pain. It is possible that severe CT causes myocardial perfusion abnormalities. The association of tortuosity with ischemia warrants further investigation with prospective studies utilizing functional assessments such as pressure wire studies, coronary flow reserve, myocardial perfusion imaging and myocardial resonance studies.

CT can result in a reduction in coronary perfusion pressure, leading to ischemia in the absence of luminal narrowing. It has been suggested that CT causes an alteration in blood flow and reduces the coronary artery pressure distal to the tortuous segment.¹¹ In another study Li et al.³⁰ showed that CT can result in decreased coronary blood pressure. Therefore, severe CT may cause myocardial ischemia and angina pectoris.

A recent study investigated tissue perfusion in myocardial territories supplied by tortuous coronary arteries and concluded that tortuous coronary arteries have higher thrombolysis in myocardial infarction frame count and lower myocardial blush grade, suggesting impaired epicardial and microvascular coronary flow.³¹ Coronary tortuosity has a minor impact on coronary blood flow at rest; however, during activity, patients with CT may lack the capacity to change distal resistance to compensate for additional tortuosity-generated resistance, which may lead to improper blood supply.³²

A previous study found that patients with non-obstructive epicardial disease and reversible myocardial perfusion defects on contrast stress echocardiography had more severe coronary tortuosity. This finding gives some evidence for tortuosity precipitating myocardial ischemia.³³

Our study found that prevalence of CT among the patients who underwent coronary angiography because of chest pain was 12.69%. Among the arteries affected by coronary tortuosity, the higher prevalence was LCX (52%). This was concordant with a study that evaluated coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection and concluded that tortuosity was most often observed in the left circumflex artery, followed by the left anterior descending and the right coronary artery.³⁴

In our study, we found that 84% of tortuous coronary arteries group did not have any stenosis in tortuous segment (*p* value < 0.001) and only 3% of them had more than 70% stenosis in tortuous segment. The prevalence of triple vessel disease and left main coronary artery disease was higher in NTCA group than in TCA group.

Although microvascular network of tortuous coronary arteries was not investigated in our study we found that

both Gensini and Vessel scores were higher in NTCA group than TCA group.

Our results were close to Li et al.³⁵ study that showed a 39.1% prevalence of CT among the study group. Moreover the same study found higher incidence of CT in female patients. CT was positively correlated with essential hypertension and negatively correlated with CAD.

Concordant with Chiha et al.³⁶ who found that Extent, Gensini and Vessel scores were lower in severe coronary tortuosity, we found that Gensini score was 19.18 and 21.16 for TCA and NTCA groups, respectively (**p value was 0.607**). Moreover, Vessels score was 0.79 and 1.08 for the TCA and NTCA groups, respectively (**p value was 0.018**).

Conclusion

Female gender and age above 65 years were strongly associated with coronary artery tortuosity. Hypertension was the most prevalent risk factor in patients with coronary tortuosity. Patients with TCA may present with symptoms like typical chest pain without coronary artery stenosis. LCX is more affected by tortuosity than another coronary artery. Gensini and Vessel scores were higher in NTCA group.

Recommendations

Future researchers should be directed towards recruiting larger number of patients to validate the risk factors of tortuous coronary artery. Moreover further research is required to assess hemodynamic changes like coronary pressure and shear stress in tortuous segments. More consideration should be given to the perfusion of corresponding microvascular network of tortuous coronary arteries.

Acknowledgements

We would like to thank to the Cardiac Catheterization Laboratory staff for their continued support and help.

Conflict of interest

None declared.

References

- Helisch ASW. Arteriogenesis: the development and growth of collateral arteries. *Microcirculation* 2003;10:83–97.
- Han HC. Twisted Blood Vessels: Symptoms, Etiology and Biomechanical Mechanisms. *J Vasc Res* 2012;49:185–197.
- Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Severe coronary tortuosity or myocardial bridging in patients with chest pain, normal coronary arteries, and reversible myocardial perfusion defects. *Am J Cardiol* 2011;108:973–978.
- Del Corso L, Moruzzo D, Conte B, et al. Tortuosity, kinking, and coiling of the carotid artery: expression of atherosclerosis or aging? *Angiology* 1998;49:361–371.
- Hiroki M, Miyashita K, Oda M. Tortuosity of the white matter medullary arterioles is related to the severity of hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:242–250.
- Pancera P, Ribul M, Presciuttini B, Lechi A. Prevalence of carotid artery kinking in 590 consecutive subjects evaluated by echo-color Doppler. Is there a correlation with arterial hypertension? *J Intern Med* 2000;248:7–12.
- Callewaert BL, Willaert A, Kerstjens-Frederikse WS, et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat* 2008;29:150–158.
- Owen CG, Newsom RS, Rudnicka AR, et al. Diabetes and the tortuosity of vessels of the bulbar conjunctiva. *Ophthalmology* 2008;115:e27–e32.
- Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Severe coronary tortuosity or myocardial bridging in patients with chest pain, normal coronary arteries, and reversible myocardial perfusion defects. *Am J Cardiol* 2011;108:973–978.
- Turgut O, Yilmaz A, Yalta K, et al. Tortuosity of coronary arteries: an indicator for impaired left ventricular relaxation? *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23:671–677.
- Zegers ES, Meursing BTJ, Zegers EB, Oude Ophuis AJM. Coronary tortuosity: a long and winding road. *Neth Heart J* 2007;15:191–195.
- Groves SS, Jain AC, Warden BE, et al. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *WV Med J* 2009;105:14–17.
- Zaacks SM, Allen JE, Calvin JE, et al. Value of the American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for coronary interventions in the late 1990s. *Am J Cardiol* 2002;82:43–49.
- Wang L, Zhao F, Wang D, et al. Pressure Drop in Tortuosity/Kinking of the Internal Carotid Artery: Simulation and Clinical Investigation. *Biomed Res Int* 2016;2016:2428970.
- Yu J, Qu L, Xu B, et al. Current Understanding of Dolichoarteriopathies of the Internal Carotid Artery. *Int J Med Sci* 2017;14:772–784.
- Hoi Y, Gao L, Tremmel M, et al. In vivo assessment of rapid cerebrovascular morphological adaptation following acute blood flow increase. *J Neurosurg* 2008;109:1141–1147.
- Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis study group. *Circulation* 1990;82:1193–1202.
- Said SA, Hofman MB, Beek AM, et al. Feasibility of cardiovascular magnetic resonance of angiographically diagnosed congenital solitary coronary artery fistulas in adults. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:575–583.
- Aleksic M, Schütz G, Gerth S, Mulch J. Surgical approach to kinking and coiling of the internal carotid artery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2004;45:43–48.
- APD Estrada, de Oliveira LR, Humberto VJ. Coronary tortuosity and its role in myocardial ischemia in patients with no coronary obstructions. *Int J Cardiovasc Sci* 2017;30:163–170.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship AC, et al. ACCF/AHA/SCAI Practice Guideline 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:e574–e651.
- Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, et al. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J* 2005;46:639–646.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
- Thomas U, Claudio B, Fadi C, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334–1357.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:S62–S69.
- Saeed B, Banerjee S, Brilakis ES. Percutaneous coronary intervention in tortuous coronary arteries: associated complications and strategies to improve success. *J Intervent Cardiol* 2008;21:504–511.
- Satish G, Nampoothiri S, Kappanayil M. Images in cardiovascular medicine. Arterial tortuosity syndrome: phenotypic features and cardiovascular manifestations. *Circulation* 2008;117:e477–e478.

28. Han HC. A biomechanical model of artery buckling. *J Biomech* 2007;40:3672–3678.
29. Jackson ZS, Dajnowiec D, Gotlieb AI, Langille BL. Partial off-loading of longitudinal tension induces arterial tortuosity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:957–962.
30. Yang L, Xiuxian L, Zhiyong L, et al. Impact of coronary tortuosity on coronary pressure and wall shear stress: an experimental study. *Mol Cell Biomech* 2017;14:213–219.
31. Kerim E, Emir B, Ebru S, et al. Assessment of Myocardial Perfusion by Angiographic Methods in Tortuous Coronary Arteries. *Angiology* 2020;71:616–620.
32. Xie X, Wang Y, Zhu H, et al. Impact of coronary tortuosity on coronary blood supply: a patient-specific study. *PLoS One* 2013;8:e64564.
33. Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Severe coronary tortuosity or myocardial bridging in patients with chest pain, normal coronary arteries, and reversible myocardial perfusion defects. *Am J Cardiol* 2011;108:973–978.
34. Mackram F, Raviteja R, Marysia S, et al. Coronary Artery Tortuosity in Spontaneous Coronary Artery Dissection: Angiographic Characteristics and Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:656–662.
35. Li Y, Shen C, Ji Y, et al. Clinical implication of coronary tortuosity in patients with coronary artery disease. *PLoS One* 2011;6:e24232.
36. Chiha J, Mitchell P, Gopinath B, et al. Gender differences in the prevalence of coronary artery tortuosity and its association with coronary artery disease. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016;14:23–27.

Oxidative stress, depression, and risk of recurrence of stable coronary heart disease

Tarass Ivascenko^a, Vladimirs V. Voicehovskis^a, Julija G. Voicehovska^a, Andrejs Skesters^a, Ketija Apsite^a, Julija Grigorjeva^a, Anda Kivite-Urtane^a, Natalija Pahomova^b, Oskars Kalejs^a

^a Rīgas Stradiņš university, Dzirciema str. 16, Rīga LV-1007, Latvia

^b "Medsport", Liela str. 19-2a, Rīga LV-1016, Latvia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18. 3. 2021

Accepted: 3. 4. 2021

Available online: 1. 10. 2021

Klíčová slova:

Deprese

Geriatrická škála deprese

GPx

MDA

Oxidační stres

Stabilní ischemická choroba srdeční

SOUHRN

Souvislosti a cíle: Záměrem této studie je objasnit vztah mezi úrovní oxidačního stresu (OS), depresí (D) a rizikem opakovaného výskytu stabilní ischemické choroby srdeční (sICHs).

Metody: Retrospektivní studie se zúčastnilo 174 osob ve věku 45+: 86 hospitalizovaných pacientů kardiologického oddělení s rekurentní sICHs a 88 hospitalizovaných pacientů kardiologického oddělení s primární sICHs. Vážnost symptomů deprese byla hodnocena za použití 30bodového dotazníku Geriatrické škály deprese (GDS), platné lotyšské verze GDS-LAT. Každému pacientovi byly odebrány vzorky krve za účelem změření parametrů oxidačního stresu malondialdehydu (MDA) a glutathionu peroxidázy (GPx).

Výsledky: 83,9 % vzorků mělo vysokou koncentraci MDA. V 72,4 % byl vzorek hodnoty GPx normální, v 17,8 % byla hodnota vysoká a v 9,8 % nízká. O něco více než polovina pacientů má depresi (44,3 % mírnou D a 6,9 % těžkou D). GPx se statisticky lišila u primární a rekurentní sICHs ($p = 0,003$). Pacienti s D a vysokým GPx měli 10,6krát vyšší pravděpodobnost opakované sICHs ve srovnání s pacienty bez D a s normální GPx ($p =$ pacienti s D měli obě hodnoty MDA a GPx vysoké častěji než účastníci bez D, ale nebylo to statisticky významné [$p = 0,51$]).

Závěr: V uvedené studii bylo zjištěno, že koncentrace antioxidačního (AO) enzymu GPx byla podstatně vyšší u depresivních pacientů s opakovanou sICHs ve srovnání s pacienty bez D a s pacienty s primární sICHs a pacienti s D i s vysokým GPx měli vyšší pravděpodobnost opakované sICHs ve srovnání s těmi bez D a s normálním GPx. Dá se předpokládat, že GPx je významnější marker rizika D a opakované sICHs. Koncentrace MDA ve většině z obou skupin (primární a opakovaná sICHs) pacientů by mohla dokazovat, že zvýšená koncentrace OS je všeobecně rizikový faktor ischemické choroby srdeční. Monitorování biomarkerů OS se zdá být významné ve zvládání komorbidit sICHs s D. Bylo by vhodné provést další studie, které by potvrdily tyto nálezy.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to investigate the relationships between a level of oxidative stress (OS), depression (D) and risk of recurrence of stable coronary heart disease (SCHD).

Methods: A retrospective study was conducted on 174 participants, at the age 45+ years: 86 in-patients of the cardiology department with a recurrent SCHD and 88 in-patients of the cardiology department with primary SCHD. The severity of depressive symptoms was assessed using the long 30-item form of Geriatric Depression Scale (GDS), valid Latvian version of GDS-LAT. The blood samples were taken from each patient to measure oxidative stress parameters malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GPx).

Results: 83.9% of the sample had high level of MDA. In 72.4% of the sample the GPx level was normal, in 17.8% it was high and in 9.8% low. Slightly more than a half of the patients were experiencing depression (44.3% – mild D and 6.9% – severe D). GPx was found statistically differing between primary and recurrent SCHD ($p = 0,003$). Patients with both D and high GPx had 10.6 times higher chances of recurrent SCHD compared to those without D and normal GPx ($p =$ patients with present D were experiencing both – high levels

Address: Dr. Tarass Ivascenko, Martas str. 1a-30, LV-1011 Riga, Latvia, e-mail: tarass.ivascenko@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.046

Keywords:

Depression

GPx

Geriatric depression scale

MDA

Oxidative stress

Stable coronary heart disease

of MDA and GPx – more often than responders with no D, but this wasn't statistically significant [$p = 0.51$]). **Conclusion:** In the present study it was found that level of antioxidant (AO) enzyme GPx was significantly higher in depressed patients with recurrent SCHD compared to patients without D and to patients with primary SCHD and patients with both D and high GPx had higher chances of recurrent SCHD compared to those without D and normal GPx. It could be supposed that GPx is a more significant marker of risk of D and recurrence of SCHD. The high level of MDA in most of both (primary and recurrent SCHD) groups patients could evidence that increased OS is a risk factor for CHD in general. Monitoring OS biomarkers seems to be important in the management of SCHD comorbidity with D. Further studies are warranted to confirm these findings.

Introduction

The public health sector faces a huge challenge as a result of the high prevalence and burden of disability caused by ischemic cardiovascular disease (CVD) and depression (D). Accumulating evidence reveals that CVD and D are correlated and share common risk factors, particularly obesity, diabetes, and hypertension. They also share common mechanisms, including oxidative stress (OS), inflammation, and immune response, cell death signaling pathway, and microbiome-gut-brain axis.¹ According to the World Health Organization data CVDs are the number 1 cause of death globally, taking an estimated 17.9 million lives each year, an estimated 31% of all deaths worldwide.² Cardiovascular disease is a group of diseases that include both heart and blood vessels, thereby including coronary heart disease (CHD) and coronary artery disease (CAD), and several other conditions.³ CAD is usually used to refer to the pathologic process affecting the coronary arteries (usually atherosclerosis) whilst CHD includes the diagnoses of angina pectoris, MI and silent myocardial ischemia. In turn, CHD mortality results from CAD.⁴

D in cardiac disease is common, persistent, underrecognized, and deadly. Over the past 20 years, research has found that not only is D more common in cardiac patients than in the general population, but D is also a risk factor for cardiac morbidity and mortality, independent of traditional risk factors.⁵ The prevalence of D is, compared with the general population, significantly higher in patients with CHD.⁶ More than one fifth of all patients with CHD are depressed (with the risk of D highest in the most severe CHD cases), and up to one third of them report elevated depressive symptoms. These are prevalence figures that are at least 4 times greater than in the general population.⁷ A meta-analysis has demonstrated that the overall risk of depressed but otherwise healthy individuals developing heart disease is 64% higher than for those without D.⁸ Five meta-analyses reported a 60–80% increased risk of CHD in participants with D.¹

Depressive symptoms are diagnosed in less than 15% of cases and only 25% of patients with CHD and severe D are diagnosed with psycho-emotional disorder and approximately only half of them receive adequate antidepressant (AD) therapy.^{9,10} Another 30–45% of patients with CHD suffer from clinically significant symptoms consistent with a minor D, and this is a risk factor for the future of a major depressive episode in patients with CHD, associated with an increased risk of secondary acute ischemic events, lower interventions and increased mortality regardless of traditional cardiac risk factors.^{11–15}

In addition, major D worsens the cardiovascular prognosis, particularly for CHD, by significantly increasing the risk of recurrent CHD. The relative risk of death in depressed patients during the 18 months following the cardiac event is twice that in non-depressed patients. Recent studies have also shown the harmful nature of D after myocardial infarction in terms of rehospitalization or getting access to cardiac rehabilitation, which is particularly beneficial in this context.¹⁶ Although CVD and D are very different pathologies, they share some common pathophysiological characteristics and risk factors, such as the increased production of pro-inflammatory cytokines, endothelial dysfunction, blood flow abnormalities, decreased glucose metabolism, elevated plasma homocysteine levels and disorder in vitamin D metabolism.¹⁷

D is associated not only with inflammatory reactions taking place in the body, but also with an increased amount of pro-inflammatory cytokines and increased lipid peroxidation.¹⁸ D is connected with current inflammatory reactions in the body and an increased level of lipid peroxidation, leading to OS. Moreover, OS is considered an important mechanism for the development of CVD.¹⁹ OS is an emergency mechanism that relates to both CVD and D pathophysiology.²⁰ Inflammation, OS, and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is D and cardiac co-morbidities. The inflammatory hypothesis as a common physiopathological pathway in mood disorders and CVD is being put forward more and more frequently. The hypothesis that inflammatory and OS are factors in both mood disorders and CHD seems to be growing stronger.¹⁶

Malondialdehyde (MDA) is one of the most commonly used indicators of lipid peroxidation, it can also be more resistant than other markers of the late stage (4-HNE, 8-ISO) of lipid peroxidation.^{21,22} Heart failure under both acute and chronic conditions is associated with increased levels of OS markers (e.g. MDA, GPx). These findings suggest that CHD status may be determined by OS activity rather than the degree of coronary stenosis.²³ And being a marker of lipid peroxidation, the MDA level increases significantly with D.²⁴ The main biological role of GPx in the body is a protection against damage caused by free radicals and active forms of oxygen.¹⁸ The higher GPx activity could have been a compensatory mechanism for the excess production of free radicals in depressed patients.²⁵

Despite the potentially important role of the OS in pathogenesis of CHD and D, according to available research results, by 2015, the role of OS in the development of D in patients with CHD has not been studied.¹⁸ Normalization of the levels of reactive oxygen species and antioxidant (AO) activity after successful AD therapy sug-

gests that OS mechanisms can be especially important in the study of pathophysiology and prognosis of D.^{20,26} Therefore, there is a need to understand the underlying mechanisms and find effective therapies to control CVD and D.¹ The role of OS in stable CHD (SCHD) recurrence in patients with SCHD and D has not been studied previously. At the moment, there is insufficient evidence that routine screening of D in patients with SCHD will ultimately help improve the patient's condition, that is why the study of the relationship between SCHD, D, and OS is very important.²⁷

Based on the foregoing, the aim of the present study was to investigate the relationships between OS level, prevalence of D, and risk of recurrent SCHD. The hypothesis was that in recurrent SCHD patients with D would be higher level of OS than in patients with primary SCHD without D.

Materials and methods

A retrospective case-control study was conducted on 174 participants, at the aged 45+ years old:

- 1) 86 in-patients of the cardiology department of the Paul Stradins Clinical University Hospital (Riga, Latvia) at the age of 45+ years, with a recurrence of SCHD and
- 2) 88 in-patients of the cardiology department of the same hospital at the age of 45+ years, with a primary SCHD. Each participant was a patient and was examined before discharge from the hospital. There were no statistically significant differences between two groups by gender and age (Chi-square test, $p = 0.1$ and $p = 0.2$, OR $p < 0.05$).

Inclusion criteria in research group were: Patients with SCHD (I20–I25) – by classification ICD-10: I20 angina pectoris; I21 acute myocardial infarction; I22 subsequent ST elevation (STEMI) and non-ST elevation (NSTEMI) myocardial infarction; I23 certain current complications following STEMI and NSTEMI myocardial infarction (within the 28 day period); I24 other acute ischemic heart diseases; I25 chronic ischemic heart disease; primary hospitalization related to CHD; re-hospitalization related to CHD; patients are stable; age ≥ 45 years; non-smokers; not vegetarian; do not drink alcohol at least during the last 1 year; use prescribed drugs on regular base.

Exclusion criteria in research group were: Age > 45 years; approved diabetes mellitus type 1 and 2; glucose tolerance disturbances; any acute illnesses; irregular usage of prescribed drugs; any F diagnosis; obesity (BMI ≥ 30).

Ethical aspects

Information about the nature and course of the study was provided to all study participants. The patients filled an informed consent form and a questionnaire. To ensure anonymity of personal data, all patient personal data (name, surname) were coded. All procedures complied with the ethical standards on human experimentation (World Medical Association Helsinki Declaration). The approval for this study was obtained from the Ethics

Committee of Riga Stradins University. RSU Ethics Committee's decision to "agree for a study" was received on October 29, 2015 (No. 22).

Investigation methods

Diagnoses of SCHD were confirmed using medical records and by a psychotherapist using a structured interview. The severity of depressive symptoms was assessed using the long 30-item form of Geriatric Depression Scale (GDS), valid Latvian version of GDS-LAT.^{28,29}

The blood samples were taken from each patient to measure OS parameters: MDA and GPx.

MDA determination method: manual, spectrophotometric. MDA determines the color intensity of the reaction with thiobarbituric acid (TBA) in an acid medium at 95 °C, after optical density in butanol extract at 532 nm. MDA is calculated from the standard curve using the MDA reference substance 1,1,3,3-tetraethoxypropane.^{30–32}

GPx – determination method: automatic spectrophotometric. Glutamate peroxidase catalyzes the oxidation of glutathione (GSH) in the presence of opaque hydroperoxide. Oxidative glutathione (GSSG) under the influence of glutasereductase (GR) and NADPH transforms into a reduced form – GSH, simultaneously oxidising NADPH to NADP+. GPx activity corresponds to an absorption drop at 340 nm due to oxidation of NAPH. One unit corresponds to the amount of enzyme produced by 1.0 μ MNADPH oxidation at NADP+1 minute at 340 nm at 37 °C.³³

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS 23.0 software. Statistical significance of the prevalence of dependent variables between the strata of independent variables was tested using Chi square test. Normal distribution of parametric variables was checked using Kolmogorov–Smirnov test. In case of normal distribution, the means of dependent variables were compared between strata of independent variables using T-test of ANOVA. If the criteria of normal distribution were not met, the alternative tests (Mann–Whitney U test and Kruskal–Wallis test) were used. For detection of correlations between parametric variables Spearman correlation analysis was used (correlation considered as weak if $r < 0.3$, mean, if r is ranged from 0.3–0.8 and as strong if $r > 0.8$). For multivariate analysis linear, binary and multinomial logistic regressions were applied. Results are considered as statistically significant if $p < 0.05$.

Results

Descriptive statistics

174 responders participated in the study – 49.4% ($n = 86$) of them have experienced recurrent SCHD and 50.6% ($n = 88$) of them formed a control group (patients of primary SCHD). There were no differences between distribution of patients in the primary and the recurrent groups by gender and mean age. A half of the total sample (53.4%) were males. Majority of the sample (83.9%) has high level of MDA and for the rest of them the MDA level was considered as normal (i.e. low level of MDA was detected for none of the patients). For majority of the patients (72.4%) the GPx level was normal, for 17.8% it was high

Table 1 – Description of the sample (total and stratified by SCHD status)

Independent variable	Total		Primary SCHD		Recurrent SCHD		<i>p</i> *
	n	%	n	%	n	%	
Sex							
Male	93	53.4	43	48.9	50	58.1	0.22
Female	81	46.6	45	51.1	36	41.9	
Age							
81+	13	7.5	7	8.0	6	7.0	0.34
71–80	48	27.6	27	30.7	21	24.4	
61–70	71	40.8	30	34.1	41	47.7	
≤ 60	42	24.1	24	27.3	18	20.9	
MDA							
Low	–	–	–	–	–	–	0.37
High	146	83.9	76	86.4	70	81.4	
Normal	28	16.1	12	13.6	16	18.6	
GPx							
Low	31	17.8	17	19.3	14	16.3	0.003
High	17	9.8	2	2.3	15	17.4	
Normal	126	72.4	69	78.4	57	66.3	
GDS							
Severe	12	6.9	6	6.8	6	7	0.65
Mild	77	44.3	36	40.9	41	47.7	
No	85	48.9	46	52.3	39	45.3	

* Statistically significant if $p < 0.05$

and for 9.8% low. Slightly more than a half of the patients are experiencing D (44.3% mild D and 6.9% severe D) (see Table 1).

As it can be seen in Table 1, groups of recurrent and primary SCHD did not differ according to none of the afore mentioned variables except the GPx level – among patients of recurrent SCHD there was lower proportion of individuals with normal level of GPx when compared to primary SCHD patients (66.3% and 78.4%, respectively) ($p = 0.003$).

Correlation between OS markers

Correlation of OS factors (MDA and GPx indicators) was found to be positive and statistically significant but yet weak ($r = 0.18$, $p = 0.017$).

Factors associated with the recurrent SCHD

When the independent variables are analyzed as parametric values, it was found that the only factor statistically differing between primary and recurrent SCHD patients, was GPx, i.e. among patients of recurrent SCHD mean GPx value is significantly higher than among patients of primary SCHD (8329.8 and 7474.5 U/g Hb respectively) ($p = 0.01$) (see Table 2). Mean age was slightly higher among patients of primary SCHD as well as the median MDA, whereas the median GDS value was higher among patients of recurrent SCHD. But, as it has been mentioned already before, these tendencies cannot be considered as

statistically significant. The multivariate analysis hasn't changed the conclusion. After the adjustment the only factor significantly associated with recurrent status of SCHD was GPx ($p = 0.008$). But as regards the measure of OR, the increase in GPx per one unit is making so small changes in OR that it was not detectable within two decimal figures. This was the reason why in the further data analysis the parametric measures were categorized and analyzed as nonparametric variables.

As it's seen in Table 2, there is a tendency for odds of recurrent SCHD to be higher among males, older patients and persons with mild D. Interestingly that the odds of recurrent SCHD are lower among patients with high levels of MDA. But these observations are not statistically significant in univariate, or multivariate analyses. The only factor showing stable and statistically significant association with recurrent SCHD is GPx level, i.e. in multivariate analysis independently from other factors high levels of GPx is associated with 11.29 times higher odds of having recurrent SCHD status ($p = 0.003$).

Factors associated with the D

Patients with present D were experiencing both – high levels of MDA and GPx – more often than responders with no D (11.2% and 8.2%, respectively). But this trend cannot be considered as statistically significant ($p = 0.51$). And vice versa – among patients with simultaneously high levels of MDA and GPx the prevalence of D is higher

Table 2 – Factors associated with recurrent SCHD in univariate and multivariate analysis (if independent variables are nonparametric measures)

Independent variable	Primary SCHD		Recurrent SCHD		OR*	95% CI	p**	Adjusted OR*	95% CI	p**
	n	%	n	%						
Sex										
Male	43	46.2	50	53.8	1.45	0.80–2.65	0.22	1.63	0.85–3.12	0.14
Female	45	55.6	36	44.4	1			1		
Age										
81+	7	53.8	6	46.2	1.14	0.33–3.99	0.83	1.48	0.35–6.28	0.60
71–80	27	56.3	21	43.8	1.04	0.45–2.39	0.93	1.34	0.52–3.43	0.55
61–70	30	42.3	41	57.7	1.82	0.84–3.94	0.13	2.25	0.96–5.31	0.06
≤ 60	24	57.1	18	42.9	1			1		
MDA										
Low	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
High	76	52.1	70	47.9	0.69	0.31–1.56	0.37	0.53	0.22–1.27	0.15
Normal	12	42.9	16	57.1	1			1		
GPx										
Low	17	54.8	14	45.2	1.00	0.45–2.20	0.99	0.96	0.42–2.19	0.92
High	2	11.8	15	88.2	9.10	1.99–41.37	0.004	11.29	2.31–55.06	0.003
Normal	69	54.8	57	45.2	1			1		
GDS										
Severe	6	50.0	6	50.0	1.18	0.35–3.95	0.79	0.82	0.18–3.67	0.80
Mild	36	46.8	41	53.2	1.34	0.72–2.49	0.35	1.31	0.66–2.60	0.44
No	46	54.1	39	45.9	1			1		

* OR – odds ratio; ** statistically significant if $p < 0.05$.

Table 3 – Factors associated with recurrent SCHD in univariate and multivariate analysis among patients with D

Independent variable	Primary SCHD		Recurrent SCHD		OR*	95% CI	p**	Adjusted OR*	95% CI	p**
	n	%	n	%						
Sex										
Male	20	44.4	25	55.6	1.25	0.54–2.88	0.60	1.16	0.46–2.91	0.76
Female	22	50.0	22	50.0	1			1		
Age										
81+	7	70.0	3	30.0	0.32	0.06–1.79	0.20	0.56	0.09–3.71	0.55
71–80	17	51.5	16	48.5	0.71	0.20–2.49	0.59	1.43	0.33–6.15	0.63
61–70	12	37.5	20	62.5	1.25	0.34–4.49	0.73	2.60	0.58–11.78	0.22
≤ 60	6	42.9	8	57.1	1			1		
MDA										
Low	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
High	34	47.9	37	52.1	0.87	0.31–2.46	0.79	0.64	0.21–1.97	0.44
Normal	8	44.4	10	55.6	1			1		
GPx										
Low	5	35.7	9	64.3	2.23	0.68–7.40	0.19	3.04	0.80–11.60	0.10
High	1	10.0	9	90.0	11.18	1.34–93.37	0.03	12.76	1.34–121.84	0.03
Normal	36	55.4	29	44.6	1			1		

* OR – odds ratio; ** statistically significant if $p < 0.05$.

than among patients with normal levels of MDA and GPx or with high or low levels of just one of the indicators (58.8% and 50.3%, respectively). And the level of statistical significance of the mentioned observation is surely the same, i.e. not reaching the level of significance ($p = 0.51$).

Factors associated with the recurrent SCHD in relation to the presence of D

If only people with D were analyzed ($n = 89$), the findings remained the same as for the total sample – the only factor significantly increasing the odds of experiencing recurrent SCHD was the high level of GPx (OR 12.76; $p = 0.03$). As regards the other factors there was a tendency that higher odds of experiencing recurrent SCHD are for males and people aged 61–71 (compared to the younger ones). People with high levels of MDA have almost 40% lower odds of experiencing recurrent SCHD. But the mentioned tendencies cannot be considered as statistically significant (see Table 3).

Further – switching D and SCHD from being the dependent variables to be independent ones (and making markers of OS as the dependent variables), it was found that MDA and GPx are more frequent among patients of recurrent SCHD regardless of the status of D. And the observation can be considered as statistically significant ($p = 0.006$). But when the four strata are further compared pairwise, it is concluded that the high levels of MDA and GPx were significantly more frequent within the group “D and recurrent SCHD” (19.1%) than within the groups “no D and primary SCHD” (2.2%; $p = 0.03$) or within the group “D and primary SCHD” (2.4%; $p = 0.04$) (see Table 4).

Analyzing the for strata pairwise it was found that the prevalence of recurrent SCHD was significantly higher among patients with D and high levels of GPx (90.0%) when compared to people with no D and normal or low levels of GPx (42.3%; $p = 0.02$) or patients with D but normal or low levels of GPx (48.1%; $p = 0.04$).

The levels of MDA were not giving any additional impact on the relation between status of D in combination with levels of GPx and the status of SCHD. The conclusions were identical to the ones described above for the combination of the D and GPx alone (see Table 5).

Further, cross tabulation analysis revealed that the group “D + high GPx” had 10.6 times higher chances of recurrent SCHD compared to “no D + normal GPx” group (see Table 6).

Table 4 – Prevalence of simultaneously high levels of MDA and GPx in relation to the presence of D and recurrent SCHD

Status of D in relation to SCHD	High both – MDA and GPx		Normal MDA and GPx or high one of them	
	n	%	n	%
D + recurrent SCHD* [^]	9	19.1	38	80.9
D + primary SCHD [^]	1	2.4	41	97.6
No D + recurrent SCHD	6	15.4	33	84.6
No D + primary SCHD*	1	2.2	45	97.8

* $p = 0.03$, [^] $p = 0.04$. Statistically significant if $p < 0.05$.

Table 5 – Prevalence of simultaneously high levels of MDA and GPx in relation to the presence of D and recurrent SCHD

Independent variable Status of D, MDA and GPx	Recurrent SCHD		Primary SCHD	
	n	%	n	%
D + high MDA + high GPx*	9	90.0	1	10.0
No D + high MDA + high GPx [^]	6	85.7	1	14.3
D + normal MDA + normal or low GPx [^]	38	48.1	41	51.9
No D + normal MDA + normal or low GPx*	33	42.3	45	57.7

* $p = 0.02$, [^] $p = 0.04$. Statistically significant if $p < 0.05$.

Table 6 – Prevalence and odds of recurrent SCHD stratified by the presence of depression and the level of GPx

Dependent variables	OR (95% CI)	p
D, low GPx	2.12	0.22
D, high GPx	10.61	0.03
D, normal GPx	0.95	0.89
No D, low GPx	0.49	0.23
No D, high GPx	7.07	0.08
No D, normal GPx	1	

Statistically significant if $p < 0.05$

Discussion

As mentioned above, the aim of the present study was to investigate the relationships between OS level, prevalence of D, and risk of recurrent SCHD. The hypothesis was that in recurrent SCHD patients with D would be higher level of OS than in patients with primary SCHD without D.

Prevalence of D

The result of the research revealed that prevalence of D was in 51.2% of all patients what is in accordance with previous research. Based on the literature, between 31–45% of patients with CHD, including those with stable CAD, unstable angina, or myocardial infarction, suffer from clinically significant depressive symptoms.¹¹

In accordance with our expectations in the recurrent SCHD patients prevalence of D was higher (47.7% in primary group and 54.7% in recurrent group), though the difference between primary and recurrent patients wasn't statistically significant ($p = 0.44$). Multivariate logistic regression results indicated that as the D indicators increase by 1 unit, the chances of recurrent SCHD increase 1.04 times or 4%, but it wasn't statistically significant.

A small difference between groups could be explained with :1) presence of D long time before primary hospitalization, not only after cardiac event; 2) all the patients were enrolled in the research before hospital discharge, that means sometimes after 7–10 days of treatment and adherence to sleep and nutrition. In a study of hospital-

ized patients with a variety of cardiac conditions, those who met criteria for clinical D during admission had improvement of adherence (to diet, exercise, and medication) if their D improved following hospitalization. This suggests that reduced adherence to key secondary prevention behaviors in depressed cardiac patients may be modifiable with treatment of the depressive symptoms.³⁴

OS level

There were analyzed two markers of OS: MDA – lipid peroxidation product that shows OS level and AO enzyme GPx – marker of the body defense against OS.

In the most of all patients high MDA level was found (in 146 patients or in 83.9 %) from 174, what is similar with the literature. Results of the studies of Pezeshkian et al. (2001) showed that MDA levels increased significantly in heart diseases.³⁵ Some other investigates have also reported increase of MDA and GPx levels in patients with CAD.³¹ In spite of our expectations, in primary SCHD group MDA level was slightly higher, though there was no statistically significant difference between the subgroups. Moreover, cross tabulation analysis indicates that higher MDA level was in patient with primary SCHD without D (in 91.3% of patients). Though there weren't statistically significant differences between subgroups ($p = 0.38$), this tendency could be taken into account.

In turn, GPx level was significantly higher in recurrent SCHD subgroup ($p = 0.01$). Multivariate analysis showed that higher GPx level 11.29 fold increased risk of SCHD. Kaya et al. (2012) also reported an increase of MDA and GPx levels in patients with CAD. GPx enzyme activation was significantly higher in patients with CAD than healthy controls.³⁶ The result of present research revealed also that GPx level in patients with recurrent SCHD is slightly lower than in patients with primary SCHD. It has been demonstrated that AO enzyme activities are reduced in CHD, and this is linked to the increased disease risk. Many studies have indicated that free radical generation increases and AO defenses decrease in response to increased OS in CHD patients. Activity levels of the AO enzymes GPx, and non-enzymatic AO, are considered as predictors of CHD.³⁷

The discrepancies – higher MDA level in patients with primary SCHD – can be explained by several factors. First, OS may be an early causative factor in CVD pathology rather than a late consequence and OS and inflammation develops long before the onset of the first symptoms.³⁸ We could suppose that OS in recurrent SCHD patients was longer than in primary, but activation of AO enzymes partially compensated high OS level. The fact that GPx level was higher in the patients with recurrent SCHD, that means antioxidative system defense activation, could confirm this assumption. Second, use of beta-blockers. All of both groups' patients took a beta-blocker therapy during hospitalization. In previous researches was found that treatment with beta-blockers such as metoprolol, carvedilol and bisoprolol reduces the levels of OS.^{39,40} Unfortunately, in the present study we didn't have information of use of beta-blockers before hospitalization. We could assume that patients with recurrent SCHD used beta-blockers longer than patients with primary SCHD – long time before hospitalization. The longer duration of

beta-blocker therapy could explain lower MDA level in recurrent SCHD group. Third, we did not have data on psychoactive drug use or psychological support of the patients before they were enrolled in the study or other factors that could affect the MDA level.

Interesting finding in the present research was the cross tabulation analysis indicating that both OS markers (MDA and GPx) together was significantly higher in recurrent SCHD subgroup, and, moreover, compared pairwise, it was found that the high levels of MDA and GPx are significantly more frequent within the group "D and recurrent SCHD" than within the groups "no D and primary SCHD" ($p = 0.03$) or within the group "D and primary SCHD" ($p = 0.04$). Analyzing for strata pairwise it was found that the prevalence of recurrent SCHD is significantly higher among patients with D and high levels of GPx (90.0%) when compared to people without D and normal or low levels of GPx ($p = 0.02$) or patients with D but normal or low levels of GPx ($p = 0.04$). Moreover, as it's the group "D + high GPx" had 10.6 times higher chances of recurrent SCHD compared to "no D + normal GPx" group. Hence, we can suppose that OS indeed is a risk factor of SCHD recurrence, especially in patients with D. Although the division into groups of combinations entailed a small number of people in each subgroup, we suggest taking into account these finding in further studies. As mentioned above, there only in-patients before discharge were included in the study who already observed a certain sleep regimen and diets, and received appropriate treatment and care, which could reduce the symptoms of both D and OS. That could explain small number of patients with both D and OS in each primary and recurrent SCHD subgroups.

There is need to add that it's the first research comparing OS and D in primary and recurrent patients with SCHD. Previous studies compared OS level in CHD patients and in healthy controls. Cheraghi et al. (2019) found that serum GPx and MDA were significantly greater in CHD patients than in healthy controls.³⁷ Moreover, other researches confirm that the OS directly increases the risk of D in patients with CVDs, whereas it increases the risk of CVDs in depressed people. In summary, the common risk factors increase the production of OS and reduce antioxidant defenses, thereby promoting the occurrence and development of interacted ischemic CVD and D.¹

D, a frequently occurring disease, has a bidirectional relationship with ischemic CVD and partially shares common risk factors (such as obesity and diabetes) and mechanisms (such as inflammation and OS) with CVD, providing a new direction for future research. Based on the literature in patients with CVD, D is often chronic and recurrent. Among patients with CVD hospitalized for acute cardiac events and found to meet criteria for D during or shortly after admission, approximately 50–70% had ongoing depressive symptoms that preceded their cardiac event. This finding is consistent with literature that describes persistent D in patients with stable CAD. Depressed patients with unstable CAD appear to be at even greater risk for poor cardiac outcomes. OS can independently and directly affect stroke, CHD and D. Furthermore, OS acts as a link between ischemic CVD and D.¹ Several lines of evidence indicate that different cardiovascular consider-

ations should be inspected in patients who need to take AD medications.⁴¹ There is an increasing body of evidence supporting that D may be associated with changes in OS markers and that AD agents (especially long-term treatment) may increase AO defenses. It is possible that augmentation of AO defenses may be one of the mechanisms underlying the neuroprotective effects of ADs observed in the treatment of D.¹¹ It has been shown that the depressed patients have elevated level of platelet adhesion and aggregation leading increased risk for cardiovascular events. In fact, the use of SSRIs may prevent developing atherosclerotic plaques and also arterial thrombosis.⁴² Patients who respond to AD therapy within the first year of treatment have shown to experience significantly lower rates of morbidity and mortality.⁴¹

In summary, there is a need to find effective therapies to control CVD and D. When D screening is paired with a management protocol or system of care (e.g., a care management program) to treat D in patients with CVD, there has been consistent evidence for improved patient outcomes (including, in some studies, improved adherence, reduced cardiac symptoms, reduced cardiac events and improved blood pressure and lipids). Patients who meet full criteria for D should be treated, whether cardiac events are recent or remote.¹¹ OS directly increases the risk of D in patients with CVD, whereas it increases the risk of CVD in depressed people. The common risk factors increase the production of OS and reduce AO defenses, thereby promoting the occurrence and development of interacted ischemic CVD and D.¹

Limitations of the study

- 1) There were rather heterogenous groups as concerns age and gender in both groups, that could influence the results. MDA appears to be sensitive to both gender and age. It is significantly lower and shows a greater age-dependence in women than in men. The age-dependent slope of the steady state concentration is maximal at the age between 50 and 55 years, indicating that it may be attributed to the change of metabolism in the postmenopausal period. Interestingly, total glutathione decreased with age simultaneously with the increase in MDA.⁴³
- 2) In the current study patients' anthropometric dates weren't take into account there, only people with BMI >30 were excluded, based on literature, that there was no clear association between obesity and systemic OS in subjects with BMI less than 30 kg/m².⁴⁴
- 3) In the present research authors couldn't exclude other factors that affect D and/or OS in patients in relations to SCHD recurrence (dietary intake, substance use disorder, chronic somatic disorder, difficult life events no relationships, no family, poor social life, lower socioeconomic status etc.)

Conclusions

In the present study was found that AO enzyme GPx significantly higher in depressed patients with recurrent SCHD compared to patients without D and to patients with primary SCHD. Patients with both D and high GPx

had 10.6 times higher chances of recurrent SCHD compared to those without D and normal GPx. It could be supposed that GPx is more significant marker of risk of D and recurrence of SCHD. Though MDA level was slightly higher in primary SCHD group without D, the high level of MDA in most of both (primary and recurrent SCHD) groups patients evidences that increased OS is a risk factor for SCHD in general, but not for recurrence of SCHD. Monitoring OS biomarkers seems to be important in the management of SCHD comorbidity with D. Further studies are warranted to confirm these findings.

Conflict of interest

None.

Funding

Research project was supported by RSU PhD grant.

Ethical statement

The article was written in accordance with ethical standards.

Informed consent

All the patients filled an informed consent form.

References

1. Lin D, Wang L, Yan S, et al. The Role of Oxidative Stress in Common Risk Factors and Mechanisms of Cardio-Cerebrovascular Ischemia and Depression. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:2491927.
2. Cardiovascular diseases. World Health Organization 2017 May [cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
3. World Health Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization, 2011.
4. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4:256.
5. Huffman JC, Celano CM, Beach SR, et al. Depression and Cardiac Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;2013:1–14.
6. Whooley MA, Wong JM. Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:327–354.
7. Hert MD, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:31–39.
8. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: Systematic review and meta analysis. *Int J of Geriatr Psychiatry* 2007;22:613–626.
9. Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN, Barone EJ. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician* 2001;64:641–647.
10. Moryś M, Bellwon J, Adamczyk K, Gruchala M. Depression and anxiety in patients with coronary artery disease, measured by means of self-report measures and clinician-rated instrument. *Kardiol Pol* 2016;74:53–60.
11. Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev* 2011;19:130–142.
12. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802–813.
13. Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2000;160:1913–1921.
14. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing

- Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study 2004. *Psychosom Med* 2004;66:466–474.
15. Van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814–822.
 16. Chauvet-Gélinier JC, Trojaka B, Vergès-Patois B, et al. Review on depression and coronary heart disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:103–110.
 17. Trebatícká J, Dukát A, Ďuračková Z. Cardiovascular Diseases, Depression Disorders and Potential Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Physiol Res* 2017;66:363–382.
 18. Vaváková M, Ďuračková Z, Trebatícká J. Markers of Oxidative Stress and Neuroprediction in Depression Disorder. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:898393.
 19. Kander MC, Cui Y, Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med* 2017;21:1024–1032.
 20. Adifbair A, Saleem M, Lancôt KL, Herrmann N. Potential Biomarkers for Depression Associated with Coronary Artery Disease: A Critical Review. *Curr Mol Med* 2016;16:137–164.
 21. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malonaldehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:316–328.
 22. Mazereeuw G, Herrmann N, Andreazza AC, et al. Oxidative stress predicts depressive symptom changes with omega-3 fatty acid treatment in coronary artery disease patients. *Brain Behav Immun* 2017;60:136–141.
 23. Vichova T, Motovska Z. Oxidative stress: Predictive marker for coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol* 2013;18:e88–e91.
 24. Frey BV, Valvassori SS, Réus GZ, et al. Changes in antioxidant defense enzymes after d-amphetamine exposure: implications as an animal model of mania. *Neurochem Res* 2006;31:699–703.
 25. Liu T, Zhong Z, Liao X, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS ONE* 2015;10:e0138904.
 26. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:639–645.
 27. Hasnain M, Vieweg WVR, Lesnfsky EJ, Pandurangi AK. Depression screening in patients with coronary heart disease: a critical evaluation of the AHA guidelines. *J Psychosom Res* 2011;71:6–12.
 28. Yesavage AB. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982–1983;17:37–49.
 29. Voicehovskis VM. Validation of the Latvian version of the Geriatric Depression Scale (GDS). *Psychother Psychosom* 2013;82:122–123.
 30. Armstrong D, Browne R. The analysis of free radicals, lipid peroxides, antioxidant enzymes and compounds related to oxidative stress as applied to the clinical chemistry laboratory. *Adv Exp Med Biol* 1994;366:43–58.
 31. Armstrong D. Free Radicals and Antioxidant Protocols. *Methods Mol Biol* 1998;108:315–324.
 32. Boyum A. OxiSelect TBARS Assay Kit (MDA Quantitation). *J Clin Invest* 1966;21:597.
 33. Paglia DV. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158–169.
 34. Bauer LK, Caro MA, Beach SR, et al. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol* 2012;109:1266–1271.
 35. Pezeshkian M, Nouri M, Zahraei M, et al. Study of MDA, antioxidant vitamins, lipoproteins serum levels and anthropometric parameters in coronary artery disease patients. *Med J Islamic World Acad Sci* 2001;14:5–8.
 36. Kaya Y, Çebi A, Söylemez N, Demir H, et al. Correlations between Oxidative DNA Damage, Oxidative Stress and Coenzyme Q10 in Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Med Sci* 2012;9:621–626.
 37. Cheraghi M, Ahmadvand H, Ali Maleki A, et al. Oxidative Stress Status and Liver Markers in Coronary Heart Disease. *Rep Biochem Mol Biol* 2019;8:49–55.
 38. Vaváková M, Trebatícká J, Dukát A, et al. Cardiovascular Diseases, Depression Disorders and Potential Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Physiol Res* 2017;66:363–382.
 39. Nakamura K, Murakami M, Miura D, et al. Beta-Blockers and Oxidative Stress in Patients with Heart Failure. *Pharmaceuticals* 2011;4:1088–1100.
 40. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Pharmaceuticals* 2011;4:1099.
 41. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular Considerations in Antidepressant Therapy: An Evidence-Based Review. *J Tehran Heart Cent* 2013;8:169–176.
 42. Nezafati MH, Vojdanparast M, Nezafati P. Antidepressants and cardiovascular adverse events: A narrative review. *Atherosclerosis* 2015;11:295.
 43. Pinchuk I, Weber D, Kochlik B, et al. Gender- and age-dependencies of oxidative stress, as detected based on the steady state concentrations of different biomarkers in the MARK-AGE study. *Redox Biology* 2019;24:1–7.
 44. Ito F, Yoko Sono Y, Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants* 2019;8:72.

Comparison of hydroxychloroquine plus moxifloxacin versus hydroxychloroquine alone on corrected QT interval prolongation in COVID-19 patients

Veysel Yavuz^a, Ferhat Ozyurtlu^b, Nurullah Cetin^c

^a Department of Cardiology, Akhisar Mustafa Kirazoglu State Hospital, Manisa, Turkey

^b Department of Cardiology, Grandmedical Hospital, Manisa, Turkey

^c Department of Cardiology, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 22. 3. 2021

Revised: 15. 4. 2021

Accepted: 17. 4. 2021

Available online: 4. 10. 2021

Klíčová slova:

Hydroxychloroquin

Korigovaný interval QT

Moxifloxacin

SOUHRN

Kontext: Hydroxychloroquin (HCQ) samotný nebo v kombinaci s některými antibiotiky či antivirotyky se podává v dosud neschválené indikaci při léčbě onemocnění COVID-19. Zdá se, že nejzávažnějším problémem z hlediska bezpečnosti těchto léčiv jsou jejich nežádoucí účinky na srdce. I když jsou k dispozici údaje o arytmiogenních příhodách spojených s podáváním samotného HCQ, jako jsou prodloužení korigovaného intervalu QT (corrected QT, QTc), vznik torsade de pointes (TdP) nebo bradykardie, nemáme zatím dostatek údajů o účincích jeho kombinace s moxifloxacinem (MOX).

Cíl: Cílem naší studie bylo analyzovat účinky podávání HCQ samotného nebo v kombinaci s MOX, na interval QT, srdeční frekvenci a arytmiické příhody u pacientů s diagnózou COVID-19.

Metody: Naše studie byla monocentrická, kohortová, s pacienty hospitalizovanými mimo jednotku intenzivní péče a s klinickými známkami odpovídajícími pneumonii a s alespoň jedním pozitivním výsledkem vyšetření (metodou PCR z nazofaryngeálního stěru) na onemocnění COVID-19. Měřili jsme vstupní hodnoty intervalu QT a srdeční frekvence pacientů, jimž byl podáván buď samotný HCQ, nebo kombinace HCQ plus MOX, a následně je srovnali s hodnotami po léčbě.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 312 pacientů (medián věku 42 [IQR 31,25–57,75] let; 54,16 % mužů). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle výše uvedené léčebné strategie následovně: samotný HCQ (166; 53,20 %) nebo HCQ + MOX (146; 46,79 %). Ve srovnání se vstupní hodnotou bylo u všech pacientů zaznamenáno statisticky významné prodloužení intervalu QTc po léčbě (406,00 [388,00–422,00] ms versus 418,00 [401,00–435,00] ms; $p < 0,001$). Porovnání vstupních hodnot intervalu QTc neprokázalo žádný statisticky významný rozdíl mezi skupinami se samotným HCQ a s kombinací HCQ + MOX (403,00 [384,50–419,00] ms versus 409,50 [390,00–425,00] ms; $p = 0,086$). Po léčbě se hodnoty QTc intervalu statisticky významně prodloužily ve skupině HCQ + MOX oproti skupině pacientů užívajících pouze samotný HCQ (413,00 [398,00–430,00] ms versus 426,50 [405,00–441,00] ms; $p < 0,001$). Po léčbě došlo u obou skupin ke statisticky významnému zpomalení srdeční frekvence, ze 79,00 (70,00–88,00) tepů/min na 70,00 (63,00–79,00) tepů/min ve skupině se samotným HCQ ($p < 0,001$) a z 80,00 (70,00–88,00) tepů/min na 70,50 (63,00–78,75) tepů/min ve skupině s kombinací HCQ + MOX ($p < 0,001$). Na druhé straně nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami z hlediska hodnot srdeční frekvence před léčbou a po ní.

Závěr: V této kohortové studii bylo u pacientů s podáním HCQ pro léčbu onemocnění COVID-19 přítomno vysoké riziko prodloužení intervalu QTc; souběžné podávání MOX a HCQ bylo spojeno s většími změnami v intervalu QTc. Během léčby nicméně nedošlo u žádného z pacientů ke vzniku maligní komorové arytmiie ani k žádnému úmrtí. Při zvažování podávání HCQ, zvláště v kombinaci s MOX, musejí lékaři v klinické praxi pečlivě zvážit rizika a přínosy při důsledném monitorování intervalu QTc. Je třeba provést další prospektivní studie, které by upřesnily vliv podávání uvedených léčiv na vznik arytmií u pacientů s onemocněním COVID-19.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Hydroxychloroquine (HCQ) alone or with some antibiotic and antiviral agents is used off label in the treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). It seems that the most important safety problem about these medications are their cardiac side effects. Although there are data on arrhythmogenic events associated with the use of HCQ alone, such as corrected QT (QTc) prolongation, Torsade de pointes (TdP) or bradycardia, there are insufficient data on its combination with moxifloxacin (MOX).

Address: Ass. prof. Nurullah Çetin, MD, Department of Cardiology, Medical Faculty, Celal Bayar University, Uncubozköy Mahallesi Mimarşinan Sokak

No: 189 – Yunusemre / Manisa, 45030 Turkey, e-mail: nurullah.cetin@cbu.edu.tr

DOI: 10.33678/cor.2021.053

Objective: The aim of our study is to analyze the effect of HCQ alone or in combination with the use of MOX on QTc interval, heart rate, and arrhythmic events in patients with a diagnosis of COVID-19.

Methods: This is a single center cohort study of non-intensive care unit (ICU) patients hospitalized with clinical signs consistent with pneumonia and at least one positive COVID-19 nasopharyngeal polymerase chain reaction test result. QTc intervals and heart rates in patients whose treatment consisted of HCQ alone or its separate combination with MOX at baseline and post-treatment were calculated and compared.

Results: 312 patients were included (median age of 42 [IQR: 31.25–57.75] years, 54.16% male). Patients were divided into two groups based on their in-hospital treatment strategy as follows: HCQ alone (n: 166, 53.20%) or HCQ + MOX (n: 146, 46.79%). As compared to baseline, QTc intervals were significantly increased in all patients after treatment (406.00 [388.00–422.00] ms vs 418.00 [401.00–435.00] ms, $p < 0.001$). When the baseline QTc intervals were evaluated, there was no statistically significant difference between HCQ alone and HCQ + MOX groups (403.00 [384.50–419.00] ms vs. 409.50 [390.00–425.00] ms, $p: 0.086$). After treatment period, QTc intervals were significantly higher in HCQ + MOX group compared to the group in which patients only used HCQ (413.00 [398.00–430.00] ms vs. 426.50 [405.00–441.00] ms, $p < 0.001$). We found a significant decrease in heart rate in both groups after treatment period. From 79.00 (70.00–88.00) bpm to 70.00 (63.00–79.00) bpm in HCQ alone group ($p < 0.001$) and from 80.00 (70.00–88.00) bpm to 70.50 (63.00–78.75) bpm in HCQ + MOX group ($p < 0.001$). On the other hand, no statistically significant difference was observed between the groups in terms of heart rates either before or after the treatment.

Conclusion: In this cohort study, patients who received HCQ for the treatment of COVID-19 were at high risk of QTc prolongation, and concurrent treatment with MOX was associated with greater changes in QTc. However, none of patients experienced malignant ventricular arrhythmia or death during treatment. Clinicians should carefully weigh risks and benefits with close monitoring of QTc if considering treatment with HCQ especially concomitant use with MOX. Further prospective studies are needed to determine the exact implications of these drugs on arrhythmias in patients with COVID-19.

Keywords:

Corrected QT interval
Hydroxychloroquine
Moxifloxacin

Introduction

A number of undetermined pneumonia cases were reported on December 31st 2019 in the city of Wuhan in the state of Hubei of China.¹ After a short period of time, Centers for Disease Control and Prevention in China insulated a new coronavirus as the active ingredient of this pandemic which was referred to as severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the epithelial cells of humans.² On February 12th 2020, World Health Organization (WHO) referred the disease caused by SARS-CoV-2 as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and the disease was announced to be a pandemic on March 11th 2020.³ Since that particular date, over 100 million people have become infected, and over a million people lost their lives due to the pandemic.

Although there is not a validated medication to prevent or treat the COVID-19 infection, it is reported that hydroxychloroquine (HCQ) which is an antimalarial medication alone or the combination of HCQ with other antibiotic and antiviral medications may have a positive effect on the clinic results and the viral load of the infected patients.⁴ The obtained results have led to the common use of this treatment regimen in COVID-19 treatment across the world. Furthermore, the research on vaccination and appropriate medical treatment are still continuing. It is known that HCQ can cause fatal arrhythmia by prolonging the QT interval in electrocardiography (ECG). However, there are data stating that this situation is a dosage-related situation.⁵

Since some of the patients who were admitted with the initial diagnosis of COVID-19 infection cannot be diagnosed with atypical pneumonia determiner, these patients receive atypical pneumonia treatment along with COVID-19 treatment. As in the other viral infections, an-

other significant morbidity and mortality reason in COVID-19 patients is secondary bacterial infections. In the treatment guide of Ministry of Health of the Republic of Turkey, moxifloxacin (MOX), which is among the fluoroquinolone type antibiotics, is among the treatment options for this patient group. Similar to HCQ, MOX prolongs QT interval and has fatal side effect potentials.⁶

In the current study, it is aimed to research the effect of HCQ alone and its combination with MOX on the prolonging of QT interval in the patients with COVID-19.

Methods

The current study is a retrospective observational study examining the patients admitted with COVID-19 diagnosis and receiving their medical treatments in accordance with the COVID-19 algorithm of the Ministry of Health of the Republic of Turkey (MHRT).⁷ Inclusion criteria were as follows: 1) patients diagnosed with COVID-19 by polymerase chain reaction (PCR) test (SARS-CoV-2, qPCR Detection Kit by Bio-Speedy); 2) patients >18 years and were followed in in-patient ward; 3) patients who were in sinus rhythm; 4) patients whose ECG was taken before starting treatment and after the treatment period. According to the hospital protocol formed in the light of treatment recommendations of MHRT COVID-19 potential diagnosed patient and data in the literature in the process in which the included patients were treated, on the first day, the patients received 400 mg HCQ p.o. twice a day as their load dosage, and on the subsequent days, the patients received 200 mg HCQ p.o. twice a day as their five-day treatment. The intravenous MOX 500 mg once a day was administered for five days to the patients with suspicion of atypical pneumonia and/or secondary infection findings. The treatment regimen was administered

by caring physicians in accordance with clinical and laboratory findings of patients. Blood calcium, magnesium and potassium levels of the patients were measured daily and electrolyte replacement was performed in patients with electrolyte imbalance.

Exclusion criteria were; patients with QRS width ≥ 120 ms before treatment, any bundle branch block, pre-excitation syndromes, patients with an implantable cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy, patients with a cardiac pacemaker, patients who had a rhythm other than sinus one, pregnant women, patients who have to use other drugs (antipsychotics, antidepressants, antiarrhythmics, other antimicrobials etc.) that may cause QTc prolongation and patients with chronic kidney failure (estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m² according to the Cockcroft–Gault formula).

All patients included in the study had 12-lead ECG recorded at 50 mm/sec (Nihon Kohden EKG 1250). Baseline ECGs were obtained prior to medication initiation and control ECGs were obtained after medication completed on the fifth day. Electrocardiographic analysis included heart rhythm and rate, P-QRS-T intervals duration, atrio-ventricular and intraventricular conduction disturbances in all ECGs. All QT intervals obtained from an ECG were manually measured from the onset of the first deflection of QRS complex to the end of T wave on ECG papers. The end of the T wave was determined by the tangent method. QT measurement was performed according to guideline proposed by expert panel.⁸ Leads II, V₅ or V₆ were utilized for the measurement of the QT interval on ECG. Measured longest QT interval was used. Two cardiologists blind to the patient data performed ECG measurements of QT intervals. In case of problems with measurement and if discrepancy between these two cardiologists was more than 5%, the third cardiologist was invited to resolve the problem. QT corrections were performed using the Bazett method on the patients' initial ECG and post-treatment ECG. Since the Bazett method overestimated the QTc interval, the Framingham method was used for measurement in patients with a heart rate of 100 and above.

Also, age, gender, body mass index (BMI), co-morbid situations, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and CRP which are laboratory values, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin receptor blocker (ARB) group antihypertensive medication use and prognosis situations of the patients were recorded. The patients with incomplete data in their folders were called and the data were completed. For the current study, MHRT COVID-19 Scientific Research Assessment Commission approval and Manisa Celal Bayar University Ethical Committee (Manisa, Turkey) approval were taken.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 26, and figures were constructed by using GraphPad Prism 8. Categorical variables were summarized with the use of frequencies and proportions and were compared with the use of the Pearson's chi-square test or Fisher's exact test in cases where applicability conditions were not met. Continuous variables were summarized as median and interquartile range (IQR). The Shapiro–Wilk

test was used to check whether the continuous variables were distributed normally. The ECG characteristics (QTc interval and HR) of patients before vs. after treatment period were compared using Wilcoxon signed rank test. The Mann–Whitney U test evaluated whether there was a significant difference between groups in terms of ECG characteristics. In all analyses, $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance.

Results

Patient demographics and characteristics

Three hundred and twelve non-ICU hospitalized COVID-19 patients were retrospectively analyzed and included in this study. The study sample consisted of 54.16% males with a median age of 42 (IQR: 31.25–57.75) years. Patients were treated with HCQ alone or HCQ + MOX combination during five days. The median length of follow-up was six (6–14) days. Clinical characteristics of all population are presented in Table 1. The prevalence of medical comorbidities was substantial, as 11.84% of patients had a history of hypertension, 12.17% had a history of diabetes mellitus, 4.93% had a history of coronary artery disease, 0.32% had a history of heart failure, and 10.52% had a history of chronic obstructive pulmonary disease. Additionally, 20.72% of patients smoked. The median BMI of the patients was 26.40 (23.87–29.30) kg/m². Laboratory tests of the study population are reported in Table 1. Seven patients (3.0%) died during their hospital stay due to pulmonary failure without evidence of ventricular arrhythmias.

Patients were divided into two groups based on their in-hospital treatment strategy as follows: HCQ alone (n: 166, 53.20%) or HCQ + MOX (n: 146, 46.79%). The demographic findings, comorbidities, and laboratory tests of the study groups are shown in Table 1. Patients who received HCQ + MOX were significantly older (39.50 [29.25–52.75] years vs. 48.00 [35.00–64.00] years, $p < 0.001$) and they also had significantly higher CRP levels than patients who received only HCQ (0.42 [0.18–1.51] mg/dl vs. 1.26 [0.34–3.44] mg/dl, $p < 0.001$). There were no significant differences in terms of comorbidities including hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease and smoking between the two groups. Serum creatinine, potassium, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, white blood cell and hemoglobin levels were also similar between HCQ and HCQ + MOX groups.

Electrocardiographic characteristics

All patients had a baseline ECG before starting treatment and a repeat ECG after the five-day treatment. Individual QTc intervals of all patients and treatment groups before and after treatment are shown in Figure 1. As compared to baseline, QTc intervals were significantly increased in all patients after treatment (406.00 [388.00–422.00] ms vs 418.00 [401.00–435.00] ms, $p < 0.001$). It was found that there was a significant prolongation in QTc intervals after treatment compared to before treatment in the group that receives both HCQ alone and HCQ plus MOX. In the

Table 1 – Baseline characteristics and laboratory findings of the study population

	Overall	HCQ alone	HCQ + MOX	p-value
n (%)	312	166 (53.20%)	146 (46.79%)	
Age, years	42.00 (31.25–57.75)	39.50 (29.25–52.75)	48.00 (35.00–64.00)	< 0.001
Gender (male), n (%)	169 (54.16%)	89 (53.61%)	80 (54.79%)	0.835
BMI	26.40 (23.87–29.30)	26.57 (24.48–29.32)	25.96 (23.72–29.29)	0.269
Comorbidities, n (%)				
HT	36 (11.84%)	15 (9.37%)	21 (14.58%)	0.161
DM	37 (12.17%)	15 (9.37%)	22 (15.27%)	0.116
CAD	15 (4.93%)	6 (3.75%)	9 (6.25%)	0.315
HF	1 (0.32%)	1 (0.62%)	0 (0%)	0.342
COPD	32 (10.52%)	15 (9.37%)	17 (11.80%)	0.491
Smoking	63 (20.72%)	40 (25.00%)	23 (15.97%)	0.053
Laboratory data				
Creatinine, mg/dL	0.75 (0.62–0.87)	0.73 (0.62–0.84)	0.77 (0.62–0.88)	0.127
Potassium, mEq/L	4.11 (3.92–4.40)	4.12 (3.95–4.40)	4.10 (3.90–4.40)	0.489
AST, μ kat/L	26 (21–35)	26 (21–35)	26 (22–36)	0.489
ALT, μ kat/L	26 (18–38)	28 (19–40)	25 (17–36)	0.207
WBC, $10^3/\mu$ L	6.52 (4.81–8.58)	6.44 (5.15–8.51)	6.64 (4.74–8.57)	0.958
Hg, g/dL	13.40 (12.10–15.07)	13.40 (12.30–15.17)	13.40 (12.00–14.80)	0.527
CRP, mg/dL	0.71 (0.24–2.13)	0.42 (0.18–1.51)	1.26 (0.34–3.44)	< 0.001
Mortality	7 (3.00%)	5 (4.13%)	2 (1.78%)	0.294

ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate transaminase; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CRP – C-reactive protein; DM – diabetes mellitus; HCQ – hydroxychloroquine; HF – heart failure; Hg – hemoglobin; HT – hypertension; MOX – moxifloxacin; WBC – white blood cell count.

Table 2 – Comparison of QTC interval and HR parameters of study population before and after treatment period

	QTC (ms)			HR (bpm)		
	Before	After	p-value	Before	After	p-value
Overall (n: 312)	406.00 (388.00–422.00)	418.00 (401.00–435.00)	< 0.001	79.00 (70.00–88.00)	70.00 (63.00–79.00)	< 0.001
HCQ alone (n: 166)	403.00 (384.50–419.00)	413.00 (398.00–430.00)	< 0.001	80.00 (70.00–88.00)	70.50 (63.00–78.75)	< 0.001
HCQ + MOX (n: 146)	409.50 (390.00–425.00)	426.50 (405.00–441.00)	< 0.001	79.00 (70.00–89.25)	70.00 (63.00–81.00)	< 0.001

HCQ – hydroxychloroquine; HR – heart rate; MOX – moxifloxacin; QTC – corrected QT.

Table 3 – Comparison of electrocardiography parameters between groups

	HCQ alone (n: 166)	HCQ + MOX (n: 146)	p-value
Before treatment			
QTC (ms)	403.00 (384.50–419.00)	409.50 (390.00–425.00)	0.086
HR (bpm)	80.00 (70.00–88.00)	79.00 (70.00–89.25)	0.961
After treatment			
QTC (ms)	413.00 (398.00–430.00)	426.50 (405.00–441.00)	< 0.001
HR (bpm)	70.50 (63.00–78.75)	70.00 (63.00–81.00)	0.472
Δ QTC (ms)	16.50 (7.00–25.00)	18.50 (8.00–32.25)	0.073

HCQ – hydroxychloroquine; HR – heart rate; MOX – moxifloxacin; QTC – corrected QT.

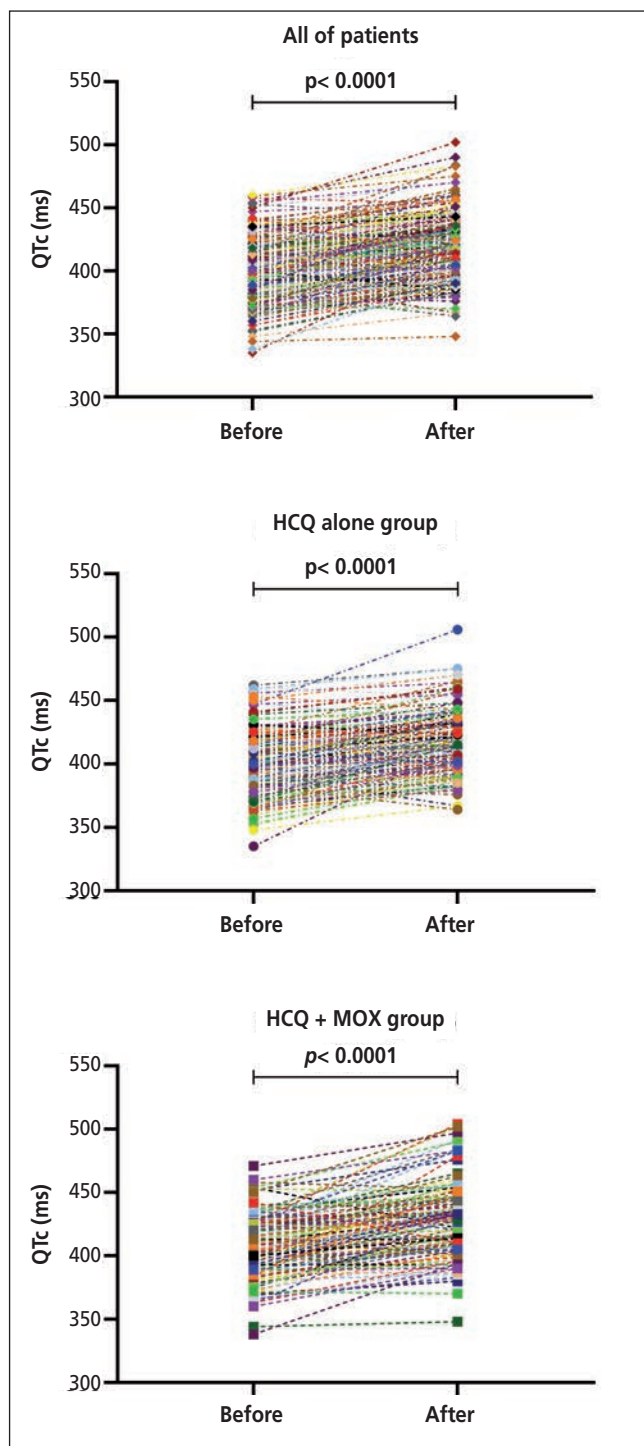


Fig. 1 – Individual QTc intervals of patients according to treatment groups before and after treatment. HCQ – hydroxychloroquine; MOX – moxifloxacin.

group that received HCQ alone, the median QTc interval was 403.00 (384.50–419.00) ms before treatment and 413.00 (398.00–430.00) ms after treatment ($p < 0.001$). On the other hand, in HCQ + MOX group, the median QTc interval was 409.50 (390.00–425.00) ms before treatment and 426.50 (405.00–441.00) ms after treatment ($p < 0.001$) (Table 2).

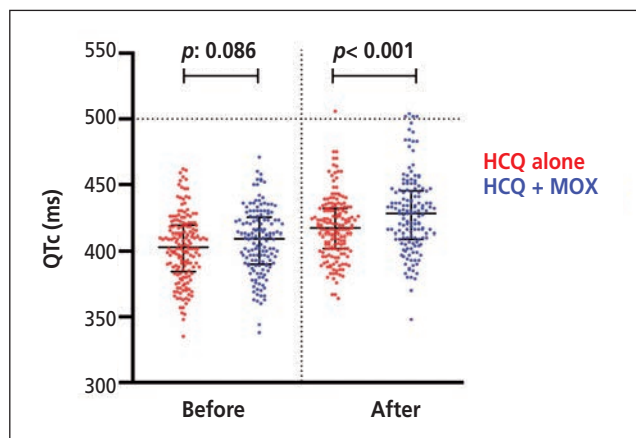


Fig. 2 – Comparison of pre- and post-treatment QT intervals between treatment groups. HCQ – hydroxychloroquine; MOX – moxifloxacin.

When the baseline QTc intervals were evaluated, there was no statistically significant difference between HCQ alone and HCQ + MOX groups (403.00 [384.50–419.00] ms vs. 409.50 [390.00–425.00] ms, $p = 0.086$) (Table 3). As demonstrated in Figure 2, after treatment period, QTc intervals were significantly higher in the HCQ + MOX group compared to the group in which patients only used HCQ (413.00 [398.00–430.00] ms vs. 426.50 [405.00–441.00] ms, $p < 0.001$). Although the post-treatment QTc intervals were significantly different between the groups, there was no significant difference between the Δ QTc (the difference between the QTc intervals before and after the treatment) values (16.50 [7.00–25.00] ms vs. 18.50 [8.00–32.25] ms, $p = 0.073$) (Table 3). QTc > 500 ms, which is considered to be a significant prolongation of the QTc interval, was observed in one patient in HCQ alone group, and in four patients in the HCQ + MOX group after the treatment period. All of these patients were female, and the median age was 75 (53–83) years. Also, the median QTc interval was 447 (430–450) ms before treatment. It was significantly higher when compared with the patients whose QTc interval was below 500 ms after the treatment period. When compared with the patients who have a QTc interval of less than 500 ms, no significant difference was observed between the two groups in terms of comorbid conditions and laboratory parameters. Another parameter that indicated significant QTc interval prolongation, Δ QTc > 60 ms was seen in one patient in the HCQ alone group and in seven patients in the HCQ + MOX group. There were no instances of ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, or significant conduction delay during follow-up.

After the treatment period, we found a significant decrease in heart rate in both groups. From 79.00 (70.00–88.00) bpm to 70.00 (63.00–79.00) bpm in HCQ alone group ($p < 0.001$) and from 80.00 (70.00–88.00) bpm to 70.50 (63.00–78.75) bpm in HCQ + MOX group ($p < 0.001$) (Table 2 and Fig. 3). However, none of the patients developed symptomatic bradycardia. On the other hand, no statistically significant difference was observed between the groups in terms of heart rates either before or after the treatment (Table 3 and Fig. 4).

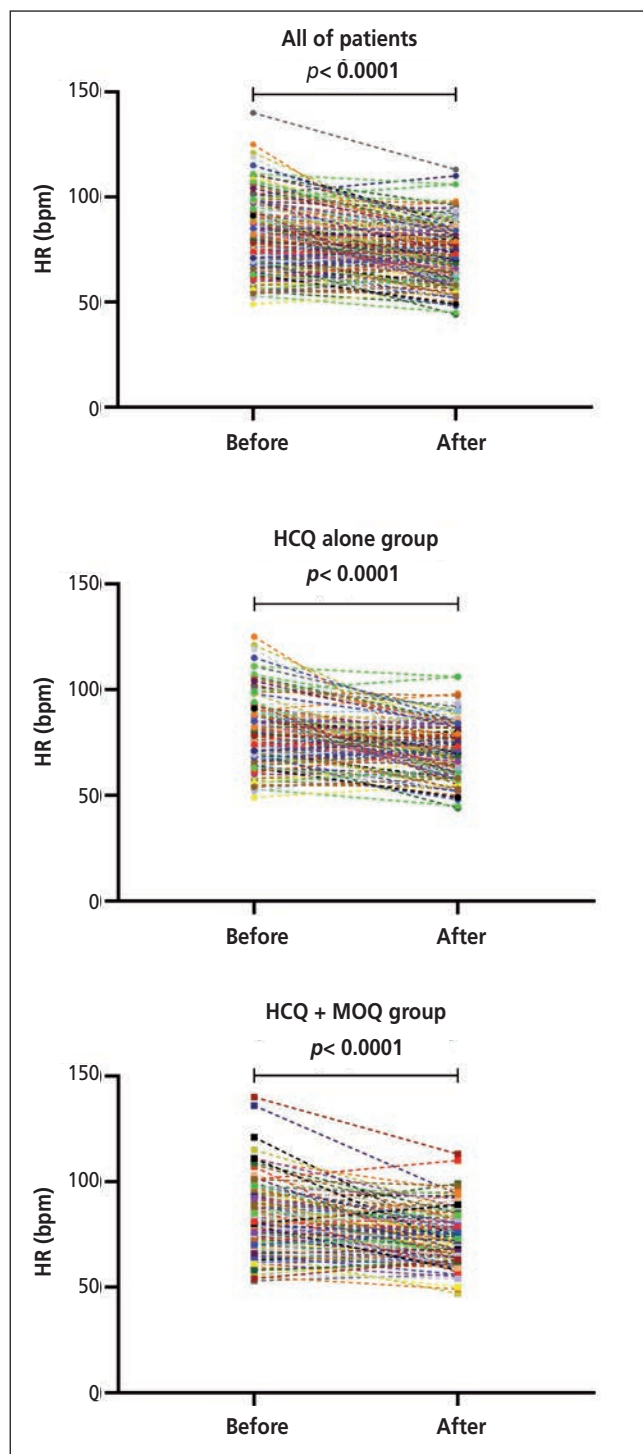


Fig. 3 – Individual HR of patients according to treatment groups before and after treatment. HCQ – hydroxychloroquine; HR – heart rate; MOX – moxifloxacin.

Discussion

In the current study, a significant prolonging in the QTc intervals of all the patients who were admitted to the hospital for their medical treatment for COVID-19 (non-ICU)

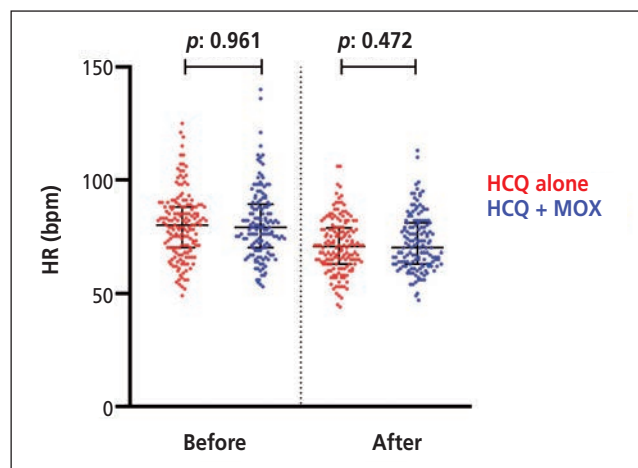


Fig. 4 – Comparison of pre- and post-treatment HR between treatment groups. HCQ – hydroxychloroquine; HR – heart rate; MOX – moxifloxacin.

after their treatments according to their baseline values. Furthermore, a significant QTc prolongation compared to baseline levels was found in both treatment groups. When the two groups are compared, no significant difference was found between their pre-treatment baseline QTc values. After the treatment, QTc values of both HCQ combined with MOX group has a significant prolonging when compared with HCQ alone group. A decrease in heart rate was observed in both treatment groups after the treatment period. The decrease in heart rate of the patients who used HCQ alone and HCQ with MOX was found statistically significant.

The *in vitro* studies have shown that HCQ, which has been used in the treatment of malaria and rheumatic diseases for many years, prevents the entrance of SARS-COV-2 and its replications.⁹ On the other hand, it is also emphasized that HCQ can play a role in bringing cytokine storm, which emerges in the late periods of the disease, under control with the immunomodulatory effect of it. HCQ, which was first used in China – the starting point of the pandemic – and then used in several countries with the studies supporting its effectiveness in the treatment of COVID-19, took its part as well in the treatment algorithm prepared by the Ministry of Health in Turkey.¹⁰ In the light of adverse data related to HCQ, some of the countries excluded the medication from their treatment algorithms. One of the greatest drawbacks of HCQ treatment is QT prolongation and the arrhythmic events related to this, and eventually, death. HCQ cause prolonged QT by inhibiting voltage-gated sodium and potassium channels, which can result in arrhythmia and sudden cardiac death. In a cohort study, which included 90 patients conducted by Mercurio et al., the risk of prolonged QT was, determined high in the patients who received HCQ because of COVID-19 related pneumonia and TdP was observed in only one patient.¹¹ On the other hand, in another study in which 119 patients using HCQ were included, although TdP or arrhythmogenic deaths were not observed, it was found out that there was a significant prolonging in the QTc values during the treatment process.¹²

It was displayed *in vitro* that HCQ causes bradycardia by causing sinoatrial node inhibition through If channels.¹³

In a study on systemic lupus erythematosus (SLE) patients, it is revealed that the heart rate decreasing effect of HCQ was dosage dependent. The resting heart rate of the patients that receive high dosage was found 11% lower.¹⁴ In the study conducted by Romani et al. in order to evaluate the cardiotoxic effects of HCQ use before COVID-19 and during the pandemic, while medication-related cardiomyopathy and conduction abnormalities were observed more frequently in the pre-pandemic period; pandemic period ventricular arrhythmia and sinus bradycardia were reported statistically more significantly when compared to pre-pandemic period.¹⁵ It is emphasized that in pre-COVID-19 period, chronic use of HCQ can cause high cumulative dose-dependent metabolic induced cardiac toxicity, and on the other hand, the close cardiac monitorization of COVID-19 patients in the light of guidelines can create this difference. Although the HCQ dose is low in our study, a significant decrease in the heart rate that is related to the medication was observed after the treatment.

In our center, mostly MOX was preferred for the patients in whom atypical pneumonia could not be ruled out and for the patients who are thought to have a secondary infection. MOX is an antibiotic of fluoroquinolone group, which inhibits bacterial type 2 topoisomerase activity and can cause QT segment prolonging just like other group members. MOX prolongs QT interval by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current (IKr) in the heart.¹⁶ Furthermore, in case there are risk factors such as long QT syndrome, female gender, old age, bradycardia, electrolyte disorders, cardiac disease history, liver and kidney disorders and comorbid QT prolonging medications in MOX use, the risk of prolonged QT and TdP increases.¹⁷ In a study where HCQ and MOX were combined in the treatment of COVID-19 pneumonia, the QTc values significantly increased on the fifth day of the treatment.¹⁸ However, it is hard to speculate if QT prolonging stems from HCQ or MOX since no comparison had been made with the group that used HCQ alone in that study. In our study, a significant QTc prolonging was observed in the patient group, which used HCQ and MOX combination when compared to the group of patients using HCQ alone. This situation can be interpreted as that the use of MOX together with HCQ causes a synergistic effect on QT interval prolongation. However, no arrhythmia and arrhythmia related mortality was observed. Although there are no other studies conducted in terms of MOX use safety in COVID-19 patients, more studies on safe medication use in these patients are needed.

As the groups could not be randomized due to the retrospective nature of our study, it is seen that there is a significant age difference between the two groups. Although age was found to be an independent predictor for QT interval prolongation in previous studies, the cut-off value was reported as 68 years.¹⁹ In our study, the median age was 42 years in the combination group and 39.5 years in the group that received HCQ alone. Consequently, although there is a significant age difference between the groups, considering the median ages, it will be seen that both groups are not in the age group which creates a risk in terms of QT prolongation.

There are many drugs that can cause QT interval prolongation. Although more QT interval prolongation is

expected in patients who use more than one drug compared to those who use one drug, in a study, there was no difference in terms of QT prolongation among those who used one or more drugs that could prolong the QT interval.¹⁹ On the contrary, in another study, significant QT interval prolongation was not observed in patients using only an antipsychotic drug, while significant QT interval prolongation was found in those combined with antidepressants or lithium.²⁰ In our study, a significantly higher QT interval prolongation was observed in the combination group of HCQ and MOX compared to the group that received only HCQ. With the use of two drugs together, more QT interval prolongation can be explained by two mechanisms. The first is due to the synergistic blockade effect of both drugs on Herg potassium channels, and the second is that the two drugs are metabolized in the same way and cause an increase in drug blood levels as a result of affecting each other's pharmacokinetics.

In the current study, we found out that when combined with HCQ, MOX causes a significant decrease in heart rate. No data can be found suggesting that MOX alone causes bradycardia. In the pharmacological safety study of the medication, it was determined that it causes a prolonged QT, yet no change in heart rate or blood pressure.²¹ Also, it is revealed that MOX in a standard clinical dosage can cause a mild increase in the heart rate in some individuals which can be significant.²²

When all the patients in the study are evaluated, QTc intervals of only five patients were found 500 ms and above. When these patients were monitored, no arrhythmic cases were observed in any of these patients. In the global scale, the lesser number of QTc ≥ 500 ms patients can be explained by a higher mean age in other similar studies. Also, when both the patient groups are considered, it is found out that seven (3.0%) patients lost their lives, and none of the patients' cause of death was arrhythmia related. After discharge, all our patients were contacted via phone, and arrhythmic cases and mortality were asked. No cases were detected in any of the patients.

Conclusions

As researchers, we have determined that HCQ, when used alone or with MOX used in COVID-19 treatment, causes a significant prolonging in QTc. Moreover, when it is combined with MOX, the prolonging in QTc interval is significantly higher when compared with HCQ alone. Despite the fact that they are used in a combination with HCQ, our data is the first study in the literature showing that when combined with MOX, there is a significant prolonging in QTc when compared with HCQ alone treatment. The clinically significant QTc prolonging (QTc ≥ 500 ms) was observed in only five patients, and no arrhythmic cases and related cardiac mortality was found. We can explain our lower rates by considering that our patient group has a lower level of arrhythmic risk factor when compared to the other studies. In order to evaluate the effect of MOX on QT interval and arrhythmic cases, more studies are needed. In the light of our study data, it is concluded that the patients receiving HCQ and HCQ and

MOX combination treatments should be observed in terms of bradycardia even though it is not symptomatic or needs intervention.

Limitations

As a retrospective study during an ongoing pandemic, this study has several limitations. The most important limitation of the study is that it is not randomized blinded. Larger, multicenter, prospective studies are required to confirm our preliminary findings. Since our study, population consists of only the non-ICU patients who are followed up in the ward. The QT interval prolonging and arrhythmic cases can be different from our findings in the patients who are in clinically severe condition.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

References

- Chen L, Liu W, Zhang Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:313–319.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–733.
- Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:173–175.
- Soumya RS, Unni TG, Raghu KG. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:411–425.
- Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, et al. Optimizing Hydroxychloroquine Dosing for Patients With COVID-19: An Integrative Modeling Approach for Effective Drug Repurposing. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:253–263.
- Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology* 2011;120:103–110.
- Ministry of Health (2019). Ulusal Pandemi Hazırlık Planı [online]. Website: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasicihastaliklar-haberler/ulusal-pandemi-hazirlik-plani.html> [accessed 17. April 2020]
- Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM, Califf RM. Cardiac repolarization: Current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002;144:769–781.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020;141:1648–1655.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020:2020.03.22.20040758.
- Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, 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;5:1036–1041.
- 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.
- Capel RA, Herring N, Kalla M, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current *I_f*: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm* 2015;12:2186–2194.
- Cairolì E, Danese N, Teliz M, et al. Cumulative dose of hydroxychloroquine is associated with a decrease of resting heart rate in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 2015;24:1204–1209.
- Romani S, Gérard A, Fresse A, et al. Insights on the evidence of cardiotoxicity of hydroxychloroquine prior and during COVID-19 epidemic. *Clin Transl Sci* 2021;14:163–169.
- Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:593–596.
- Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:415–427.
- Afsin A, Ecemis K, Asoglu R. Effects of Short-Term Hydroxychloroquine Plus Moxifloxacin Therapy on Corrected QT Interval and Tp-e Interval in Patients With COVID-19. *J Clin Med Res* 2020;12:604–611.
- Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:479–487.
- Sala M, Vicentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jorgia JR, Caverzasi E, et al. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry* 2005;4:1.
- Kim EJ, Shin WH, Kim KS, Han SS. Safety pharmacology of DW-224a, a novel fluoroquinolone antibiotic agent. *Drug Chem Toxicol* 2004;27:295–307.
- Mason JW, Moon TE. Moxifloxacin Increases Heart Rate in Humans. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2017;6:5.

Association between SYNTAX score-II and no-reflow in patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction

Hazar Harbalioglu^a, Ömer Genç^b, Alaa Quisi^c, Abdullah Yıldırım^d, İbrahim Halil Kurt^d

^a Department of Cardiology, Duzce Ataturk State Hospital, Duzce/Turkey

^b Department of Cardiology, Ağrı Training and Research Hospital, Ağrı/Turkey

^c Department of Cardiology, Medline Adana Hospital, Adana, Turkey

^d Department of Cardiology, University of Health Sciences – Adana Health Practices and Research Center, Adana, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 22. 3. 2021

Revised: 6. 4. 2021

Accepted: 7. 4. 2021

Available online: 4. 10. 2021

Klíčová slova:

Ischemická choroba srdeční

Kouření

„No-reflow“ fenomén

Skóre SYNTAX II

Keywords:

Coronary artery disease

No-reflow phenomenon

Smoking

SYNTAX score-II

SOUHRN

Kontext a cíle: „No-reflow“ fenomén spojený s úmrtím na kardiovaskulární onemocnění představuje závažnou komplikaci perkutánní koronární intervence. Pokud jsou známy klinické a angiografické parametry pacienta, skóre SYNTAX II (SS-II) predikuje mortalitu pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). Cílem této studie je zjistit vztah mezi „no-reflow“ fenoménem a SS-II.

Pacienti a metody: Do studie bylo zařazeno 255 po osobě následujících pacientů (210 [82,3 %] mužů, průměrný věk 55 [18–90] let) s akutním infarktem myokardu přední stěny s elevací úseku ST (anterior ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI), u nichž byla provedena primární perkutánní koronární intervence. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin; jedné s „no-reflow“ fenoménem a druhé s obnoveným průtokem krve („reflow“). Zaznamenávaly se demografické parametry, komorbidity i biochemické parametry a byly vypočteny hodnoty skóre SYNTAX I (SS-I) i SS-II pacientů.

Výsledky: Skupina „no-reflow“ byla starší. Hypertenze byla přítomna častěji ve skupině „no-reflow“ než ve skupině s obnovením průtoku krve ($p = 0,007$). U pacientů s „no-reflow“ byly naměřeny vyšší hodnoty troponinu (jak při příjmu, tak maximální), TIMI frame count, hodnoty SS-I a SS-II byly statisticky významně vyšší u pacientů s „no-reflow“. V logistické regresní analýze byla hodnota SS-II (poměr šancí [odds ratio, OR] 1,096; 95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI] 1,058–1,135; $p < 0,001$) nezávisle spojena s „no-reflow“ fenoménem. V analýze křivky ROC predikovala mezní hodnota $\geq 24,85$ přítomnost „no-reflow“ fenoménu se senzitivitou 75,9 % a specificitou 59,2 % (AUC 0,721 [0,637–0,805], 95% CI; $p < 0,001$).

Závěr: U pacientů se STEMI, zvláště s akutním infarktem myokardu přední stěny, je hodnota SS-II nezávisle spojena s „no-reflow“ fenoménem jako fatální a častou komplikací AKS.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background and objectives: The no-reflow phenomenon associated with cardiovascular mortality is one of the serious complications of percutaneous coronary intervention. Also, having both clinical and angiographic parameters, SYNTAX score-II (SS-II) predicts mortality in patients with acute coronary syndrome (ACS). The aim of this study is to investigate the association of the no-reflow phenomenon with SS-II.

Subjects and methods: 255 consecutive participants (210 [82.3%] male, median age; 55 [18–90] with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention were enrolled in the study. Patients were divided into two groups as follows: those with no-reflow and those with reflow. Demographic features, comorbidities, biochemical parameters were recorded. SYNTAX score-I (SS-I), and SS-II of the patients were calculated.

Results: No-reflow group was older. Hypertension was more frequent in the no-reflow group than that of the re-flow group ($p = 0.007$). Troponin levels (both on admission and peak), TIMI frame count, SS-I, and SS-II were significantly higher in patients with no-reflow. In logistic regression analysis, SS-II (odds ratio [OR]: 1.096, 95% confidence interval [CI]: 1.058–1.135; $p < 0.001$) was independently associated with the no-reflow phenomenon. A cut-off value of ≥ 24.85 predicted no-reflow, with 75.9% sensitivity and 59.2% specificity (AUC: 0.721 [0.637–0.805], 95% CI, $p < 0.001$) in ROC curve analysis.

Conclusion: In STEMI patients, particularly acute anterior MI, SS-II is independently associated with the no-reflow phenomenon, which is a fatal and frequent complication of ACS.

Address: Hazar Harbalioglu, MD, Department of Cardiology, Duzce Ataturk State Hospital, Düzce/Turkey, e-mail: hazarhmail@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.049

Introduction

Coronary heart disease is still one of the leading causes of death throughout the world.¹ Considering the clinical results, primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is the best option in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).² The no-reflow phenomenon is a common complication of PPCI, which is characterized by myocardial perfusion impairment without any visible proof of vascular occlusion.^{3,4} Besides, there is a growing body of evidence revealing that several mechanisms, such as endothelial dysfunction, reperfusion, ischemia-related injury, distal thromboembolism, and microvascular arterial spasm, play a role in the pathophysiology of this phenomenon.^{5,6} Impaired myocardial perfusion occurring in this phenomenon is also associated with a poor prognosis.⁷

In STEMI patients, various scores, among which the SYNTAX score is well-known, are used to determine the severity of cardiovascular disease and to predict complications. The SYNTAX score calculated on coronary angiography not only demonstrate the extent of coronary artery disease but also gives us information about the outcome.⁸ Given the limitations of the SYNTAX score, such as the clinical characteristics of individuals, the SYNTAX score-II (SS-II) was developed to better predict mortality in patients with complex lesions.⁹ Therefore, in order to compensate for this deficiency, SS-II is calculated by taking into account age, gender, left ventricular ejection fraction (LVEF), creatinine clearance, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and peripheral vascular disease, together with the SYNTAX score I (SS-I). In this way, the SS-II can be used as a more effective and customized tool in the management of complex coronary artery disease.¹⁰ In addition, high SS-II predicts major cardiac events, target vessel revascularization, recurrent myocardial infarction.^{11,12}

The present study aims to examine the relationship between SS-II and the no-reflow phenomenon in patients with acute anterior myocardial infarction.

Methods

Study population and design

In our single-center study with a retrospective cohort design, 255 consecutive patients with acute anterior myocardial infarction who met the following inclusion criteria: a) being a participant aged ≥ 18 years, b) were hospitalized within 12 hours from the onset of symptoms, c) underwent PPCI, were enrolled in the study. Patients with prior coronary artery bypass grafting, stent thrombosis, chronic liver failure, cardiogenic shock, an active infection, or cancer were excluded from the study. We divided the participants into two groups as follows: with the no-reflow group and without the no-reflow group.

The study protocol and identification of risk factors

The ST-segment elevation is considered suggestive of ongoing coronary artery acute occlusion in the following cases: at least two contiguous leads with ST-segment elevation ≥ 2.5 mm in men < 40 years, ≥ 2 mm in men ≥ 40

years, or >1.5 mm in women in leads V_2 – V_3 and/or ≥ 1 mm in the other leads (in the absence of left ventricular [LV] hypertrophy or left bundle branch block [LBBB]).¹³ Patients receiving antihypertensive therapy or those with arterial blood pressure measurement $\geq 140/90$ mmHg in at least two different measurements were considered hypertensive.¹⁴ The diagnosis of hyperlipidemia was made according to the European Society of Cardiology (ESC) guidelines on dyslipidaemias in patients receiving lipid-lowering therapy or those with a high blood level of lipid.¹⁵ Of individuals in the study, those with a known diagnosis of diabetes mellitus (DM) (including those using oral anti-diabetic or insulin before), with fasting glucose ≥ 126 mg/dl or postprandial glucose ≥ 200 mg/dl, or with HbA_{1c} 6.5% were defined as DM.¹⁶

Blood sampling

Hemogram, lipid profile, kidney and liver function tests, and high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) (on admission and peak level) were obtained from all patients included in the study via venous blood samples taken before the procedure. Plasma triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), glucose, uric acid, and creatinine concentrations were measured with an automated chemistry analyzer (Abbott Aero set, Minnesota, USA) using commercial kits (Abbott). Creatine kinase MB (CK-MB) activity was measured with an assay that used 2 monoclonal antibodies (CK-MB STAT) on an Elecsys 2010 analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) by electrochemiluminescence immunoassay. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was measured by electrochemiluminescence (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). e-GFR was calculated according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula. All data were recorded.

Coronary angiography procedure

Coronary angiography was performed for all patients using 7 French catheters through the femoral approach. Angiographic images were evaluated by an independent invasive cardiologist who was blinded to the data of the patients included in the study. Clopidogrel (600 mg loading, 75 mg maintenance dose), acetylsalicylic acid (300 mg), and unfractionated heparin (70–100 IU/kg bolus, 30–50 IU/kg maintenance in prolonged procedures) were administered to the patients during angiography. The diagnosis of the no-reflow phenomenon was defined as a flow of TIMI II or less without the presence of dissection, mechanical obstruction, significant residual stenosis, or other plausible causes.¹⁷ TIMI frame count was assessed by a quantitative method previously defined by Gibson.¹⁸ Unless there were any specific contraindications, treatment of acute myocardial infarction such as dual antiplatelet, statin, beta-blocker, and angiotensin receptor blocker or angiotensin-converting enzyme inhibitor were administered to the patients after angiography.

Syntax score-II and its parameters

SS-II was calculated based on the data obtained from pre-intervention angiographic images using an online calculator (<http://syntaxscore.com>). Age, gender, and other demographic characteristics of the patients

were also recorded. LVEF was calculated according to Simpson's method. COPD is a common, preventable, and treatable disease, which is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases and influenced by host factors including abnormal lung development. We practiced approaches under current recommendations in the diagnosis and treatment of COPD while calculating the SS-II.¹⁹ The diagnosis of peripheral artery disease was made according to the 2017 ESC peripheral artery disease guidelines.²⁰

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The normality distribution of continuous variables was tested with an analytical (Kolmogorov-Smirnov test) method and visual methods (histograms and probability plots). Continuous variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (minimum-maximum) as appropriate, whereas categorical variables are expressed as number (n) and percentage (%). Chi-square or Fisher exact test was used for comparison of categorical data. Student t-test or Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables between the two groups as appropriate. Spearman correlation analysis was used to investigate the association between SS-II and possible parameters. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the predictive value of the independent predictor. The optimal cut-off value was calculated using the youden-index. Multivariate logistic regression analysis identified clinical predictors of no-reflow. Confounders with a p -value < 0.10 in the univariate analysis were included in the forward conditional multivariate logistic regression analysis. A two-tailed p -value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

In our retrospective study, 255 participants with acute anterior myocardial infarction who underwent PPCI were consecutively included in the study (210 [82.3%] male, median age 55 [18–90]). Median age was higher in patients with no-reflow (60 [33.0–90.0]) than in the group without no-reflow (53 [18.0–85.0]) [$p = 0.009$]. Culprit lesions on angiography were as follows; LAD in 244 participants (95.7%), followed by diagonals in 10 (3.9%), and RCA in 1 (0.04%), due to wrapping RCA around the apex. The most common comorbidity in the overall population of the study was smoking (69.4%) followed by family history (44.3%), hypertension (HT) (36%), DM (21.1%), hyperlipidemia (HLP) (15.6%). Eld and HT were significantly higher in the no-reflow group ($p = 0.001$, $p = 0.007$, respectively). NT-proBNP, troponin levels on admission, and peak troponin levels were significantly higher in the no-reflow group. Detailed demographic characteristics, comorbidities, laboratory findings, echocardiography, and angiography results of the patients are shown in Table 1.

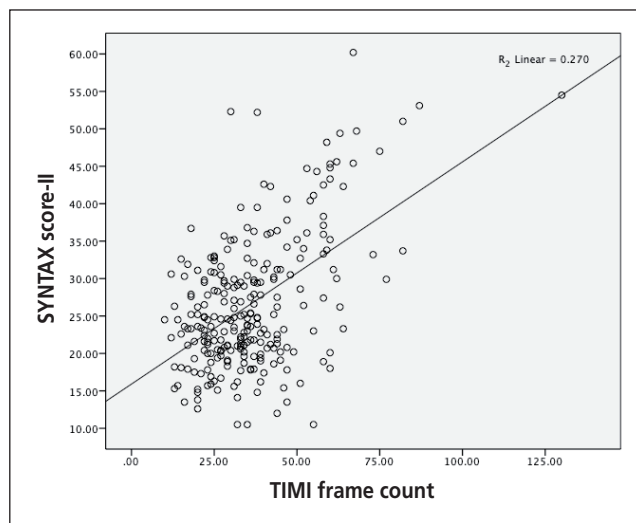


Fig. 1 – Scatter plot diagram of the relationship of TFC with SS-II.

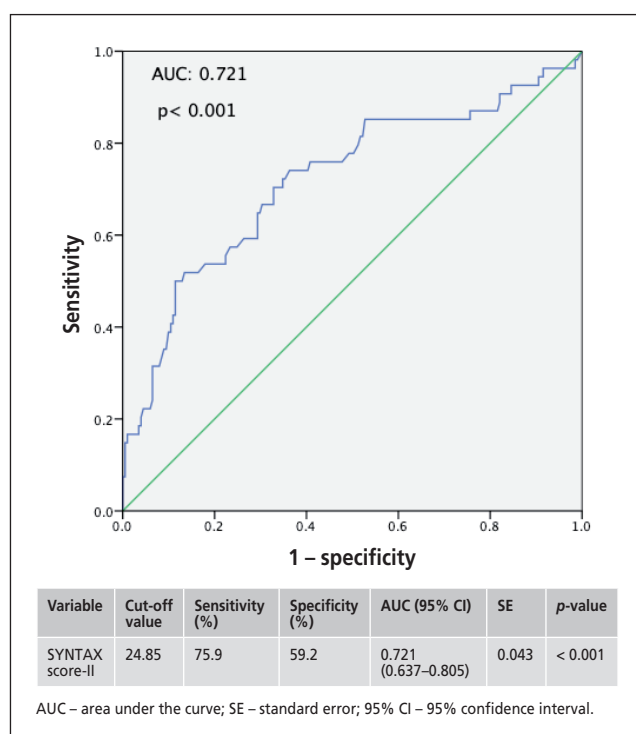


Fig. 2 – Receiver operating characteristic (ROC) curve of SYNTAX score-II for the diagnosis of the no-reflow phenomenon.

There was no significant difference in terms of LVEF between the two groups ($p = 0.10$). TIMI frame count, SS-I, and SS-II were also significantly higher in the no-reflow group. Parameters that may be associated with SS-II are shown in Table 2. TIMI frame count, which is a quantitative method of assessing coronary artery flow, was significantly correlated with SS-II ($p < 0.001$) (Fig.1). Although the frequency of current smoker was higher in the reflow group than that of the no-reflow group (75.1% vs 48.1%, $p < 0.001$), smoking showed a protective effect on the no-reflow phenomenon in the univari-

Table 1 – Comparison of baseline characteristics of the patients with STEMI

Variable	No-reflow group (n = 54)	Reflow group (n = 201)	All (n = 255)	p-value
Demographic and clinical features				
Age (year)	60.0 (33.0–90.0)	53.0 (18.0–85.0)	55.0 (18.0–90.0)	0.001
Gender (male), n (%)	38 (70.3)	172 (85.5)	210 (82.3)	0.009
BMI (kg/m ²)	26.7 (19.0–36.5)	26.9 (11.6–44.2)	26.8 (11.6–44.2)	0.805
Current smoker, n (%)	26 (48.1)	151 (75.1)	177 (69.4)	< 0.001
Ejection fraction (%)	42.3±7.5	44.1±6.8	43.7±7.0	0.101
Comorbidities				
DM, n (%)	14 (25.9)	40 (19.9)	54 (21.1)	0.336
HT, n (%)	28 (51.9)	64 (31.8)	92 (36.0)	0.007
CAD, n (%)	2 (3.7)	11 (5.5)	13 (5.0)	1.000
HLP, n (%)	7 (13.0)	33 (16.4)	40 (15.6)	0.535
Family history, n (%)	23 (42.6)	90 (44.8)	113 (44.3)	0.774
PAD, n (%)	10 (18.5)	19 (9.5)	29 (11.4)	0.062
COPD, n (%)	12 (22.2)	28 (13.9)	40 (15.7)	0.137
Laboratory findings				
LDL (mg/dL)	131.0 (53.0–207.0)	129.0 (50.0–298.0)	133.5 (50.0–298.0)	0.857
HDL (mg/dL)	42.0 (23.0–74.0)	38.0 (17.0–86.0)	40.4 (17.0–86.0)	0.006
Triglyceride (mg/dL)	105.0 (39.0–732.0)	126.0 (29.0–1296.0)	161.7 (29.0–1296.0)	0.277
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.4–8.2)	0.8 (0.3–2.3)	0.9 (0.3–8.2)	0.261
Uric acid (mg/dL)	5.2 (2.6–9.8)	5.3 (1.7–10.2)	5.4 (1.7–10.2)	0.789
GFR (ml/min/1.73 m ²)	100.4 (8.5–232.4)	115.6 (42.9–245.6)	112.4 (8.5–245.6)	0.022
CK-MB, on admission (U/L)	11.8 (0.7–300.0)	7.4 (0.3–300.0)	49.5 (0.3–300.0)	0.052
Troponin T, on admission (µg/L)	351.0 (3.0–10000.0)	104.2 (3.0–10000.0)	134.2 (3.0–10000)	0.019
Troponin T, peak (g/L)	6247.0 (271.4–10000.0)	4362.0 (28.9.0–10000.0)	5191.1 (28.9–10000)	0.036
NT-proBNP (pg/mL)	488.3 (18.7–9083.0)	139.6 (4.5–17200.0)	770.4 (4.5–17200.0)	< 0.001
Angiographic findings				
TIMI frame count	60.0 (26.0–130.0)	31.0 (10.0–49.0)	37.7 (10.0–130.0)	< 0.001
SYNTAX score-I	19.8±6.4	17.1±5.7	17.7±6.0	0.008
SYNTAX score-II	29.9 (10.5–60.2)	24.5 (10.5–52.2)	27.0 (10.5–60.2)	< 0.001

Data are presented as number and percentages (%), mean ± standard deviation or median (minimum–maximum); p-value was calculated using the Independent Samples t-test or the Mann–Whitney U-test for continuous variables and the Chi-Square test or the Fisher's exact test for categorical variables as appropriate; p-value < 0.05 was considered significant.

BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CK-MB – creatine kinase myocardial band; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; HDL – high-density lipoprotein; HLP – hyperlipidemia; HT – hypertension; GFR – glomerular filtration rate; LDL – low-density lipoprotein; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PAD – pulmonary artery disease.

Table 2 – Parameters significantly correlated with SYNTAX score-II

	r*	p
SYNTAX score-I	0.454	< 0.001
Body mass index, kg/m ²	–0.022	0.723
Low-density lipoprotein, mg/dL	–0.102	0.106
High-density lipoprotein, mg/dL	0.256	< 0.001
NT-proBNP, pg/mL	0.425	< 0.001
Troponin T, on admission, g/L	0.234	< 0.001
Troponin T, peak, g/L	0.349	< 0.001
TIMI frame count	0.359	< 0.001

* Spearman correlation. NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

ate regression analysis (OR = 0.307, 95% CI: 0.165–0.573, $p < 0.001$). This effect, however, got lost after adjusting for confounding factors. A forward conditional multivariate logistic regression analysis was performed to determine predictors of no-reflow phenomenon in patients who underwent PPCI. SS-II (OR = 1.096, 95% CI: 1.058–1.135, $p < 0.001$) predicted the no-reflow phenomenon in the regression analysis (Table 3). ROC curve analysis was carried out to determine the possible cut-off value of SS-II for predicting the no-reflow phenomenon. A cut-off value of higher than 24.85 predicted no-reflow phenomenon, with 75.9 % sensitivity and 59.2 % specificity (AUC: 0.721 [0.637–0.805], 95% CI, $p < 0.001$) (Fig. 2).

Table 3 – Independent risk factors for no-reflow phenomenon

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95 % CI)	p-value	OR (95 % CI)	p-value
DM	1.409 (0.699–2.838)	0.337	–	–
Current smoker	0.307 (0.165–0.573)	< 0.001	–	–
HT	2.305 (1.252–4.246)	0.007	–	–
HDL, mg/dL	1.033 (1.006–1.061)	0.017	–	–
NT-proBNP, pg/mL	1.000 (1.000–1.001)	0.007	–	–
Peak troponin T, g/L	1.000 (1.000–1.000)	0.036	–	–
SS-II	1.070 (1.035–1.105)	< 0.001	1.096 (1.058–1.135)	< 0.001

p-value < 0.05 was considered significant. Nagelkerke R²: 0.172, $p < 0.001$.

DM – diabetes mellitus; HT – hypertension; HDL – high-density lipoprotein; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SS-II – SYNTAX score-II.

Discussion

In the present study, the association of SS-II with no-reflow phenomenon was evaluated in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing PPCI, and SS-II was demonstrated as a good predictor of no-reflow.

Current studies have demonstrated the relationship between anatomical SS (SS-I) and the no-reflow phenomenon.^{21,22} The no-reflow phenomenon, which is a serious complication occurring after PPCI, is associated with poor prognosis.²³ In the literature, the incidence of no-reflow in acute myocardial infarction patients ranges from 2.3% to 32.8%.^{21,24} Various mechanisms, distal embolism arising from intracoronary thrombus is one of the most prominent, play a role in the pathophysiology of the no-reflow phenomenon.²⁵ Also; inflammation,²⁶ platelet activation,²⁷ coronary microvascular spasm, and reperfusion injury²⁸ also can be presented as other causes of this phenomenon. The no-reflow phenomenon is more common in patients with “high SS-I” indicating the severity of coronary artery disease. This is thought to be caused by the fact that diffuse coronary artery disease is related to impaired microcirculation resistance, which affects epicardial blood flow.²⁹

In the SYNTAX study: advanced age, female gender, COPD, renal failure and low LVEF, and peripheral artery disease were associated with mortality.³⁰ SS-II is calculated by adding certain clinical data to SS-I, which is the anatomical scoring obtained from angiographic images. Farooq et al. demonstrated the SS-II score was found to be more successful than SS-I in predicting 4-year mortality in patients with complex coronary artery disease.⁹ In a study carried out by Askin et al. 126 STEMI patients who underwent PPCI, 44 of whom developed no-reflow phenomenon, were included in the study, and SS-II was significantly higher in the no-reflow group. SS-II and incomplete ST resolution strongly predicted the development of major cardiac events (MACE) in this study.³¹ When compared with the present study, we included patients with acute anterior MI, a subgroup of STEMI, in our study and did not calculate the MACE index, but demonstrated that high SS-II with a higher number of patients than Askin et

al. strongly predicted no-reflow phenomenon. In a study on STEMI patients conducted by Yesin et al.,³² a total of 193 patients, including 42 patients with no-reflow, were enrolled. The study showed SS-II and LVEF were more effective and successful than SS-I in predicting no-reflow. Although we found no relationship between LVEF and no-reflow, we showed that SS-II predicted no-reflow, in line with his study.

An independent relationship of age with no-reflow has been demonstrated in some studies.^{21,33} Diffuse coronary atherosclerosis, vascular calcification, distal embolization, and microcirculatory disorders, which increase in frequency with aging, play a role in the development of no-reflow. These pathophysiologies that contribute to the development of the no-reflow phenomenon could be, to a certain extent, attributed to neurohumoral and autonomic changes associated with aging and impaired collateral circulation.³⁴ In a study conducted by Liang et al.,³⁵ similar to our study, the no-reflow group was older than without the no-reflow group and there was an independent relationship between age and no-reflow.

Conflicting results are available on the association of smoking with no-reflow. In the study carried out by Arbel et al., a strong relationship was found between smoking and the no-reflow phenomenon.³⁶ Otherwise, in the studies conducted by Hong et al.³⁷ and Shemirani et al.,³⁸ no significant relationship was found between no-reflow and smoking. Another study showed postprocedural thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow grade, and TIMI frame were better in smokers.³⁹ In addition, Pepa et al. detected less no-reflow phenomenon in the smoker subgroup among STEMI patients undergoing PPCI.⁴⁰ Several investigators also demonstrated that smokers had higher reperfusion rates than non-smokers after fibrinolytic treatment.³⁹ These results may attribute to certain features of smokers such as healthier coronary artery risk profile, smaller plaque burden, and less extensive atherosclerotic disease.^{41,42} In our study, the fact that the smoker group was younger than the non-smoker group may promote this mentioned physiopathology (appendix).

Appendix – Comparison of risk factors of the patients

	Smoker (n = 177)	Non-smoker (n = 78)	p-value
Age (year)	52.0 (18.0–80.0)	63.0 (34.0–90.0)	< 0.001
Gender (male), n (%)	140 (79.1)	43 (55.1)	< 0.001
DM, n (%)	31 (17.5)	23 (29.5)	0.031
HT, n (%)	53 (29.9)	39 (50.0)	0.002
CAD, n (%)	10 (5.6)	3 (3.8)	0.760
HLP, n (%)	26 (14.7)	14 (17.9)	0.510
PAD, n (%)	21 (17.5)	8 (11.5)	0.709
COPD, n (%)	31 (11.9)	9 (10.3)	0.227

CAD – coronary artery disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; HLP – hyperlipidemia; HT – hypertension; PAD – pulmonary artery disease.

In summary; we consider that clinical data in SS-II may not only demonstrate coronary artery severity but also predict the no-reflow phenomenon, increasing susceptibility to coronary distal embolisms, thrombosis, and microvascular circulatory disorders. We, therefore, tried to reveal the relationship between SS-II and the no-reflow phenomenon based on this possible physiopathology.

Limitations

The main limitation of our study is a retrospective design, which may be a possible cause of bias. Second limitation: small sample size. Also, the fact that other components of the acute coronary syndrome were not included in the study and that STEMI was limited to only one subgroup, acute anterior myocardial infarction, prevent the generalizability of the results.

Conclusion

In the present study, we showed that SS-II, which is used to predict the complexity of coronary artery disease and prognosis, has also compelling evidence in predicting the no-reflow phenomenon, which is a notable and frequent complication of acute myocardial infarction. Multi-center, more comprehensive, and prospective studies are required to further clarify this relationship and underlying physiopathology.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest and no financial disclosures.

Funding body

There was no funding for this study.

References

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37:3232–3245.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
3. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281–292.
4. Ito H, Iwakura K. Assessing the relation between coronary reflow and myocardial reflow. *Am J Cardiol* 1998;81:8g–12g.
5. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:661–674.
6. Fugit MD, Rubal BJ, Donovan DJ. Effects of intracoronary nicardipine, diltiazem and verapamil on coronary blood flow. *J Invasive Cardiol* 2000;12:80–85.
7. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993–1999.
8. Minamisawa M, Miura T, Motoki H, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with prior heart failure undergoing percutaneous coronary intervention: sub-analysis of the SHINANO registry. *Heart Vessels* 2017;32:399–407.
9. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639–650.
10. Xu B, Généreux P, Yang Y, et al. Validation and comparison of the long-term prognostic capability of the SYNTAX score-II among 1,528 consecutive patients who underwent left main percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1128–1137.
11. He J, Zhao H, Yu X, et al. SYNTAX Score-II Predicts Long-Term Mortality in Patients Who Underwent Left Main Percutaneous Coronary Intervention Treated With Second-Generation Drug-Eluting Stents. *Int Heart J* 2017;58:344–350.
12. Brener SJ, Alapati V, Chan D, et al. The SYNTAX II Score Predicts Mortality at 4 Years in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol* 2018;30:290–294.
13. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72(1):72.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol* 2019;77:71–159.
15. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140–205.
16. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127:S1–S7.
17. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89:2514–2518.

18. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879–888.
19. Balkissoon R. Journal Club-COPD2020 Update. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020 Report and the Journal of the COPD Foundation Special Edition, Moving to a New Definition for COPD: “COPDGene®) 2019”. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019;6:64–72.
20. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. [2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)]. *Kardiol Pol* 2017;75:1065–1160.
21. Şahin DY, Gür M, Elbasan Z, et al. SYNTAX score is a predictor of angiographic no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2013;24:148–153.
22. Alidoosti M, Lotfi R, Lotfi-Tokaldany M, et al. Correlates of the “No-Reflow” or “Slow-Flow” Phenomenon in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Tehran Heart Cent* 2018;13:108–114.
23. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656–662.
24. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;111:178–184.
25. Jaffe R, Charron T, Puley G, et al. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117:3152–3156.
26. Furuichi K, Wada T, Iwata Y, et al. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 2006;34:2447–2455.
27. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, et al. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol* 2006;101:373–382.
28. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190:255–266.
29. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2383–2389.
30. Farooq V, Serruys PW, Bourantas C, et al. Incidence and multivariable correlates of long-term mortality in patients treated with surgical or percutaneous revascularization in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Eur Heart J* 2012;33:3105–3113.
31. Aşkın L, Aktürk E. Association between SYNTAX II score and electrocardiographic evidence of no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:455–463.
32. Yesin M, Çağdaş M, Kalçık M, et al. Comparison of syntax score and syntax score II to predict “no reflow phenomenon” in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1883–1889.
33. Magro M, Nauta ST, Simsek C, et al. Usefulness of the SYNTAX score to predict “no reflow” in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;109:601–606.
34. Wagdy S, Sobhy M, Loutfi M. Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of In-Hospital Major Adverse Cardiac Events, New-Onset Atrial Fibrillation, and No-Reflow Phenomenon in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol* 2016;10:19–22.
35. Liang T, Liu M, Wu C, et al. Risk Factors for No-Reflow Phenomenon after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rev Invest Clin* 2017;69:139–145.
36. Arbel Y, Rind E, Banai S, et al. Prevalence and predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012;52:5–14.
37. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al. Impact of plaque components on no-reflow phenomenon after stent deployment in patients with acute coronary syndrome: a virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Eur Heart J* 2011;32:2059–2066.
38. Shemirani H, Tafti FD, Amirpour A. Comparison of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction between smokers and nonsmokers. *J Res Med Sci* 2014;19:1068–1073.
39. Albertal M, Cura F, Escudero AG, et al. Mechanism involved in the paradoxical effects of active smoking following primary angioplasty: a subanalysis of the protection of distal embolization in high-risk patients with acute myocardial infarction trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:810–812.
40. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, et al. Predictive factors and impact of no reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:27–33.
41. Grines CL, Topol EJ, O'Neill WW, et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:298–303.
42. Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveris PE, et al. In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; the “smoker’s paradox” in a countrywide study. *Eur Heart J* 2001;22:776–784.

The caveolin levels in cardiovascular disease

Lutfu Askin^a, Husna Sengul Askin^b, Okan Tanriverdi^a

^a Department of Cardiology, Adiyaman Education and Research Hospital, Adiyaman, Turkey

^b Department of Infectious Diseases, Adiyaman Education and Research Hospital, Adiyaman, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 2. 3. 2021

Accepted: 3. 4. 2021

Available online: 6. 10. 2021

Klíčová slova:

Kardiovaskulární onemocnění

Kaveolin

Srdeční selhání

Keywords:

Cardiovascular diseases

Caveolin

Heart failure

SOUHRN

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou celosvětově častým typem postižení vedoucího k úmrtí. Kaveolin je strukturální kaveolární protein se třemi izoformami (caveolin-1 [cav-1], cav-2 a cav-3). Kaveoly hrají životně důležitou úlohu v přenosu signálů při přežití buněk v rámci kardioprotekce. Zvláště cav-1 ovlivňuje mnoho biologických pochodů (vyvážení buněčné energie, destrukce buněk a fibróza) v rozvoji srdečního selhání. Snížené hodnoty kaveolinu představují cíl léčby; budoucí studie by mohly ozřejmit řadu aspektů působení kaveolinu u starších a obézních pacientů. V tomto přehledu se zabýváme významem kaveol u kardiovaskulárních onemocnění. Zdůrazňujeme i úlohu kaveolinu u řady kardiovaskulárních onemocnění.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) are common diseases that cause many deaths around the world. Caveolin is a structural caveolae protein with three isoforms (Caveolin-1 [Cav-1], Cav-2, and Cav-3). Caveolae has a vital role in generating survival signals for cardiac protection. In particular, Cav-1 influences many biological processes (cellular energy balance, cellular destruction, and fibrosis) in the development of heart failure (HF). Decreased caveolin levels are a therapeutic target and could shed light on future studies in elderly and obese patients. In this review, we discussed the significance of caveolae in cardiovascular diseases. We have also emphasized the role of caveolin in many cardiovascular diseases.

Introduction

In a rapidly developing world, cardiovascular diseases (CVDs) are common diseases that cause many deaths around the world.¹⁻² Cardioprotective mechanisms such as pharmacological and ischemic preconditioning decrease with aging.^{3,4} Aged cardiomyocytes remain vulnerable to stress due to abnormal cell signal transduction.⁵

Caveolae is a subset of lipid aggregates with a unique bottle-like structure produced by caveolin and cavin.⁶⁻⁸ Caveolae and caveolin coordinate cell signal transduction events in many cells.⁹ Decreased caveolae cause diseases such as Alzheimer's, atherosclerosis, and diabetes by impairing cellular functions in the elderly.¹⁰ This review focuses on the role of the caveolin in the process and progression of many cardiovascular diseases.

Caveolins

Caveolin is a structural caveolae protein with three isoforms.⁷ Caveolin-1 (Cav-1) is required for caveolae formation in the extra-muscular cell type. Cav-2 is important in terms of membrane localization, and Cav-3 serves caveola synthesis in striated (skeletal and cardiac) and smooth muscle cells.^{11,12} Caveolins act as a chaperon and scaffold by promoting the temporal and spatial regulation of signal transmission, thus enabling signal transmission.⁶ Caveolins not only fix other proteins within the caveolae but also improve the signal transduction ability of this protein. Caveolins also have many other functions such as vesicle transport, cholesterol and calcium homeostasis, and T-tube formation.^{13,14} The research about caveolin deficiency helps us to understand the importance of each caveolin isoform in human

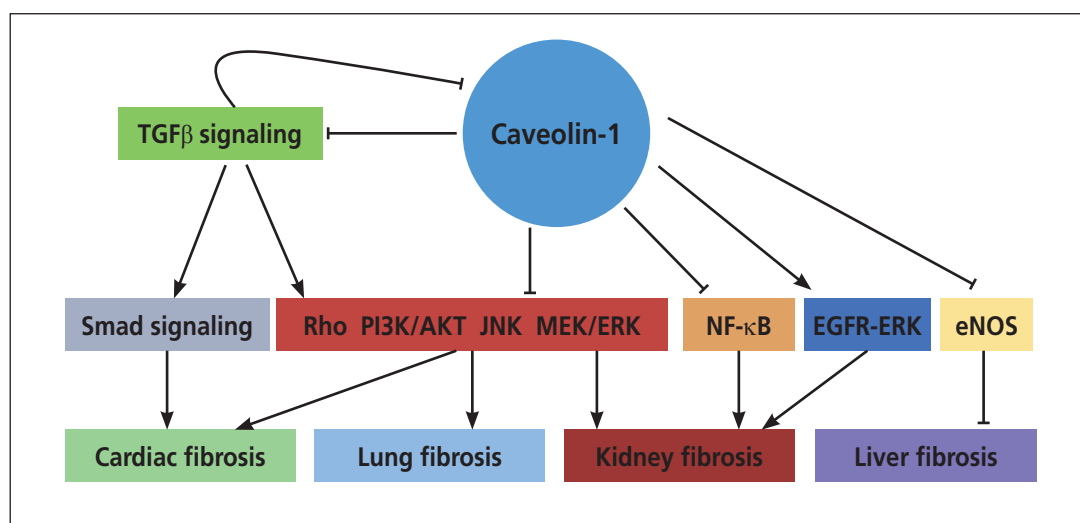


Fig. 1 – The regulation of the fibrotic process in various organs by Cav-1.

disease. The protein expression of caveolin and its relation with caveolin decrease in the elderly. Caveolin loss is thought to cause the aging phenotype.^{15,16} For this reason, caveolins are considered as alternative therapeutic agents for the treatment of cardiovascular diseases.

Heart failure (HF)

HF is still one of the most common mortal diseases over the 65 ages. Ventricular dysfunction due to myocardial infarction and/or hypertension is often a major cause of HF.¹⁷ Survival time was reduced by 50% in mice lacking Cav-1.¹⁸ Cav-1 deficiency causes progressive cardiomyopathies over 12 months.¹⁸ Thus, the contraction of the heart is affected and its functions are impaired.

Cav-1 deficiency damages the signaling pathway in cardiomyocytes and causing cardiac hypertrophy.¹⁹ In mice lacking Cav-1, overactivity of the p42/44 MAP kinase cascade causes cardiac defects.²⁰ Hence, the main effect of Cav-1 deficiency may be due to its function in cardiac support cells (fibroblasts and endothelial cells). Cav-1 deficiency causes impaired contractions due to decreased AMP (cAMP) and ATP levels.²¹

Similar to Cav-1, Cav-3 deficiency may cause cardiac defects.²² Cav-3 mutations are associated with familial hypertrophic cardiomyopathy.²³ In cardiomyocytes, T-shaped tubules can activate cells quickly and evenly. In HF, the T-tube network undergoes extensive remodeling, and this change may cause abnormal calcium turnover.²⁴ Cav-3 deficiency causes T tube irregularity in skeletal muscle. It is thought that cardiomyocytes may exhibit a similar phenotype, which may cause HF. Cav-3 deficiency develops progressive cardiomyopathy with cardiac hypertrophy, enlargement, and reduced fractional shortening.²⁴

Myocardial infarction (MI)

MI may increase heart damage by causing loss of coronary blood flow and oxygen.¹ There is much evidence that caveo-

lin is the reason for the pathogenesis of ischemic damage. Caveolin expression alters in renal and cerebral ischemia.^{25,26} Caveolins prevent ischemic damage. Decreased Cav-1 develops loss of contractility by causing impaired adrenergic signaling.²⁷ Ischemic preconditioning increases tubule count in the muscle membrane.²⁸ The protection of preconditioning in animals and humans decreases with age.

Pulmonary hypertension (PH)

In severe PH, increased pulmonary vascular resistance results in HF and sudden death. Cav-1 is overexpressed in lung endothelial cells. Cav-1 dysfunction in the vascular system may be used as a marker of pulmonary hypertension. Thus, early and advanced treatment strategies may be determined.²⁹

Abnormal lungs, reduced alveolar spaces, thickened walls, fibrosis, and hypercellularity are observed in Cav-1 deficiency.³⁰ The anti-fibrotic role of caveolae and caveolin has been proven by animal and pharmacological models. Cav-1 is defined as an anti-fibrotic target in the heart, lungs and kidneys (figure 1).³¹ Pulmonary artery catheterization showed that Cav-1 deficiency-induced right ventricular hypertrophy.³² Decreased Cav-1 expression in the lungs after myocardial infarction triggers the development of PH and remodeling of the lung structure.³³ In severe PH, Cav-1 levels are reduced in lung tissue and pulmonary vascular endothelial cells.³⁴ eNOS release is reduced in Cav-1 deficiency. Decreased eNOS activity in Cav-1 deficiency may develop cardiopulmonary diseases.

Other situations

Cav-1 may be a predictor of coronary artery lesions in Kawasaki disease.³⁵ Caveolae and CD36 play a role in LDL endocytosis and affect the early stages of atherosclerosis.³⁶ Caveolin-1 deficit increases ADAM17 and TNF release in adipose tissues of obese elderly patients.³⁷

In contrast, Frank et al.³⁸ suggested that caveolin-1 may contribute to the development of atherosclerosis by the

regulation of lipoprotein metabolism. Malinska et al.³⁹ suggested that CAV-2 overexpression may increase graft failure in the usage of an autologous internal thoracic artery. In vascular smooth muscle and endothelium, Cav-1 has a critical effect on vascular remodeling by the regulation of blood pressure.⁴⁰

Conclusions

Caveolins may be therapeutically valuable proteins for age-related cardiovascular diseases. In caveolin therapy, targeting a specific cell type is important because of its wide expression range. Decreased levels of caveolin are a therapeutic target and could shed light on future studies in elderly and obese patients.

In particular, Cav-1 affects many biological processes (cellular energy balance, cellular destruction, and fibrosis) that cause HF. Therefore, therapeutic approaches especially towards CAV-1 can provide significant improvements in the field of HF. Based on the above evidence, larger observational studies are needed to make caveolins an even more valuable marker in cardiovascular disease.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding body

The funding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

References

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:E46–E215.
- Askin L, Tanriverdi O, Tibilli H, et al. Associations between Vasp levels and Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Innov Appl* 2020;4:211–216.
- Mio Y, Bienengraeber MW, Marinovic J, et al. Age-related attenuation of isoflurane preconditioning in human atrial cardiomyocytes: Roles for mitochondrial respiration and sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activity. *Anesthesiology* 2008;108:612–620.
- Boengler K, Konietzka I, Buechert A, et al. Loss of ischemic preconditioning's cardioprotection in aged mouse hearts is associated with reduced gap junctional and mitochondrial levels of connexin 43. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1764–H1769.
- Boengler K, Schulz R, Heusch G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovasc Res* 2009;83:247–261.
- Williams TM, Lisanti MP. The caveolin proteins. *Genome Biol* 2004;5:214.
- Vinten J, Johnsen AH, Roepstorff P, et al. Identification of a major protein on the cytosolic face of caveolae. *Biochim Biophys Acta* 2005;1717:34–40.
- Liu L, Pilch PF. A critical role of cavin (polymerase I and transcript release factor) in caveolae formation and organization. *J Biol Chem* 2008;283:4314–4322.
- Insel PA, Patel HH. Membrane rafts and caveolae in cardiovascular signaling. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:50–56.
- Simons K, Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J Clin Invest* 2002;110:597–603.
- Cho WJ, Chow AK, Schulz R, et al. Caveolin-1 exists and may function in cardiomyocytes. *Can J Physiol Pharmacol* 2010;88:73–76.
- Pradhan BS, Prószyński TJ. A Role for Caveolin-3 in the Pathogenesis of Muscular Dystrophies. *Int J Mol Sci* 2020;21:8736.
- Hardin CD, Vallejo J. Caveolins in vascular smooth muscle: Form organizing function. *Cardiovasc Res* 2006;69:808–815.
- Kawabe JI, Grant BS, Yamamoto M, et al. Changes in caveolin subtype protein expression in aging rat organs. *Mol Cell Endocrinol* 2001;176:91–95.
- McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365:1877–1889.
- Park DS, Cohen AW, Frank PG, et al. Caveolin-1 null (-/-) mice show dramatic reductions in life span. *Biochemistry* 2003;42:1512–1531.
- Patel HH, Murray F, Insel PA. Caveolae as organizers of pharmacologically relevant signal transduction molecules. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:359–391.
- Nonami A, Taketomi T, Kimura A, et al. The Sprouty-related protein, Spred-1, localizes in a lipid raft/caveola and inhibits ERK activation in collaboration with caveolin-1. *Genes Cells* 2005;10:887–895.
- Wunderlich C, Schober K, Lange SA, et al. Disruption of caveolin-1 leads to enhanced nitrosative stress and severe systolic and diastolic heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340:702–708.
- Woodman SE, Park DS, Cohen AW, et al. Caveolin-3 knock-out mice develop a progressive cardiomyopathy and show hyperactivation of the p42/44 mapk cascade. *J Biol Chem* 2002;277:38988–38997.
- Hayashi T, Arimura T, Ueda K, et al. Identification and functional analysis of a caveolin-3 mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:178–184.
- Crossman DJ, Ruygrok PN, Soeller C, et al. Changes in the organization of excitation-contraction coupling structures in failing human heart. *PLoS One* 2011;6:e17901.
- Zager RA, Johnson A, Hanson S, et al. Altered cholesterol localization and caveolin expression during the evolution of acute renal failure. *Kidney Int* 2002;61:1674–1683.
- Head BP, Patel HH, Tsutsumi YM, et al. Caveolin-1 expression is essential for n-methyl-D-aspartate receptor-mediated src and extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation and protection of primary neurons from ischemic cell death. *FASEB J* 2008;22:828–840.
- Jasmin JF, Rengo G, Lymperopoulos A, et al. Caveolin-1 deficiency exacerbates cardiac dysfunction and reduces survival in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H1274–H1281.
- Tsutsumi YM, Horikawa YT, Jennings MM, et al. Cardiac-specific overexpression of caveolin-3 induces endogenous cardiac protection by mimicking ischemic preconditioning. *Circulation* 2008;118:1979–1988.
- Fridolfsson HN, Patel HH. Caveolin and caveolae in age associated cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol* 2013;10:66–74.
- Razani B, Engelman JA, Wang XB, et al. Caveolin-1 null mice are viable but show evidence of hyperproliferative and vascular abnormalities. *J Biol Chem* 2001;276:38121–38138.
- Shihata WA, Putra MRA, Chin-Dusting JPF. Is There a Potential Therapeutic Role for Caveolin-1 in Fibrosis? *Front Pharmacol* 2017;8:567.
- Zhao YY, Liu Y, Stan RV, et al. Defects in caveolin-1 cause dilated cardiomyopathy and pulmonary hypertension in knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11375–11380.
- Jasmin JF, Mercier I, Hnasko R, et al. Lung remodeling and pulmonary hypertension after myocardial infarction: Pathogenic role of reduced caveolin expression. *Cardiovasc Res* 2004;63:747–755.

33. Patel HH, Tsutsumi YM, Head BP, et al. Mechanisms of cardiac protection from ischemia/reperfusion injury: A role for caveolae and caveolin-1. *FASEB J* 2007;21:1565–1574.
34. Zhu F, Huang J, Wang X, et al. The expression and significance of serum caveolin-1 in patients with Kawasaki disease. *Chin J Physiol* 2020;63:90–94.
35. Gerbod-Giannone MC, Dallet L, Naudin G, et al. Involvement of caveolin-1 and CD36 in native LDL endocytosis by endothelial cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2019;1863:830–838.
36. Dou H, Feher A, Davila AC, et al. Role of Adipose Tissue Endothelial ADAM17 in Age-Related Coronary Microvascular Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1180–1193.
37. Frank PG, Pavlides S, Cheung MW, et al. Role of caveolin-1 in the regulation of lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295:C242–C248.
38. Malinska A, Podemska Z, Sujka-Kordowska P, et al. Caveolin 2: a facultative marker of unfavourable prognosis in long-term patency rate of internal thoracic artery grafts used in coronary artery bypass grafting. Preliminary report. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;24:714–720.
39. Forrester SJ, Elliott KJ, Kawai T, et al. Caveolin-1 Deletion Prevents Hypertensive Vascular Remodeling Induced by Angiotensin II. *Hypertension* 2017;69:79–86.

Complete atrio-ventricular canal in natural history. A case in adulthood and a mini-review

Vito Maurizio Parato^a, Camilla Notaristefani^a, Germana Gizzi^a,
Michele Scarano^a, Alessandra Baldinelli^b, Marco Pozzi^b

^a Cardiology and Cardiac Rehabilitation Unit, ASUR Marche, Madonna del Soccorso Hospital, San Benedetto del Tronto, Italy

^b Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Unit, GUCH Center, "G.M. Lancisi" University Hospital, Ancona, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 28. 3. 2021

Accepted: 5. 4. 2021

Available online: 7. 10. 2021

Klíčová slova:

Dospělost

Echokardiografické vyšetření

Kompletní defekt

atrioventrikulárního septa

Přirozený vývoj

Keywords:

Adulthood

Complete atrio-ventricular septal defect

Echocardiography

Natural history

SOUHRN

Přirozený vývoj kompletního defektu atrioventrikulárního septa (atrioventricular septal defect, AVSD) bez operačního řešení již byl popsán, přičemž řada autorů uvádí, že pouze 4 % pacientů se dožijí více než pěti let. Bez operace je příčinou většiny úmrtí v raném dětství městnavé srdeční selhání v důsledku velkého levoprávého zkratu a nedostatečnosti atrioventrikulární chlopně. Příčinou úmrtí ve věku nad pět let je pravděpodobně postižení plicní vaskulatury vedoucí k nezvratné plicní hypertenzi zatížené nepříznivou dlouhodobou prognózou. Popisujeme případ kompletního AVSD s dožitím páté dekády věku, přičemž u pacienta byl defekt spojen s dextrokardií a společnou síní.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

The natural history of complete atrio-ventricular septal defect (AVSD) without surgery has been well documented and many authors have reported that only 4% of patients survives beyond 5 years old. Without surgery, most of the deaths in infancy are from severe congestive heart failure caused by the large left-to-right shunt and atrio-ventricular valve incompetence. Deaths after 5 years of age are probably from pulmonary vascular disease that leads to an irreversible pulmonary hypertension burdened by a poor long-term prognosis. We present a case of complete AVSD with a survival till fifth decade of life in whom the defect was associated with a dextrocardia and a common atrium.

Introduction

The term "atrio-ventricular septal defect" (AVSD) covers a spectrum of congenital heart malformations characterized by a common atrio-ventricular junction coexisting with deficient atrioventricular septation. In ostium primum atrial septal defect (ASD) there are separate atrio-ventricular valvar orifices despite a common junction, while in complete AVSD the valve itself is also shared.

Complete AVSD is also called complete atrio-ventricular canal (CAVC).^{1,2}

The estimated incidence of the condition in the era of two-dimensional echocardiography varies from 0.24/1000 live births to 0.31/1000 live births.¹

CAVC is considered an uncommon congenital heart disease, accounting for about 3% of cardiac malformations.

According to Calabrò et Limongelli,¹ atrioventricular canal occurs in two out of every 10,000 live births.

About the aetiology we know that formation of atrioventricular canal results from complex interactions of components of the extracellular matrix. Septation of the atrioventricular junction is brought about by down growth of the primary atrial septum, fusion of the endocardial cushions, and forward expansion of the vestibular spine between atrial septum and cushions.³ Thus, atrioventricular canal can result from arrest or interruption of the normal endocardial cushion development.

The clinical presentation and prognosis of these pathologies vary according to the morphology and type of defect and they are based on the presence of further associated defects.

Address: Vito Maurizio Parato, MD, Cardiology and Cardiac Rehabilitation Unit, ASUR Marche, Madonna del Soccorso Hospital 3-7, Via Manara – 63074 San Benedetto del Tronto, Italy, e-mail: vitomaurizio.parato@sanita.marche.it

DOI: 10.33678/cor.2021.047

In children with complete AVSD and a non-restrictive interventricular septal defect, the development of heart failure represents an early event, which occurs around the first months of life when the pulmonary arterial resistance decreases.⁴

Signs of heart failure can occur even earlier, during the first weeks of life if there is severe insufficiency of the common atrioventricular valve and if aortic coarctation or left ventricular dysfunction coexist.

Surgical intervention is fundamental for survival and, in the absence of this, many patients die in childhood, or if they survive, develop high pulmonary vascular resistance that lead them to Eisenmenger's syndrome.⁵

Surgery is usually performed between the 3rd and 6th month of life.¹

There are some patients with complete ASVD and large interventricular septal defect, often with Down's syndrome, in whom heart failure does not occur, due to the persistence of high pulmonary vascular resistance from birth.

Patients with complete ASVD and restrictive ventricular septal defect (VSD) in whom regurgitation of the atrioventricular valve is minimal, may remain asymptomatic or develop only mild symptoms in childhood. In any case, in the absence of surgical treatment, there is a significant increase in mortality and morbidity and only 25% of these patients survive beyond 40 years of age.⁴

The case

A 52-year-old Hispanic man came to the Emergency Room (ER) for worsening dyspnoea in the past two months. NYHA class was IIIb.

In his clinical history there was a congenital heart disease in natural history, described by the patient as 'dextrocardia associated with a single atrium'. Patient told

that his mother refused surgical intervention at newbornhood.

ECG was performed by placing the precordial leads in a mirror-image position on the right side of the chest and reversing the left and right arm leads. The exam (Fig. 1A) documented atrial fibrillation (AF) with average heart rate (HR) of 90 bpm, associated with left axis deviation, inversion of all complexes in lead I, positive QRS complexes in aVR and absent R-wave progression in chest leads (dominant S waves throughout). AF was defined as 'permanent' by the patient who was being treated with furosemide, aspirin and ambrisentan.

On physical examination, cyanosis, digital clubbing, 4/6 systolic murmur along the right anterior axillary line, hepatic margin two-fingered from the costal arch, sloping oedemas were found. Blood pressure (BP) was 80/50 mmHg with body temperature of 38.5 °C.

Chest x-ray showed dextrocardia together with a significant increase in cardiac image and marked lung congestion (Fig. 2B).

Arterial blood gas test revealed a severe hypoxemia with partial pressure of oxygen of 50 mmHg and arterial oxygen saturation of 85%. PaO₂/FiO₂ ratio was 102.

Bloods demonstrated a normal renal function and electrolytes, elevated C-reactive protein, leucocytosis, mild anaemia and low haemoglobin level but negative blood cultures.

Due to dextrocardia, transthoracic echocardiography (TTE) was performed in right lateral decubitus and with acoustic windows to the right of the sternum. The exam confirmed the presence of a "common atrium" but showed also the following findings: 1) the presence of a common five-flaps atrio-ventricular valve (Fig. 2A, video 1) with a double and torrential regurgitation jets from both ventricular chambers to the common atrium (Fig.2B, video 2); 2) membranous VSD and bidirectional shunt; 3) ventriculo-arterial concordance (Fig. 2C, video 3); 4)

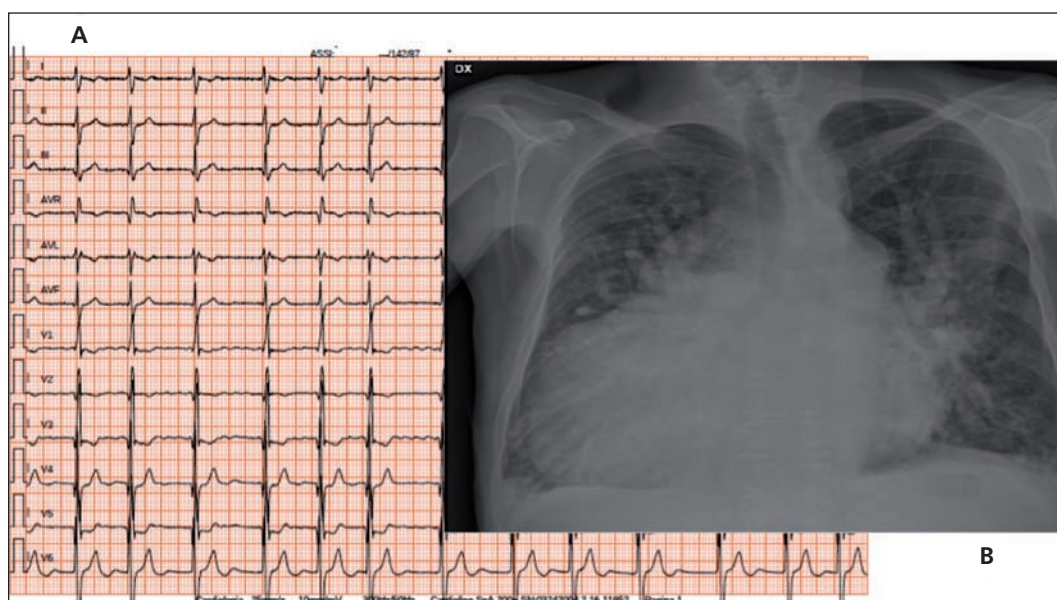


Fig. 1 – (A) 12-lead electrocardiogram obtained by placing the precordial leads in a mirror-image position on the right side of the chest and reversing the left and right arm leads. (B) Chest X-ray demonstrating dextrocardia and cardiomegaly.

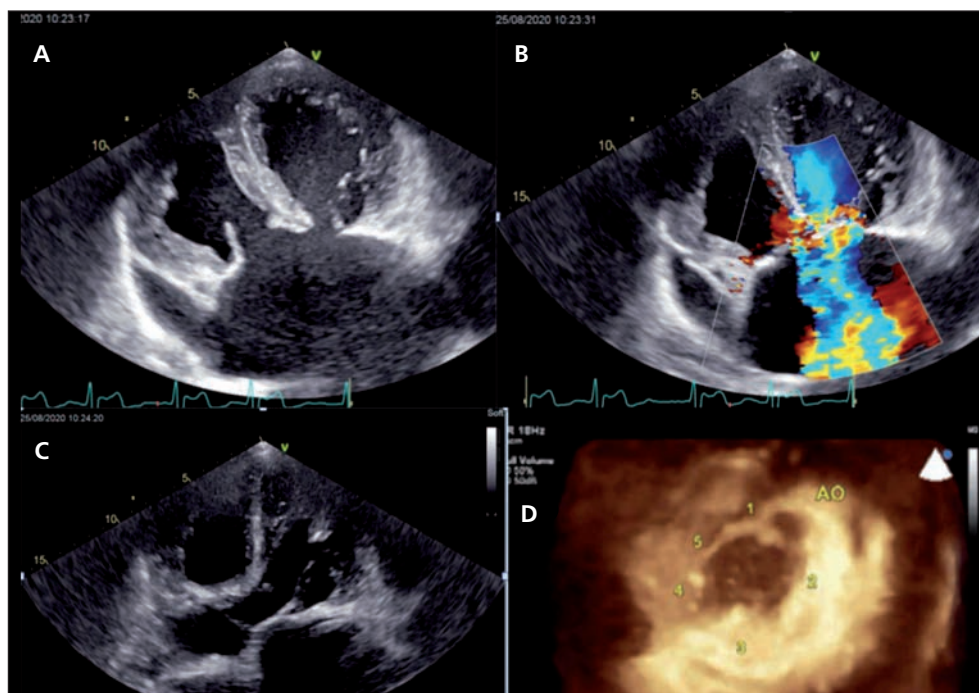


Fig. 2 – (A) 2D-TT echocardiography, apical view demonstrating a CAVC picture. (B) 2D-TT echocardiography, apical view, colour Doppler mode demonstrating massive regurgitation jets through common AV valve. (C) 2D-TT echocardiography, apical view, demonstrating left ventriculo-arterial concordance. (D) RT-3D-TT echocardiography: en face view of the common AV valve showing all five leaflets.

normal biventricular ejection fraction (RVEF: 47%; LVEF: 56%); 5) right ventricle/left ventricle basal diameter ratio of 1,2; 6) peak velocity regurgitation jet coming from right ventricle of 4,8 m/s with an estimated systolic pulmonary artery pressure (sPAP) of 92 mmHg, confirming a picture of Eisenmenger's syndrome; 7) common atrium end-systolic area of 28 cm²; 8) pulmonary artery diameter of 35 mm; 9) inferior vena cava diameter of 28 mm with decreased inspiratory collapse (20%); 10) no infective vegetations were found.

Real time (RT)-3D-TTE en face view allowed the complete visualization of the common AV valve showing all five leaflets (Fig. 2D).

During Intensive Care Unit (ICU) permanence, patient underwent inotropic support with intravenous dobutamine, non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) with FiO₂ of 80% and high dose diuretic intravenous therapy which resulted in a progressive reduction of hypotension, hypoxemia and signs of systemic and pulmonary venous congestion. He was also treated with antibiotics (piperacillin/tazobactam 4.5 g for three times daily), warfarin, digoxin, bisoprolol, ambrisentan plus sildenafil. At discharge clinical conditions and respiratory parameters appeared significantly improved and he was referred to specialized grown-up congenital heart diseases (GUCH) center where he underwent further titration of therapy for pulmonary hypertension and was evaluated for the possible eligibility to cardiopulmonary transplantation. Right heart catheterization confirmed the severe pulmonary hypertension (pulmonary artery pressure [PAP]: 80[max]-51[med]-29[min] mmHg); Qp:Qs shunt fraction resulted of 2,2; arterial pulmonary resis-

tance: 4,2 UW; pulmonary vascular response to inhaled nitric oxide (NO) demonstrated no reduction in PAP. The 6-minute walking test demonstrated a distance of 180 meters.

He's actually in waiting list for a combined (heart-lung) transplantation.

Discussion and mini-review

Diagnostic tools

As we know, diagnosis of CAVC might be clinically suspected in patients presenting in the first few months of life with congestive heart failure, cardiomegaly on chest X-ray and left axis deviation, bi-atrial enlargement and bi-ventricular pressure/volume overload on electrocardiogram (ECG). Echocardiography is the key tool for the diagnosis and anatomic classification of this malformation. Over the years, several methods of classification and nomenclature for atrioventricular (AV) septal defects have been proposed. CAVC is characterized by a large septal defect with an atrial component, ventricular component, as well as a common AV valve, and a common AV ring. The common AV valve consists of a single annulus and five leaflets (superior bridging, inferior bridging, mural lateral, antero-superior, and mural inferior). Based on considerations for potential surgical corrections, Rastelli et al.⁶ classified the pathology into types A, B, and C. In most advanced form of development (Rastelli type A), the superior bridging leaflet is attached to the crest of the ventricular septum. In type B, the superior bridging leaflet extends over the vent-

Table 1 – Anatomic classification of CAVC⁶

Type A
The superior bridging leaflet is almost completely adherent to the left ventricle and is firmly attached on the ventricular septum by multiple chordal insertions.
Type B
The superior bridging leaflet is attached over the ventricular septum by an anomalous papillary muscle of the right ventricle.
Type C
The superior bridging leaflet is not attached to the ventricular septum (free-floating leaflet).

ricular septum and attaches to an anomalous papillary muscle of the right ventricle. The most primitive form (Rastelli type C) is also the most complex-one: the superior bridging leaflet is free-floating, not attached to the ventricular septum with the lateral margins attached to an anterior papillary muscle in each ventricle.^{6,7}

It is important to identify the attachment of superior bridging leaflet to further classify complete AV septal defects using the Rastelli classification system (Table 1).

Additionally, the space between the left ventricular components of the superior and inferior bridging leaflets is traditionally called “cleft”. Some morphological studies suggested that this gap functions as a commissure, even though it is not supported by a papillary muscle.⁸

CAVC is frequently associated with other congenital anomalies. Type A CAVC is most frequently associated with left-sided obstructions. Type B is the least common form of atrioventricular canal. Type C is often associated with other complex cardiac malformations such as tetralogy of Fallot. Additional cardiac malformations are the left ventricular inflow and outflow obstructions, mainly due to anomaly of the left component of the common atrioventricular valve, and to ventricular imbalance, with right ventricular dominance.^{9–11} Our patient had a Rastelli type A form associated with dextrocardia and common atrium. The association with these two additional malformations was never reported in medical literature.

2D trans-thoracic echocardiography (TTE) is the key technique to accurately assess all these anomalies and is also crucial in assessing the dysfunction of common atrioventricular valve and in detecting pulmonary artery hypertension (PAH).

Singh et al.¹² demonstrated the incremental value of live/real time three-dimensional transthoracic echocardiography (3D-TTE) over 2D-TTE in adult patients with a complete AV septal defect. Authors demonstrated that, using sequential cropping of the 3D data sets, it is possible to accurately assess all five leaflets of the common AV valve by visualizing them en face. Likewise, unlike 2D-TTE, the atrial and ventricular components of the defects can be well visualized en face and their extent comprehensively delineated by 3D-TTE.¹²

In addition, 3DTTE allows direct visualization en face of the vena contracta (VC) of the regurgitation jets, facilitating accurate measurement of its area by planimetry together with calculation of regurgitant volumes.^{13,14}

Natural history and the pathology in adulthood

The natural history of children with CAVC is a progressive and irreversible pulmonary vascular disease.⁴ However, trans-thoracic echocardiography allows to really detect the pathology in neonates presenting with symptoms of cyanosis⁵ and this allows also for a quick and prompt surgical correction of the defect, before the development of congestive heart failure and irreversible pulmonary hypertension.

To date, we know that half of children with untreated CAVC die in the first year of life.^{15–17} The main cause of death in infancy is either heart failure or pneumonia while, in surviving patients with unrepaired CAVC, irreversible pulmonary vascular disease becomes increasingly common, and affects virtually all patients older than 2 years of age.⁵ Long-term prognosis of the patients with irreversible pulmonary hypertension is poor.

The natural history of complete AVSD without surgery has been well documented by Berger et al.⁵ They stated that only 4% survival beyond 5 years old, concluding that, without surgery, most of the deaths in infancy are from severe congestive heart failure caused by the large left-to-right shunt and whatever A-V valve incompetence may be present. At contrary, deaths after 5 years of age are probably from pulmonary vascular disease.

In consideration of the severity of symptoms and the high sensitivity and specificity of current imaging techniques, diagnosis in adulthood is a rare event.¹⁸ There are very few cases described in the medical literature of CAVC in natural history who reach adulthood. One of the first published cases dates back to 1984 and involves a 73-year-old male patient who underwent cardiological consultation before undergoing prostatectomy.¹⁸ The patient knew he had a heart disease, diagnosed as rheumatic heart disease. He had no symptoms and was leading a normal life, but he had experienced one attack of paroxysmal atrial tachycardia several years before. Physical examination revealed normal pulse rate and there was no evidence of congestive heart failure. At chest X-ray there was evidence of right ventricular enlargement. Two-dimensional echocardiography showed a defect in the lower part of the interatrial septum overlying a defect in the upper part of the interventricular septum. Separate mitral and tricuspid components of the anterior common leaflet were present, with probable chordae appearing to cross over just above the interventricular septum.¹⁸ Another case¹⁹ is regarding a 20-year-old patient with Down's syndrome who immigrated to the United States from Mexico. He presented with dyspnoea due to mild exertion, in the absence of other symptoms. He had a history of long standing sleep apnoea, secondary to the macroglossia that's typical of Trisomy 21. At the time of surgical repair, a large ostium primum atrial septum defect was identified, in addition to a large ventricular septal defect with a common atrioventricular valve.¹⁹ Authors reported the hypothesis that one of the factors that allowed this patient to progress relatively symptom-free into adulthood may have been the protective vasoconstrictive effect of hypoxia, secondary to sleep apnoea. Hypoxic vasoconstriction is a defining characteristic of the pulmonary circulation, and a study published by Schneider et al.²⁰ has found vasoconstriction in the pulmonary

vasculature during obstructive sleep apnoea. This “auto-pulmonary artery banding” phenomenon from enduring hypoxia may have protected this patient’s pulmonary bed from the development of an irreversible disease. An emblematic case was described by Atik et al.²¹ in Brazil in 2019 and it is regarding a 33-year-old patient with Down’s syndrome, who did not develop symptoms from birth. At the time of evaluation, the patient was able to walk for about 30 minutes without developing dyspnoea. At the 2D-TT echocardiogram the patient presented ostium primum-type atrial septal defect measuring 10 mm in diameter and inflow tract ventricular septal defect measuring 15 mm, with an effective 7 mm orifice by interposition of valve tissue, with interventricular pressure gradient of 78 mmHg. There was a single atrioventricular valve with two orifices, of which the right-one measured 23 mm in maximum diameter and the left one 30 mm. There was left valve regurgitation caused by cleft, resulting in a moderate left atrial increase.²¹

All these reported cases add further evidence that occasional prolonged survival is possible in patients with atrioventricular canal, even the complete form.

Ours represents one of the rare cases of patients with CAVD in natural history who reached adulthood despite a severe and irreversible pulmonary hypertension. The uniqueness of the case is further highlighted by the presence of a common atrium and dextrocardia. These anomalies were never described in association with CAVC detected in adulthood.

Conclusions

It is well known that the complete atrioventricular canal (CAVC) defect has an unfavourable evolution, with signs of heart failure that occur in the first days of life, and which are associated with signs of pulmonary hypertension secondary to pressure overload and pulmonary vascular remodelling.

For this reason a timely diagnosis, during the first weeks of life, allows surgical treatment before the development of an irreversible pulmonary hypertension.²²

Our case is regarding a patient who survived till fifth decade without surgery.

The rarity of our case is also highlighted by the presence of dextrocardia and enlarged common atrium.

In these types of patients there is no agreement about the treatment and, in presence of Eisenmenger evolution, it may include heart-lung transplantation.

In any case, a rigorous and thorough follow-up is of fundamental importance, in order to make the best therapeutic decisions.

References

- Calabrò R, Limongelli G. Complete atrioventricular canal. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:8.
- Tubman RJ, Shields MD, Craig BG, et al. Congenital heart disease in Down’s syndrome: two year prospective early screening study. *BMJ* 1991;302:1425–1427.
- Kim JS, Viragh S, Moorman AF, et al. Development of the myocardium of the atrioventricular canal and the vestibular spine in the human heart. *Circ Res* 2001;88:395–402.
- Craig B. Atrioventricular septal defect: From fetus to adult. *Heart* 2006;92:1879–1885.
- Berger TJ, Blackstone EH, Kirklin JW, et al. Survival and probability of cure without and with operation in complete atrioventricular canal. *Ann Thorac Surg* 1979;27:104–111.
- Rastelli G, Kirklin JW, Titus JL. Anatomic observations on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves. *Mayo Clin Proc* 1996;41:296–308.
- Ebels T, Anderson RH. Atrioventricular septal defects. In: Anderson HA, Baker EJ, Macartney FJ, et al. (Eds.). *Paediatric Cardiology*. London, UK: Harcourt Publishers Limited, 2002: 939–981.
- Anderson RH, Zuerbuhler JR, Penkoske PA, Neches WH. Of clefts, commissures and things. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:605–610.
- Marino B, Vairo U, Corno A, et al. Atrioventricular canal in Down syndrome. Prevalence of associated cardiac malformations compared with patients without Down syndrome. *Am J Dis Child* 1990;144:1120–1122.
- Digilio MC, Marino B, Toscano A, et al. Atrioventricular canal defect without Down syndrome: a heterogeneous malformation. *Am J Med Genet* 1999;85:140–146.
- De Biase L, Di Ciommo V, Ballerini L, et al. Prevalence of left-sided obstructive lesions in patients with atrioventricular canal without Down’s syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:467–479.
- Singh P, Mehta A, Nanda NC. Live/Real Time Three-Dimensional Transthoracic Echocardiographic Findings in an Adult with Complete Atrioventricular Septal Defect. *Echocardiography* 2010;27:87–90.
- Khanna D, Vengal S, Miller AP, et al. Quantification of mitral regurgitation by live three-dimensional transthoracic echocardiographic measurements of vencontracta area. *Echocardiography* 2004;21:707–713.
- Velayudhan DE, Brown TM, Nanda NC, et al. Quantification of tricuspid regurgitation by live three-dimensional transthoracic echocardiographic measurements of vena contracta area. *Echocardiography* 2006;23:793–800.
- Flyer DC. Endocardial cushion defects. In: Flyer DC (Ed.). *Nadas’ Pediatric Cardiology* Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 1992: 577–589.
- Marsico F, Violini R, Calabrò R, et al. Atrioventricular septal defects. Natural history and clinical picture. In: Quero Jimenez M, Arteaga Martinez M (Eds.). *Pediatric Cardiology – Atrioventricular Septal Defects*. Madrid: Ediciones Norma, 1988: 194–203.
- Santoro G, Marino B, Di Carlo D, et al. Patient selection for repair of complete atrioventricular canal guided by echocardiography. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1996;10:439–442.
- Zion MM, Rosenman D, Balkin J, Glaser J. Complete atrioventricular canal with survival to the eighth decade. *Chest* 1984;85:437–438.
- Kown MH, Vricella L, Salerno CT, et al. Adult Presentation of Complete Atrioventricular Septal Defect. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002;10:356–358.
- Schneider H, Schaub CD, Chen CA, et al. Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea. *J Appl Physiol* 2000;88:1093–1102.
- Atik E, Barreto AC, Binotto MA. Case 2 / 2019 – Complete Atrioventricular Septal Defect, with Down Syndrome, without Pulmonary Hypertension and Natural History at 33 Years of Age. *Arq Bras Cardiol* 2019;112:319–320.
- Fyfe DA, Buckles DS, Gillette PC, Crawford FC. Preoperative prediction of postoperative pulmonary arteriolar resistance after surgical repair of complete atrioventricular canal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:784–789.

An “ordinary” case of COVID-19 pneumonia: when symptoms hide serious complications

Francesco Messina^a, Marianna Gigliotti De Fazio^b, Claudia Morabito^b, Roberto Licordari^b, Cristina Procopio Maria^b, Maurizio Mezzetti^c, Paolo Busacca^c, Giuseppe Dattilo^b, Nicola Arcadi^a, Matteo Casale^c

^a Operative Unit of Radiology – G.O.M. Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria, Italy

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

^c Hospital “S. Maria della Misericordia”, Operative Unit of ICCU and Cardiology, ASUR Marche-Area Vasta 1, Urbino, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 6. 12. 2020

Accepted: 2. 1. 2021

Available online: 23. 9. 2021

Klíčová slova:

COVID-19

Nízkomolekulární heparin

Plicní embolie

SARS-CoV-2

Vyšetření hrudníku výpočetní tomografií

Keywords:

Chest computed tomography

COVID-19

Low molecular weight heparin

Pulmonary embolism

SARS-CoV-2

SOUHRN

Pandemie v podobně onemocnění COVID-19 rychle změnila klinický obraz světa. Symptomy se často dostávají plíživě a maskují dramatické klinické scénáře. Na oddělení akutního příjmu byl dopraven 52letý muž s perzistentní bolestí na hrudi, dyspnoe a hypoxií. Stěžoval si rovněž na kašel a horečku (38 °C) přetrvávající už čtyři dny bez jakéhokoli klinického zlepšení při užívání paracetamolu. Nazofaryngeální stěr byl pozitivní na přítomnost viru SARS-CoV-2. Vyšetření výpočetní tomografií s vysokým rozlišením (high-resolution computed tomography, HRCT) ukázalo typický obraz oboustranného zápalu plic v souvislosti s onemocněním COVID-19. Během pobytu v nemocnici došlo ke zhoršení klinického stavu pacienta a CT angiografické vyšetření plic prokázalo bilaterální masivní akutní plicní embolii. Byla zahájena léčba nefrakcionovaným heparinem.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

COVID-19 pandemic changed quickly world's clinical picture. Symptoms often are sneaky, hiding dramatic clinical scenarios. A 52-year-old man was sent to the Emergency Department with persistent chest pain, dyspnea and hypoxia. He also complained of cough and fever (38 °C) since four days without clinical improvements by paracetamol. Nasopharyngeal swab was positive for SARS-CoV-2. High resolution computer tomography (HRCT) showed typical CT pattern of bilateral COVID-19 pneumonia. During hospital stay clinical worsening occurred and a CT pulmonary angiography revealed a bilateral massive acute pulmonary embolism. The patient was treated with unfractionated heparin.

Introduction

Novel coronavirus pandemic leads to heterogeneous clinical expression referred as coronavirus disease 2019 (COVID-19). In some patients the clinical course could be dramatic, leading to respiratory distress and respiratory failure. This clinical manifestation is the origin of the expression “severe acute respiratory syndrome coronavirus-2” (SARS-CoV-2). While in most cases the clinical course is silent, those patients experiencing moderate to severe forms need long hospitalizations, limiting the ordinary availability of hospital beds and posing an impor-

tant challenge to healthcare providers even in terms of optimal management.¹ Use of computed tomography (CT) imaging in diagnosis and follow-up has rapidly grown, allowing better knowledge of radiological evolution. To date CT is the first-line imaging tool² and showed its usefulness in diagnosis even in case of false negative initial screening by polymerase chain reaction.³ Current guidelines in fact encourage use of chest CT for diagnosis, severity assessment and monitoring of COVID-19 but patients with sudden clinical deterioration and worsening of dyspnea or chest pain may benefit from vascular evaluation by contrast medium.

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

DOI: 10.33678/cor.2021.001

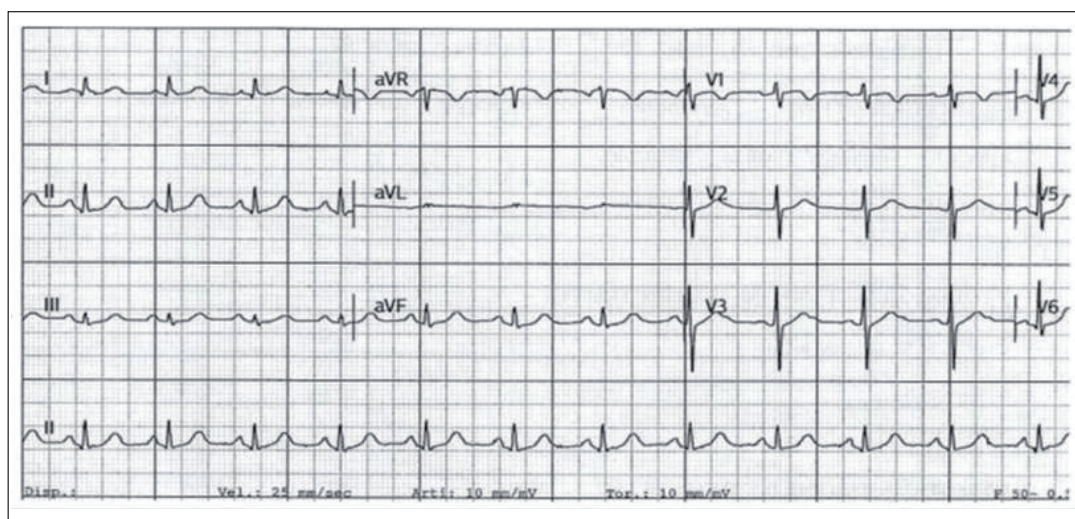


Fig. 1 – Normal baseline ECG of the patient.

Case report

During the first phase of the pandemic in March 2020 a 52-year-old man arrived to the Emergency Department complaining of persistent chest pain, dyspnea, cough and fever (38,5 °C) since four days, without clinical improvements by paracetamol. In anamnesis he reported to suffer from arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, myelodysplastic syndrome. In the Emergency Department a blood gas analysis revealed a saturation of 90%. Lung murmur was significantly reduced bilaterally. Blood tests showed leukopenia (3.3 g/L); thrombocytopenia (129 g/L); increased C-reactive protein (220 mg/L), lactate dehydrogenase (350 mU/mL), procalcitonin (10 ng/mL) and D-dimer (450 mg/dL). A cardiac evaluation was performed. Baseline ECG was normal (Fig. 1) and echocardiogram was limited by high acoustic impedance, showing a left

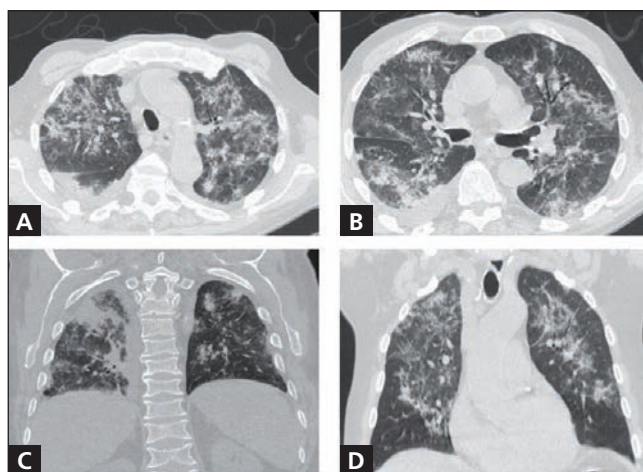


Fig. 2 (A–D) – HRCT pattern of bilateral COVID-19 pneumonia of the patient. Bilateral and multifocal ground glass findings predominantly localized in all pulmonary lobes; basal sub-pleural fibrotic striae in both lungs; bilateral pulmonary interstitial thickenings; consolidations in the posterior-basal segments of right and left lower lobes and right pleural effusion.

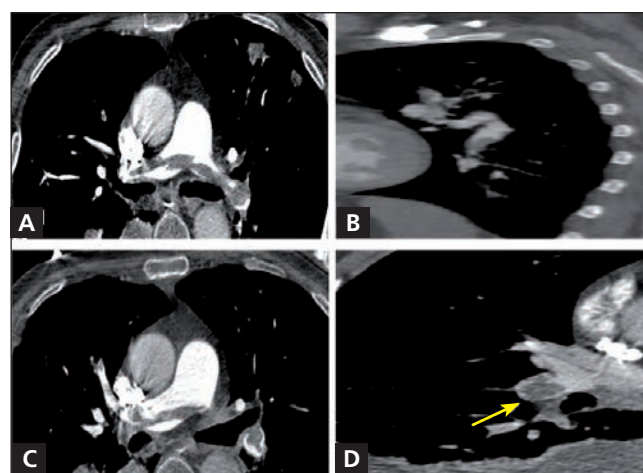


Fig. 3 (A–D) – CT pulmonary angiography revealed a bilateral massive acute pulmonary embolism. In (D) a short axis of the main pulmonary artery with riding thrombus (arrow).

ventricle normal ejection fraction with only a mildly hypokinetic right ventricle (TAPSE was 15 mm) and a pulmonary arterial pressure of 50 mmHg. A nasopharyngeal swab was positive for SARS-CoV-2.

A high resolution chest CT (HRCT) was performed, showing bilateral and multifocal ground glass opacity predominantly located peripherally in all five pulmonary lobes; basal sub-pleural fibrotic streaks in both lungs; bilateral pulmonary interstitial thickenings; consolidations in the posterior-basal segments of right and left lower lobes, and right pleural effusion (Fig. 2). All these signs were suggestive for bilateral COVID-19 pneumonia and the patient was hospitalized and empirical therapy with lopinavir/ritonavir, azithromycin, and hydroxychloroquine was started.

Two days after there was a clinical worsening. Because of increasing blood levels of D-dimer (1.020 mg/mL) CT pulmonary angiography was urgently performed. The scan showed the presence of extensive hypodense filling defect, compatible with massive bilateral pulmo-

nary embolism (Fig. 3), riding the common trunk of the pulmonary artery and extending through right and left branches (Fig. 3D) up to the main segmental branches of the upper and lower right lobes and of the left lower lobe (Fig. 3B).

On these bases infusion therapy with unfractionated heparin was started in association with non-invasive oxygen therapy with a positive end expiratory pressure (PEEP) of 7.5 mmHg. After few days blood gas improved and oxygen therapy was progressively reduced. He was discharged after 20 days.

Discussion

This case is focused on the difficulties in management of COVID-19 patients. There is increasing evidence of an association between COVID-19 and thromboembolism.⁴ Incidence of acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 is currently under investigation. Cui et al. reported a thromboembolism incidence of 25% in a cohort of 81 patients with COVID-19 pneumonia⁵ but coagulation disorders may occur anyway in patients with severe symptoms.⁶ In fact SARS-CoV-2 is associated with a high prevalence of coagulopathy almost in all those critically ill patients,⁷ leading to major thromboembolic events, such as pulmonary embolism.⁸

In the last months use of low molecular weight heparin (LMWH) increased, especially in critically ill patients, and currently several trials are ongoing to test the best dose. To date the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) advocates the use of laboratory tests, including D-dimers, prothrombin time, and platelet count to stratify the risk during hospital admission.⁷ According to the same ISTH interim guidance all in-patients should receive antithrombotic prophylaxis with LMWH, unless contraindicated.⁷ However, while a full anticoagulant dose of LMWH is currently not recommended for each patient, an early antithrombotic strategy to prevent thromboembolism could improve clinical course in some patients.^{9,10}

In concomitance chest CT has quickly become a cornerstone both in early diagnosis and during follow-up.¹¹

While before the pandemic there was a general consensus on extensive use of bedside echocardiography as a first line tool both for assessment of left and right ventricle,^{12,13} to date this point of view is reversed. In fact there are important concerns on extensive use of bedside echocardiography: a) usefulness in terms of therapy variations; b) intrinsic limitations to detection pulmonary embolism; c) operator safety.¹⁴ In this context clinical judgement and D-dimer test, both on admission and during hospital stay, are the best (and possibly more rapid) tools to early suspect pulmonary embolism. Those patients judged to be at high risk should be always evaluated by use of contrast medium during chest CT.

In this case unfractionated heparin was used but optimal dose and cases of LMWH failure have been reported.^{15,16} Furthermore more evidence is currently needed in case of other concomitant cardiac conditions such as patent foramen ovale, cardiac devices, advanced heart failure or younger age.¹⁷⁻²⁰

Our case shows that it is possible to make an appropriate follow-up and therapy of patients even without extensive use of bedside echocardiography in COVID-19 patients. While its high availability and easiness made an ideal first line diagnostic tool to date this point of view should be somewhat reevaluated.

Conclusions

COVID-19 changed the way we think. Symptoms often hide dramatic clinical scenarios due to concomitant pulmonary embolism. While several uncertainties still remain (such as the proper dose of LMWH for each patient, the role of DOAC, the optimal management of concomitant diseases), we learnt about the role of chest CT compared to chest X-ray. Furthermore extensive use of bedside echocardiography is not required or advisable because of lack of clinical benefit and because of operator's safety. The challenge of COVID-19 is that every single aspect of modern medicine needs more accurate evaluation than before and clinical judgement still remains the cornerstone of medicine.

Acknowledgements

None.

Conflict of interest

None.

References

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069.
2. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;296:E32–E40.
3. Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020;296:E41–E45.
4. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost* 2020;120:937–948.
5. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421–1424.
6. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID 19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023–1026.
7. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020;48:1358–1364.
8. Casale M, Dattilo G, Imbalzano E, et al. The thromboembolism in COVID-19: the unsolved problem. *Panminerva Med.* 2020 Jun 16. doi: 10.23736/S0031-0808.20.03999-3. Epub ahead of print.
9. Casale M, Imbalzano E, Morabito C, et al. Early antithrombotic therapy and COVID-19: a better clinical course? New evidences from real-life cases. *Cor Vasa* 2020;62:37–40.
10. Dattilo G, Falanga G, Casale M, et al. Oral Anticoagulants: Old and New Therapy. In: Bernhardt LV (Ed.). *Advances in Medicine and Biology*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2015:13–70.
11. Dai WC, Zhang HW, Yu J, et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J* 2020;71:195–200.

12. Imbalzano E, Di Bella G, Lamari A, et al. Right ventricular myocardial deformation in young healthy subjects: A comparison study between 2D Strain and traditional parameters. *Exp Clin Cardiol* 2014;20:2729–2743.
13. Dattilo G, Imbalzano E, Lamari A, et al. Ischemic heart disease and early diagnosis. Study on the predictive value of 2D strain. *Int J Cardiol* 2016;215:150–156.
14. Ward RP, Lee L, Ward TJ, Lang RM. Utilization and appropriateness of trans-thoracic echocardiography in response to the COVID-19 pandemic. *J AmSoc Echocardiogr* 2020;33:691–692.
15. Dattilo G, Lamari A, Di Bella G, et al. Treatment failure of low molecular weight heparin bridging therapy. *Int J Cardiol* 2013;167:e106–e107.
16. Tulino D, Imbalzano E, Casale M, et al. Treatment failure of low molecular weight heparin in diabetic patient. *Int J Cardiol* 2013;168:e63–e64.
17. Morabito C, Scarano M, Genovesi E, et al. Patent foramen ovale and paradoxical coronary artery embolism: rare event with great clinical relevance. *Cor Vasa* 2020;62:332–335.
18. Casale M, Quattrocchi S, Bitto R, Dattilo G. Cardiac implantable devices and takotsubo syndrome. A rare but potential eventuality. *Cor Vasa* 2018;60:e500–e502.
19. Casale M, Mezzetti M, Gigliotti De Fazio M, et al. Usefulness of Sacubitril/Valsartan in reduction of atrial fibrillation burden in a patient with ICD delivering inappropriate therapies. A new possibility? *Cor Vasa* 2020;62:336–339.
20. Casale M, Mezzetti M, Tulino V, et al. Therapy of Cardiac Arrhythmias in Children: An Emerging Role of Electroanatomical Mapping Systems. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:528–533.

Kounis syndrome associated with COVID-19 infection: cause or coincidence?

Luana Orlando^a, Giovanni Trapani^a, Marco Vatrano^b,
Antonio Giovanni Versace^a, Egidio Imbalzano^a

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

^b UTIC and Cardiology, Hospital "Pugliese-Ciaccio" of Catanzaro, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 14. 4. 2021

Revised: 15. 4. 2021

Accepted: 18. 4. 2021

Available online: 29. 9. 2021

Klíčová slova:

Akutní koronární příhody

Infarkt myokardu na podkladě
alergie

Infekce virem SARS-CoV-2

Kounisův syndrom

Scombroid syndrom

Vazospastická angina pectoris na
podkladě alergie

Keywords:

Acute coronary events

Allergic myocardial infarction

Kounis syndrome

SARS-CoV-2 infection

Scombroid syndrome

Vasospastic allergic angina

SOUHRN

Kontext: Otrava histaminem v rybím mase, známá i jako scombroid syndrom, je potravinami přenášené onemocnění vyvolané toxicitou histaminu, jež je výsledkem konzumace zkaženého masa některých druhů ryb. V některých případech to může vést k rozvoji život ohrožujících anafylaktických reakcí. V odborné literatuře se běžně uznává a přijímá možnost korelace s postižením koronárních tepen; případy jsou sice vzácné, ale ještě vzácnější jsou případy ve spojení s infekcí novým lidským koronavirem, tedy s onemocněním COVID-19 jako pátou doloženou pandemií od chřipkové pandemie z roku 1918. V tomto článku jako první popisujeme případ akutního koronárního syndromu u infikovaného pacienta s onemocněním COVID-19. Pro výskyt akutních koronárních příhod spolu s alergickými reakcemi nebo s reakcemi hypersenzitivity se používá termín Kounisův syndrom, v málo případech byl však spojen se scombroid syndromem.

Kazuistika: Na naše oddělení emergency byla dopravena mladá žena s erytematózními lézemi, mírným svěděním, nauzeou, diaforézou a slabostí, které se dostavily po konzumaci jídla s tuňákem v konzervě. Její klinický stav se zhoršil a došlo u ní k rozvoji akutního koronárního syndromu vyvolaného koronárním vazospasmem. Po prvním negativním výsledku vyšetření orofaryngeálního stěru na RNA SARS-CoV-2 a při čekání na laboratorní vyšetření orofaryngeálního stěru během hospitalizace byla u ní o několik dní později zjištěna pozitivita na infekci virem SARS-CoV-2. S akutním koronárním syndromem se u pacientů se scombroid syndromem setkáváme vzácně a ještě vzácněji ve spojení s infekčním onemocněním COVID-19. Tento případ prokázal spojitost otravy histaminem v rybím mase s Kounisovým syndromem a infekcí virem SARS-CoV-2, což nám umožnilo rozhodnout o dalším léčebném postupu.

Proč by si měl lékař na akutním příjmu být vědom této skutečnosti? Pokud není tento syndrom rychle a včas diagnostikován, jedná se o život ohrožující stav. Lékař na akutním příjmu si musí být vědom této skutečnosti, aby mohl správně vyhodnotit anamnézu postižených pacientů. Pouze pečlivě odebraná anamnéza nás může dovést ke správné diagnóze a změnit naše rozhodování o léčbě.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Histamine fish poisoning, known as scombroid syndrome, is a foodborne disease caused by histamine toxicity that results from eating specific types of spoiled fish. In some cases it can lead to the development of life-threatening anaphylactic reactions. In literature the possibility of correlated coronary involvements is widely recognized and accepted, cases described are rare, but even more rare if combined with the novel human coronavirus disease COVID-19 infection, the fifth documented pandemic since the 1918 flu pandemic. In this report, we describe a case of acute coronary syndrome in infected patient with COVID-19, for the first time. The occurrence of acute coronary events with allergic or hypersensitivity reactions has been described as the Kounis syndrome, but in few cases it has been associated with scombroid syndrome.

Case report: A young woman came to our Emergency Department with erythematous lesions, mild itching, nausea, diaphoresis and weakness, after a meal with canned tuna. Her clinical situation worsened and she developed acute coronary syndrome due to vasospasm. After the first negative result for rapid oropharyngeal swab test of SARS-CoV-2 RNA, waiting for molecular oropharyngeal swab during her hospitalization, a few days later she was tested positive for SARS-CoV-2 infection. Acute coronary syndrome in patients with scombroid syndrome is rare to find and more rare if associated with COVID-19 infection. This case demonstrated a linkage of histamine fish poisoning with Kounis syndrome and SARS-CoV-2 infection, allowing us to foster the treatment decision-making process.

Why should an emergency physician be aware of this? This syndrome can represent a life-threatening, if not promptly and early known. An emergency physician must have this knowledge, to evaluate accurately the anamnesis of affected patients. Only a circumspect anamnesis can lead us to correct diagnosis and change our decision-making process for treatment.

Address: Luana Orlando, MD, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinic University of Messina, Via Consolare Valeria n.1, 98125 Messina, Italy,
e-mail: luana_orlando@libero.it

DOI: 10.33678/cor.2021.055

Introduction

Histamine fish poisoning is a foodborne disease caused by histamine toxicity from eating specific types of spoiled fish. This syndrome, typically benign, such an allergic reaction, is characterized by a variety of manifestations as flushing, headache, and gastrointestinal symptoms.¹ In some cases it can lead to the development of life-threatening anaphylactic reactions or acute coronary syndrome, referred to as Kounis syndrome.² Acute coronary syndrome or ST-segment elevation myocardial infarction, resulting from allergic reaction or pseudo-allergic reaction like histamine fish poisoning is rarely described.³ The interaction between scombroid syndrome and SARS-CoV-2 infection is not clearly understood. The novel human coronavirus disease COVID-19 has become the fifth documented pandemic since the 1918 flu pandemic. It's believed to be a spillover of animal coronavirus and later adapted the ability of human-to-human transmission. Because the virus is highly contagious, it rapidly spreads and continuously evolves in the human population.⁴

Case report

A 22-year-old woman presented with mild itching, nausea, diaphoresis and weakness, after eating a meal with canned tuna. Within 30 minutes, her symptoms intensified, she also became pale, and her forehead, chin, and neck were erythematous. Carried to the hospital by ambulance, betamethasone 4 mg IM was administered to her and facial erythema had subsided. First she was tested negative for rapid oropharyngeal swab test of SARS-CoV-2 RNA and she was admitted to the hospital. Waiting for molecular oropharyngeal swab result, during her hospitalization in emergency department, her pulse rate was 103 beats/min, blood pressure 110/60 mmHg, TC 36.0 °C, SpO₂ 98%, RR 16. The patient had a past medical history with reported foods intolerances, without any cardio-

vascular risk factors like hypertension, dyslipidemia, diabetes or tobacco attitude. She reported that canned tuna was homemade, and that it had remained open for several days. Except for slightly diaphoretic skin, her physical exam was unremarkable: lungs were clear to auscultation bilaterally; heart rate was regular, sinus tachycardia has been noted, with no murmurs or adventitious sounds. Her abdomen was soft, not tender and not distended. Extremities were slightly cold but pulses were present, with no edema. Laboratory cell blood count (CBC) and comprehensive metabolic panel (CMP) were normal. A few hours later her admission, she tested positive for molecular oropharyngeal swab test of SARS-CoV-2. Chest X-ray was normal. Electrocardiogram was performed: sinus tachycardia, normal atrioventricular conduction was noted. Within one hour after the meal, she developed chest and abdominal pain with a feeling of impending doom. She became hypotensive (blood pressure 70/30 mmHg) with development of shortness of breath and a recurrence of urticarial plaques in her forehead. It was been administered O₂ insufflation, volume expanders, hydrocortisone 1 mg/kg IV and H1 and H2 antihistamines, (diphenhydramine 2 mg/kg and ranitidine 1 mg/kg IV). Another Electrocardiogram was performed and it was suggestive of subendocardial ischemia in infero-anterior-lateral leads (Fig. 1). Echocardiographic study has been performed at bedside showing apical and infero-antero septal segments ipokinesis. A minimal increase of the myocardial necrosis biomarkers values was found: troponin I 1.6 ng/ml, reference value (RV) <1.2; creatine kinase-MB 19 ng/ml, RV <6; and myoglobin 212 ng/ml, RV <70 concentrations in controls seriate. We started the administration of nitroglycerin IV doses being titrated according to the response, aspirin, low-molecular-weight heparin, and oxygen therapy. Admitted in CCU, emergency coronary angiography was performed and revealed normal epicardial arteries (Fig. 2). SARS-CoV-2 infection combined with hypersensitivity reactions may have been involved in this clinical presentation, as a trigger for vasospastic

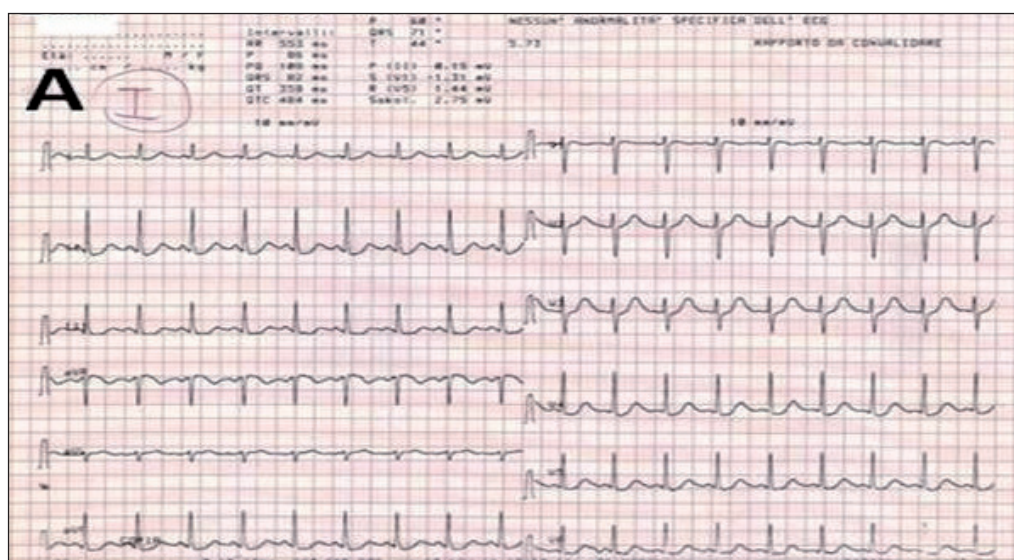


Fig. 1 – Electrocardiogram was suggestive of subendocardial ischemia in infero-anterior-lateral leads.

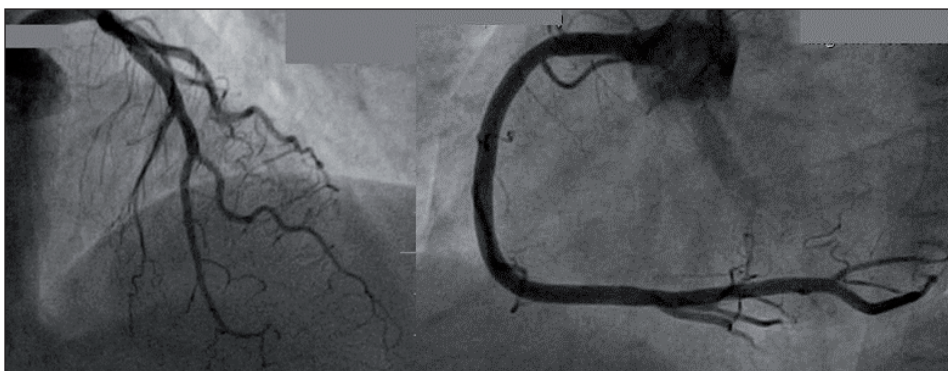


Fig. 2 – In emergency room, coronary angiography were performed revealing normal epicardial arteries.

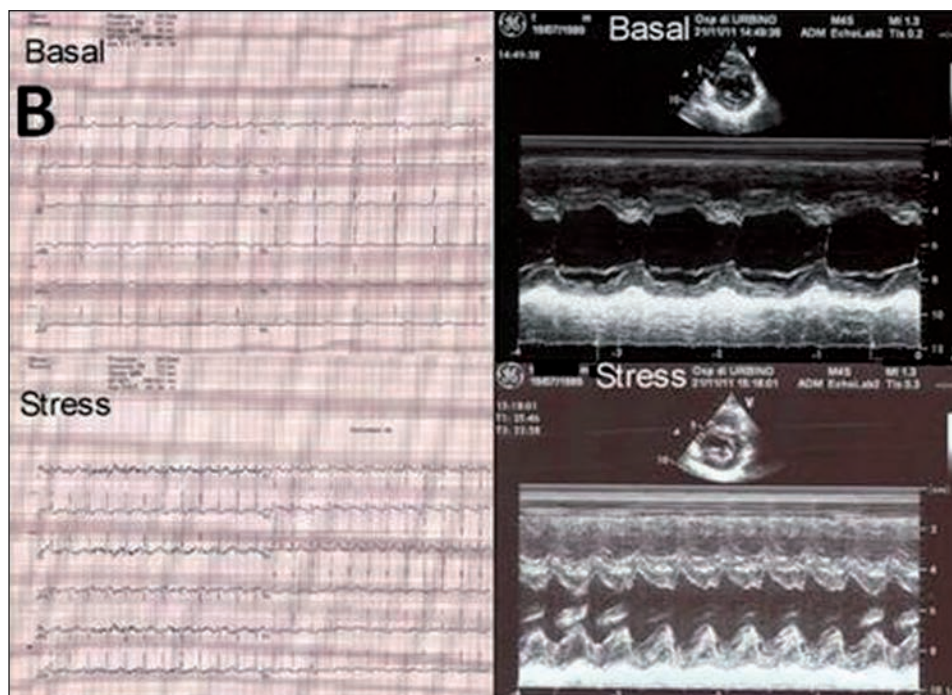


Fig. 3 – On the third day, the patient underwent a pharmacological echocardiographic stress test with dobutamine which was completely negative for inducible ischemia.

reaction. The possibility of a scombroid poisoning was an option thus we examined the tuna eaten. High histamine concentration was found in tuna leftover ($>5\ 000$ ppm). We performed also research of salmonella, shighella, protozoa, helminths etc., but all results were negative. No pathogens were isolated from the food samples. No other cases associated with this product were identified. On the third day, electrocardiogram and echocardiographic study shown normal pattern, as well as values of myocardial necrosis biomarkers were normalized. The patient underwent a pharmacological echocardiographic stress test with dobutamine (Fig. 3), which was completely negative for inducible ischemia. Before discharge, with normal findings at electrocardiogram, echocardiographic study, serum chemistry, she tested negative for molecular oropharyngeal swab test of SARS-CoV-2 RNA and she was discharged home.

Discussion

Scombroid syndrome is a foodborne disease caused by the ingestion of spoiled fish, usually of the families *Scombridae* and *Scomberesocidae*, in the absence of organoleptic abnormalities. Scombroid-fish poisoning causes are not clearly understood, but high histaminic concentrations are constant findings in intoxicated foods. Histamine, since 1940s, was detected as a trigger of this syndrome.⁵ Nonetheless, scombroid syndrome is not an allergic reaction but it has symptoms that mimic those of a food allergy. These occur on average 90 min after consumption of the food and resolve in a few hours but they may persist for up to more than 48 hours. The symptoms consist of headache, diffuse erythema, hyperemia, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal soreness and severe bronchospasm, hypotension.¹ Respiratory dis-

tress, vasodilatory shock have been observed.^{6,7} Recent research has shown that Kounis-like syndrome can affect also the mesenteric⁸ and cerebral arteries.⁹ In literature, the possibility of a concomitant coronary involvement in scombroid syndrome is widely recognized and accepted, but cases described specifically in this sense are very rare. Many inflammatory mediators (such as histamine, cytokines etc.) released during allergic reaction may induce a vasospastic reaction, through direct activation of coronary vascular smooth muscle.¹⁰ The pathophysiological mechanisms of myocardial injury caused by SARS-CoV-2 are not well known. Myocardium SARS-CoV-2 infection is dependent on ACE-2 receptors. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE-2 in the heart could contribute to SARS-mediated myocardial inflammation and damage.¹¹ With ACE-2 downregulation decreases cardioprotective effects of angiotensin 1–7 and increases inflammatory cytokines production as $\text{TNF}\alpha$, may be responsible for the myocardial damage, and $\text{TGF-}\beta$,^{12,13} included in a common pathway of interstitial fibrosis development in the myocardium and could potentially be a mode of cardiac damage.¹⁴ Even cardiac mast cells located around the coronary arteries could have a role; they can be activated by a variety of stimuli, including various allergens and complement factors.¹⁵ Kounis syndrome shows that linkage between acute coronary events and hypersensitivity or allergic reaction. To our knowledge a few cases have been associated with coronary vasospasm and scombroid syndrome.^{3,16–18} In Kounis syndrome, an acute allergic or hypersensitivity reaction may cause different kinds of cardiovascular symptoms. It's difficult to make a clinical diagnosis and often it's made retrospectively, being really life-threatening for patients affected. These different kinds of clinical manifestations were clustered in three types according to severity of coronary lesions (from vasospasm to an acute coronary thrombosis) and previous history of coronary artery disease.³ Scombroid syndrome in the United States represents one of the major chemical foodborne illnesses¹⁹ caused by the consumption of poisoned fish products, which contain high free histamine concentration, responsible for the clinical manifestations.^{5–20} *Scombridae* and *Scomberesocidae* included tuna, mackerel, skipjack, and bonito fishes are among the most involved species. Inappropriate fish storage can lead to an increased growth of enterobacteria. Bacteria in spoiled fishes can decarboxylate high percentage of free histidine to histamine. Free amino acid concentration is variable between different fish species; high histidine concentration is typical of not settled species to protect the tissues from the sudden increase of lactic acid.^{21–25} Histamine excess seems to have a key role in the development of symptoms, but it has not been possible to reproduce the illness in humans, with similar doses to those ingested in fish poisoned. These results suggest that some substances present in fish increase histamine toxicity in human, promote its absorption, or inhibit its inactivation by histamine *N*-methyltransferase and diamine oxidase.^{26–28} There isn't a gold standard in pharmacological treatment, but antihistamines drugs represent first line treatment in this case. Allergic manifestations such urticaria increase with steroids as well as coronary vasospasm. In these cases H1/H2 receptor blockers, nitrates, calcium channel blockers

can be administered. However, the administration of β -blockers may exaggerate coronary spasm due to unopposed activity of α -adrenergic receptors. Epinephrine, which is the drug of choice and may save lives in anaphylaxis, may aggravate ischemia and worsen coronary vasospasm in Kounis syndrome.^{29–35}

Why should an emergency physician be aware of this?

This syndrome can represent a life threatening, if not promptly and early known. An emergency physician must have this knowledge, to evaluate accurately the anamnesis of affected patients. This case represents also that, probably, in patients with normal coronary arteries without any predisposing factors for coronary artery disease, the acute release of inflammatory mediators due to SARS-CoV-2 infection may induce coronary artery spasm progressing to acute myocardial infarction with raised cardiac enzymes and troponins.

Only a circumspect anamnesis can lead us to correct and prompt diagnosis and change our decision-making process for treatment.

Even this knowledge should be part of the cultural baggage of emergency physicians.

References

1. Hughes JM, Merson MH. Fish and shellfish poisoning. *N Engl J Med* 1976;295:1117–1120.
2. Taylor SL, Stratton JE, Nordlee JA. Histamine poisoning (scombroid fish poisoning): an allergy-like intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989;27:225–240.
3. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006;110:7–14.
4. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020;43:328–333.
5. Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *CRC Crit Rev Toxicol* 1986;17:91–128.
6. Lanza V, Pignataro A, De Michele P, et al. Sindrome sgombroide: descrizione di due casi clinici di particolare gravità. *ESIA-Italia* 1996;3:1–4.
7. Tursi A, Modeo ME, Casella AM, et al. Sindrome sgombroide con grave e prolungata compromissione cardiovascolare. *Rec Progr Med* 2001;92:537–539.
8. Goto M, Matsuzaki M, Fuchinoue A, et al. Chronic atherosclerotic mesenteric ischemia that started to develop symptoms just after anaphylaxis. *Case Rep Gastroenterol* 2012;6:300–330.
9. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Matito A, et al. Mast cell activation disorders presenting with cerebral vasospasm-related symptoms: a “Kounis-like” syndrome? *Int J Cardiol* 2011;150:210–211.
10. Brawnvald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98:2219–2222.
11. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci* 2020;253:117723.
12. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822–828.
13. Oudit GY, Kassiri Z, Patel MP, et al. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovasc Res* 2007;75:29–39.
14. Zhao X, Nicholls JM, Chen YG. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor- β signaling. *J Biol Chem* 2008;283:3272–3280.
15. Riggiani M, Patella V, Staiano RI, et al. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol* 2008;153(Suppl 1):7–11.

16. Coppola G, Caccamo G, Bacarella D, et al. Vasospastic angina and scombroid syndrome: A case report. *Acta Clin Belg* 2012;67:222–225.
17. De Gennaro L, Brunetti ND, Locuratolo N, et al. Kounis syndrome following canned tuna fish ingestion. *Acta Clin Belg* 2017;72:142–145.
18. Cucunato M, Cannavà G, Currò A. Acute coronary syndrome and scombroid syndrome. *Int J Cardiol* 2015;187:317–318.
19. Gould LH, Walsh KA, Vieira AR, et al. Surveillance for foodborne disease outbreaks – United States, 1998–2008. *MMWR Surveill Summ* 2013;62(2):1–34.
20. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ. Evidence That Histamine Is the Causative Toxin of Scombroid-Fish Poisoning. *N Engl J Med* 1991;324:716–720.
21. Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol* 2000;58:1–37.
22. Lukton A, Olcott HS. Content of free imidazole compounds in the muscle of aquatic animals. *Food Res* 1958;23:611–620.
23. Arnold SH, Brown WD. Histamine toxicity from fish products. *Adv Food Res* 1978;24:113–154.
24. Sardo MA, Mandraffino G, Riggio S, et al. Effects of the angiotensin II receptor blocker losartan on the monocyte expression of biglycan in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:933–938.
25. Lyons DE, Beery JT, Lyons SA, et al. Cadaverine and aminoguanide potentiate the uptake of histamine in vitro in perfused intestinal segments of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;70:445–458.
26. Motil KJ, Scrimshaw NS. The role of exogenous histamine in scombroid poisoning. *Toxicol Lett* 1979;3:219–223.
27. Granerus G. Effects of oral histamine, histidine and diet on urinary excretion of histamine, methylhistamine and l-methyl-4-imidazoleacetic acid in man. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1968;104:49–58.
28. Tulino D, Imbalzano E, Casale M, et al. Treatment failure of low molecular weight heparin in diabetic patient. *Int J Cardiol* 2013;168:e63–e64.
29. Hui JY, Taylor SL. Inhibition of in vivo histamine metabolism in rats by foodborne and pharmacologic inhibitors of diamine oxidase, histamine N-methyltransferase, and monoamine oxidase. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;81:241–249.
30. Hall M. Something fishy: six patients with an unusual cause of food poisoning! *Emerg Med* 2003;15:293–295.
31. Blakesley ML. Scombroid poisoning: prompt resolution of symptoms with cimetidine. *Ann Emerg Med* 1983;12:104–106.
32. Guss DA. Scombroid fish poisoning: successful treatment with cimetidine. *Undersea Hyper Med* 1998;25:123–125.
33. Imbalzano E, Dattilo G, Scarpelli M, et al. Left coronary artery fistula to right ventricle complicated heart failure in a patient on hemodialysis. *Intern Emerg Med* 2013;8:765–766.
34. Dickinson G. Scombroid fish poisoning syndrome. *Ann Emerg Med* 1982;11:487–489.
35. Ridella M, Bagdure S, Nugent K, et al. Kounis syndrome following beta-lactam antibiotic use: review of literature. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:11–16.

Implantace PEARS u pacienta s dilatací ascendentní aorty po bikuspidalizaci aortální chlopně

(PEARS implantation in a patient with ascending aortic dilation after bicuspidalization of aortic valve)

Albert Stehlík^a, Petr Fila^{a,b}, Daniela Žáková^a, Petr Němec^{a,b}

^a Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Brno

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 3. 2021

Přepřeván: 29. 3. 2021

Přijat: 30. 3. 2021

Dostupný online: 13. 9. 2021

Klíčová slova:

Bikuspidální aortální chlopeň

Dilatace aorty

Disekce

PEARS

Reoperace

SOUHRN

Dilatující ascendentní aorta představuje riziko vzniku život ohrožující disekce. Jedinou nadějí pro tyto pacienty zůstávala až donedávna včasná preventivní náhrada ascendentní aorty cévní protézou. V roce 2004 byl poprvé použit nový způsob řešení této závažné nemoci, a to fixace dilatující aorty zevní podpůrnou síťovanou protézou. Doposud byla tato protéza implantována 408 (1/2021) pacientům po celém světě, a s narůstajícími zkušenostmi se tak postupně mění i indikace k použití této metody.¹

PEARS (Personalised External Aortic Root Support) byl primárně navržen pro pacienty trpící Marfanovým syndromem, ale je možné ho použít i u jiných onemocnění, u kterých dochází k dilataci ascendentní aorty, a nabídnout tak i těmto pacientům bezpečnou méně invazivní alternativu zavedených metod.

Kazuistika popisuje případ využití PEARS jako prevence disekce u pacienta s dilatující ascendentní aortou deset let po plastice nedomykové unicuspidální aortální chlopně.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Ascending aortic dilation poses a risk of life-threatening aortic dissection. So far the only option for affected patients has been a timely replacement of their aortas with a vascular prosthesis. In 2004 a novel solution emerged to address the issue, i.e. wrapping the dilated aorta into an external supporting netted prosthesis. This method has been utilized in 408 (1/2021) patients around the world up to now and with growing experience the criteria for an indication of this type of treatment change accordingly.¹

PEARS (Personalised External Aortic Root Support) was devised initially for patients suffering from Marfan syndrome. However, it seems to be a viable option for various types of diseases causing dilation of the ascending aorta and it could offer these patients a safe and less invasive alternative to established methods of treatment.

The case report describes an application of PEARS to prevent dissection in a patient with a dilating aorta, who was operated on ten years ago for a regurgitant unicuspid aortic valve.

Keywords:

Aortic dilation

Bicuspid aortic valve

Dissection

PEARS

Reoperation

Adresa pro korespondenci: MUDr. Albert Stehlík, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: albste@ckktch.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.042

Úvod

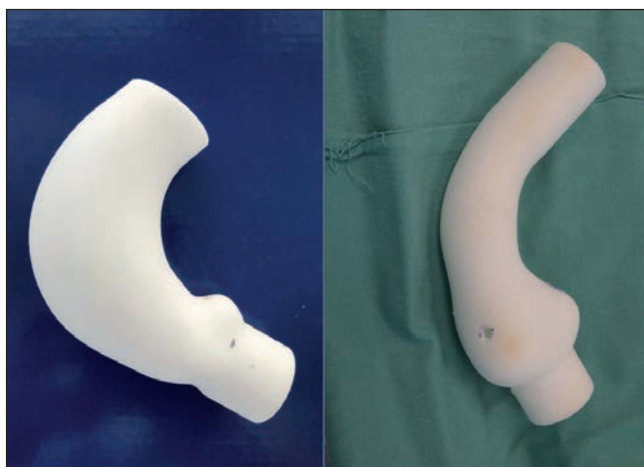
Dilatace aorty je jedním z rizikových faktorů disekce. Častou příčinou progredující aortální dilatace jsou vrozené poruchy pojivové tkáně, zejména Marfanův syndrom, vzácnější Ehlerův–Danlosův syndrom, nedávno definovaný Lyesův–Dietzův syndrom či Turnerův syndrom. Kromě těchto známých tzv. syndromatických vrozených nemocí asociovaných s aortopatiemi je zkoumána řada dalších genů, jejichž defekty by mohly být zodpovědné za progredující aortální dilataci. Při hodnocení velikosti ascendentní aorty je třeba vzít v úvahu, že fyziologicky dochází k její dilataci s věkem – průměrný nárůst je 0,9 mm/10 let u mužů a 0,7 mm/10 let u žen.²

Standardním způsobem řešení je náhrada ascendentní aorty protézou. Při současné dilataci kořene aorty a postižení aortální chlopně je možno zvolit reimplantaci či remodelaci (Davidova/Yacoubova operace), případně náhradu aorty včetně aortální chlopně konduitem (Bental-

Popis případu

Asymptomatický 39letý muž s dilatovanou ascendentní aortou byl od dětství sledován pro unikuspidální aortální chlopní vadu. Nikdo z rodiny srdeční vadou netrpěl a ani disekce se v rodině nevyskytla. Během pravidelných kontrol byla pozorována postupně se zhoršující nedomykavost aortální chlopně, narůstající gradient a dilatace ascendentní aorty. V 29 letech začala pacienta limitovat námahová dušnost. V té době byla echokardiografickým vyšetřením zjištěna kalcifikovaná aortální chlopeň s max. gradientem 25 mm Hg, regurgitací 2. stupně dvěma jety s naznačenými zpětnými toky na počátku descendentní aorty, nezvětšená lehce hypertrofická levá komora s dobrou systolickou funkcí. Na základě těchto nálezů bylo pacientovi doporučeno operační řešení vady.

Při operaci byla potvrzena diagnóza unikuspidální aortální chlopně (Sievers – typ 2, L-R/R-N) s kalcifikacemi



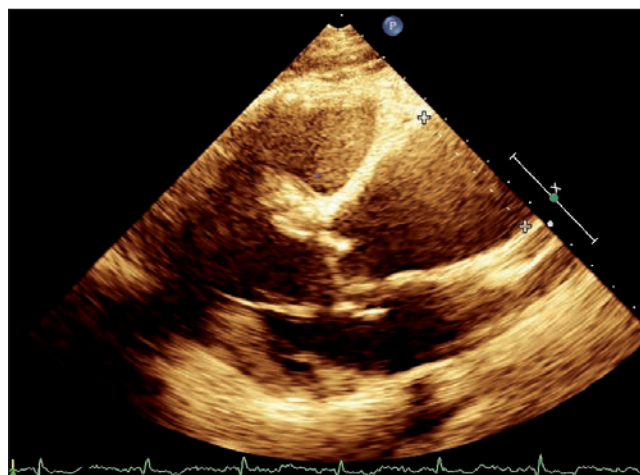
Obr. 1 – Vlevo model pacientovy aorty vyrobený na 3D tiskárně. Dilatace postihuje pouze ascendentní aortu. Vpravo pro srovnání model aorty pacientky s Marfanovým syndromem, kde je typicky postižen aortální kořen.

lova operace) nebo pulmonálním autograftem (Rossova operace), pokud chlopeň nelze zachovat.

PEARS – Personalized External Aortic Root Support – je metoda založená na zevní opoře dilatujícího aortálního kořene a ascendentní aorty pomocí protézy ExoVasc® vyrobené na míru každému pacientovi dle přesného 3D modelu těchto struktur.^{3,4} Model je vytvořen na základě EKG řízené CT angiografie zobrazující oblast od aortálního kořene po brachiocefalický trunks v časovém úseku 60–80% intervalu R-R. Důležitou charakteristikou protézy je její mřížková struktura s otvory velikosti 0,7 mm, která umožňuje vhojení protézy do cévní stěny. Materiálem pro výrobu ExoVasc® je pletený Dacron (polyethylen tereftalát). Výroba individualizovaných protéz je nezbytná z důvodu rozdílné morfologie dilatace aorty. U pacientů s Marfanovým syndromem je typicky dilatovaný kořen – anuloaortální ektazie. Naproti tomu u pacientů s bikuspidální aortální chlopní se popisují tři typy dilatace – v úrovni Valsalvových sinů, v úrovni sinotubulární junkce a dilatace vzestupné aorty suprakoronárně (obr. 1, 2).



Obr. 2 – ExoVasc® připravený k implantaci (zde nevyužitý duplikát)



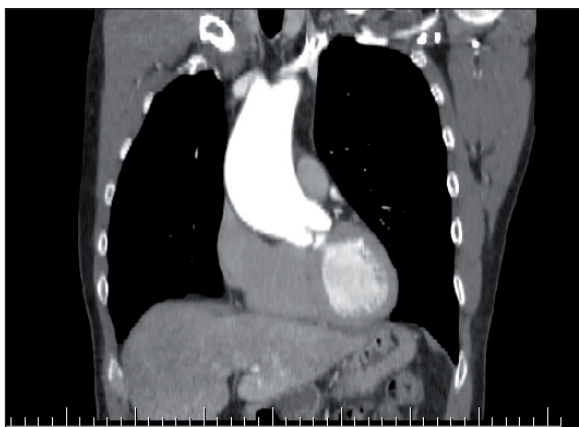
Obr. 3 – Echokardiografie před implantací ExoVasc® s měřením dilatace ascendentní aorty v parasternální dlouhé ose

a zejícím ústím vel. 1,5 × 1 cm. S ohledem na nízký věk pacienta byla provedena bikuspidalizace chlopně resekci a augmentací cípu autologním perikardem. Ascendentní aorta byla zachována. Operace proběhla bez komplikací a pooperační průběh byl klidný.

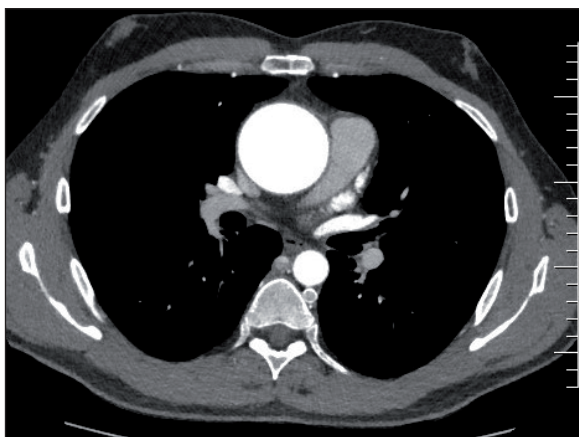
Následně pacient docházel na pravidelné kontroly. Po celou dobu byl bez potíží. Chlopeň vykazovala reziduální hemodynamicky nevýznamnou stenoinficienci s grad. 18/11 mm Hg a excentrickou regurgitací 1. stupně v přední komise (obr. 3).

Pro jednoznačnou progresi dilatace byla u pacienta ve věku 39 let, tj. deset let od předchozí operace, indikována implantace ExoVasc®. Dle CT angiografie dosahoval průměr aorty v nejširším místě 55 mm, tj. 27,5 mm/m² povrchu těla, resp. 30,5 mm/m výšky nemocného (obr. 4, 5).

Pro implantaci ExoVasc® je obvyklým přístupem k srdci sternotomie. Srdce bylo částečně uvolněno ze srůstů po předchozí operaci. Byl napojen mimotělní oběh, operace probíhala na bijícím srdci. Poté byl vypreparován aortální kořen až k anulu. Operace pokračovala založením pěti kotvicích prolenových stehů 5-0 do aortálního anulu, vždy na spodinu jednotlivých Valsalvových síní a pod komisury s výjimkou komisury pravého a non-koronárního sinu ve snaze vyhnout se poškození převodního systému. Ná-



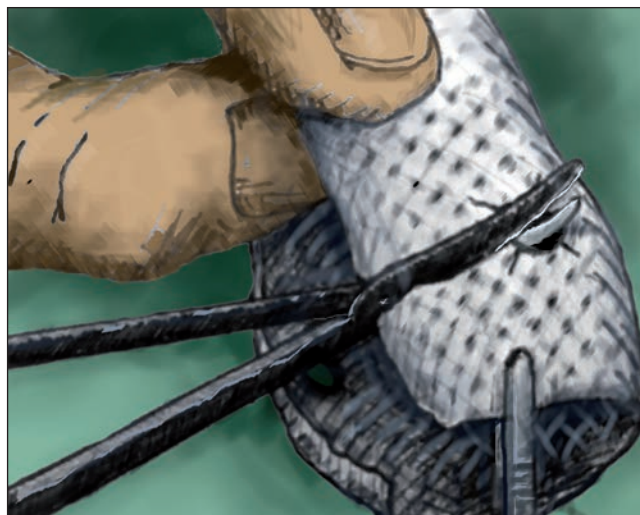
Obr. 4 – CTAG aorty pacienta. Je patrná dilatace ascendentní aorty bez postižení kořene.



Obr. 5 – Transverzální řez v úrovni ascendentní aorty, kde je vidět její dilatace ve srovnání s nepostiženým descendentním úsekem.

sledovala fixace protézy k anulu a sutura podélného švu pokračujícím stehem. Výkon byl ukončen odpojením od mimotělního oběhu a uzavěrem rány (obr. 6).

V pooperačním období byla řešena fibrilace síní s farmakologickou verzí na sinusový rytmus. Dále se u pa-



Obr. 6 – Znárodnění nastřížení protézy k ústí koronárních tepen

cienta objevily intermitentně subfebrilie. Infekční etiologie však nebyla prokázána. Rána se zhojila *per primam* a pacient byl propuštěn 12. pooperační den, v medikaci pouze s beta-blokátorem v nízké dávce. Dle kontrolního echokardiografického vyšetření se průměr aorty snížil na 47 mm, tj. 23,5 mm/m², resp. 26,1 mm/m a stupeň aortální regurgitace zůstal nezměněn (1–1,5 st.).

Po pěti měsících od operace se pacient cítil dobře. Byla zjištěna stacionární, málo významná aortální stenoinficiencie – gradient 23/10 mm Hg, regurgitace 1,5 st. Šířka ascendentní aorty zůstala 47 mm.

Diskuse

Indikace

Riziko disekce se zvyšuje úměrně s průměrem aorty a věkem. Absolutní hodnoty jsou nízké u středního stupně dilatace: 45 mm – 0,4 %, 50 mm – 1,1 %, 55 mm – 2,9 % během pěti let.⁵ Riziko stoupá při nárůstu průměru aorty nad 60 mm. Nedosažení této velikosti však není dobrou prediktivní hodnotou vylučující disekci. Tzv. aortální paradox ukazuje, že 60 % disekcí se stane pacientům s průměrem aorty menším než 55 mm zřejmě na podkladu rozdílného zastoupení dilatace v populaci.

Dle současných doporučení pro léčbu nemocí aorty z roku 2014 a léčbu chlopenních vad z roku 2017 je u pacientů s bikuspidální aortální chlopní indikováno chirurgické řešení při dosažení průměru aorty 55 mm.³ Léčba by měla být zvážena, pokud dilatace dosáhne velikosti 50 mm u pacientů s bikuspidální chlopní a rizikovými faktory.⁶ Chirurgickým řešením se rozumí náhrada postiženého úseku cévní protézou s použitím mimotělního oběhu na zastaveném srdci.

Náhradě aortální stěny se lze teoreticky vyhnout jejím obalením nízkoporézní cévní protézou, a to jako samostatný zákrok, nebo společně s dnes již výjimečně používanou redukční aortoplastikou.⁷ Tento postup však s sebou přináší řadu rizik. Zejména nízká propustnost a vysoká pevnost materiálu neumožňují přilnutí a následný srůst protézy s pulsující aortou. To může způsobit její vycestování, příp. erozi cévní stěny.⁸ Dále může ev. hema-

tom utlačovat stěnu aorty a tvořit překážku toku krve. Aktuální guidelines z roku 2014 tento postup nedoporučují, lze jej použít pouze jako východisko z nouze u vysoce rizikových pacientů.⁹

Novou a slibnou metodou léčby dilatace ascendentní aorty, která však zatím nemá oporu v guidelines, je PEARS. Prozatím neexistují jednoznačná indikační kritéria této metody podložená velkými soubory pacientů. Při indikaci je nutné vzít v úvahu nejen velikost aorty, ale i riziko jednotlivých vrozených aortopatií, rychlost progresu dilatace, klinický stav pacienta, příp. nutnost kombinovaného výkonu. Přípustným pro použití PEARS je maximálně mírný stupeň aortální regurgitace.¹⁰

Přímé zhodnocení tkáňové reakce na materiál protézy a změny v přilehlé aortální stěně u člověka jsou limitované. Existuje pouze jeden případ pacienta s Marfanovým syndromem, který nám umožňuje hodnotit mikroskopické snímky aorty a vhojení protézy. Kromě toho, že byla protéza vhojena do stěny aorty, vrstva kolagenu cévní stěny pod protézou se nelišila od zdravých jedinců a nevykazovala změnu struktury medie typickou pro pacienty s aortopatiemi.¹¹

Výhody

Oproti standardním metodám je možné implantovat PEARS bez použití mimotělního oběhu, pouze v řízené hypotenzi. Pokud je postižen i aortální kořen a jeho dilatace vede k aortální nedomykavosti, použití poddimenzované protézy umožňuje zúžení kořene a redukci stupně regurgitace. To může mladšího pacienta ušetřit náhrady chlopně a doživotní antikoagulace.

Limitace

Otázkou zůstává, zda nemůže k disekci dojít i přesto, že zabráníme další dilataci, resp. zda absolutní riziko disekce odpovídá průměru aorty, ve kterém ji zafixujeme, nebo se sníží vlivem tkáňové reparace a redukce napětí v cévní stěně.

Operaci často podstupují mladí bezpříznakoví pacienti s náhodně zjištěnou dilatací aorty. Protože však nejsme schopni na základě dostupných kritérií jednoznačně určit, u koho k disekci dojde, je důležité, aby operace byla bezpečná. Prozatím neznáme ani počet pacientů, které je třeba preventivně odoperovat, abychom zabránili jedné disekci (tzv. number-needed-to-treat).¹² Do budoucna bude důležité zpřesnit odhad rizika disekce pro konkrétního pacienta např. pomocí genetické analýzy a zobrazovacích metod a následně určit optimální načasování operace.¹³

Komplikace

V pooperačním období nejčastěji pozorujeme zánětlivou reakci se subfeбриliemi zejména u mladých pacientů. V žádném z těchto případů však nebyla prokázána infekční etiologie. Jednalo se tedy zřejmě o postperikardiotomický syndrom či reakci na cizí materiál. Následkem bylo prodloužení hospitalizace těchto pacientů. Bude nutná další studie s cílem nalezení vhodného laboratorního či klinického ukazatele, který by včas odlišil rozvíjející se infekční komplikaci od reakce na cizí materiál.

Sledování

PEARS je stále poměrně nová metoda a je nezbytné pacienty po implantaci pravidelně sledovat. Na základě našich zkušeností doporučujeme kontrolu po třech měsících od operace a dále v ročních intervalech. Pokaždé by mělo být provedeno echokardiografické vyšetření a po jednom roce magnetická rezonance aorty.

Závěr

PEARS je součástí trendu v kardiochirurgii, který upřednostňuje zachování vlastních tkáňových struktur pacienta a využití jejich zbývajících výhod, které prozatím neumíme dostatečně dobře napodobit, před jejich náhradou (repair-over-replace), přestože jsou již zčásti postiženy degenerativním procesem. Tato metoda naplňuje požadavek moderní medicíny na individualizované řešení „ušíťe na míru“ pro každého pacienta. Zároveň je řešením preventivním, předcházejícím život ohrožujícím stavům disekce aorty.

Primární indikací byl zpočátku jinak zdravý asymptomatický pacient trpící Marfanovým syndromem. S narůstajícími zkušenostmi a díky doposud optimálním dlouhodobým výsledkům se však ukazuje, že tento terapeutický model může posloužit daleko většímu spektru pacientů s jinými typy aortopatie při dilatující aortě, ať už reoperovaných, či s nutností podstoupit kombinovaný zákrok na srdci.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Literatura

1. Golesworthy T. ExoVasc® Personalised External Aortic Root Support (PEARS) Project Status – 26 January 2021. <https://www.researchgate.net/> [online]. London, January 2021 [cit. 2021-02-24]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/348807225_ExoVasc_R_Personalised_External_Aortic_Root_Support_PEARs_Project_Status_-26_January_2021
2. Štásek J, Němec P, Vítovec J. Summary of the 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2015;57:e297–e319.
3. Golesworthy T, Verbrugghe P, Izgi C, et al. An integrative approach to the Marfan aortic root between the patient, the physician and basic scientists: A case study in personalised external aortic root support (PEARS). *J Integr Cardiol* 2016;2:295–302.
4. Pepper J, Golesworthy T, Izgi C, et al. Personalised external aortic root support (PEARS) to stabilise an aortic root aneurysm. *Br J Cardiol* 2020;27:87–92.
5. Kim JB, Spotnitz M, Lindsay ME, et al. Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1209–1219.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–2791.
7. Gill M, Dunning J. Is reduction aortoplasty (with or without external wrap) an acceptable alternative to replacement of the dilated ascending aorta? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;9:693–697.

8. 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.
9. Erbel R, Aboyans V. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2873–2926.
10. Nemec P, Pepper J, Fila P. Personalized external aortic root support. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2020;31:342–345.
11. Pepper J, Goddard M, Mohiaddin R, et al. Histology of a Marfan aorta 4.5 years after personalized external aortic root support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:502–505.
12. Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Heart* 2014;100:1571–1576.
13. Guala A, Teixidó-Tura G, Rodríguez-Palomares J, et al. Proximal aorta longitudinal strain predicts aortic root dilation rate and aortic events in Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2019;40:2047–2055.

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 nevalulární 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 redukcí dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užívat jednorázovou nasycovací 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 antikoagulemi 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. **Fortilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** 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 seznamte s úplnou informací o přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda, SE – systémová embolie

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

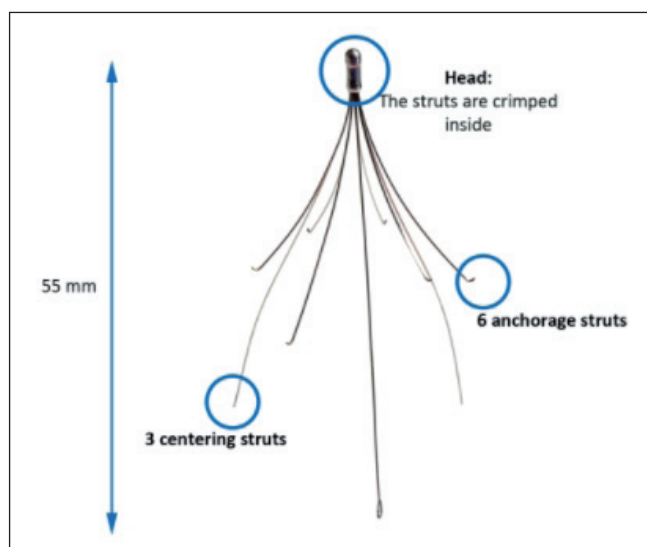
PP-ELI-CZE-0165

Tento článek prosím citujte takto: Králík R. Trombóza dočasného kaválního filtru u pacienta se subakutní, heparinem indukovanou trombocytopenií. *Cor Vasa* 2021;63:603–607.

Úvod

Kavální filtr je zařízení kónického tvaru, které se zavádí perkutánně ve svinutém stavu nejčastěji do dolní duté žíly, méně často do horní duté žíly (obr. 1). Cílem implantace tohoto filtru je mechanická zábrana embolizace do srdce a plicního arteriálního řečiště z periferní žilní cirkulace. K dispozici jsou kavální filtry permanentní a dočasné, které je možné extrahovat po splnění jejich úkolu katetrizační technikou.

Podle posledních doporučení European Society for Vascular Surgery (ESVS) pro léčbu hluboké žilní trombózy¹ je implantace kaválního filtru indikována u pacientů s proximální flebotrombózou, kteří mají kontraindikaci k antikoagulační léčbě (doporučení IC). Dle nedávného doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC)² by jejich použití mělo být zváženo u pacientů s akutní plicní embolií (PE) a absolutními kontraindikacemi antikoagu-



Obr. 1 – Kavální filtr vyvinutý společností ALN, Francie

lační léčby (doporučení IIaC) nebo by implantace měla být zvážena v případě recidivy PE při účinné antikoagulační léčbě (doporučení IIaC). Rutinní použití kaválních filtrů u pacientů s hlubokou žilní trombózou a/nebo plicní embolií není doporučeno (úroveň důkazů B, resp. A).

Popis případu

Jednačtyřicetiletý dosud zdravý muž byl přijat pro idiopatickou akutní ischemii levé dolní končetiny při uzávěru arteria poplitea. Vstupně byla zahájena lokální trombolýza za současně systémové antikoagulace nefrakcionovaným heparinem. Pro rozvoj velkého hematomu v třísle kolem zavedeného sheathu byla trombolýza předčasně ukončena. Posléze bylo přistoupeno k hybridnímu výkonu – úspěšné chirurgické trombektomii a. poplitea a endovaskulární intervenci v bérkových tepnách s částečným efektem. Po zákroku krvácení pokračovalo, pro počínající šokový stav byla přechodně podávána malá vazopresorická infuze a krevní transfuze. Heparinizace byla pro krvá-



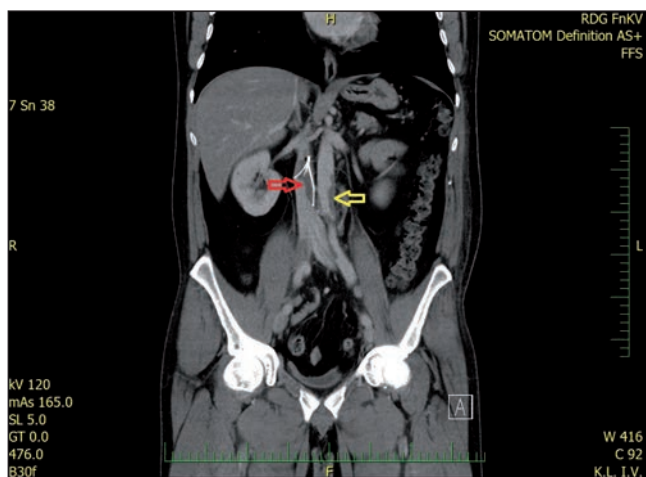
Obr. 2 – Pozice kaválního filtru (typu ALN) těsně po zavedení do subrenální části dolní duté žíly (červená šipka), kavografie

cení ukončena, po stabilizaci oběhu byl subkutánně podáván nízkomolekulární heparin (LMWH) (nadroparin).

Dvanáctý den hospitalizace byl v krevním obrazu detekován významný pokles trombocytů a následně metodou ELISA potvrzena heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). Léčba LMWH byla zastavena (pro kontraindikaci při HIT) a nahrazena fondaparinuxem. Pro rozvoj otoku levé dolní končetiny bylo provedeno ultrazvukové vyšetření a byla zjištěna nová trombóza v. femoralis, která byla dávana do souvislosti s vnějším útlakem pánevních žil přítomným hematodem břišní stěny vzniklým po předchozím krvácení. Současně ale byla diagnostikována reokluze a. poplitea levé dolní končetiny (LDK) s progresí arteriální trombózy proximálně do a. femoralis superficialis. Po odeznění trombocytopenie byl fondaparinux nahrazen dabigatranem.

Dále bylo přistoupeno k dalšímu pokusu o endovaskulární revaskularizaci tepen LDK vzhledem k progresivnímu ultrazvukovému nálezu. Pro obavy z možné embolizace z žilního systému do plicnice při intervenci v tepnách v těsné blízkosti flebotrombózy byl do dolní duté žíly subrenálně zaveden dočasný kavální filtr typu ALN (ALN Implants, Francie) (obr. 2). Zákrok poté pokračoval diagnostickou arteriografií tepen levé dolní končetiny. Vzhledem ke zjištění nové progresí arteriální trombózy nyní zasahující až do a. femoralis communis a vysokému riziku periprocedurálních komplikací od revaskularizace bylo ustoupeno (k intraarteriálnímu podání byl k dispozici argatroban). Klinický stav levé dolní končetiny byl uspokojivý a nehrozila amputace, proto byl indikován konzervativní postup. Pokračovala terapie dabigatranem v terapeutické dávce.

Extrakce dočasného kaválního filtru byla v plánu za dva týdny. Před extrakcí filtru byla zhotovena kontrolní kavografie, kde byla zjištěna nová trombóza v. cava inferior v oblasti zavedeného filtru – objemný kulovitý defekt v proximální části filtru přibližně 3 cm, zužující lumen o 80 %, další nástěnné defekty byly patrné i v oblasti filtru pod i nad ním. Nález byl potom upřesněn na CT flebografii, kde byl trombus zobrazen při mediální kontuře ve výši filtru v délce asi 5 cm, dále byl také nalezen trombus v lumen pánevních tepen oboustranně, vpravo dosahujíc-



Obr. 3 – Trombóza v kaválním filtru („tmavší oblast“) označená šipkou, kavální filtr pod odstupem pravé renální tepny. Nelze také přehlédnout nástěnnou trombózu distální části subrenální aorty přestupující na pánevní tepny (žlutá šipka). CT vyšetření.



Obr. 4 – Kompletní regrese trombózy v dolní duté žíle (viz šipka), také patrné úplné vymizení arteriální trombózy subrenální aorty. Kavální filtr *in situ*. CT vyšetření.

cí až pod tříselný vaz a kompletně vyplňující lumen (obr. 3). Proto byla doplněna CT angiografie plicnice, kde byla prokázána embolizace na úrovni odstupe segmentárních větví vpravo. Extrakce dočasného kaválního filtru byla pro vysoké riziko embolizace z periferie odložena. Pro nedostatečný klinický efekt byl dabigatran vysazen a při dočasném podávání fondaparinuxu byla léčba převedena na warfarin s požadovaným mezinárodním normalizovaným poměrem (INR) 2,0–3,0. Do kombinace byla navíc dána kyselina acetylsalicylová (ASA) a clopidogrel, který byl posléze po specializovaném vyšetření v trombocentru vysazen po průkazu fenotypu non-respondéra na clopidogrel.

Klinický nález na LDK byl nadále stabilizovaný, došlo i k prodloužení klaudikačního intervalu, plicní embolie byla malá a de facto asymptomatická.

Po třech měsících terapie warfarinem a ASA byla provedena kontrolní CT kavografie, kde byla patrná úplná regrese trombózy filtru (obr. 4), což následně umožnilo bezpečnou extrakci kaválního filtru cestou pravé v. ju-

gularis externa. Antitrombotická terapie byla ponechána dlouhodobě (doživotně). Po dalších dvou měsících se u pacienta rozvinul posttrombotický defekt nad mediální kotníkem LDK, který byl přeléčen konzervativně s velmi dobrým výsledkem.

Poslední kontrola pacienta ve fakultní nemocnici proběhla po 2,5 letech od prvotní hospitalizace. Index kotník-paže LDK/levé horní končetiny (LHK) byl 0,58, což svědčí pro středně závažnou chronickou ischemii. Na ultrazvukovém vyšetření tepen byl patrný chronický uzávěr a. poplitea, ale s bohatou kolateralizací, ostatní tepny končetiny se plnily dobře a žilní systém byl bez známek flebotrombózy. Klinicky měl pacient klaudikace a spadl do funkční kategorie Fontaine I.

K podrobnějšímu určení etiologie iniciální trombózy v a. poplitea byl pacient podroben široké škále vyšetření včetně komplexního vyšetření trombofilních stavů v trombocentru, dále byl proveden onkoscreening, imunologické vyšetření, EKG telemetrie a jícnová echokardiografie k vyloučení intrakardiálního zdroje embolizace. Jiný specifický trombofilní stav kromě HIT nebyl zjištěn.

Diskuse

U nemocného došlo k idiopatickému arteriálnímu trombotickému uzávěru v dolní končetině, po reperfuční léčbě se objevily komplikace, které jsou spojeny s vyšším trombofilním rizikem (krvácení, útlak cévního systému hematomem, rozvoj heparinem indukované trombocytopenie). Za další potencionální trombofilní faktor se dá pokládat i jakýkoliv intervenční výkon včetně hybridní revaskularizace.

Implantace dočasného kaválního filtru jako periprocedurální profylaxe v tohoto nemocného poukázala jak pozitivní ochranný efekt (zabraňuje embolizaci), tak riziko možné trombózy, která může ve filtru také vzniknout.

Problematikou kaválních filtrů se zabývalo několik kohortových studií a retrospektivních databází, byl pozorován rozdíl v trombotickém riziku mezi dočasnými a trvalými filtry.

V databázi MAUDE³ zahrnující 1 606 pacientů byly komplikace registrovány častěji v přítomnosti dočasných filtrů než u permanentních (86,8 % u dočasných vs. 13,2 % permanentních).

Podle jiné studie PREPIC-2⁴ se trombóza dočasného kaválního filtru objevila v 1,6 % případů (u tří pacientů), zatímco trombóza permanentního filtru ve studii PREPIC-1⁵ v osmiletém sledování činila dokonce 13 % (26 pacientů ze 200 s implantovaným filtrem).

Priznivý efekt odstranitelných filtrů při současné antikoagulační terapii v prevenci/rekurenci plicní embolie v porovnání s větví antikoagulační terapie bez filtru nebyl ve studii PREPIC-2 během šestiměsíčního sledování prokázán. Naopak ve studii PREPIC-1 u pacientů s proximální flebotrombózou a terapií LMWH (bez ohledu na přítomnost plicní embolie) byl výskyt/rekurence plicní embolie v osmiletém sledování u pacientů s permanentním kaválním filtrem významně nižší než ve skupině bez filtru a pouze na terapii LMWH (6,0 vs. 15,1 %).

Dle další retrospektivní studie autorů Moonjung a spol.⁶ u pacientů s prokázanou heparinem indukovanou

trombocytopenií, u kterých byl zaveden kavální filtr, byla pozorována nová trombóza v kaválním filtru dokonce u devíti pacientů z deseti, kterým byl filtr zaveden. Naproti tomu u 59 pacientů s HIT, u kterých nebyl filtr implantován, došlo ke vzniku progresí/nové trombózy jen ve 14 případech (všichni pacienti bez ohledu na přítomnost kaválního filtru užívali non-heparinovou antikoagulační terapii).

Z výše uvedených dat vyplývá, že se implantace kaválního filtru u pacientů s HIT jako nabízející se „logická mechanická“ alternativa antiakogulační terapie nebo jako její „posila“ se může jevit jako velmi sporná. Chybí však rozsáhlejší a systematictější studie této problematiky, zejména srovnání různých non-heparinových antikoagulancií v přítomnosti kaválního filtru (ale i těch existuje několik typů). Dostupná data nicméně naznačují, že přítomnost kaválního filtru v kombinaci s LMWH u pacientů s HIT a akutní tromboembolickou nemocí trombotické riziko zvyšuje.

Ohledně osamocené antitrombotické/antikoagulační léčby u pacientů s HIT existují opět jen menší studie. Nefrakcionovaný i nízkomolekulární heparin obecně není doporučován pro vysoké riziko recidivy trombocytopenie, i když práce autorů Warkentin a Kelton⁷ identifikovala v subanalýze sedm pacientů s prodělanou HIT v minulosti, u kterých nebyly detekovány heparin-dependentních protilátek v séru. Těmto pacientům pak byl opětovně podán heparin (z důvodu podstoupení chirurgického výkonu), u žádných z nich poté nedošlo k recidivě trombocytopenie, pouze u jednoho pacienta byly opětovně detekovány protilátky proti heparinu.

Doporučenými antitrombotiky dle posledních guidelines American Society of Hematology (ASH)⁸ jsou u nemocných s HIT argatroban, bivalirudin, danaparoid, fondaparinux, které jsou určeny pro parenterální podání, a warfarin (kromě akutní fáze HIT v přítomnosti trombocytopenie), apixaban, dabigatran a rivaroxaban pro perorální užití.

Jako atraktivní se v dnešní době jeví použití NOAC. Těmi se u pacientů s HIT zabývali autoři Warkentin a spol.⁹ V malém retrospektivním souboru zařadili 46 pacientů léčených rivaroxabanem. K trombotickým komplikacím došlo u jednoho nemocného (v souvislosti s centrálním žilním katétre, po extrakci katétru a dalším pokračování léčby rivaroxabanem již k dalším trombózám nedocházelo). V dalším skupině bylo léčeno 12 pacientů apixabanem a k trombotickým komplikacím nedošlo u žádného z nich. Dabigatran byl podáván 11 pacientům a u jednoho z nich došlo při léčbě k progresi mnohočetných embolizací (ty však byly v menší míře přítomné již před zahájením této léčby). U žádného z pacientů léčených výše uvedenými NOAC nedošlo ve studii k významnému krvácení.

U warfarinu je nutno uvést doporučení ASH,⁸ dle kterého není warfarin doporučen pro léčbu akutní fáze HIT, tedy do vymizení trombocytopenie. Podle studie autorů Theodore a spol.¹⁰ bylo jeho podávání spojeno s vyšším výskytem žilních trombóz vedoucích ke gangréne končetin. Nicméně novější studie autorů Wallis a spol. zabývající se bezpečností warfarinu¹¹ během jeho podávání v akutní fázi HIT nezaznamenala vyšší výskyt vážných komplikací.

Protidestičkovou léčbu se dle guidelines ASH⁸ doporučuje v případě akutní HIT přerušit, není-li k tomu jiná

indikace (recentní implantace stentu, koronární nemoc). Nicméně zatím nejsou k dispozici žádné studie, které by hodnotily efekt kombinace antikoagulačních a protidestičkových léků u pacientů s akutní i subakutní HIT, pouze se při takové kombinaci předpokládá vyšší riziko krvácení.

Náš pacient byl po zjištění HIT léčen v akutní fázi fondaparinuxem, po ústupu trombocytopenie byl převeden na dabigatran v terapeutické dávce (150 mg dvakrát denně). Vzhledem k trombóze zavedeného kaválního filtru i přes léčbu dabigatranem jsme nakonec nemocného převedli na warfarin a byla přidána duální protidestičková léčba clopidogrel + ASA. Clopidogrel byl poté na základě vyšetření v trombocentru pro genotyp non-respondéra vysazen. Při terapii warfarin + ASA u pacienta nedošlo ke krvácivým komplikacím a došlo k úplné regresi trombózy kaválního filtru. Při kontrole za 2,5 roku pak nebyla již patrná ani trombóza v žilním systému a tepenný systém LDK „ožil“ revaskularizačním procesem.

Článek by měl poukázat na fakt, že u pacientů s HIT, kterým zavádíme kavální filtr, je evidován vyšší výskyt komplikujících trombóz filtru, přestože je u nich ponechána antikoagulační terapie. Měl by upozornit na nutnost velmi pečlivého uvážení indikace, zda je pro nemocného kavální filtr přínosem.

V kazuistice byl popsán případ indikace implantace filtru jako profylaxe periprocedurálního výkonu.

Zda došlo k progresi/embolizaci žilní trombózy indukované perkutánním výkonem nebo do jaké míry se uplatnil trombogenní efekt filtru, nebylo objasněno. Otázkou zůstává, zda kavální filtr zachránil pacienta před masivní embolizací z pánevního řečiště nebo jen neinicioval další trombotický fokus. V neposlední řadě je i otázkou, jestli zavedení filtru skutečně nezabránilo embolizaci spuštěné provedeným endovaskulárním výkonem v tepenném řečišti v blízkosti žilní trombózy, což by znamenalo, že filtr splnil účel své implantace.

Závěr

Heparinem indukovaná trombocytopenie je závažný stav, který může komplikovat jiné základní onemocnění, jehož léčba primárně vyžaduje podání heparinu. Data o účinnosti a bezpečnosti non-heparinových antikoagulancií u nemocných s HIT jsou zatím skromná. Intervennční výkony v akutní i subakutní fázi HIT mohou často iniciovat nové trombotické komplikace. Implantace kaválního filtru ať už dočasného, nebo permanentního je u pacienta velmi riziková i ve fázi subakutní HIT, a to nejspíše pro jeho trombofilní potenciál. U pacientů s HIT ať už probíhající, nebo anamnestickou proto musíme při nezbytných intervencích počítat s vysokým trombotickým rizikem a být obezřetnější více než kdy jindy.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor neměl žádný střet zájmů.

Literatura

1. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9–82.

2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
3. Andreoli JM, Lewandowski RJ, Vogelzang RL, Ryu RK. Comparison of Complication Rates Associated with Permanent and Retrievable Inferior Vena Cava Filters: A Review of the MAUDE Database. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1181–1185.
4. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a Retrievable Inferior Vena Cava Filter Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;313:1627–1635.
5. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416–422.
6. Jung M, McCarthy JJ, Baker KR, Rice L. Safety of IVC Filters with Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Retrospective Study. *Blood* 2011;118:2225.
7. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286–1292.
8. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2:3360–3392.
9. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: Update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017;130:1104–1113.
10. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM, et al. The Pathogenesis of Venous Limb Gangrene Associated with Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997;127:804–812.
11. Wallis DE, Quintos R, Wehrmacher W, Messmore H. Safety of Warfarin Anticoagulation in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 1999;116:1333–1338.

Těžká plicní hypertenze jako první projev karcinomu žaludku u mladého pacienta

(Severe pulmonary hypertension as the first manifestation of gastric cancer in a young man)

Monika Rádlová^a, Jana Rosmusová^b, David Ambrož^c, Tomáš Roubíček^{a,d},
Rostislav Polášek^{a,d}

^a Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, Liberec

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

^c II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^d Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec, Liberec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 2. 4. 2021

Přepřeván: 26. 4. 2021

Přijat: 28. 4. 2021

Dostupný online: 20. 9. 2021

Klíčová slova:

Karcinom žaludku

Plicní nádorová hypertenze

Keywords:

Gastric cancer

Pulmonary tumor hypertension

SOUHRN

Plicní hypertenze na podkladě plicní tumorózní mikroembolizace nebo plicní nádorové trombotické mikroangiopatie je vzácnou komplikací známého či dosud nediagnostikovaného onkologického onemocnění. Uvádíme případ 37letého, dosud zdravého pacienta, který byl hospitalizován pro nově zachycené pravostranné srdeční selhání na podkladě těžké plicní hypertenze. Jednalo se o první projev dosud nediagnostikovaného generalizovaného karcinomu žaludku. Pro rychlou progresi obtíží pacienta a jeho úmrtí do 48 hodin od příchodu do nemocničního zařízení byla příčina stavu zjištěna až při pitvě.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor microembolism or pulmonary tumor thrombotic microangiopathy is a rare complication of already known or yet undiagnosed malignancy. We present a case of a 37-year-old previously healthy man who was diagnosed with right heart failure due to severe pulmonary hypertension. The underlying condition was an undiagnosed gastric cancer with micrometastases into lung arterioles. This was diagnosed at autopsy since the patient died within 48 hours of admission to the hospital.

Úvod

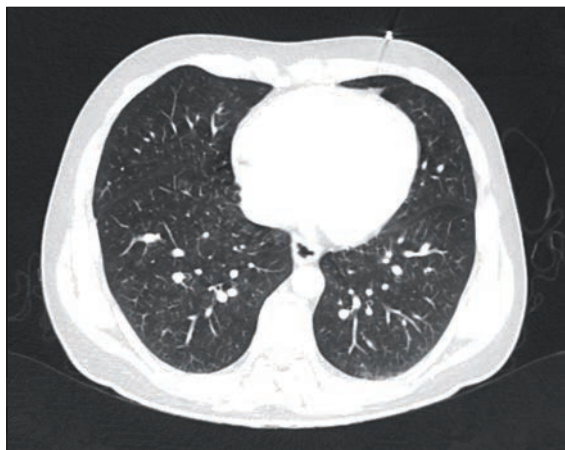
Plicní hypertenze je definována jako vzestup středního tlaku v plicnici v klidu nad hodnotu 25 mm Hg měřeného při pravostranné srdeční katetrizaci. Plicní nádorová hypertenze (tumor pulmonary hypertension, TPH) u pacientů se současnou či předchozí malignitou v anamnéze zahrnuje kromě makrovaskulárních forem (plicní embolie či angiosarkom) i formy mikrovaskulární: plicní nádorová mikroembolizace (pulmonary tumor microembolism, PTE) a plicní nádorová trombotická mikroangiopatie (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, PTTM).¹ PTTM je vzácná forma prekapilární plicní hypertenze

charakterizovaná fibrocelulární intimální proliferací malých plicních tepen u pacientů s generalizovaným karcinomem s mikrometastázami do plicního řečiště. Vede k přetížení pravostranných srdečních oddílů a následně k selhání pravé komory srdeční a respiračnímu selhání. U většiny pacientů je PTTM diagnostikováno posmrtně.² Definitivní diagnóza sestává z histologického průkazu nádorových buněk uvnitř plicních cév a současně přítomných architektonických změn plicního řečiště.³ Karcinom žaludku je jednou z nejčastějších malignit zodpovědných za vznik TPH.² Pravostranné srdeční selhání na podkladě těžké plicní hypertenze může být prvním projevem malignity.

Popis případu

Sedmatřicetiletý, dosud zdravý pacient byl hospitalizován na Kardiologickém oddělení Krajské nemocnice Liberec na doporučení praktického lékaře k diagnostice nově vzniklé námažové dušnosti zhoršující se v řádu dnů, doprovázené suchým kašlem a bolestmi na hrudi a mezi lopatkami. Pacient byl do vzniku obtíží aktivním sportovcem a poslední rok nekuřákem. Dle informací od praktického lékaře byla recentně provedena spirometrie s normálními hodnotami.

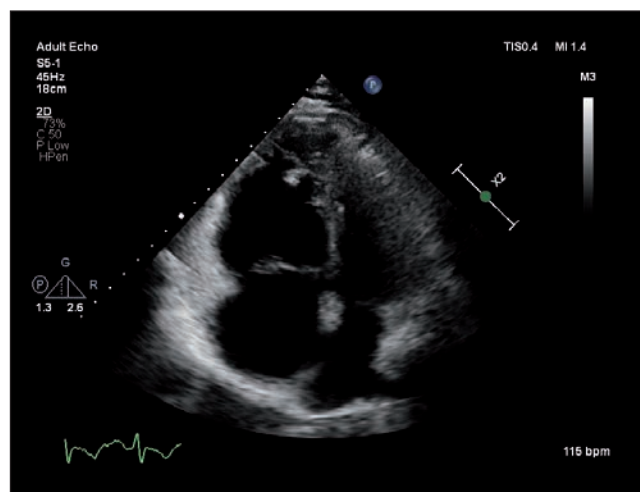
Při přijetí k hospitalizaci byl pacient dušný při minimální námaze (NYHA III–IV), saturace arteriální krve kyslíkem v klidu byla 89 % současně s hypokapnií 3,27 kPa. Na monitoru byla přítomna sinusová tachykardie 115/min a krevní tlak činil 125/70 mm Hg. Vstupně byla vyloučena infekce COVID-19 (negativní polymerázová řetězová reakce [PCR]) a plicní embolie (CT angiografie arteria pulmonalis). Jako vedlejší nález na výpočetní tomografii (CT) byla popsána bronchiolitis obou plicních křídel a uzlinový proces mediastina a retroperitonea (obr. 1). Laboratorně bylo přítomno zvýšení hodnot D-dimerů (2,01 mg/l) a mírná leukocytóza ($12,7 \times 10^9/l$) s C-reaktivním proteinem (CRP) 18,4 mg/l, ostatní výsledky byly bez větších odchylek od normy. Přítomnost paraproteinu nebyla prokázána.



Obr. 1 – Bronchiolitis plic (Radiodiagnostické odd. KN Liberec)

V den přijetí byla doplněna jícnová echokardiografie s nálezem známek těžké plicní hypertenze s dilatací a dysfunkcí pravostranných srdečních oddílů (obr. 2) se sekundární významnou trikuspidální regurgitací a systolickým tlakem v plicnici (PASP) 65–70 mm Hg. Byl vyloučen levostranný zkrat. Levostranné oddíly byly bez závažné patologie s ejekční frakcí levé komory srdeční 60 %.

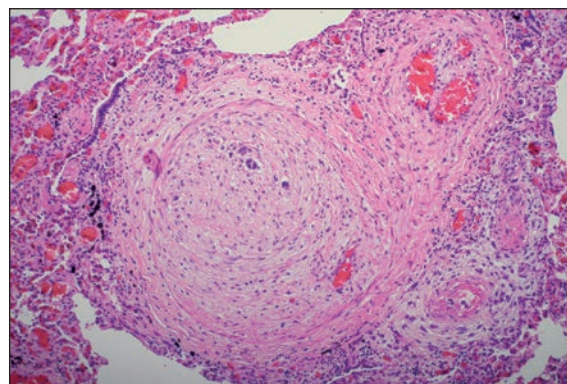
Byla zahájena léčba diuretiky, avšak bez valného efektu. Vzhledem k podezření na plicní arteriální hypertenzi byl pacient časně odeslán do Centra pro plicní hypertenzi VFN Praha. Zde byl vstupně zaveden centrální žilní katétr do levostranné VJl pod ultrazvukovou kontrolou, přičemž byly popsány i velké pakety lymfatických uzlin v krční oblasti. Pro progredující dušnost, sinusovou tachykardii a sníženou saturaci žilní krve kyslíkem (S_{vO_2}) 27 % (norma 60–80 %) a zvýšenou hodnotu laktátu 10 mmol/l byl pacient přemístěn na jednotku intenzivní péče, kde bylo



Obr. 2 – Dilatovaná pravá komora v A4C projekci (Kardiocentrum KN Liberec)

zahájeno podávání levosimendanu pro známky dysfunkce pravé komory srdeční. Přes intenzivní léčbu se pacientův stav nadále rychle zhoršoval. Mimo klidovou dušnost a sinusovou tachykardii byly přítomny opakované stavy nauzey, po zvracení intermitentní poruchy vědomí a následně krátký generalizovaný křečový stav. Po podání diazepamů došlo k progresi respirační insuficience s nutností intubace, poté k rozvoji elektromechanické disociace a byla zahájena kardiopulmonální resuscitace, avšak bez obnovení účinného krevního oběhu. Pacient zemřel do 48 hodin od příchodu do nemocničního zařízení a byla indikována patologicko-anatomická pitva.

Při pitvě byl zjištěn dosud nediagnostikovaný smíšený adenokarcinom kardie žaludku infiltrující celou stěnu orgánu, avšak nezužující lumen jícnu ani žaludku. Dále byla nalezena metastatická ložiska jater, bederních obratlů a lymfadenopatie mediastina, hilu jater a retroperitonea. Na srdci dominoval nález dilatované pravé komory se zbytnělou svalovinou a trabekulizací. Na plicích byly oboustranně v odstupu drobných větví plicních tepen popsány makroskopicky patrné žlutavé pendulující útvary do 0,5 mm. Mikroskopicky se jednalo o nádorovou embolizaci do plicních tepen malého a středního kalibru. Byla nalezena různá stadia postižení periferních větví plicních



Obr. 3 – Fibrózně obliterovaná periferní větev plicní tepny s reziduálními nádorovými buňkami (v centru), menší tepenná lumina vyplněná čerstvějšími tromby (vpravo) (Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha)

tepen – jak fibrózně obliterované cévy, tak jejich lumina s reziduálními nádorovými buňkami. Současně nechyběla lumina vyplněná čerstvými tromby (obr. 3). Dle imunohistochemického barvení byly postiženy pouze krevní cévy (pozitivní nálezy barvením CD31 – marker cévního endotelu). Naopak nebyla prokázána invaze do lymfatických cév (negativní nálezy barvením D2-40 – marker lymfatického endotelu). Makroskopicky viditelné noduly ve větvení cév sestávaly z nástěnných trombů obsahujících nádorové buňky (obr. 4). V plicní tkáni nebyly přítomny makrometastázy karcinomu.

Námi popisovaný pacient neměl v předchorobí žádné příznaky, které by upozorňovaly na možnou přítomnost karcinomu žaludku, například hubnutí, bolesti břicha, dyspepsie či poruchy pasáže.



Obr. 4 – Noduly ve větvení plicních tepen sestávající z nástěnných trombů obsahujících nádorové buňky (Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha)

Diskuse

TPH je vzácnou komplikací známého či dosud nediagnostikovaného onkologického onemocnění. Plicní hypertenze na podkladě PTTM byla poprvé popsána Axelem von Herbayem a jeho kolektivem v roce 1990.⁴ Prezentuje se subakutním srdečním selháním, progredujícím pravostranným srdečním selháním a náhlou smrtí. Klinicky dominuje především rychle progredující námahová dušnost. Může být přítomen suchý kašel a bolesti na hrudi. CT angiografie plicnice neprokáže defekty v náplni plicního řečiště ani ložiskové změny, avšak pravidelně bývají popisovány opacity mléčného skla, centrilobulární noduly a zesílení cévní stěny a interlobulárních sept (výpočetní tomografie s vysokým rozlišením [high resolution computed tomography, HRCT]).^{2,5}

PTE nevede ke vzniku plicních makrometastáz. Byl zdokumentován vývoj PTE do PTTM, kdy mikroemboly nádorových buněk mechanicky obturují malé arterie a arterioly a následně aktivují koagulační systém a uvolnění mediátorů zánětu a růstových faktorů včetně vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), což vede k trombóze, fibrocelulární intimální proliferaci a stenóze lumina cév.³ Nejčastější malignitou způsobující TPH jsou málo diferencované adenokarcinomy, na prvním místě adenokarcinom žaludku.^{2,3,6} Důvodem může být vysoká exprese VEGF, charakteristická pro buňky žluďečního karcinomu.⁷

Pro rychlý průběh a obtížnou diagnostiku je TPH často označována jako „plicní hypertenze nejasného původu“ a příčina stavu bývá určena až při pitvě. Dle dostupných zdrojů je prevalence PTE u pacientů pitvaných po úmrtí v důsledku malignity 3 až 26 % a PTTM 1,4 % (resp. 0,9 až 3,3 %).^{1,2,5} Medián přežití pacientů od začátku podávání oxygenoterapie je devět dní.² Doba do úmrtí pacienta z důvodu PTTM je kratší v případě negativní onkologické anamnézy.¹

Rychle progredující, jinak nevysvětlitelná plicní hypertenze s pravostranným srdečním selháním by měla vzbudit podezření na PTTM jako projev malignity, a to zejména u pacientů s anamnézou předchozího nádorového onemocnění. Včasná diagnostika je nezbytná pro potenciální přežití pacienta.⁷ Transbronchiální biopsií plic či odběrem cytologického vzorku při pravostranné srdeční katetrizaci (PSK) může být diagnostikována malignita a po doplnění dalších vyšetření nasazena onkologická léčba s následným delším přežitím pacienta.^{5,8} Podání kombinace systémové chemoterapie, oxygenoterapie a antikoagulace může zmírnit rychlý průběh onemocnění.⁹ Ačkoliv je TPH řazena do stejné skupiny jako plicní hypertenze v rámci chronické tromboembolické nemoci, nejsou k dispozici data o nasazení antikoagulační terapie v případě diagnózy PTTM.¹⁰

Onkologický screening pacientů se zjištěnou plicní hypertenzí nejasného původu je nutnou součástí vyšetřovacího algoritmu. Spektrum dobře dostupných a lehce proveditelných vyšetření zahrnuje rtg hrudníku, ultrazvuk břicha, gastrokopii, test na okultní krvácení ve stolici a odběr prostatického specifického antigenu (PSA), resp. u žen vyšetření ambulantním gynekologem. Transbronchiální biopsie plic či cytologie ze vzorku odebraného při pravostranné srdeční katetrizaci u symptomatických pacientů může vést ke včasnému nálezu mikrometastáz či buněk karcinomu v plicním řečišti, které by standardním vyšetřovacím procesem (rtg/CT/HRCT plic, CT angiografie [CTA] plicnice) zůstaly neodhaleny.

Závěr

V klinické praxi se lékaři zejména interních oborů s pacienty s možnou PTTM setkávají, nicméně tato diagnóza je vzácná, nebývá na ni pomýšleno, a proto je poddiagnostikována. Pokud již podezření na PTTM vyvstane, pacienti bývají často těžce polymorbidní či riziková k dalšímu značně zatěžujícímu vyšetřování a léčbě. Nezbytná je úzká spolupráce mezi praktickým lékařem, ambulantním kardiologem a v návaznosti na ně interním či kardiologickým oddělením spádové nemocnice a následně superspecializovaným centrem. Pouze rychlá onkologická diagnostika s následnou léčbou může zvrátit často fatální průběh onemocnění.

Poděkování

Za spolupráci při tvorbě článku děkuji prof. MUDr. Pavlu Jansovi, Ph.D. (Centrum pro plicní hypertenzi VFN Praha), kolegyni MUDr. Kristýně Vymětalové (Kardiocentrum KN Liberec) a kolegovi MUDr. Danu Baranovi (Kardiocentrum KN Liberec).

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Při tvorbě článku nevznikl žádný střet zájmů.

Literatura

1. Price LC, Seckl MJ, Dorfmüller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;28:180065.
2. Uruga, H, Fujii, T, Kurosaki, A, et al. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy: A Clinical Analysis of 30 Autopsy Cases. *Intern Med*. 2013;52(12):1317-23.
3. Kumar N, Price LC, Montero MA, et al. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy: unclassifiable pulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2015;46:1214–1217.
4. Von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990;66:587–592.
5. Imakura T, Tezuka T, Inayama M, et al. A Long-term Survival Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy due to Gastric Cancer Confirmed by the Early Diagnosis based on a Transbronchial Lung Biopsy. *Intern Med* 2020;59:1621–1627.
6. Higo K, Kubota K, Takeda A, et al. Successful Antemortem Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy. *Intern Med* 2014;53:2595–2599.
7. Endicott-Yazdani, T, Ghazi, A, Armstrong, D, et al. Fatal pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by undiagnosed metastatic gastric adenocarcinoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28:482–483.
8. Fujikawa H, Wakabayashi T. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *CMAJ* 2020;192:E256.
9. Kitamura A, Nishimura N, Jinta T, et al. A Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy and Treated with Chemotherapy and Long-Term Oxygen and Anticoagulation Therapies. *Case Rep Pulmonol* 2013;2013:259080.
10. Murgier M, Forest F, Savale L, et al. Pulmonary hypertension due to pulmonary artery obstructions by malignant tumoral cells. *Respir Med Res* 2019;76:10–12.

Arteria lusoria – a rare cause of dysphagia or a common accidental finding?

Martin Jozef Pěč^a, Monika Kučeríková^{b,c}, Kristína Grilusová^a,
Veronika Slobodníková^a, Alena Strýčková^b, Monika Beliančinová^d,
Juraj Sokol^b, Matej Samoša^a, Peter Galajda^a, Kamil Zelenák^e, Marián Mokáň^a

^a 1st Department of Internal Medicine, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovakia

^b Department of Haematology and Transfusion Medicine, National Centre of Haemostasis and Thrombosis, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovakia

^c Oncology Centre, University Hospital in Martin, Martin, Slovakia

^d Department of Surgery and Transplant Centre, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovakia

^e Clinic of Radiology, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovakia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 30. 3. 2021

Revised: 6. 4. 2021

Accepted: 8. 4. 2021

Available online: 20. 9. 2021

Klíčové slová:

Arteria lusoria

Dysfagia

Kommerellov divertikul

Keywords:

Arteria lusoria

Dysphagia

Kommerell's diverticulum

SÚHRN

Najdôležitejšou abnormalitou aortálneho oblúka je bez diskusie prítomnosť artérie lusorie, aberantnej pravej artérie subclaviae. Práve prítomnosť tejto anatomickej štruktúry je často spätá s príznakmi spôsobenými útlakom jej okolia. Táto anomália sa zriedkavo spája aj s prítomnosťou aneuryzmy v mieste jej odstupe z aortálneho oblúka – Kommerellovho divertikulu, ktorý nesie riziko ruptúry alebo disekcie. Prezentujeme vzácny prípad 84-ročnej pacientky s asymptomatickou aneuryzmou artérie lusorie, ktorá bolo diagnostikovaná náhodou počas hospitalizácie s následným endovaskulárnym ošetrením.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

The most important abnormality of the aortic arch is, without question, the presence of the arteria lusoria, the aberrant right subclavian artery (ARSA). The presence of this anatomical structure is often connected with symptoms caused by oppression in its surroundings. This anomaly is rarely associated with the presence of an aneurysm at the point of separation from the aortic arch – Kommerell's diverticulum, which carries the risk of rupture or dissection. We present a rare case of an 84-year-old patient with asymptomatic arteria lusoria aneurysm which was diagnosed by chance during hospitalization with subsequent endovascular treatment. Arteria lusoria and Kommerell's diverticulum were successfully endovascularly treated, resulting in good recovery.

Introduction

An obligatory abnormality of the aortic arch is the presence of the arteria lusoria (AL), which occurs in 0.7–2.0% population.¹ AL is the name for the aberrant right subclavian artery (ARSA), which comes out as the last branch of the aortic arch behind the left subclavian artery. In the presence of the ARSA the brachiocephalic trunk is missing, and four large arteries are emanating from the arch of the aorta (ARSA, right common carotid artery, left common carotid artery, left subclavian artery). This artery is passing in 80–84% of cases² through the posterior mediastinum, usually behind the oesophagus and often causes

its compression. Dysphagia caused by AL is called dysphagia lusoria.³ Rarely (12.7–15%) AL is running between the oesophagus and trachea, thus compressing the airways and causes a prolonged cough. In 4.2–5% of patients, AL is pre-tracheal.³ Origin of the AL can also suppress the left recurrent laryngeal nerve and lead to the development of Ortner's syndrome. It is this symptomatology that leads to the patient being sent for examination in order to exclude the oncological process. Other symptoms may include retrosternal pain, weight loss, and claudication.⁴ In most cases AL is asymptomatic and an accidental finding during autopsy, often associated with other aortic arch abnormalities. Kommerell's diverticulum (KD) is a very rare

Address: Martin Jozef Pěč, MD, 1st Department of Internal Medicine, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Kollárova 2, 036 01 Martin, Slovakia, e-mail: martinjpec@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.051

congenital anomaly and is characterized as aneurysmal dilatation of the ARSA at the beginning of its origin.⁵ KD is associated with high risk of rupture or dissection. In this article we are presenting the case of a patient with AL and KD with an endovascular treatment.

Case study

The 84-year-old patient was admitted to our department for epigastric pain and hemodynamically insignificant enterorrhea. Her medical history included ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic kidney disease and medical records of dysphagia in previous examinations at the emergency department. Her recent medical treatment included a beta-blocker and sartan for the treatment of hypertension and oral antidiabetics for the treatment of type 2 diabetes mellitus. As a part of the initial examination, a chest radiograph was performed with the finding of suspected aneurysmal dilatation of the aorta or possibly another mediastinal lesion (Fig. 1). At the time of the admission to the hospital, her blood tests showed only moderate-grade normocytic anaemia. A colonoscopy examination was performed with the finding of severe diverticulosis from the anus to

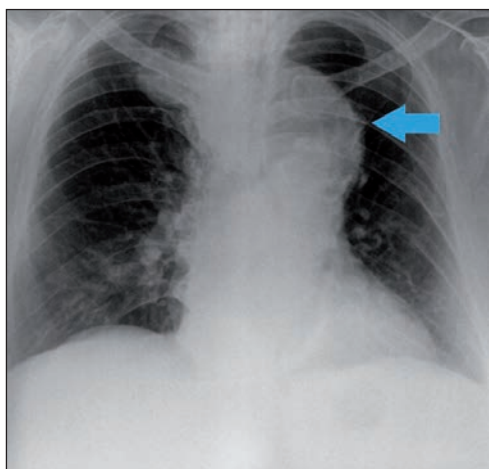


Fig. 1 – Chest radiograph with the finding of suspected aneurysmal dilatation of the aorta or possibly another mediastinal lesion.

lien flexion, some diverticula were still actively bleeding during the examination, and this condition was assessed by surgeons as diverticulosis with a recommendation for conservative treatment without surgery and for hemosubstitution and hemostyptic treatment. For suspected aortic aneurysm, computed tomography (CT) thorax angiography was performed. The finding of the CT angiography was aberrant right subclavian artery (AL) with a fusiform aneurysmal extension present from the origin from the aortic arch with a maximum width of 55 mm and with the presence of a wall thrombus in the aneurysm extension (Fig. 2). AL was passing retroesophageal and deviated the oesophagus to the right. Vascular surgeons and radiologists recommended endovascular treatment of the thoracic aorta using a stent graft with an occlusion of ARSA distal to the aneurysm by occluders (Fig. 3). The proce-

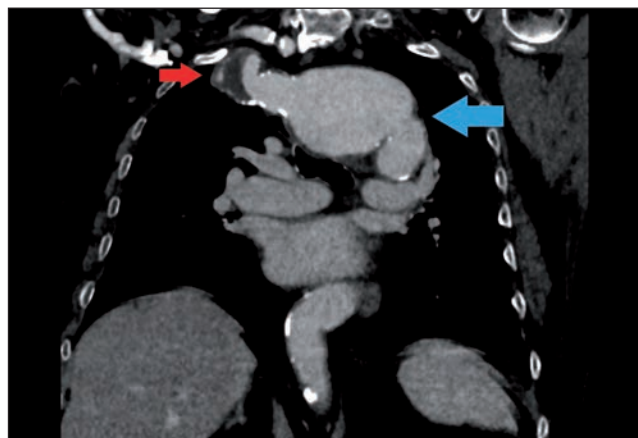


Fig. 2 – CT thorax angiography finds ARSA with a fusiform aneurysmal extension present from the origin from the aortic arch (Kommerell's diverticulum) with a maximum width of 55 mm and with the presence of a wall thrombus (18 mm) in the aneurysm extension.

cedure was performed by interventional radiologists. After the intervention, the patient was set for anticoagulant treatment and she has been monitored regularly.

Discussion

AL was first described in the literature in 1735 by Hunauld,⁶ the word lusoria being formed from the Latin word *lusus naturae*, which means a trick of nature. AL is often dilated at the point of its separation and forms a diverticulum known as the Kommerell's diverticulum, first described by the German radiologist Burckhard F. Kommerell in 1936.⁷ In the literature, the incidence of this diverticulum in AL is described between 20 and 60%.^{3,6} Polguy et al. in his study of 141 cases showed the development of AL is more common in women than in men and that AL is symptomatic in only about 7–10% of cases.⁶ A higher presence of AL is associated with genetic syndromes such as Down's and Edwards' syndrome. According to Nakajima et al. there is a higher incidence of AL even in Fallot tetralogy.⁸ Symptoms usually occur in two periods, in childhood and in

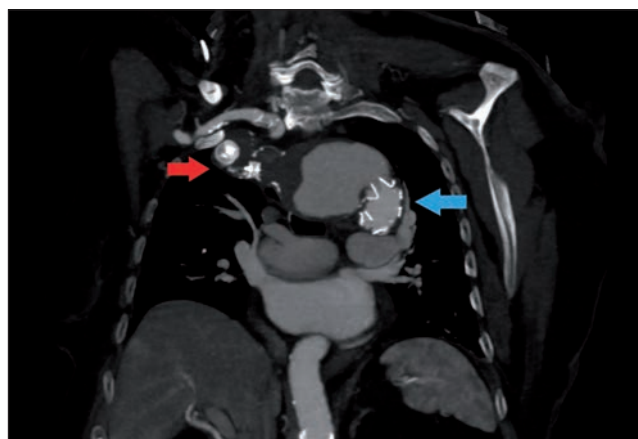


Fig. 3 – CT thorax angiography after endovascular procedure – treatment of the thoracic aorta using a stent graft combined with an occlusion of ARSA distal to the aneurysm by occluders.

middle age. In children, the presence of AL usually manifests as cyanosis, stridor, and recurrent pneumonia due to underdeveloped trachea, which is easier to compress under AL pressure. In adults whose trachea is rigid and difficult to compress, this anomaly manifests as dysphagia. The mean age of patients diagnosed with symptomatic AL is 48 years.⁹ Diagnosis and differential diagnosis are based on imaging, radiographic findings, and thorax CT. Treatment is indicated for the symptomatic relief of dysphagia and for the prevention of complications due to aneurysmal dilatation. There is no clear link between the size of the diverticulum and the need for surgery. The most common diverticulum complications include rupture, dissection, and thrombosis.⁵ Conventional surgical treatment and endovascular intervention are used to treat this anomaly, and the advantages and disadvantages of each option are constantly discussed. Currently, endovascular treatment is the preferred choice because it does not require central anaesthesia, is less invasive, takes less time and also has a lower risk of high blood loss.^{10,11} However, endovascular treatment is only suitable for anatomical compatibility of AL with endovascular stent; otherwise the only option is open surgery.² At present, advances in endovascular techniques have led to a hybrid alternative with combined open surgical and endovascular therapy.^{12,13} The presence of AL can cause undesirable complications in transradial coronary interventions. According to the literature, only 60% of the procedures during which the transradial approach was used, were successfully completed when AL was present.¹⁴ Sometimes during transradial approach a dissection of the ARSA may occur, so it is important to pay attention particularly to procedure, choose anatomically appropriate diagnostic catheters and specific manoeuvres and be prepared to prompt treatment if it is required.¹⁵

Conclusion

The arteria lusoria is a rare congenital anomaly of the aortic arch, which is also associated with other anomalies. It should not be forgotten that this aberrant right subclavian artery can cause difficulties mimicking other diseases, and therefore in the differential diagnosis of dyspnoea, dysphagia, retrosternal pain or weight loss, this rare diagnosis should be considered. It is especially important not to forget this unique diagnosis when distinguishing from other causes of dysphagia.

Authors' contribution

All authors contributed equally to preparing the manuscript.

Conflict of interest

The authors state that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Funding body

This work was supported by Slovak Research and Development Agency (APVV-17-0054), by research project of

Comenius University in Bratislava (UK/183/2021), and by Operational Programme Integrated Infrastructure ITMS 2014+: 313011V344.

Ethical statement

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional review board and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent

Informed consent was obtained from the patient described in this report.

References

1. Tsukube T, Ataka K, Sakata M, et al. Surgical treatment of an aneurysm in the right aortic arch with aberrant left subclavian artery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1710–1711.
2. Coşkun E, Altınay L, Tekin A, Tütün U. Aberrant right subclavian artery (arteria lusoria) aneurysm with a Kommerell's diverticulum. *J Vasc Bras* 2019;18:e20180091.
3. Myers PO, Fasel JH, Kalangos A, Gailloud P. Arteria lusoria: developmental anatomy, clinical, radiological and surgical aspects. *Ann Cardiol Angeiol* 2010;59:147–154.
4. Tuleja A, Baumgartner I, Schindewolf M. Claudication Caused By Stenosis of Arteria Lusoria – Case Report and Review of Literature. *Clin Med Insights Case Rep* 2019;12:1179547619842187.
5. Tanaka A, Milner R, Ota T. Kommerell's diverticulum in the current era: a comprehensive review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:245–259.
6. Polguj M, Chrzanowski Ł, Kasprzak JD, et al. The aberrant right subclavian artery (arteria lusoria): the morphological and clinical aspects of one of the most important variations – a systematic study of 141 reports. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:292734.
7. Kommerell B. Verlagerung des Ösophagus durch eine abnormverlaufende Arteria subclavia dextra (Arteria Lusoria). *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen* 1936;54:590–595.
8. Nakajima Y, Nishibatake M, Ikeda K, et al. Abnormal development of fourth aortic arch derivatives in the pathogenesis of tetralogy of fallot. *Pediatric Cardiology* 1990;11:69–71.
9. Levitt B, Richter JE. Dysphagia lusoria: a comprehensive review. *Dis Esophagus* 2007;20:455–460.
10. Matsumori M, Kawashima M, Nomura Y, et al. Hybrid Repair of Kommerell's Diverticulum with Embolization of Aberrant Left Subclavian Artery. *Ann Vasc Dis* 2020;13:191–193.
11. Amore D, Casazza D, Casalino A, et al. Symptomatic Aberrant Right Subclavian Artery: Advantages of a Less Invasive Surgical Approach. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2020;26:104–107.
12. Sigdel A, Wayne EJ, Dwivedi AJ. Hybrid Endovascular Treatment of Dysphagia Lusoria: Report of 2 Cases. *Vasc Endovascular Surg* 2020;54:747–751.
13. Sabol F, Bilý B, Kolesár A, et al. Hybrid repair of aortic arch aneurysm. *Cor Vasa* 2014;56:e523–e526.
14. Valsecchi O, Vassileva A, Musumeci G, et al. Failure of transradial approach during coronary interventions: anatomic considerations. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:870–878.
15. Serra R, Rocca T, Traina L, et al. Arteria lusoria dissection with mediastinal hematoma as a complication of a transradial coronary catheterization: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2020;75:426–428.

Ectopic connection of left coronary artery from right coronary sinus, is the treatment always surgical?

Ahmed Sghaier, Nejeh Ben Halima, Housseem Thabet

Cardiology Department, Ibn El Jazzar University Hospital – Kairouan, Tunisia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18. 2. 2021

Revised: 21. 3. 2021

Accepted: 3. 4. 2021

Available online: 5. 10. 2021

Klíčová slova:

Anomální anatomie

koronárních tepen

Bolest na hrudi

Městnavé srdeční selhání

Náhlá smrt

SOUHRN

Kontext: S anomálním odstupem kmene levé koronární tepny z protilehlého sinu (anomalous left coronary artery aortic origin from the right sinus, ALCA) se lze setkat vzácně. Anomální odstup koronárních tepen (anomalous origin of coronary arteries, AOCA) představuje druhou nejčastější příčinu náhlé srdeční smrti mladých sportovců v USA. Léčba těchto anomálií je předmětem sporu a dosud nebyla vypracována doporučení pro stratifikaci rizika.

Kazuistika: Pětačtyřicetiletý muž bez kardiovaskulárních rizikových faktorů byl přijat do naší nemocnice pro svíravou, silnou bolest za hrudní kosti během intenzivní fyzické aktivity. Jeho vitální známky byly normální. Výsledek EKG vyšetření byl normální a laboratorní vyšetření odhalilo vysoké hodnoty troponinů. Echokardiogram prokázal nedilatovanou levou komoru srdeční se zachovanou ejekční frakcí levé komory. Koronarografie zjistila abnormální odstup levé věnčité tepny z pravého koronárního sinu bez významné stenózy a vyšetření koronárních tepen výpočetní tomografií prokázalo preaortální počáteční průběh levého kmene věnčité tepny. Zátěžové scintigrafické vyšetření myokardu neprokázalo reziduální ischemii. U pacienta byla zahájena nefarmakologická léčba formou úpravy životosprávy a pravidelného monitorování srdeční funkce. Při kontrole po jednom roce byl pacient naprosto bez symptomů.

Závěr: S anomálním odstupem kmene levé koronární tepny z protilehlého sinu se lze setkat velice zřídka, vzhledem k vyššímu riziku srdečních příhod je však nutno mít tuto možnost na paměti. K přesnějšímu zjištění spojení a počátečního průběhu lze použít zobrazovací techniky. Rozhodování o tom, zda usilovat či neusilovat o korekci ALCA, je i nadále obtížné. Naše případy byly řešeny odlišně, přičemž úspěšné dlouhodobé sledování prokázalo, že léčbu je nutno individualizovat a ideálně posoudit poměr přínosu a rizik samostatně pro každého jednotlivého pacienta.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Anomalous left coronary artery aortic origin from the right sinus (ALCA) is rare. Anomalous origin of coronary arteries (AOCA) is the second leading cause of cardiac death among young athletes in the US. Their management remains controversial and there are still no pre-established recommendations for risk stratification.

Case presentation: A 45-year-old male with no cardiovascular risk factors, was admitted to our hospital for constrictive, intense, retrosternal chest pain during intense activities. His vital signs were normal. ECG was normal and biology revealed high troponin levels.

Echocardiogram revealed a non-dilated left ventricle with a preserved left ventricle ejection fraction. Coronary artery angiography showed an abnormal left coronary artery origin from the right coronary sinus with no significant coronary stenosis and coronary computed tomography described a pre-aortic initial course of the left main artery.

Stress myocardial scintigraphy did not show residual ischemia. The patient was medically treated with changes in his lifestyle and regular monitoring. A one-year follow-up showed a perfectly asymptomatic patient.

Conclusion: ALCA is very rare but must be particularly considered given the higher risk of cardiac events. It is possible to use imaging techniques to better analyze the connection and the initial course. The decision to correct surgically or not to correct an ALCA remains difficult. Our cases were treated differently, with satisfactory long-term follow-up showing that the treatment should be individualized with a benefit/risk ratio assessed preferentially for each patient separately.

Keywords:

Chest pain

Congenital heart disease

Coronary anomaly

Sudden death

Address: Ahmed Sghaier, MD, Number 2, Chedly Bouyahya Avenue Sahloul 2, 4050 Sousse, Tunisia, e-mail: sghahmed991@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.044

Background

Anomalous aortic origin of the coronary arteries (AOCA) are still a challenge in the field of cardiology. Often accidentally discovered, their incidence is estimated at 1.2% of the general population.^{1,2} This pathology grows in view of the risk of sudden death associated mainly with left coronary artery originating from the right sinus.

Despite decades of research, we still have a limited understanding of the mechanisms of sudden death and there is incomplete data on risk stratification and management.

Case presentation

A 45-year-old male, was admitted to our hospital for chest pain. His history noted no diabetes, no hypertension and no active smoking.

The patient described the pain as constrictive, intense, retrosternal chest pain during intense activities during 3 to 5 minutes and disappearing at rest.

His vital signs at presentation were as follows: blood pressure at 130/65 mmHg, heart rate at 90 b.p.m. and respiratory rate of 18 cycles/min. Lung sounds were normal; and there were no signs of heart failure.

ECG was normal and biology revealed high troponin levels at 0.1 ng/ml. The rest of the results were normal.

The patient was therefore hospitalized.

Echocardiogram revealed a non-dilated left ventricle (LV) with a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) at 55%. Left coronary artery birth anomaly was also seen (Fig.1).

Coronary artery angiography showed an abnormal left coronary artery departure from the right coronary sinus with no significant coronary stenosis (Fig. 2).

A coronary computed tomography scan (Figs 3–5) confirmed the diagnosis and described a pre-aortic initial course of the left main artery.

Stress myocardial scintigraphy did not show residual ischemia. The patient was put on aspirin, beta-blockers and isosorbide dinitrate with changes in his lifestyle and regular monitoring.

A one year follow-up showed a perfectly asymptomatic patient.

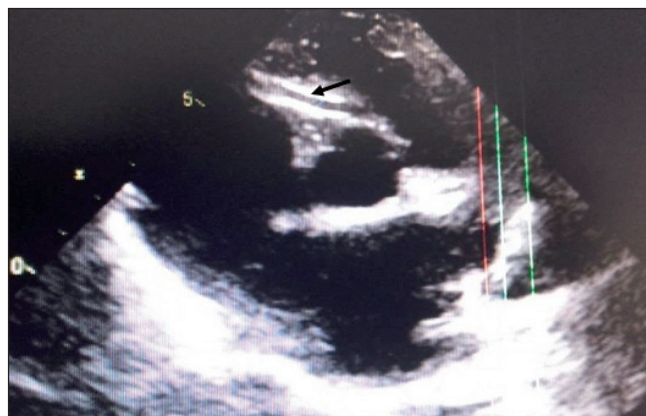


Fig. 1 – TTE showing a left coronary artery of ectopic birth.

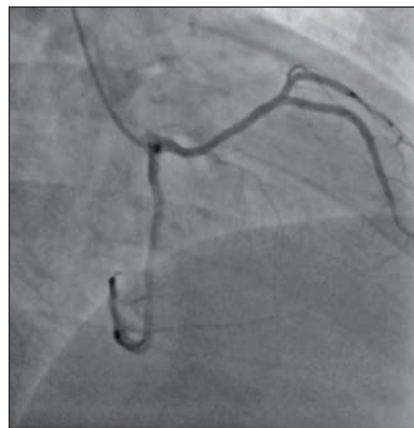


Fig. 2 – Angiographic image of the left coronary artery arising from the right sinus.

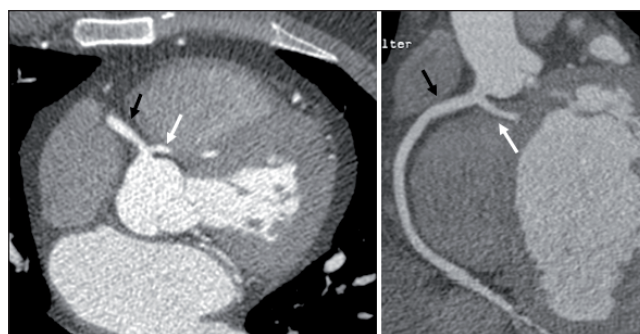


Fig. 3 – Coronary computed tomography: Axial and coronary tomographic images of an ectopic connection of the left coronary artery (white arrow) in the anterolateral sinus, close to the birth of the right coronary artery (black arrow).

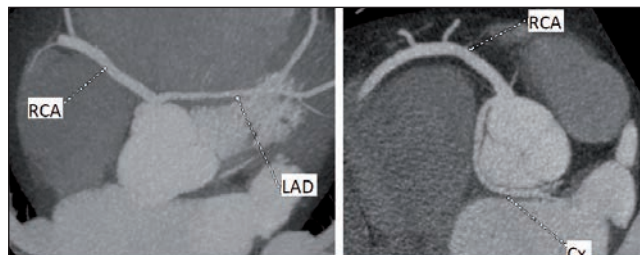


Fig. 4 – Coronary computed tomography: Axial images of an ectopic connection of the left coronary artery in the anterolateral sinus, close to the birth of the right coronary artery. Cx – circumflex artery; LAD – left descending artery; RCA – right coronary artery,

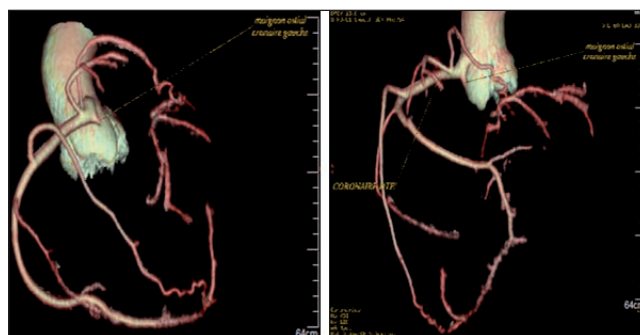


Fig. 5 – Coronary computed tomography: 3D images showing the ostial stump of the left coronary artery from the right coronary sinus and its pre-aortic initial course.

Discussion

Although incidence and natural history of anomalous aortic origin of the coronary arteries (AOCA) are difficult to determine, it is estimated to range from 0.6 to 1.2% of the general population according to large angiographic studies.^{1,2} In a Tunisian study, we found it at 0.27%.³ But these series are likely to underestimate the true incidence as many people never undergo coronary angiography. The abnormal origin of the left coronary artery from the right sinus (ALCA) is quite rare (with an estimated incidence of 0.03–0.05%),^{4–12} it is the second most common cause of cardiac death among young athletes in the United States.¹³

Basso et al.¹⁴ examined 2 large registries in the United States and Italy reporting sudden cardiovascular death in young competitive athletes over a period of 10 to 20 years. Twenty-seven deaths were recorded in patients who had no symptoms, 14 patients had ALCA. It is mostly the anomalous aortic origin of the left coronary artery that is often associated with early sudden death, especially during vigorous exercise.

The symptoms are usually absent in everyday life. The most common mode of discovery remains a “recovered” sudden death, occurring while or immediately after a very intense physical effort. Sometimes warning signs prior to the acute episode exist such as: chest pain, syncope, or cardiac arrhythmia during exercise. Increasingly, the anomaly is detected during an echocardiographic assessment performed for another cardiovascular reason.¹⁵

Sudden death can result from one or more mechanisms that compromise coronary blood flow. Several episodes of ischemia are probably necessary creating a substrate for the catastrophic event.¹⁴ Although there is no clear consensus on the mechanism of ischemia and the risk factors leading to sudden death in these patients.¹⁶ It has been suggested that this risk is increased in young patients (< 35 years) with an abnormal left coronary artery origin, after intense physical activity, and in the presence of some anatomical features summarized in: an inter-aortopulmonary course, an intra-mural aortic course, a slit-like ostium and an acute angle of the coronary artery departure from the aorta.^{17,18} A number of studies have been conducted attempting to isolate a key factor, but no single component of coronary artery anatomy has been identified as the definitive cause of ischemia. A slit-like ostium and a narrow intramural course might be the most involved, but absolute proof has not yet been advanced.¹⁹

Atherosclerotic disease has not been described in these abnormalities.¹ In the absence of revealing symptoms, the diagnosis can be made on a variety of imaging modalities, including echocardiography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and cardiac catheterization, but a protocol of standard imaging has not been yet decided.^{2,19}

Echocardiographic examination supports diagnosis, especially in children or adolescents. Technological advances in transthoracic echocardiography (TTE) now allow vision of coronary artery anatomy in many patients. The identification of the abnormal origin of the left coronary artery has been described using TTE.^{20–25} TTE in two-

dimensional mode must often be combined with color Doppler to successfully identify the abnormal origin of a coronary artery.²⁰ In adults, the diagnosis may be more difficult and any suspicion must be confirmed by an imaging technique (coronary angiography, CT scan or MRI). In asymptomatic patients, additional examinations are necessary to reveal an eventual on exertion ischemia (stress echocardiography or myocardial scintigraphy).¹⁵

The management of AOCA remains controversial. Although patients with symptoms of ischemia or arrhythmia are candidates for urgent management, decisions about asymptomatic patients are less well defined and there is still no pre-established consensus for risk stratification.²⁶ Noninvasive functional imaging is commonly used to stratify risk and emerging data from invasive cardiac catheterization with intravascular ultrasound (IVUS) may be useful in a selected group of patients.²⁷

The North American guidelines recommend surgical revascularization of all ALCAs with an inter aortopulmonary course, regardless of the existence of myocardial ischemia and age.²⁸

The top professional athletes must stop their activities and completely change their life goals. Other patients must change their lifestyle and accept a constant risk of sudden death from physical exertion. This can be difficult to bear in patients especially in teenagers and young adults. Behavior and psychosocial development can be severely impaired.

Our patient was medically treated, with satisfactory long-term follow-up, this shows that the treatment should be individualized with a benefit/risk ratio assessed preferentially for each patient apart.

Conclusion

AAOCA is a rare anomaly but is gaining more and more importance in current cardiac practice given the high risk and difficulty in assessing sudden death in young and athletic patients. Despite decades of research, we still have a limited understanding of the mechanisms of sudden death and there is incomplete data on risk stratification. The ideal treatment does not yet exist and a case by case management is necessary.

Acknowledgements

None.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Funding body

No funding was received.

Ethical statement and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

Availability of data and materials

Available upon request.

References

- Topas O, DeMarchena EJ, Perin E, et al. Anomalous coronary arteries: angiographic findings in 80 patients. *Int J Cardiol* 1992;34:129–138.
- Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;21:28–40.
- Ouali S, Neffeti E, Sendid K, et al. Congenital anomalous aortic origins of the coronary arteries in adults: a Tunisian coronary arteriography study. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:201–208.
- Liberthson RR, Dinsmore RE, Fallon JT. Aberrant coronary artery origin from the aorta: report of 18 patients, review of literature and delineation of natural history and management. *Circulation* 1979;59:748–754.
- Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J* 1986;111:941–963.
- Frescura C, Basso C, Thiene G, et al. Anomalous origin of coronary arteries and risk of sudden death: a study based on an autopsy population of congenital heart disease. *Hum Pathol* 1998;29:689–695.
- Taylor AJ, Rogan KM, Virmani R. Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:640–647.
- Lipsett J, Byard RW, Carpenter BF, et al. Anomalous coronary arteries arising from the aorta associated with sudden death in infancy and early childhood. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:770–773.
- Kragel AH, Roberts WC. Anomalous origin of either the right or left main coronary artery from the aorta with subsequent coursing between aorta and pulmonary trunk: analysis of 32 necropsy cases. *Am J Cardiol* 1988;62:771–777.
- Herrmann MA, Dousa MK, Edwards WD. Sudden infant death with anomalous origin of the left coronary artery. *Am J Forensic Med Pathol* 1992;13:191–195.
- Roberts WC, Shirani J. The four subtypes of anomalous origin of the left main coronary artery from the right aortic sinus (or from the right coronary artery). *Am J Cardiol* 1992;70:119–121.
- Barth CW, Roberts WC. Left main coronary artery originating from the right sinus of Valsalva and coursing between the aorta and pulmonary trunk. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:366–373.
- Brothers J, Gaynor JW, Paridon S, et al. Anomalous aortic origin of a coronary artery with an interatrial course: understanding current management strategies in children and young adults. *Pediatr Cardiol* 2009;30:911–921.
- Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1493–1501.
- Vouhé PR. Anomalous aortic origin of coronary arteries: a frequent and curable cause of sudden death. *Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine* 2015;198:465–470.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation*. 2009;119:1085–1092.
- Vouhé PR. Anomalous aortic origin of a coronary artery is always a surgical disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2016;19:25–29.
- Taylor AJ, Byers JP, Cheitlin MD, Virmani R. Anomalous right or left coronary artery from the contralateral coronary sinus: “high-risk” abnormalities in the initial coronary artery course and heterogeneous clinical outcomes. *Am Heart J* 1997;133:428–435.
- Kardos A, Balsai L, Rudas L, et al. Epidemiology of congenital coronary artery anomalies: a coronary arteriographic study on a Central European population. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;42:270–275.
- Frommelt PC, Berger S, Pelech AN, et al. Prospective identification of anomalous origin of left coronary artery from the right sinus of Valsalva using transthoracic echocardiography: importance of color Doppler flow mapping. *Pediatr Cardiol* 2001;22:327–332.
- Stefanelli CB, Stevenson JG, Jones TK, et al. A case for routine screening of coronary artery origins during echocardiography: fortuitous discovery of a life-threatening coronary anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:769–772.
- Nowak B, Voigtlander T, Jolsch B, et al. Echocardiographic visualization of anomalous left main coronary arteries originating from the right sinus of Valsalva. *Int J Cardiol* 1994;46:67–73.
- Daliento L, Gasoli G, Mazzucco A. Anomalous origin of the left coronary artery from the anterior aortic sinus: role of echocardiography. *Int J Cardiol* 1993;38:89–91.
- Zeppilli P, dello Russo A, Santini C, et al. In vivo detection of coronary artery anomalies in asymptomatic athletes by echocardiographic screening. *Chest* 1998;114:89–93.
- Maron BJ, Leon MB, Swain JA, et al. Prospective identification by two-dimensional echocardiography of anomalous origin of the left main coronary artery from the right sinus of Valsalva. *Am J Cardiol* 1991;68:140–142.
- Welton M. Management of Anomalous Coronary Artery From the Contralateral Coronary Sinus. *J Amer Coll Cardiol* 2007;50:2083–2084.
- Molossi S, Agrawal H. Coronary artery anomalies: A multidisciplinary approach to shape the landscape of a challenging problem. *Congenit Heart Dis* 2017;12:596.
- Warnes C, Williams R, Bashore T, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e143–e263.

Praktické aspekty zakládání ambulancí srdečního selhání

(Practical aspects of establishing of heart failure clinics)

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

^a Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

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

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

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

^e II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^f EDUMED s.r.o., Náchod

⁹ I. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 30. 6. 2021

Přepracován: 27. 8. 2021

Přijat: 28. 8. 2021

Dostupný online: 13. 9. 2021

SOUHRN

Tento dokument je vypracován výborem České asociace srdečního selhání a navazuje na „Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání“, které bylo publikováno v *Cor et Vasa* v roce 2020.

© 2021, ČKS.

Klíčová slova:

Organizace péče

Srdeční selhání

Srdeční selhání

ABSTRACT

Keywords:

Heart failure

Organization of care

This document was prepared by the Board of the Czech Heart Failure Association and it follows “the Expert consensus statement of the Czech Heart Failure Association of the Czech Society of Cardiology on the managing of heart failure clinics” that was published in the *Cor et Vasa* journal in 2020.

Úvod

Srdeční selhání je komplexní klinický syndrom postihující až tři procenta populace vyspělých států. Očekává se, že prevalence tohoto syndromu bude nadále stoupat. Náklady na léčbu srdečního selhání jsou vysoké, zejména hospitalizace pro akutní dekompenzace a rehospitalizace po dekompenzaci srdečního selhání představují nejvyšší nákladové položky. Například ve Spojených státech amerických je procento rehospitalizací po dekompenzaci srdečního selhání vyšší než 20 %.¹

Jednou z možných příčin jsou nedostatky v organizaci péče a nedostatečná implementace doporučení odborných společností do klinické praxe. Z těchto důvodů stoupá poptávka po zakládání specializovaných ambulancí srdečního selhání s cílem zlepšit kvalitu péče, zdravotní stav a prognózu pacientů se srdečním selháním.²

Tento dokument je vypracován výborem České asociace srdečního selhání a navazuje na „Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání“, které bylo publikováno v *Cor et Vasa* 2020.³

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5,
e-mail: filip.malek@centrum.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.106

Důvody pro zakládání ambulance srdečního selhání

V posledních letech jsme svědky nárůstu prevalence syndromu chronického srdečního selhání. Tento trend je dán nejen stárnutím populace a pokroky v léčbě akutních koronárních syndromů, ale i delším přežíváním pacientů se syndromem srdečního selhání. Delší přežívání pacientů se srdečním selháním lze vysvětlit zlepšením a dostupností moderní farmakologické a nefarmakologické léčby. I přes tento pozitivní trend ukazují data z registrů významné rezervy například ve farmakoterapii srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí, kde cílové dávky léků, které jsou schopny modifikovat průběh srdečního selhání, jsou podávány jen u malého procenta nemocných.⁴⁻⁶

Lze předpokládat, že nárůst incidence a prevalence srdečního selhání bude stoupat následkem probíhající pandemie COVID-19. Zejména je nutné se obávat zvýšení počtu nemocných se srdečním selháním následkem akutních koronárních syndromů, kde je zřejmé, že řada pacientů včas nevyhledala lékařskou pomoc kvůli obavám z nákazy. Nárůst incidence srdečního selhání by mohl být v budoucnu způsoben i současným snížením počtu lékařských preventivních prohlídek, ale také přímým důsledkem virové nákazy s postižením myokardu.

V současné době se na péči o pacienty se srdečním selháním podílejí lékaři na různé úrovni poskytovaných služeb podle pokročilosti onemocnění, a to od praktického

lékaře přes ambulantního kardiologa až po specializovanou péči v kardiovaskulárních centrech. Pacienti s pokročilým srdečním selháním, kteří splňují indikační kritéria a nemají zásadní kontraindikace, jsou referováni do center zajišťujících srdeční transplantaci a dlouhodobou mechanickou srdeční podporu (tabulka 1).

Pacienti se srdečním selháním vyžadují speciální péči na expertní úrovni srovnatelnou s péčí o pacienty s dalšími kardiovaskulárními onemocněními. Specifickým rysem péče o pacienty se srdečním selháním je nezbytnost multidisciplinárního přístupu. Pacienti se srdečním selháním vyžadují nejen péči specialisty na diagnostiku a léčbu srdečního selhání, ale nutná je spolupráce s dalšími odbornostmi v rámci kardiologie (zobrazovací metody, intervenční kardiologie, elektrofyzologie a kardiostimulace) a se specialisty mimo kardiologii (diabetologie, nefrologie, pneumologie, endokrinologie, psychiatrie, psychologie, dietní poradenství atd.) při léčbě komorbidit.

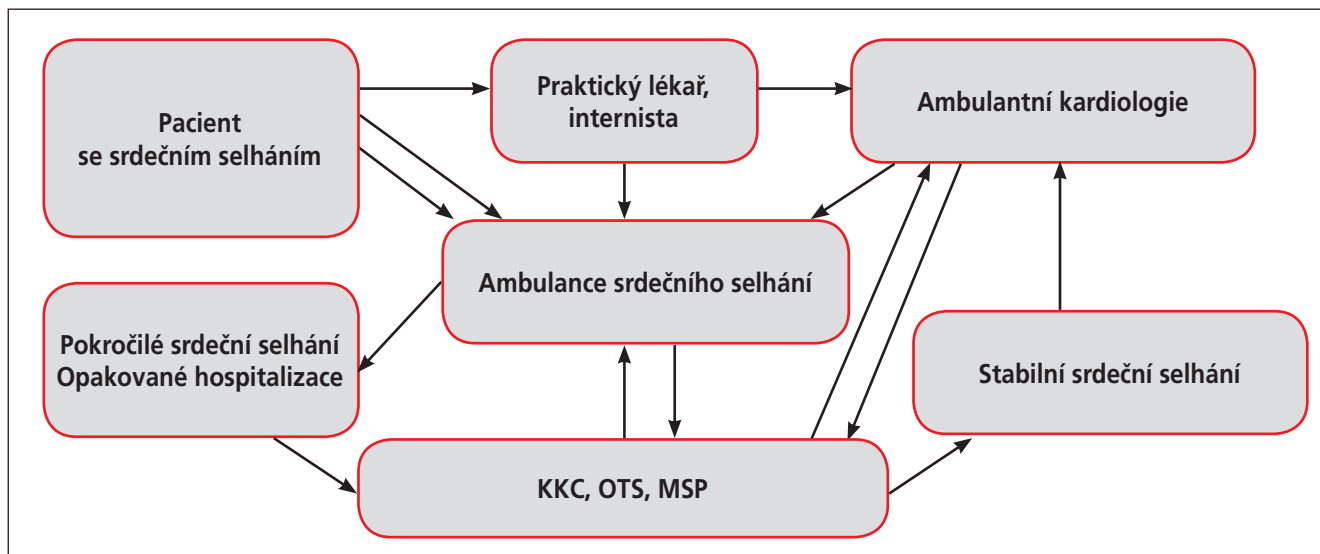
Vhodným místem pro realizaci komplexní péče o pacienty se srdečním selháním je ambulance srdečního selhání kardiovaskulárního centra.

Česká asociace srdečního selhání v rámci České kardiologické společnosti podporuje zakládání ambulancí srdečního selhání (AmbSS) v kardiovaskulárních centrech všech úrovní. Cílem je dále zlepšit diagnostiku, dostupnost moderní léčby a zkvalitnit strukturu péče o pacienty se srdečním selháním.

Tabulka 1 – Úkoly a cíle poskytovatelů zdravotní péče podle úrovně²

Primární péče – praktický lékař, internista	Ambulantní kardiologie	Ambulance srdečního selhání kardiovaskulárního centra	AmbSS KKC poskytujícího léčbu pokročilého srdečního selhání (OTS/MSP)
Identifikace pacienta se srdečním selháním	Stejně cíle jako primární péče a navíc:	Stejně cíle jako ambulantní kardiologie a navíc:	Stejně cíle jako AmbSS KC a navíc:
Zhodnocení etiologie srdečního selhání	Přesnější identifikace příčiny srdečního selhání/dysfunkce	Definitivní stanovení etiologie srdečního selhání	Zhodnocení vhodnosti pacienta pro léčbu pokročilého srdečního selhání (OTS/MSP)
Stanovení odpovídající diagnózy	Farmakoterapie s titrací léků s dosažením maximálních tolerovaných dávek	Zahájení specifické léčby podle etiologie	Sledování pacientů na WL
Zahájení farmakoterapie	Zhodnocení indikace k přístrojové léčbě	Titrace dávek léků	Péče o pacienty s dlouhodobou MSP a po OTS
Vyhodnocení pokročilosti onemocnění	Zhodnocení pokročilosti onemocnění pro případnou referenci pro léčbu pokročilého srdečního selhání	Reference do center pro léčbu pokročilého srdečního selhání	
Referování pacienta do vyšší úrovně péče	Dispenzární péče pro pacienty se stabilním srdečním selháním	Dispenzarizace pacientů s komplikovaným průběhem srdečního selhání	
		Konzultace hospitalizovaných pacientů se srdečním selháním	
		Vzdělávání specialistů pro léčbu srdečního selhání	Vzdělávání specialistů pro léčbu pokročilého srdečního selhání
		Vzdělávání sester specialisek	Vzdělávání sester specialisek

AmbSS – ambulance srdečního selhání; KC – kardiovaskulární centrum; KKC – komplexní kardiovaskulární centrum; MSP – mechanická srdeční podpora; OTS – ortotopická transplantace srdce; WL – čekací listina kandidátů transplantace srdce.



Obr. 1 – Spolupráce AmbSS s dalšími poskytovateli péče.³ AmbSS – ambulance srdečního selhání; KKC – komplexní kardiiovaskulární centrum; MSP – mechanická srdeční podpora; OTS – ortotopická transplantace srdce.

Praktické návody pro zakládání ambulance srdečního selhání

Při zakládání, případně rozšíření stávající ambulance srdečního selhání je vhodné udělat některé organizační a logistické kroky. K tomu je možné využít návody vycházející ze zkušeností zahraničních pracovišť (tabulka 2).^{2,7} Velmi důležitou součástí založení AmbSS je nastavení způsobu reference pacientů a komunikace s referujícími pracovišti.

K nastavení způsobu referencí pacientů mezi AmbSS a dalšími poskytovateli péče je možné použít diagram (obr. 1).

Vyšetření nového pacienta v AmbSS

Hlavním úkolem AmbSS při vyšetření nového pacienta je potvrzení diagnózy na základě aktuálních doporučení odborných společností. Při iniciačním vyšetření je nutné vyloučit jiné příčiny symptomů, zejména onemocnění perikardu, chronické plicní onemocnění, chronické onemocnění ledvin a jaterní cirhózu. V dalším kroku je důležité zhodnotit, která vyšetření byla u pacienta dosud provedena a která je ještě vhodná k posouzení etiologie srdeční dysfunkce a pokročilosti srdečního selhání doplnit: neinvazivní (echokardiografie, magnetická rezonance srdce) a invazivní metody (selektivní koronarografie, pravostranná srdeční katetrizace), laboratorní vyšetření (natriuretické peptidy, základní biochemické parametry, testy k vyloučení metabolických komorbidit – diabetes mellitus, poruchy funkce štítné žlázy, onemocnění ledvin, anémie a deficit železa). Je velmi důležité identifikovat potenciálně reverzibilní příčiny srdečního selhání (například tachykardická či zánětlivá kardiomyopatie) a dále specifické příčiny (kardiomyopatie po chemoterapii, infiltrativní

Tabulka 2 – Praktické kroky při zakládání ambulance srdečního selhání (AmbSS)²

Nezbytné	• Definovat cíle a úkoly AmbSS
	• Upřesnit charakteristiky pacientů pro referování do AmbSS
	• Upřesnit profily pacientů, kterým bude péče věnována
	• Určit lokalizaci AmbSS v rámci pracoviště
	• Jmenovat odpovědného vedoucího pracovníka
	• Určit nezbytný počet pracovníků pro fungování AmbSS
	• Vytvořit organizační strukturu
	• Vypracovat klinické protokoly
	• Rozvíjet vztahy s dalšími klinickými podoborami ve vztahu k AmbSS
	• Rozvíjet vztahy s poskytovateli často užívaných klinických služeb
	• Vytvořit metodiku pro určení následného sledování pacientů
	• Vytvořit plán pokrytí služeb v rámci nemocnice
	• Vytvořit a rozvíjet partnerství s referujícími pracovišti
	• Vytvořit mechanismy pro kontinuální zlepšení kvality péče o veřejné zdraví
	• Rozvíjet podnikatelský plán AmbSS
Vhodné	• Ujistit se, že prostorové přidělení odpovídá požadavkům na péči
	• Vytvořit technické podmínky pro možnost virtuálních kontrol
	• Získat potřebné akreditace
	• Vybudovat výzkumnou síť nebo podílet se na ní

onemocnění myokardu, familiární kardiomyopatie). Po potvrzení diagnózy a stanovení etiologie je důležité se zaměřit na to, zda u pacienta byla zahájena optimální farmakoterapie (guideline-directed medical therapy, GDMT) včetně titrace dávek léků. Důležitou složkou je i rozvaha, zda má pacient indikaci ke změně farmakoterapie, například z inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) / antagonisty receptoru angiotenzinu (ARB) na antagonistu receptoru angiotenzinu a inhibitor neprilysinu (ARNI), případně zda by neprofitoval z léčby inhibitorem sodíko-glukózoového kontransportéru 2 (SGLT2) nebo ivabradinem.

Součástí vstupního vyšetření je edukace pacienta. Je nutné informovat pacienta o charakteru a příčině onemocnění a zdůraznit nutnost dietních a režimových opatření. Důležitou složkou je i informovanost rodinných příslušníků. Pacient by měl být informován o možnostech léčby včetně léčby přístrojové, je vhodné vytvořit dlouhodobý léčebný plán a plán následných kontrol.

Významnou úlohu v péči o pacienty se srdečním selháním mají sestry specialistky. Jedná se o zdravotní sestry, které mají zkušenosti s péčí o pacienty se srdečním selháním. Sestry specialistky jsou školeny k edukaci pacienta o dietních a režimových opatřeních, o nutnosti pravidelných kontrol, monitoraci symptomů a vitálních funkcí. Sestry specialistky mají znalosti v oblasti farmakoterapie srdečního selhání a jsou schopny s pacientem konzultovat změnu léčby. Sestry specialistky jsou vyškoleny k použití nástrojů telemedicíny.³

Následné kontroly

V následných kontrolách je nutné se zaměřit na titraci dávek léků GDMT s dosažením maximálních tolerovaných dávek během tří až šesti měsíců, případně eskalaci farmakoterapie, pokud nedojde ke zlepšení symptomů a funkce levé komory. Při perzistující dysfunkci levé komory je u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) nutné uvažovat o indikaci implantace implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) v primární prevenci náhlé smrti, případně indikovat srdeční resynchronizační léčbu.

Nedílnou součástí následných kontrol je posouzení stupně kongesce a zajištění optimálního stavu volemie. Je nutné naučit pacienty pravidelně kontrolovat změny hmotnosti a příjem a výdej tekutin, podle toho titrovat dávky diuretik. Restrikci tekutin jsme schopni u některých nemocných minimalizovat dávkou kličkového diuretika. Je vhodné edukovat pacienty k monitoraci změny symptomů a objektivních známek (například otoků). Součástí selfmonitoringu by mělo být i domácí měření krevního tlaku a tepové frekvence.

Kromě kontroly volemie je nutné u pacientů sledovat stav výživy. Dietní intervence je nezbytná u většiny pacientů, obezita nebo naopak kachexie a sarkopenie jsou časté.

Prognostická stratifikace pacienta se srdečním selháním je rovněž nedílnou součástí péče, je možné využít některé kalkulátory při sledování pacienta v průběhu jeho onemocnění.^{8,9}

Konkrétní aspekty péče o pacienty se srdečním selháním

Farmakoterapie

Expertní analýza v ambulanci srdečního selhání zahrnuje kromě diagnostiky i zhodnocení farmakoterapie a nefarmakologické léčby. Farmakoterapie je základním nástrojem léčby pacientů s HFrEF s prognostickým dopadem, u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) (případně srdeční selhání u pacientů s ejekční frakcí ve středním pásmu, HFmrEF) pak s efektem na kvalitu života a snížení rizika hospitalizací. Pro účinnost farmakoterapie jsou nezbytné dvě podmínky: optimální složení terapie předepsané lékařem a adherence pacienta. Základem farmakoterapie je kombinace blokátoru systému renin-angiotenzin (RAS) (ACEI, ARB nebo ARNI) s beta-blokátorem (BB) a antagonistou mineralokortikoidních receptorů (MRA), ve speciálních situacích je léčbu možné doplnit o ivabradin nebo digoxin. Na základě vědeckých důkazů by pacienti s HFrEF měli být léčeni pomocí inhibitorů SGLT2.^{10,11}

Optimalizace léčby srdečního selhání spočívá v dosažení dávek léků, které byly definovány v klinických studiích a prokázaly prognostický dopad u HFrEF. Efekt základních léků na mortalitu a morbiditu nemocných s HFrEF je na dávce závislý. V současné době je doporučeno zahájit léčbu zahajovacími dávkami ACEI (nebo ARB při jejich intoleranci), BB a MRA. Zásadou je nevynechat žádný z terapeutických cílů. ARNI jsou podle evropských doporučení indikovány v případě, že pacienti s HFrEF mají nadále symptomy a sníženou ejekční frakci levé komory navzdory maximální tolerované dávce ACEI nebo ARB spolu s BB a MRA. ARNI v tomto případě nahrazují léčbu ACEI nebo ARB. V případě, že limitací zvýšení dávky je úroveň krevního tlaku, mají přednost v titraci BB, máme se pokusit dosáhnout cílové dávky BB a maximální tolerované dávky blokátorů RAS nebo ARNI. V případě, že limitací zvýšení dávky je hyperkalemie nebo úroveň renálních funkcí, v prvním kroku je doporučeno pokusit se dosáhnout cílové dávky ACEI nebo ARB či ARNI a maximální tolerované dávky MRA. ARNI mají v případě hyperkalemie přednost před ACEI, neboť se ukázal menší výskyt hyperkalemie při současném použití MRA. Pokud není možné dosáhnout cílové dávky, vždy se máme snažit o maximální tolerovanou dávku a nevynechat ani jednu lékovou skupinu.⁷ Existuje několik návodů, jak je možné farmakoterapii HFrEF optimalizovat (tabulka 3).¹² V případě, že další optimalizaci farmakoterapie nadále brání úroveň krevního tlaku, je vhodné odstranit z léčby léky, které snižují krevní tlak a nemají důkazy pro zlepšení prognózy pacientů se srdečním selháním (například blokátory kalciových kanálů). Další možností je snížit dávku diuretik, pokud je pacient euvolemický, nebo má dokonce příznaky hypovolemie. V případě ortostatických příznaků se pak například doporučuje nepodávat všechny léky najednou a dávkování rozložit do celého dne, případně některé léky podávat i na noc. Důležitá je vždy spolupráce lékaře, zdravotních sester, dalších zdravotníků a pacienta, případně i zapojení rodinných příslušníků. Optimalizace léčby srdečního selhání může být úspěšná, jak ukazují zahraniční zkušenosti se zařazením pacientů do programu multidisciplinární péče.^{13,14}

Tabulka 3 – Praktická doporučení k dosažení optimální farmakoterapie srdečního selhání¹²

Faktory limitující optimalizaci léčby	Návrh řešení
Kapacita ambulance, časový faktor	Titrační protokoly s využitím sester specialistek Titrace dávek pomocí telefonických kontrol
Nízký krevní tlak	Odstranit jiné léky snižující krevní tlak Rozložit podávání léků v průběhu dne Posoudit možnost hypovolemie
Ortostatické příznaky	Snížit dávku diuretik Rozložit podávání léků v průběhu dne Režimová opatření (opatrné vstávání, změna polohy těla)
Nízký krevní tlak nebo tepová frekvence zabraňující titraci dávek	Řídit se symptomy Definovat cílové hodnoty TF a TK
Únava	Podávání beta-blokátoru na noc Motivovat pacienta pokračovat v léčbě i přes mírné symptomy

TF – tepová frekvence; TK – krevní tlak.

Současná doporučení pro léčbu srdečního selhání se v případě HFpEF (a HFmrEF) nemění. Hlavními principy léčby jsou: agresivní kontrola krevního tlaku u pacientů s arteriální hypertenzí, koronární revaskularizace u pacientů s prokázanou ischemií, kontrola rytmu nebo tepové frekvence u pacientů s fibrilací síní a těsná kontrola retence tekutin. Žádná farmakologická léčba dosud jednoznačně neprokázala schopnost snížit morbiditu a mortalitu pacientů s HFpEF. Diuretika zlepšují symptomy srdečního selhání u pacientů s plicní nebo systémovou kongescí. U pacientů s HFpEF může být příliš agresivní diuretická terapie spojena s poklesem žilního návratu a rozvojem symptomatické hypotenze. Chybějí důkazy o zlepšení příznaků při léčbě BB a MRA. Existují důkazy pro zlepšení symptomatologie u pacientů s HFpEF léčných ARB candesartanem a ACEI perindopilem.

Snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání je důležitým klinickým cílem. Existují důkazy o snížení rizika hospitalizace pro nebivolol, digoxin, spironolacton a candesartan pouze pro pacienty se sinusovým rytmem. U pacientů s fibrilací síní důkazy pro chybějí.

Přístrojová a intervenční léčba srdečního selhání

Přístrojová léčba zahrnuje implantaci ICD v prevenci náhlé smrti (NS) u pacientů s perzistujícími symptomy a dysfunkcí levé komory navzdory optimální GDMT a přístroje pro srdeční resynchronizační léčbu (SRL) obvykle s ICD u symptomatických pacientů se srdeční dyssynchronií. Na indikaci k přístrojové léčbě by se měl podílet specialista na léčbu srdečního selhání spolu s arytologem. Do rozhodovacího procesu je nutné zahrnout i pacienta a vysvětlit mu také případná rizika výkonu. V systému následných kontrol po implantaci ICD nebo SRL je vhodné koordinovat kontroly přístroje s kontrolami v ambulanci srdečního selhání. Jedním z důležitých nástrojů telemedicíny je možnost vzdálené domácí monitorace implantabilních přístrojů (remote monitoring).

Do intervenční léčby srdečního selhání patří katetizační léčba funkční mitrální regurgitace (MitralClip). Na indikaci k výkonu se podílí obvykle „heart team“, jehož součástí by měl být specialista na léčbu srdečního selhání, echokardiografista, intervenční kardiolog, případně kardiolog.

Intervenční léčba srdečního selhání může dále zahrnovat katetizační ablaci fibrilace síní, která představuje jednu z nejčastějších komorbidit srdečního selhání. U nemocných s ischemickou dysfunkcí LK a vhodným nálezem na věnčitých tepnách je možné zvážit indikaci k chirurgické revaskularizaci.¹⁵

Posouzení funkčního stavu, tolerance zátěže a kvality života

K posouzení funkčního stavu je kromě zhodnocení funkční třídy NYHA možné využít zátěžové testy: šestiminutový test chůze a spiroergometrii s vyhodnocením maximální spotřeby kyslíku. K objektivnímu posouzení kvality života nemocných a její změny v průběhu terapie je vhodné využít dotazníky, například KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).¹⁶

Pohybová aktivita a rehabilitační trénink

Součástí edukace nemocných s chronickým srdečním selháním je doporučení pravidelné fyzické aktivity. Je známo, že pravidelný řízený trénink snižuje mortalitu a morbiditu pacientů. Pokud není možné pacienta zařadit do programu řízené kardiorehabilitace, je vhodné probrat možnosti individuálních aktivit podle funkčního stavu nemocného. K tomu je možné využít výsledky zátěžových testů.

Ambulantní parenterální terapie pacientů se srdečním selháním

V zahraničních centrech pro léčbu srdečního selhání jsou vypracovány protokoly pro ambulantní parenterální terapii nemocných v denních stacionářích. Terapie zahrnuje ambulantní intravenózní diuretickou terapii a ambulantní inotropní terapii.² Ambulantní parenterální diuretická terapie je vhodná pro nemocné s nedávnou dekompenzací nebo rezistencí na perorální diuretickou terapii. Ambulantní inotropní terapie je prováděna u pacientů s pokročilým srdečním selháním na čekací listině kandidátů transplantace srdce nebo s výhledem dlouhodobé srdeční podpory. Další indikací je v zahraničí paliativní péče o pacienta s vyčerpáním terapeutických možností (včetně možnosti domácího podávání inotropních látek). Parenterální terapie srdečního selhání zahrnuje i intravenózní

Tabulka 4 – Referování pacienta do centra pro léčbu pokročilého srdečního selhání⁷**Akronym: I NEED HELP**

I: intravenózní inotropika

N: třída NYHA IIIB/IV nebo trvale vysoké nebo zvyšující se koncentrace BNP/NT-proBNP

E: poškození cílových orgánů

E: ejekční frakce $\leq 35\%$

D: výboje defibrilátoru

H: opakované hospitalizace > 1 pro srdeční selhání

E: edémy i při zvyšující se dávce diuretik

L: nízký krevní tlak, vysoká tepová frekvence

P: intolerance GDMT, nutnost snižování dávek

BNP – natriuretický peptid typu B; GDMT – optimální farmakoterapie (guideline-directed medical therapy); NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

podávání železa u pacientů s HFrEF a průkazem deficitu železa.

K ambulantní léčbě srdečního selhání je nutné vytvořit prostorové a personální podmínky, ambulantní parente-

Tabulka 5 – Profil pacientů k zahájení paliativní péče u pokročilého srdečního selhání⁸

- Opakované hospitalizace a epizody dekompenzace navzdory optimalizované terapii
- Vyloučena možnost srdeční transplantace nebo mechanické srdeční podpory
- Nízká kvalita života, pokročilá symptomatologie – NYHA IV
- Kardiální kachexie, nízká sérová koncentrace albuminu
- Závislost na pomoci druhých osob při všech aktivitách běžné denní činnosti a potřebách
- Klinický úsudek o terminálním stavu, blížícím se konci života

rální léčba vyžaduje nutnost monitorace vitálních funkcí a dostupnost laboratorních vyšetření.

Reference pacientů do centra péče o pokročilé srdeční selhání

Chronické srdeční selhání je u většiny pacientů nevléčitelné onemocnění s progresivním průběhem. I při využití moderních postupů diagnostiky a léčby se řada nemocných dostane do stadia pokročilého onemocnění, a tam je nutné uvažovat o referenci pacienta do transplantčního centra. V rozhodování nám může pomoci akronym „I Need Help“, který definuje pokročilost onemocnění na základě klinických, laboratorních a funkčních parametrů, včetně terapie (tabulka 4).⁷

Reference pacienta pro zahájení paliativní péče

Navzdory pokrokům ve farmakoterapii a nefarmakologické terapii chronického srdečního selhání se pacienti mohou dostat do stadia pokročilého orgánového poškození, kdy dochází k vyčerpání možností léčby. Odhaduje se, že přibližně 5 % nemocných se dostává do stadia refrakterního srdečního selhání. Jedná se o pacienty, kteří trpí dušností a únavností, mají často bolesti, deprese, otoky, poruchy spánku, úzkosti, zmatenost, nechutenství, zácpu a další symptomy. U těchto nemocných je vhodné referovat pacienta k zahájení paliativní péče. Cílem paliativní péče je zlepšit nebo korigovat symptomy základního a přidružených onemocnění, zajistit sociální podmínky, řešit logistické problémy, zajistit fyzické, emocionální a duchovní potřeby nemocného, a to vše se zapojením rodinných příslušníků.

Charakteristiky pacientů, u kterých bychom měli o zahájení paliativní péče uvažovat, ukazuje tabulka 5.^{8,17}

Ekonomický přínos programu ambulance srdečního selhání

Ekonomický přínos programu spočívá v úspoře finančních prostředků snížením počtu hospitalizací pacientů zařazených do programu ambulance srdečního selhání. Hospitalizace pacientů se srdečním selháním je spojena s rizikem zhoršení průběhu onemocnění, rizikem následných hospitalizací a předčasného úmrtí.

Tabulka 6 – Model ekonomické evaluace ambulance srdečního selhání¹⁸**Program Ambulance srdečního selhání – úspora finančních prostředků**

Rok	2021	2022	2023
A Počet pacientů v AmbSS	300	600	900
B Procento hospitalizací v regionu/rok	30 %	30 %	30 %
C Procento hospitalizací pacientů z AmbSS/rok	8 %	6 %	3 %
D Snížení podílu hospitalizací (B – C)	22 %	24 %	27 %
E Průměrná doba hospitalizace v regionu	8	8	8
F Průměrná doba hospitalizace pacienta z AmbSS	7	4	3
G Náklady na 1 den hospitalizace (Kč)	5 000	5 000	5 000
H Počet dní hospitalizace, kterým zabráněno (A × D × E)	528	1 152	1800
I Náklady na dny, kterým zabráněno (H × G)	2 640 000	5 760 000	9 720 000
J Náklady na provoz AmbSS (Kč/rok)	2 500 000	2 500 000	2 500 000
K Celková úspora finančních prostředků (I – J, Kč/rok)	140 000	3 260 000	7 220 000

AmbSS – ambulance srdečního selhání.

Modelový návrh pro finanční úsporu prostředků znázorňuje tabulka 6. Model vychází ze zahraničních zkušeností, použitá čísla jsou fiktivní a jsou uvedena pro lepší ilustraci.¹⁸

Tento model předpokládá, že při stejných vstupních nákladech na provoz ambulance dojde po zvýšení počtu pacientů vyšetřených v ambulanci srdečního selhání k poklesu rizika hospitalizace v daném regionu a zkrácení doby případné hospitalizace.

Závěry

Srdeční selhání nadále zůstává onemocněním, které je stále spojeno s vysokým rizikem opakované hospitalizace a rizikem předčasného úmrtí. Představuje významnou zátěž pro zdravotní systém. Ambulance srdečního selhání při kardiologických centrech znamenají významnou možnost zlepšení péče o tyto nemocné. Jejich zakládání má za cíl překlenout nedostatky v organizaci a dostupnosti moderní péče. Úlohou AmbSS je přenesení části péče z nemocniční do ambulantní formy a zlepšení prognózy pacientů se zachováním přijatelné kvality života.

Je nutné přesvědčit plátce zdravotní péče, že opakované hospitalizace pacientů pro dekompenzaci srdečního selhání jsou medicínsky, sociálně i ekonomicky nevýhodné a že díky podpoře programu ambulanční péče srdečního selhání budeme schopni značné části těchto příhod zabránit.

Literatura

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139: e56–e528.
- Greene SJ, Adusumalli S, Albert NM, et al.; on behalf of the Heart Failure Society of America Quality of Care Committee. Building a Heart Failure Clinic: A Practical Guide from the Heart Failure Society of America. *J Cardiac Fail* 2021;27:2–19.
- Málek F, Melenovský V, Krejčí J, et al. Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulanční péče srdečního selhání. *Cor Vasa* 2020;62:309–313.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–817.
- Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Betablokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. *Kardiolog Rev Int Med* 2017;19:68–72.
- Špinarová M, Špinar J, Pařenica J, et al. Preskripce a dávkování inhibitorů RAAS u pacientů s chronickým srdečním selháním v registru FAR NHL. *Vnitř Lék* 2019;65:13–14.
- Špinar J, Málek F, Špinarová L, et al. Úprava guidelines ACC pro léčbu srdečního selhání v roce 2021. *Cor Vasa* 2021;63:264–270.
- Treece J, Chemchirian H, Hamilton N, et al. A review of prognostic tools in heart failure. *Am J Hosp Palliat Care* 2018;35:514–522.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404–1413.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; for the DAPA-HF Trial Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
- Marti CN, Fonarow GC, Anker SD, et al. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction – opportunities and challenges. *Eur J Heart Fail* 2019;21:286–296.
- Lazárová M, Lazár D, Málek F, et al. Heart failure disease management program, its contribution to established pharmacotherapy and long-term prognosis in real clinical practice – retrospective data analysis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2019;163:318–323.
- Lazárová M, Krejčí J. Moderní pohled na disease management srdečního selhání. In: Táborský M, Kautzner J, Linhart A., et al. *Kardiologie, IV. Srdeční selhání. Česká kardiologická společnost, z.s., 2021: 723–733.*
- Špinar J, Špinarová L, Málek F, et al. Shrnutí nových poznatků v léčbě srdečního selhání: farmakologická, nefarmakologická léčba a péče o nemocné. Zpráva ze setkání expertů Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – 2019. *Cor Vasa* 2019;61:e617–e622.
- Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245–1255.
- Gřiva M, Kabelka L, Vítovec J. Paliativní péče u pacientů žijících se srdečním selháním. Souhrn dokumentu. *Cor Vasa* 2020;62:64–69.
- Bentkover JD, Stewart EJ, Ingaszewski A, et al. New technologies and potential costs savings related to morbidity and mortality reduction in Class III/IV heart failure patients in Canada. *Int J Cardiol* 2003;88:33–41.

PRO SRDCE JAKO ZE ŽELEZA

SCREENING, DIAGNOSTIKA, PŘÍPADNĚ I.V. LÉČBA DEFICITU ŽELEZA MÁ BÝT SOUČÁSTÍ MANAGEMENTU SRDEČNÍHO SELHÁNÍ (HF)* (1,2)

FERINJECT®

(CARBOXYMALTOSUM FERRICUM, FCM) JE JEDINÉ I.V. ŽELEZO V DOPORUČENÍCH ESC PRO SRDEČNÍ SELHÁNÍ Z ROKU 2021 (1,2)



- zmírňuje symptomy srdečního selhání, zlepšuje cvičební kapacitu a kvalitu života^(1,2)
- přispívá ke snížení rizika hospitalizace pro zhoršení příznaků HF⁽¹⁻³⁾
- efektivně a rychle doplňuje tělní zásoby železa Již po 4 týdnech terapie mohou být patrné pozitivní účinky^(4,5)
- umožňuje rychlé podání železa Za pouhých 15 minut lze podat až 1000 mg železa jako FCM^(4,6)
- je dobře tolerován a má příznivý bezpečnostní profil⁽³⁻⁷⁾

* u všech pacientů s HF

▼ Zkrácená informace o léčivém přípravku Ferinject (carboxymaltosum ferricum)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku:** Ferinject 50 mg železa/ml injekční/infuzní roztok. **Kvantitativní a kvalitativní složení:** jeden ml roztoku obsahuje 50 mg železa jako carboxymaltosum ferricum. Jedna injekční lahvička o obsahu 10 ml obsahuje 500 mg železa jako carboxymaltosum ferricum. **Terapeutické indikace:** Ferinject je indikován k léčbě deficitu železa, pokud: - jsou perorální přípravky neúčinné, - nemohou být perorální přípravky používány, - existuje klinická potřeba rychlého příjmu železa. Diagnóza nedostatku železa musí být stanovena na základě laboratorních vyšetření. **Dávkování a způsob podání:** u pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersensitivní reakce během každého podání přípravku Ferinject a následně po něm. Přípravek Ferinject může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienti je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků minimálně po dobu 30 minut po každém podání přípravku Ferinject. **Dávkování:** přípravku Ferinject vyžaduje následující kroky: [1] stanovení individuální potřeby železa, [2] výpočet a podání dávky železa a [3] vyhodnocení po doplnění železa. **Krok 1** Stanovení potřeby železa: Individuální potřeba doplnění železa pomocí přípravku Ferinject se stanovuje na základě tělesné hmotnosti pacienta a hladiny hemoglobinu (Hb). Stanovení potřeby železa viz SmPC. **Krok 2** výpočet a podávání maximálních jednotlivých dávek železa: Při podávání příslušných dávek přípravku Ferinject na základě výše stanovené potřeby železa je nutné vzít v úvahu následující: Při jednom podání přípravku Ferinject by dávka neměla být vyšší než: -15 mg železa na kg tělesné hmotnosti (intravenózní injekce) nebo 20 mg železa na kg tělesné hmotnosti (intravenózní infuze); -1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject). Maximální doporučená kumulativní dávka přípravku Ferinject je 1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject) za týden. **Krok 3** Vyhodnocení po doplnění železa: Vyhodnocení by měl lékař provádět podle stavu konkrétního pacienta. Hladina hemoglobinu by měla být znovu vyhodnocena minimálně 4 týdny po posledním podání přípravku Ferinject, aby byl dostatek času na erytropoézu a využití železa. V případě, že je u pacienta nutno pokračovat v doplnění železa, je nutné potřeby železa znovu spočítat pomocí tabulky v SmPC. **Způsob podání:** přípravek Ferinject musí být podáván pouze intravenózní cestou: injekcí, nebo infúzí, nebo během hemodialýzy neředěný přímo do žilní větve dialyzátoru. Ferinject nesmí být podán subkutánně nebo intramuskulárně cestou. Intravenózní injekce: Ferinject lze podávat intravenózní injekcí s použitím neředěného roztoku. Maximální jednotlivá dávka je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1 000 mg železa. Rychlostí podávání viz SmPC. Intravenózní infuze: Přípravek Ferinject lze podávat intravenózní infúzí. V takovém případě musí být zředěn. Maximální jednotlivá dávka je 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1 000 mg železa. Pro infuze je přípravek Ferinject nutné ředit pouze sterilním 0,9% (m/v) roztokem chloridu sodného (viz SmPC). **Poznámka:** Kvůli stabilitě neředěte přípravek Ferinject na nižší koncentrace než 2 mg železa/ml (nezahrnuje objem roztoku carboxymaltosum ferricum). **Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním** je uveden v SmPC v bodě 6.6. **Kontraindikace:** - hypersensitivita na léčivou látku, na přípravek Ferinject nebo na kteroukoli pomocnou látku; - známá závažná hypersensitivita na jiné parenterální přípravky s obsahem železa; - anémie, která není způsobena deficitem železa, např. jiné mikrocytární anémie; - prokázány nadbytečné nebo poruchy využití železa. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Hypersensitivní reakce:** přípravky s obsahem železa podávané parenterálně mohou způsobit hypersensitivní reakce včetně závažných a potenciálně fatálních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Byly hlášeny rovněž hypersensitivní reakce po parenterálním podání přípravků s komplexy železa, které byly předtím bez problémů snášeny. Byly hlášeny hypersensitivní reakce, které se rozvinuly do podoby Kounisova syndromu (akutní alergický spasmus koronárních arterií, který může vyústit v infarkt myokardu). U pacientů se známými alergiemi včetně pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze je riziko vyšší. Riziko hypersensitivní reakce na parenterální podání přípravků s komplexy železa je vyšší rovněž v případě pacientů s poruchou imunity nebo zánety (např. systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida). Přípravek Ferinject může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienti je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků minimálně po dobu 30 minut po každém podání přípravku Ferinject. Pokud se během podávání objeví hypersensitivní reakce nebo příznaky intolerance, léčba musí být okamžitě ukončena. Musí být k dispozici vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci a vybavení pro zvládnutí akutních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1000. Dopřívádě léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby. **Hypofosfatemická osteomalacie:** Po uvedení na trh byla hlášena symptomatická hypofosfatemie, která vedla k osteomalacii a zlomeninám, jevy vyžadovaly léčebné zákroky včetně chirurgických. Pacienti je zapotřebí poučit, aby vyhledali lékaře, pokud zaznamenají zhoršující se únavu s bolestmi svalů nebo kostí. U pacientů, kteří tento přípravek dostávají opakovaně ve vyšších dávkách nebo dlouhodobě, a u pacientů s rizikovými faktory hypofosfatemie je zapotřebí monitorovat sérové hladiny fosfátů. V případě přetrvávající hypofosfatemie je zapotřebí znovu vyhodnotit potřebu léčby železitým komplexem

karboxymaltózou. **Porucha funkce jater nebo ledvin:** u pacientů s poruchou jater by mělo být parenterální železo podáváno pouze po pečlivém posouzení rizika a přínosu. Od parenterálního podání železa bychom měli upustit u pacientů s takovou poruchou jater, kde předávkování železem může situaci zhoršit, zvláště u porfyrie cutanea tarda (PCT). Doporučuje se pečlivé monitorování hladiny železa, aby se zabránilo předávkování železem. K dispozici nejsou žádné bezpečnostní údaje o jednorázovém podání více než 200 mg železa pacientům s chronickým onemocněním ledvin a závislým na hemodialýze. **Infekce:** parenterální železo musí být používáno obezřetně v případě akutní nebo chronické infekce, astmatu, ekzému nebo atopických alergií. U pacientů s probíhajícím bakteriémií se doporučuje léčbu přípravkem Ferinject ukončit. Proto je u pacientů s chronickou infekcí nutné provést posouzení přínosu a rizika a vzít přitom v úvahu potlačení tvorby červených krvinek. **Extravazace:** při podávání přípravku Ferinject je třeba dbát opatrnosti a vyvarovat se paravenózního úniku. Paravenózní únik přípravku Ferinject v místě podání může vést k podráždění kůže a možnému dlouhodobému nálezům zbarvení v místě podání. V případě paravenózního úniku musí být podávání přípravku Ferinject okamžitě ukončeno. **Pomocné látky:** jeden ml neředěného přípravku Ferinject obsahuje až 5,5 mg (0,24 mmol) sodíku. To musí být vzato v úvahu u pacientů, kteří dodržují dietu s omezeným příjmem sodíku. **Pediatrická populace:** podávání přípravku Ferinject dětem nebylo dosud hodnoceno, není doporučeno podávat přípravek dětem do 14 let. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** při souběžném podávání s parenterálními přípravky obsahujícími železo je absorpce orálně podávaného železa snížena. Pokud je to nutné, mělo by být perorální podávání železa zahájeno nejdříve 5 dní po posledním podání přípravku Ferinject. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** údaje o podání přípravku Ferinject těhotným ženám jsou omezené. Pro podání těhotným je třeba pečlivě vyhodnotit poměr rizika a přínosu a přípravek by neměl být použit během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Deficit železa v prvním trimestru těhotenství lze v řadě případů léčit perorálním podáváním. Léčba přípravkem Ferinject smí být použita během druhého a třetího trimestru, pouze pokud přínos převládá potenciální riziko pro matku a plod. Po parenterálním podání železa se může vyskytnout fetální bradykardie. Ve většině případů je přechodná a vzniká v důsledku hypersensitivní reakce na matku. V průběhu intravenózního podávání parenterálního železa těhotným ženám je nutné nenarozené dítě pečlivě monitorovat. Na základě dat ze studií na zvířatech lze předpokládat, že železo uvolněné z přípravku Ferinject může přestoupit placentární bariéru a že jeho použití během těhotenství může ovlivnit vývoj skeletu plodu. **Kojení:** klinické studie ukázaly, že přestup železa z přípravku Ferinject do mateřského mléka byl zanedbatelný ($\leq 1\%$). Na základě omezených dat získaných od kojících žen je nepravděpodobné, že Ferinject představuje riziko pro kojené dítě. **Fertilita:** údaje o vlivu přípravku Ferinject na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Experimentální podávání přípravku zvířatům nemělo na fertilitu vliv. **Nežádoucí účinky:** uvedeny jsou nežádoucí účinky léčivého přípravku nahlášené v průběhu klinických studií, při kterých byl přípravek Ferinject podán > 8 000 subjektům, a také ty, které byly hlášeny v rámci postmarketingového sledování. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je nevolnost (vyskytuje se u 2,9 % subjektů), následuje reakce v místě injekce/infuze, hypofosfatemie, bolest hlavy, zrudnutí, závrat, hypertenze. Reakce v místě injekce/infuze sestávaly z různých nežádoucích účinků, které byly jednotlivě méně časté než nevolnost. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaktoidní/anafylaktická reakce (vzácná); byla hlášena i úmrtí. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): hypofosfatemie, bolest hlavy, závrat, zrudnutí, hypertenze, nevolnost, reakce v místě injekce/infuze. Méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): hypersensitivita, parestezie, dyspnoe, tachykardie, hypotenze, dyspnoe, zvracení, dyspepsie, bolest břicha, zácpa, průjem, svědění, kopřivka, erytém, vyrážka, bolest svalů, bolest zad, bolest kloubů, bolest v končetině, svalové křeče, pyrexie, únava, bolest na hrudi, periferní edém, zimnice, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, gama-glutamyltransferázy a laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi. Vzácné nežádoucí účinky ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): anafylaktoidní/anafylaktická reakce, úzkost, flebitida, synkopa, presynkopa, bronchospasmus, nadýmání, angioedém, blest, vzdálená změna zbarvení kůže, malátnost, čipce podobné onemocnění (může propuknout během několika hodin až dní). Není známo: ztráta vědomí, Kounisův syndrom, edém obličej, hypofosfatemická osteomalacie. **Zvláštní opatření pro uchování:** uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, France. **Registrační číslo:** 12/747/07-C. **Datum revize:** 06/2021. **ÚŘEDNÍ PRO ODBORNOU VĚŘENOST:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** SwiXX Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL): <https://www.sukl.cz>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě SwiXX Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swiXXbiopharma.com

Literatura:

- McDonagh T, Metra M et al. Eur Heart J 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- McDonagh T et al. Eur J Heart Fail 2018;20(12):1664–72.
- Ponikowski P et al. Eur Heart J 2015;36(11):657–68.
- Ponikowski P et al. Lancet 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
- Drozdz M et al. Am J Cardiovasc Drugs 2017;17(3):183–201.
- Anker SD et al. Eur J Heart Fail 2018;20:125–33.
- Ferinject Souhm údajů o přípravku, 6/2021

VIFOR PHARMA

SWIXX Biopharma s.r.o.
Hyberská 1034/5
110 00 Praha 1

SwiXX BioPharma
Modern Medicines for All

Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním

(Expert consensus statement on the significance of iron deficiency and the possibilities of its correction in patients with heart failure)

Vojtěch Melenovský^a, Miloš Táborský^b, Aleš Linhart^c, Jan Malík^d, Filip Málek^e, Radek Pudil^f, Jan Krejčí^g, Milan Šíranec^c

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

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

^c *II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha*

^d *III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha*

^e *Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha*

^f *I. interní kardiologická klinika, Univerzita Karlova – Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové*

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 23. 9. 2021

Přijat: 26. 9. 2021

Dostupný online: 29. 9. 2021

Dne 25. 5. 2021 se sešla skupina odborníků k diskusi o problematice deficiencie železa u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS). Cílem pracovního setkání bylo zhodnotit výsledky klinických studií, doporučení odborných společností, realitu využití této léčby v ČR a identifikovat možnosti ke zlepšení.

Deficience železa je u pacientů s CHSS častá a přibývá údajů o tom, že tato komorbidita přispívá k symptomům, snížené kvalitě života a vyššímu riziku hospitalizace, a to nezávisle na stupni anémie.¹ Deficit železa se projevuje nejen anémií, ale i sníženou bioenergetickou rezervou v orgánech vyžadujících vysoký přísun energie, jako je například srdeční sval.² Železo je zapotřebí nejen k tvorbě hemoglobinu, ale i v řadě enzymů energetického metabolismu, a to především v mitochondriálních enzymech oxidativní fosforylace. Lidské tělo obsahuje přibližně 3–4 g železa, které je do značné míry interně recyklováno a jen malá část (přibližně 15 mg/den) je doplňována vstřebáváním z gastrointestinálního traktu. Železo je v krvi transportováno ve vazbě na protein transferin, jehož vazebná kapacita je obvykle saturována z 20–40 procent. V buňkách je železo skladováno ve vazbě na feritin. Metabolismus železa

v těle je regulován jaterním hormonem hepcidinem, který ovlivňuje vstřebávání a interní recyklaci železa.

Deficience železa může být absolutní, a to v důsledku deplece celotělových zásob, či relativní, z důvodu omezené interní recyklace železa, například při chronickém zánětu. Koncentrace železa v krvi má malý diagnostický význam, protože je ovlivněna cirkadiálním rytmem, akutním zánětem či přísunem potravy. Diagnostickou hodnotu má koncentrace **feritinu** v séru, která odráží obsah železa uskladněného v parenchymatózních orgánech a retikuloendoteliálním systému. Pokles koncentrace feritinu v séru <100 ng/ml svědčí pro absolutní deficit železa v těle. Druhým důležitým ukazatelem je **saturace transferinu** železem (TSAT). Saturace transferinu < 20 % odpovídá omezené recyklaci železa. Vysoká hodnota saturace transferinu (> 40 %) a feritinu > 1 000 ng/ml může být projevem vzácného, ale nebezpečného přetížení organismu železem v důsledku zvýšeného vstřebávání železa v gastrointestinálním traktu (hereditární hemochromatóza) nebo vysokého parenterálního příjmu (např. krevními převody). Přetížení organismu železem se projevuje i na srdci a může vyvolat obraz dilatační kardiomyopatie.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: vome@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.114

Deficit železa u pacientů s CHSS vzniká v důsledku omezené interní recyklace, sníženého přísunu (anorexie), okultních krevních ztrát a z důvodu zhoršeného vstřebávání železa v přítomnosti srdečního selhání. Antikoagulační a zvláště intenzivní duální protidestičková terapie (DAPT) přispívá k narůstající prevalenci sideropenie v populaci pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.³ Odhaduje se, že klasickou definici sideropenie splňuje přibližně polovina pacientů se symptomatickým CHSS. U pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním mají deficit železa až dvě třetiny pacientů. Deficience železa je tedy jednou z nejčastějších komorbidit, které doprovázejí CHSS. Je důležité si uvědomit, že jde o komorbiditu kompletně ovlivnitelnou jednoduchou léčbou.

Klinické studie testující efekt podávání železa u CHSS a doporučení ESC

Studie IRONOUT, jež testovala perorální suplementaci železa v populaci pacientů s deficitem železa a CHSS, jednoznačně ukázala, že perorální podávání preparátů železa je u pacientů se srdečním selháním neúčinné, a to kvůli sníženému vstřebávání.⁴ Ke korekci sideropenie je při CHSS nutné parenterální podání preparátů železa. Karboxymaltóza železa (ferric carboxymaltose, FCM) je forma umožňující bezpečné jednorázové podání i vysoké dávky (až 1 000 mg) v pomalé intravenózní injekci; toto množství představuje téměř jednu třetinu normálního celotělového obsahu železa. Je korekci celotělového deficitu pak stačí podání 1–3 dávek FCM, jejichž velikost se řídí krevním obrazem a hmotností pacienta. Poté jsou vhodné kontroly každých 3–6 měsíců.

Již před delší dobou provedené klinické studie FAIR-HF⁶ a CONFIRM-HF⁷ ukázaly, že korekce deficitu železa u pacientů se stabilním CHSS zlepšuje kvalitu života a toleranci zátěže. Nedávno zveřejněná studie AFFIRM-AHF zdokumentovala redukci rehospitalizací u pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním, u kterých byla korekce deficitu železa zahájena ještě před propuštěním z nemocnice.⁸ Příznivý efekt na kardiovaskulární příhody, především na hospitalizace pro srdeční selhání, prokázala i metaanalýza individuálních patientských dat z výše zmíněných studií.⁹ Studie, které mají za cíl zdokumentovat efekt na mortalitu z kardiovaskulárních příčin a celkovou mortalitu (např. důležitá studie HEART-FID), dosud probíhají.

Na základě výše zmíněných klinických studií již autoři guidelines ESC pro léčbu CHSS z roku 2016 doporučili u sideropenických pacientů s CHSS podání intravenózního preparátu karboxymaltózy železa jako postup vhodný zvážení (doporučení třídy 2a, s úrovní důkazů B).¹⁰ Právě vydaná nová verze guidelines ESC pro léčbu CHSS rozvádí tuto problematiku ještě podrobněji.¹¹ Suplementace železa pomocí karboxymaltózy železa by měla být zvážena u symptomatických pacientů s CHSS, ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 45% u kterých jsou biochemické známky sideropenie (definované koncentrací feritinu v séru < 100 ng/ml nebo kombinací koncentrace feritinu v séru 100–299 ng/ml se saturací transferinu TSAT < 20 %), a to s cílem snížit symptomy, zlepšit toleranci zátěže a zlepšit kvalitu života (doporučení třídy 2a, úroveň důkazů B). Intravenózní terapie FCM je dále nově (na základě studie

AFFIRM-HF) doporučována i u pacientů se symptomatickým srdečním selháním, EF LK < 50 %, kteří mají biochemické známky deficitu železa a byli nedávno hospitalizováni pro projevy srdečního selhání, a to s cílem snížit riziko hospitalizace (doporučení třídy 2b, úroveň důkazů B). U pacientů se srdečním selháním je nově i doporučováno provádět periodické vyšetření krevního obrazu, koncentrace feritinu a saturace transferinu – tedy údajů potřebných k rozhodnutí o podání substituce železa (doporučení třídy 1, úroveň důkazů B).

Analýza příčin nízké penetrace léčby deficience železa do klinické praxe

Přestože máme k dispozici léčebný postup, který prokazatelně zlepšuje morbiditu pacientů s CHSS, je efektivní z hlediska nákladů a je doporučován odbornými společnostmi (Evropská kardiologická společnost [ESC], Česká kardiologická společnost [ČKS]), v reálné praxi se na tuto léčbu v ČR často zapomíná a je využívána nedostatečně. Jaké jsou možné příčiny tohoto neutěšeného stavu?

Mezi kardiology a internisty je nízké povědomí o této problematice, která není vnímána jako relevantní.

Někteří kardiologové tuto formu terapie CHSS vnímají jako přístup, který nemá mortalitní data a opírá se jen o zlepšení symptomů. Na to lze namítnout, že kvalita života i počty hospitalizací představují legitimní cíle farmakoterapie, přinášejí pacientům reálné zlepšení a řada léků (například na léčbu plicní arteriální hypertenze) byla schválena americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pouze na základě zlepšení symptomů.

Je malé povědomí o správné laboratorní diagnostice deficitu železa. Kardiologové často indikují neadekvátní biochemická stanovení, místo stanovení feritinu a TSAT mylně ordinují koncentrace železa v krvi. Finanční zátěž stanovení feritinu a TSAT je minimální.

Existuje mylná představa, že deficit železa lze vyřešit preskripcí perorální suplementace železa. Ta vychází z neznalosti faktu, že perorální substituce železem je u pacientů s CHSS špatně tolerována a je neefektivní. Jiné formy i.v. železa než FCM umožňují podát nižší dávky, takže je nutno léčbu opakovat a nedosáhne se obvykle dostatečné korekce.

Úhrada FCM donedávna nebyla úplná, což však v současnosti již neplatí. Státní ústav pro kontrolu léčiv (rozhodnutí SÚKL 101126/2019) uznal zásadní nezaměnitelnost různých nanokoloidních preparátů i.v. železa v souladu s metodikou FDA a Evropské lékové agentury (EMA), přihlédl k doporučením ESC i ČKS a uznal nákladovou efektivitu FCM/LP Ferinject®.

Přípravek Ferinject® má v ambulantním podání v indikaci srdeční selhání plné hrazení (bez ohledu na odbornou specializaci lékaře). Ambulantní podání přípravku Ferinject® i.v. se vykazuje v nemocničních informačních systémech jako ZULP nebo ZUM, a to spolu s ambulantním výkonem (intravenózní infuze nebo i.v. injekce), vykazovaný přípravek = Ferinject® (někdy lze najít pod číslem výkonu/ZUM: 0155379, u vykazovaného přípravku (Ferinject®) je nutno najít a vybrat možnost „Uhr2“ nebo „zvýšená úhrada“.

V současnosti je v ČR v provozu jen malé množství ambulancí pro pacienty se srdečním selháním, a obzvláště

těch ambulancí, kde jsou pacientům s CHSS podávány intravenózní léky. Tento stav je nutné změnit a podpořit intenzifikaci ambulantní léčby CHSS včetně možnosti podávání intravenózních přípravků, jako například diuretik, roztoků iontů či FCM. Substituci železa pomocí FCM lze provést jednoduše ve formě pomalé intravenózní injekce (v maximální jednorázové dávce 1 000 mg podané během > 15 min), t.j. není nutné ředění do infuze, což urychluje ambulantní provoz.

V případě podání i.v. FCM se někteří zdravotníci zbytečně obávají alergické reakce na i.v. podání, které je u FCM extrémně vzácné.

Léčba parenterálním železem není, jako u všech léků, bez potenciálních rizik, o kterých musejí lékaři vědět. Extrémně vzácně se může vyskytnout hypersenzitivní reakce po podání, toto riziko je radikálně nižší než u starších přípravků obsahujících železo. Personál, který podává tyto přípravky i.v., musí být schopen zvládnout hypersenzitivní reakci, což však platí i u jiných intravenózních léků. Podání FCM může u některých pacientů zvyšovat vylučování fosfátů do moči, což při opakovaném podání může ovlivnit kalciumfosfátový metabolismus. Elementární železo je růstový faktor potřebný pro množení bakterií a růst buněk, včetně nádorových, proto i.v. substituce železa by neměla být podávána při aktivní infekci, sepsi, nebo nekontrolovaném onkologickém onemocnění. Neindikované podávání železa pacientům se zvýšenou koncentrací hemoglobinu (například při sekundární polyglobulii) může vést k dalšímu nárůstu hematokritu a vzniku hyperviskózního syndromu. Sideropenie nemusí být pouze projevem přítomnosti srdečního selhání, ale může indikovat přítomnost okultních krevních ztrát do gastrointestinálního traktu. Koincidující nádorové onemocnění trávicího traktu není u pacientů s CHSS vzácností. Proto se nesmí zapomínat na screeningové vyšetření k vyloučení okultního krvácení ve stolici a v případě positivity doplnění endoskopického vyšetření GIT, popřípadě rovnou provedení endoskopie.

Na závěr diskuse se účastníci shodli na nutnosti další edukace odborné veřejnosti a podpory dalšího rozšiřování specializovaných ambulancí pro srdeční selhání, které v této léčbě budou dále hrát významnou roli.

Literatura

1. van der Meer P, van der Wal HH, Melenovsky V. Mitochondrial Function, Skeletal Muscle Metabolism, and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation* 2019;139:2399–2402.
2. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:522–530.
3. van der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J* 2019;40:3616–3625.
4. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:1958–1966.
5. SPC Ferinject: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0192372&tab=texts>
6. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448.
7. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Trial: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–668.
8. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al.; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1895–1904.
9. Khan MS, Usman MS, von Haehling S, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2020;7:3392–3400.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.

Expertní konsenzus k praktickým aspektům spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí

(Expert consensus on the practical aspects of collaboration between cardiologists and diabetologists in the management of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction)

**Martin Haluzík^a, Markéta Kubičková^b, Jiří Veselý^c, Aleš Linhart^d,
Martin Prázný^e, Jan Škrha^e, Miloš Táborský^f, Filip Málek^{g,h}**

^a Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^b III. interní gerontometabolická klinika, Univerzita Karlova – Lékařská fakulta v Hradci Králové
a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^c EDUMED s.r.o., Náchod

^d II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

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

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

^g Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 9. 2021

Přijat: 9. 9. 2021

Dostupný online: 20. 9. 2021

Klíčová slova:

Diabetes mellitus 2. typu

Glifloziny

Kardiovaskulární komplikace

Srdeční selhání s redukovanou

ejekční frakcí

SOUHRN

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání a přítomnost diabetu zároveň zhoršuje prognózu nemocných se srdečním selháním. Jednou z významných novinek v léčbě srdečního selhání jsou glifloziny, které bloádou reabsorpce glukózy v proximálním tubulu díky inhibici sodíko-glukózového kotransportéru 2 vedou ke snížení glykemie navozením glykosurie. Glifloziny byly a stále jsou primárně využívány jako účinná antidiabetika, která kromě zlepšení kompenzace diabetu snižují tělesnou hmotnost a krevní tlak bez zvýšení rizika hypoglykemie. Studie z posledních let prokázaly, že glifloziny u diabetiků významně snižují riziko kardiovaskulárních komplikací a hospitalizace pro srdeční selhání. Nedávno ukončené studie s dapagliflozinem a empagliflozinem navíc ukázaly významné snížení kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, a to jak u diabetiků, tak i nediabetiků. Cílem tohoto článku je formou expertního konsenzu shrnout praktické aspekty spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí v kontextu současných doporučení a dalších léčebných možností.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

While diabetes mellitus per se is a major risk factor for heart failure, development of diabetes in patients with heart failure makes their prognosis even worse. A breakthrough in the treatment of heart failure came with the discovery of gliflozins, which, by blocking glucose reabsorption in the proximal tubule through the action of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, lower blood glucose levels by inducing glycosuria. Gliflozins have been and continue to be used primarily as efficient antidiabetic drugs, which, in addition to improving diabetes control, help reduce body weight and blood pressure while not raising the risk of hypoglycemia. Recent studies have shown that gliflozins in diabetic patients significantly reduce the risk of cardiovascular complications and hospitalization for heart failure. Moreover, trials with dapagliflozin and

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

DOI: 10.33678/cor.2021.108

Keywords:

Cardiovascular complications
Gliflozins
Heart failure with reduced ejection fraction
Type-2 diabetes mellitus

empagliflozin conducted in recent years have demonstrated significant decreases in the composite endpoint of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients with heart failure with reduced ejection fraction, both with and without diabetes. The aim of this article is to summarize, as an expert consensus document, practical aspects of collaboration of cardiologists and diabetologists in the management of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction in the context of current guidelines and other therapeutic options.

Úvod

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání. Výskyt diabetes mellitus u pacientů s chronickým srdečním selháním je častý. Diabetes mellitus je významnou komorbiditou chronického srdečního selhání, zhoršuje prognózu pacientů.¹

Farmakoterapie srdečního selhání je základním pilířem léčby. Dosud bylo identifikováno pět hlavních patofyziologických cest, jejichž modulací dochází k modifikaci průběhu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). Mezi hlavní cíle léčby HFrEF patří: angiotenzin II, noradrenalin, aldosteron, neprilysin a nově sodíko-glukózový kotransportér 2 (SGLT2). Mezi hlavní čtyři lékové skupiny, které tyto patofyziologické cesty modulují, patří blokátory systému renin-angiotenzin: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory receptoru angiotenzinu II (ARB) a antagonisté receptoru angiotenzinu II a inhibitory neprilysinu (ARNI), dále beta-blokátory (BB), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory SGLT2 – glifloziny.^{1,2}

Inhibice sodíko-glukózového kotransportéru 2 pomocí gliflozinů je jednou z novinek léčby pacientů s HFrEF. Glifloziny jsou novým směrem v léčbě pacientů se srdečním selháním. Bloádou reabsorpce glukózy v proximálním tubulu vedou tyto léky ke snížení glykemie navozením glykosurie a byly testovány u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2) a vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem. Studie kardiovaskulární bezpečnosti prokázaly snížení mortality z KV příčin a snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání.^{3–5} Na základě těchto pozitivních výsledků byly zorganizovány studie inhibitorů SGLT2 u pacientů s HFrEF. V roce 2019 byly publikovány výsledky studie DAPA-HF, ve které byla testována účinnost dapagliflozinu u pacientů s HFrEF (EF LK ≤ 40 %) NYHA II–IV bez ohledu na přítomnost DM2.⁶ Dapagliflozin v dávce 10 mg per os ve srovnání s placebem snížil u pacientů s HFrEF riziko úmrtí z KV příčin a zhoršení průběhu srdečního selhání (hospitalizace nebo mimořádné návštěvy ambulance) o 26 % (snížení relativního rizika) a tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$).

Effekt dapagliflozinu byl významný i na jednotlivé složky kombinovaného výsledného ukazatele: snížení relativního rizika zhoršení průběhu srdečního selhání o 30 % ($p = 0,00003$) a snížení relativního rizika úmrtí z KV příčin o 18 % ($p = 0,029$). Kromě snížení rizika celkové mortality a zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem dapagliflozin zlepšil kvalitu života nemocných. Pozitivní efekt inhibitorů SGLT2 na průběh srdečního selhání byl potvrzen ve studii EMPEROR-Reduced, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2020.⁷ Empagliflozin snížil významně relativní riziko primárního kombinovaného výsledného ukazatele: úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro sr-

deční selhání o 25 % ($p < 0,001$) a snížil relativní riziko sekundárního výsledného ukazatele: první a opakovaná hospitalizace pro srdeční selhání o 30 % ($p < 0,001$), ačkoli nedošlo k signifikantní redukci mortality z KV příčin. Na základě pozitivních výsledků byl dapagliflozin i empagliflozin schválen pro léčbu HFrEF.⁸ Schválení úhrady dapagliflozinu můžeme očekávat v blízké budoucnosti.

Pro které nemocné jsou glifloziny určeny?

Cílovou populací pro léčbu glifloziny jsou z pohledu terapie srdečního selhání pacienti se stabilním HFrEF na optimální farmakoterapii, u kterých přetrvávají symptomy srdečního selhání. Glifloziny jsou efektivní jak u pacientů s DM2, tak u nediabetických pacientů s HFrEF. Nejvíce důkazů o prospěšnosti gliflozinů máme pro pacienty ve funkční třídě NYHA II a III, a to bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce.⁸ Konkomitanti terapie neovlivňuje účinnost gliflozinů. Léčba by měla být zahájena co nejdříve, pozitivní efekt gliflozinů na snížení rizika úmrtí a zhoršení srdečního selhání byl pozorován již během prvního měsíce léčby. Glifloziny se tak stávají standardní součástí optimální léčby pacientů s HFrEF a jsou zařazeny do algoritmu léčby dle doporučení odborných společností.^{9,10}

Spolupráce diabetologa a kardiologa při léčbě glifloziny

Zavedení nové léčby srdečního selhání pomocí gliflozinů – tedy léků ze skupiny antidiabetik, vyžaduje těsnou spolupráci diabetologa a kardiologa hned v několika oblastech.

Spolupráce v oblasti diagnostiky srdečního selhání v ordinaci diabetologa

Diagnóza srdečního selhání je podle aktuálního dokumentu pracovní skupiny Univerzální definice srdečního selhání založena na přítomnosti subjektivních a/nebo objektivních příznaků způsobených poruchou srdeční struktury a/nebo funkce. Další podmínkou je buď zvýšená koncentrace natriuretických peptidů, nebo objektivní průkaz plicní nebo systémové kongesce.¹¹ Diagnostika srdečního selhání má přes zdánlivě jednoduchou definici svá úskalí. Příznaky srdečního selhání nejsou specifické, mohou se vyskytovat u jiných chorobných stavů. Důležitá je kombinace subjektivních příznaků a objektivních známek spolu s laboratorním vyšetřením a zobrazovacími metodami. Základním principem je na možnost srdečního selhání u pacienta s diabetes mellitus myslet. Zejména u pacientů s nově vzniklou námahovou nebo záchvatovitou noční dušností, se zhoršením tolerance zátěže, případně s rozvojem otoků dolních končetin a změnou hmotnosti

v krátkém časovém úseku bychom měli o možnosti srdečního selhání uvažovat. U mladších jedinců mohou být příznaky srdečního selhání atypické (vzestup nebo naopak pokles hmotnosti, dyspeptické obtíže, tlak v pravém podžebří a podobně). Důležitá je anamnéza, nejvyšší pravděpodobnost srdečního selhání mají například pacienti s DM2 a anamnézou ischemické choroby srdeční (zejména po infarktu myokardu), pacienti s arteriální hypertenzí, obézní jedinci a kuřáci. Z objektivních známek, které můžeme zjistit pečlivým fyzikálním vyšetřením, jsou pro srdeční selhání více typické: zvýšená náplň krčních žil, hepatjugulární reflux, kardiomegalie, zvýšená tepová frekvence a přítomnost třetí ozvy při auskultaci srdce. Elektrokardiografie má v případě diagnostiky srdečního selhání významnou negativní prediktivní hodnotu, normální EKG se u pacientů se srdečním selháním prakticky nevyskytuje. Na druhou stranu, EKG může odhalit jinak němý patologický proces, ischemie a infarkt myokardu nemusejí být u pacientů s diabetes mellitus provázeny bolestí na hrudi, ale dušností. U srdečního selhání jsou časté poruchy srdečního rytmu, včetně raménkových blokad. V dalším kroku je užitečné pacienta odeslat k echokardiografickému vyšetření a vyšetření natriuretických peptidů (NP). Vyšetření natriuretického peptidu typu B (BNP) nebo N-terminálního fragmentu natriuretického pro-

peptidu typu B (NT-proBNP) může být provedeno i v režii praktického lékaře. Opět je důležitá interpretace výsledku, koncentrace BNP nebo NT-proBNP mohou být zvýšeny kromě srdečního selhání i u jiných srdečních chorob (infarkt myokardu, plicní embolie, myokarditida, fibrilace síní atd.) a extrakardiálních onemocnění (cévní mozkové příhody, chronická obstrukční plicní nemoc, chronické onemocnění ledvin, jaterní choroby atd.).

Nižší než očekávaná koncentrace BNP nebo NT-proBNP může být nalezena u obézních pacientů.¹² Vyšetření NP má vysokou negativní prediktivní hodnotu: koncentrace NT-proBNP < 125 pg/ml (nebo BNP < 35 pg/ml) u dosud neléčeného pacienta prakticky vylučují diagnózu srdečního selhání. Naopak pacient s výrazným zvýšením natriuretických peptidů (BNP ≥ 500 ng/l nebo NT-proBNP ≥ 2 000 ng/l) by měl být urychleně referován k echokardiografickému vyšetření a vyšetření kardiologem (nejpozději do dvou týdnů).¹³ V praxi se nyní dává přednost vyšetření NT-proBNP. Na možnost srdečního selhání jako příčinu obtíží nemocného nás může upozornit i prostý rentgenový snímek hrudníku. Kardiomegalie a známky plicní kongesce podezření na srdeční selhání významně zvyšují. Kardiologické vyšetření včetně echokardiografie je tedy vhodné indikovat u pacientů s více specifickými symptomy srdečního selhání, u kterých je navíc přítomna některá z objektivních známek, pozitivní anamnéza, případně patologické EKG nebo rtg hrudníku a zvýšená koncentrace NT-proBNP (viz tabulku 1). Vyšetření BNP nebo NT-proBNP může být provedeno i v režii praktického lékaře. V budoucnu může být přínosné jeho stanovení i v ambulanci diabetologa.

Tabulka 1 – Kdy je vhodné odeslat pacienta s DM 2. typu ke kardiologovi^{13,18}

Subjektivní příznaky	• Nově vzniklá námahová dušnost • Noční dušnost • Únavnost, snížení tolerance zátěže • Palpitace, synkopa
Objektivní známky	• Zvýšená náplň krčních žil • Kardiomegalie • Zvýšená tepová frekvence, • Třetí ozva při auskultaci srdce • Hepatjugulární reflux • Otoky dolních končetin
Anamnéza	• Ischemická choroba srdeční, stav po infarktu • Arteriální hypertenze • Kouření cigaret • Rodinná anamnéza srdečního selhání a náhlé srdeční smrti • Změny hmotnosti v krátkém časovém úseku • Chemoterapie, radioterapie nádorových onemocnění • Abúzus kardiotoxických látek
Zobrazovací metody	• Patologické EKG • poruchy rytmu • Kardiomegalie na rtg hrudníku • Rtg známky plicní kongesce, fluidotorax
Laboratorní vyšetření	• NT-proBNP ≥ 1 000 ng/l • Vyšetření – echokardiografie – do šesti týdnů • NT-proBNP ≥ 2 000 ng/l • Urychlené vyšetření (do 2 týdnů)

NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

Spolupráce v oblasti diagnostiky diabetes mellitus v ordinaci kardiologa

Diabetes mellitus je velmi časté onemocnění, podle epidemiologických údajů Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) bylo v České republice k 31. 12. 2018 hlášeno celkem 1 018 283 diabetiků, z nichž 92 % bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu.¹⁴

Vzhledem k tomu, že onemocnění probíhá v počátečních fázích velmi často asymptomaticky, existuje v naší populaci značná část diabetiků nepoznaných. Srdeční selhání a diabetes mellitus se nezdírkou objevují společně, což je spojeno s nepříznivou prognózou.⁹

Časná diagnostika a screening diabetu v kardiologických ordinacích má velký význam, protože přispěje k včasnému nastavení správné terapie. Může též příznivě ovlivnit prognózu nemocných zejména nasazením anti-diabetik s prokázaným kardioprotektivním efektem, mezi něž patří glifloziny a analoga glukagonu podobného peptidu 1 (GLP1).¹⁵

K vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykemie, eventuálně v kombinaci se stanovením glykovaného hemoglobinu. Doporučená frekvence screeningového vyšetření je jednou ročně u asymptomatických nemocných a ihned u pacientů se zjevnými příznaky diabetu (žízeň, polyurie, polydipsie, vystupňovaná únava).

Screeningové vyšetření poruch glukózové homeostázy (diabetu + prediabetu) je pozitivní v případech, kdy je:

- náhodná glykemie (stanovená kdykoliv během dne a nezávisle na jídle) v žilní plazmě ≥ 7,8 mmol/l
- nebo
- glykemie nalačno v žilní krvi stanovená v laboratoři (nikoliv na glukometru) ≥ 5,6 mmol/l

Tabulka 2 – Praktická doporučení pro léčbu inhibitory SGLT2 u pacientů s chronickým srdečním selháním**PROČ?**

Ke zmírnění symptomů, ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z KV příčin

KOMU a KDY?**Indikace:**

Dospělí pacienti se symptomatickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí

Kontraindikace:

Prokázaná přecitlivělost na lék

Nedoporučuje se:

1. Těhotné a kojící pacientky
2. Pacienti s DM 1. typu
3. Pacienti s anamnézou ketoacidózy vzniklé bez zjevných precipitujících faktorů
4. Nasazovat dapagliflozin pacientům při eGFR < 25 ml/min/1,73 m², v léčbě lze však pokračovat až do dialýzy (platí pro všechny indikace). Nasazovat ani užívat empagliflozin při eGFR < 20 ml/min/1,73 m² (platí pouze pro srdeční selhání).

Skupiny pacientů vyžadující speciální pozornost

1. Pacienti s hypotenzí
2. Pacienti s ketoacidózou v anamnéze
3. Pacienti léčení inzulinem či inzulinovými sekretagogy
4. Pacienti léčení diuretiky
5. Pacienti s ICHDK a zvýšeným rizikem vývoje diabetické nohy
6. Pacienti s recidivujícími močovými či genitálními infekcemi

JAKÉ INHIBITORY SGLT2 A V JAKÉ DÁVCE?

Dapagliflozin 10 mg jednou denně (počáteční dávka odpovídá dávce cílové)

Empagliflozin 10 mg jednou denně (počáteční dávka odpovídá dávce cílové)

KDE ZAHÁJIT A DÁLE VÉST LÉČBU?

U většiny pacientů lze zahájit ambulantně (i s přihlédnutím k úhradovým podmínkám nejčastěji na kardiologické, interní či diabetologické ambulanci)
U pacientů se sklonem k hypoglykemiím či na kombinované hypoglykemizující léčbě vhodná konzultace s lékařem, u něhož je pacient léčen pro DM (diabetologem, internistou, praktickým lékařem)

U pacientů s těžším srdečním selháním, se sklonem k hypotenzí, se sníženou eGFR či léčených vyššími dávkami diuretik vhodná konzultace s lékařem se zkušenostmi v léčbě srdečního selhání

U pacientů hospitalizovaných pro CHSS lze léčbu zahájit již v nemocnici

JAK VÉST LÉČBU**Před zahájením léčby**

Změřit TK, hmotnost, stanovit eGFR

Věnovat dostatečnou pozornost poučení pacienta (viz CO KOMUNIKOVAT S PACIENTEM?)

Pravidelné sledování stavu hydratace a TK v průběhu léčby

Zvážit úpravu hypoglykemizující léčby (zejména při častějším výskytu hypoglykemií a u pacientů léčených inzulinem či inzulinovými sekretagogy)

Zvážit úpravu antihypertenzivní léčby (zejména u pacientů s hypotenzí)

Zvážit úpravu diuretické léčby (zejména u pacientů bez hypervolemie či se sníženou renální funkcí)

V průběhu léčby

Pravidelné sledování TK a stavu hydratace, pravidelné kontroly eGFR (vždy před zahájením souběžné léčby léčivými přípravky potenciálně snižujícími funkci ledvin, nejméně jednou za rok u pacientů s normální renální funkcí a nejméně dvakrát až čtyřikrát ročně u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m²)

ŘEŠENÍ PROBLÉMŮ**Hypotenze**

- Pokles tlaku po zahájení léčby glifloziny je u většiny pacientů nevýrazný
- Asymptomatická hypotenze není důvodem k vysazení léčby glifloziny
- U symptomatické hypotenze je vhodné zvážit redukci ostatních antihypertenzně působících léků, v první řadě těch, které nemají příznivý vliv na prognózu a symptomy srdečního selhání

Hypohydratace

- Při mírné volumové depleci redukce diuretik, zvýšení perorálního příjmu tekutin
- Zvýšená diuréza navozená glifloziny je akcentována u diabetiků s výraznými hyperglykemiemi, napomoci pak může i úprava antidiabetické terapie

Pokles eGFR

- Po nasazení gliflozinů dochází díky ovlivnění renální hemodynamiky k mírnému poklesu eGFR (obvykle o 3–5 ml/min/1,73 m²), tento pokles není důvodem k vysazení gliflozinu až do dialýzy při léčbě dapagliflozinem nebo pokud neklesá pod 20 ml/min/1,73 m² při léčbě empagliflozinem
- Při významnějším poklesu je potřeba zvážit redukci diuretik a léků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron

Hypoglykemie

- Úprava antidiabetické léčby, úprava příjmu potravy
- Interkurentní infekční/horečnaté onemocnění s omezeným příjmem potravy (sick days), větší chirurgický výkon v celkové anestezii
- U diabetiků při nemožnosti pravidelného příjmu potravy gliflozin přechodně vysadit¹⁹

Genitální infekce

- U nezávažných balanitid a vulvovaginitid není nutno léčbu přerušovat, ve většině případů dostačuje lokální antimykotická terapie¹⁹

Močové infekce

- U závažnějších infekcí přerušit léčbu gliflozinem, standardní antibiotická léčba¹⁹

Tabulka 2 – Praktická doporučení pro léčbu inhibitory SGLT2 u pacientů s chronickým srdečním selháním (Dokončení)**CO A JAK KOMUNIKOVAT S PACIENTEM****Vysvětlit očekávaný benefit (viz PROČ)****Vysvětlit možné nežádoucí účinky, poradit, jak jim předcházet a co dělat v případě jejich výskytu****1. Zvýšené riziko genitálních infekcí**

- Riziko lze snížit důsledným dodržováním osobní hygieny
- Při známkách infekce (svědění, výtok, vyrážka) nutno stav konzultovat s lékařem

2. Zvýšené riziko močových infekcí

- Riziko lze snížit důrazem na pitný režim, bránit se prochladnutí
- Při známkách močové infekce (pálení či řezání při močení, bolesti v bedrech, zvýšení tělesné teploty) vyhledat lékaře

3. Zvýšené riziko Fournierovy gangrény

- Vzácné onemocnění, ale život ohrožující, vyšší riziko u diabetiků
- Při známkách budících podezření na toto onemocnění (bolest, citlivost, zarudnutí nebo otok v oblasti genitálií nebo hráze provázený horečkou nebo malátností) bezodkladně kontaktovat lékaře

4. Zvýšené riziko hypotenze a hypohydratace

- Riziko lze snížit důrazem na pitný režim
- Při závratích či slabosti stav konzultovat s lékařem

5. Zvýšené riziko hypoglykemie

- Riziko je relevantní u diabetiků léčených další hypoglykemizující léčbou, při nasazení gliflozinu je vhodné pacienty reedukovat o příznacích a léčbě hypoglykemie

6. Zvýšené riziko diabetické ketoacidózy

- Riziko je vyšší při přerušení léčby inzulinem – případné úpravy léčby vždy konzultovat s lékařem
- Riziko zvyšuje nadměrná konzumace alkoholu – pokud k ní dojde, je vhodné následující den zvážit vynechání dávky
- Riziko zvyšuje dieta s výrazným omezením příjmu sacharidů – před jejím zahájením je vhodné tento záměr konzultovat s lékařem
- Při známkách ketoacidózy (nucení na zvracení, zvracení, bolest břicha, malátnost, dušnost) bezodkladně kontaktovat lékaře

DM – diabetes mellitus; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; KV – kardiovaskulární; TK – krevní tlak.

nebo

- glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) stanovený v laboratoři) ≥ 39 mmol/mol (fakultativně)
- (⁶ cit. dop. postupy diab.cz)

Podezření na diabetes mellitus je nutno potvrdit standardním způsobem.

Diabetes mellitus je potvrzen, pokud je:

- a) náhodná glykemie v žilní plazmě vyšší než 11,0 mmol/l a jsou současně přítomny klinické příznaky diabetu;
- b) glykemie v žilní plazmě nalačno rovná nebo vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit aspoň dvakrát) – a to i bez příznaků diabetu;
- c) nálež glykemie v žilní plazmě za dvě hodiny při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) vyšší než 11,0 mmol/l;
- d) HbA_{1c} vyšší než 48 mmol/mol.

Pacienta s potvrzeným diabetem a současně srdečním selháním nebo jinou formou kardiovaskulárního onemocnění je vhodné následně předat do péče diabetologa k dokončení vyšetření přítomnosti cévních komplikací a nastavení optimální terapie.

Spolupráce při indikaci gliflozinů v terapii srdečního selhání HFrEF

Spolupráce při indikaci gliflozinů v terapii HFrEF u pacientů s DM

Glifloziny patří mezi velmi účinná antidiabetika, která je díky unikátnímu mechanismu účinku možné kombinovat prakticky se všemi dalšími antidiabetickými léky včetně inzulinu. Z hlediska diabetologického jsou dalšími zásad-

ními pozitivy jejich nasazení snížení hmotnosti a krevního tlaku a prokázaná nefroprotektivita. Zásadní jsou však indikační omezení gliflozinů. Úhrada z veřejného pojištění je možná při preskripci diabetikům 2. typu lékaři specializací vnitřní lékařství, endokrinologie, diabetologie za těchto podmínek:

- 1) V dvojkombinaci s metforminem u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek metforminu po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hodnotou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol.
- 2) V kombinaci s metforminem a inzulinem nebo inzulinem samotným u pacientů, u nichž terapie metforminem a inzulinem nebo inzulinem samotným po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedla k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hodnotou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol.

Pokud pacient nesplňuje tato kritéria, může diabetolog glifloziny předepsat pouze na úhradu pacientem. Je vhodné, pokud by kardiolog žádal preskripci gliflozinu po diabetologovi, aby pacienta v případě nesplnění kritérií na nutnost úhrady pacientem upozornil.

Indikace gliflozinů v terapii HFrEF – praktické aspekty

Ovlivnění hemodynamiky a krevního tlaku

Glifloziny příznivě ovlivňují průběh srdečního selhání u pacientů s DM2 i bez DM2. Dosud byly inhibitory SGLT2 předepisovány diabetologem. Na základě nové indikace srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí může být dapagliflozin i empagliflozin předepisován kardiologem (zatím na plnou úhradu pacientem). Pro kardiology je proto nezbytné seznámit se s mechanismem účinku, s potenciálními interakcemi, možnými nežádoucími účinky

a postavením této lékové skupiny v algoritmu léčby srdečního selhání HFrEF. K tomu je možné použít praktické návody a doporučení odborných společností.^{16,17}

Glifloziny snižují glykemii navozením glykosurie. Samy o sobě však nezvyšují riziko hypoglykemie. Mechanistický účinek gliflozinů u srdečního selhání spočívá ve zvýšení diurézy. Glykosurie je spojena s osmotickou diurézou. Diuretický efekt se projeví na začátku léčby a pak se snižuje. U pacientů s HFrEF bez DM2 je diuretický efekt srovnatelný s pacienty s DM2. V této fázi po zahájení je někdy nutné redukovat dávku kličkových diuretik k zábránění hypovolemie. Je vhodné kontrolovat hmotnost a symptomy pacienta (stačí jej edukovat). Hemokoncentraci je možné monitorovat například změnou hematokritu před léčbou a v průběhu léčby glifloziny. Glifloziny nemají efekt na koncentraci natria a kalia, není nutná jejich monitorace nad rámec běžných laboratorních kontrol, které se u pacientů s HFrEF provádějí.

Glifloziny mírně snižují krevní tlak, tento rozdíl je však velmi malý (například jen o 3–4 mm Hg ve srovnání se stavem před léčbou). U pacientů s HFrEF a nízkým krevním tlakem (TK) není vhodné léčbu glifloziny zahajovat. U pacientů s normálním TK je vhodné v průběhu léčby TK kontrolovat (domácí monitorace TK). Vhodným krokem je také vyloučit antihypertenzní léky, které nemají prognostický dopad na HFrEF (blokátory kalciových kanálů, centrálně působící léky, alfa-blokátory).

Ovlivnění funkce ledvin a použití gliflozinů u pacientů s onemocněním ledvin

Po zahájení terapie glifloziny dochází k přechodnému poklesu glomerulární filtrace (eGFR). Je vhodné znát hodnotu eGFR před zahájením terapie. Snížení eGFR je obvykle přechodné a mírné, glifloziny mají i u HFrEF zachovaný významný nefroprotektivní potenciál. Velkou výhodou gliflozinů je, že není nutná úprava jejich dávky podle funkce ledvin. Další výhodou je, že jejich použití není limitováno při pokročilejších stádiích onemocnění ledvin (dapagliflozin je možné použít až do hemodialýzy a empagliflozin při $\text{eGFR} \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Glifloziny tedy nelze použít pouze u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin a na hemodialýze (SPC Forxiga®, SPC Jardiance®).

Nežádoucí účinky léčby glifloziny

Hlavním nežádoucím účinkem léčby glifloziny je riziko genitálních infekcí, zatímco výskyt infekcí močových cest nebyl ve většině studií zvýšen. U nediabetických pacientů s HFrEF bylo toto riziko nižší než při podávání inhibitorů SGLT2 u pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem v prevenci srdečního selhání. Přesto je nutné pacienty na toto riziko upozornit a edukovat je ke zvýšené osobní hygieně. Při výskytu genitální infekce obvykle postačí lokální antimykotická léčba a není nezbytné nutné podávání gliflozinu přerušovat.

U diabetiků je třeba pamatovat na možnost rozvoje euglykemické ketoacidózy, a to zejména při těžších infekcích, horečnatých stavech a sepsi, kdy je vhodné přerušit léčbu glifloziny.

Postavení gliflozinů v algoritmu léčby HFrEF

Podle doporučení odborných společností jsou glifloziny považovány za jeden ze čtyř hlavních pilířů léčby HFrEF

(kromě ACEI/ARB/ARNI, BB a MRA).¹ Léčba inhibitory SGLT2 je vhodná i pro pacienty, kteří z nějakého důvodu netolerují nebo mají kontraindikaci pro některou z výše uvedených lékových skupin. Výhodou gliflozinů je výborná tolerabilita. Efekt na morbiditu a mortalitu u HFrEF není závislý na dávce.^{6,7}

Návrh úhradových podmínek pro glifloziny v léčbě HFrEF

V době přípravy tohoto dokumentu není dosud uzavřené řízení ke stanovení úhrady pro glifloziny na úrovni Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). V současné době jsou navrhované podmínky úhrady definovány pro první molekulu této lékové skupiny v rozsahu oborů kardiologie a vnitřní lékařství takto:

Dapagliflozin je hrazen u pacientů s chronickým srdečním selháním s EF menší nebo rovnou 40 % a eGFR větší než $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II až III. Optimální léčbou se rozumí léčba alespoň jedním ACEI nebo inhibitorem receptoru AT, a zároveň beta-blokátorem a antagonistou mineralokortikoidních receptorů. Optimální léčba je podána v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce.

Pro definitivní úhradové podmínky je nutno vyčkat zveřejnění souhlasného stanoviska SÚKL a dohody držitelů molekul s plátcí. Úhradové podmínky pro empagliflozin budou vysoce pravděpodobně identické. Další molekuly, jako například sotagliflozin, mohou v budoucnosti tuto indikaci dále doplnit.

Literatura

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021 Aug 27;ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Epub ahead of print.
2. Lam CSP, Butler J. Victims of Success in Failure. Circulation. 2020;142:1129–1131.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–2128.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;380:347–357.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644–657.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019;381:1995–2008.
7. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;383:1413–1424.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129–2200.
9. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019;21:1169–1186.
10. Writing C, Maddox TM, Januzzi JL Jr, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About

- Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:772–810.
11. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352–380.
 12. Málek F. Patofyziologie a diagnostika srdečního selhání. In: Tábořský M, Kautzner J, Linhart A, et al. *Kardiologie, IV. Srdeční selhání*. Česká kardiologická společnost, z.s., 2021: 634.
 13. UK NICE guideline 106: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (12/12/2018), <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>.
 14. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu Za ČDS: J. Škrha, T. Pelikánová, M. Prázný, M. Kvapil. Revize ze dne: 31. 5. 2020. https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DM.pdf.
 15. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S111–S124.
 16. Honigberg MC Vardeny O, Vaduganathan M. Practical Considerations for the Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2020;13:e006623.
 17. Špinar J, Málek F, Špinarová L, et al. Úprava guidelines ACC pro léčbu srdečního selhání v roce 2021. *Cor Vasa* 2021;63:264–270.
 18. Málek F, Melenovský V, Krejčí J, et al. Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání. *Cor Vasa* 2020;62:309–313.
 19. Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Ann Pharmacother* 2021;55:543–548.
 20. Tábořský M, Skála T, Lazárová M, et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. *ESC Heart Fail* 2021 Aug 19. doi: 10.1002/ehf2.13559. Epub ahead of print.

Doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc., FESC, slaví 65. narozeniny



V letošním roce slaví pětadesátiny můj dlouholetý spolupracovník a zástupce ve vedení Kliniky kardiologie IKEM v Praze, doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc., FESC. Poznali jsme se osobně před 45 lety jako studenti tzv. nultého ročníku medicíny. Pro mladší kolegy, kteří nemají představu, o co šlo, doplňuji, že to byl zdroj pomocné pracovní síly pro instituce fakulty a nemocnice s tím, že jsme kromě pomocných prací mohli docházet jednou týdně na odpolední semináře na Fyziologický ústav lékařské fakulty a připravovat se na další přijímací zkoušky na medicínu. Jirka tehdy pracoval jako sanitář na I. chirurgické klinice a já s dalším kolegou jako pitevni laborant na II. patologicko-anatomickém ústavu. Po semináři jsme obvykle zakončili úspěšný den v restauraci na rohu Kateřinské a Lipové ulice, které se přezdívalo Uterus. Po roce tohoto „studia“ jsme byli přijati bez dalších zkoušek k řádnému studiu. Jirka byl v druhé paralelce, a tak jsme se více začali setkávat až v průběhu vojenské přípravy. Byl jedním z „udržovatelů“ dobré nálady a zdrojem humoru. Naše pochodová cvičení v „kopřivových“ huňatých uniformách z padesátých let k tomu zavdávala mnoho podnětů.

Po skončení školy v roce 1983 nastoupil Jirka na II. interní výzkumnou základnu IKEM. Brzy se stal členem týmu, který se podílel na ošetřování prvních pacientů po transplantaci srdce. Postupně stihl získat kvalifikaci ve vnitřním lékařství v roce 1986, v anesteziologii a resuscitaci v roce 1990 a v kardiologii v roce 1992. V roce 1996 obhájil disertační práci s názvem Plicní hypertenze a získal titul CSc. Naše životní cesty se opět zkřížily až v roce 1996, kdy jsem byl po návratu ze studijního pobytu v Londýně přijat do arytmiologické skupiny Kliniky kardiologie IKEM. Jirka tehdy vedl malé oddělení intermediární péče a byl členem skupiny intervenční kardiologie. V roce 1997 byl jmenován zástupcem přednosty Kliniky kardiologie IKEM.

V roce 2001 jsem se stal přednostou Kliniky kardiologie IKEM a Jirka zůstal až do současnosti mým zástupcem. Stal se vedoucím lékařem koronární jednotky, kterou jsme společně za podpory vedení IKEM vybavili moderním monitorovacím systémem, a začala tak nová éra rozvoje akutní kardiologie v IKEM. V následujících letech stál u zrodu programu mechanických srdečních podpor v IKEM. Vzpomínám si, jak jsme vyrazili auty společně s týmem kardiologů na sympozium o mechanických podporách do Bad Oeynhausenu a tam došlo k rozhodnutí, že se do toho pustíme. První dlouhodobá mechanická podpora byla implantována 3. 4. 2003. Jirka napsal o prvním použití mechanické podpory kazuistické sdělení do Intervenční a akutní kardiologie, které bylo publikováno v roce 2004.

V roce 2005 se Klinika kardiologie přestěhovala do novostavby IKEM, která byla dokončena jako druhá etapa výstavby. Jirka se podílel významnou měrou na koordinaci stavby a na kontrole dokončovacích prací. Věnovali jsme se také zajištění technologií IT s výsledem do budoucnosti. Spolu s tehdejšími vedoucími oddělení IT jsme navštívili několik center v Německu a získali představu o nejnovějších trendech v dané oblasti. Společně jsme vybrali a pořídili první server pro EKG aplikace v České republice a také první systém na zpracování a ukládání obrazové dokumentace z angiografických a ultrazvukových vyšetření. Společně s Jirkou jsme vytvořili novou koncepci alokace nemocných na jednotlivá oddělení kliniky podle klinického stavu, a nikoliv podle diagnózy. To umožnilo jednak výraznou flexibilitu v přijímání pacientů a jednak zlepšilo výchovu lékařů i sester. Koronární jednotka byla přejmenována na Oddělení akutní kardiologie a začala sloužit jako oddělení pro celé spektrum akutních stavů, včetně kardiogenního šoku, elektrické bouře nebo stavů po kardiopulmonální resuscitaci. V roce 2009 získalo oddělení Evropskou akreditaci pro intenzivní a akutní kardiologickou péči.

Mezitím získal v roce 2007 Jirka titul „Fellow of the European Society of Cardiology“. V roce 2013 obhájil habilitační práci na téma Pokroky v léčbě terminálních fází srdečního selhání a stal se docentem vnitřního lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Jako vedoucí lékař oddělení akutní kardiologie pracoval v letech 2001–2019, od roku 2020 je primářem Kliniky kardiologie IKEM. Organizuje rozdělení lékařů, pomáhá jako konzultant na jednotlivých odděleních kliniky a jeho slovo má velkou váhu na indikačních seminářích kardiovaskulárního týmu. Málokdo dokáže tak jasně formulovat indikaci s přihlédnutím k nálezům a stavu pacienta. Mladší i starší kolegy učí dělat rozhodnutí na základě medicíny založené na důkazech.

Jiří Kettner je aktivní i na poli výzkumu a v oblasti publikační. Je autorem nebo spoluautorem 115 odborných článků (2 382 citací dle World of Science) a pěti monografií. Spolu s prof. MUDr. Janem Vojáčkem, DrSc., FESC, FACC, je hlavním pořadatelem a editorem monografie Klinická kardiologie, která vyšla již ve čtyřech vydáních. Kdo nezažil takovou



funkci na vlastní kůži, těžko si představí, jaké množství práce a času je s tím spojeno. Jirka je také hlavním autorem a editorem monografie Akutní kardiologie, kterou jsme spolu koncipovali a která shrnuje zkušenosti v oblasti kardiovaskulární medicíny z celého IKEM. Opět, díky Jirkově osobnímu nasazení vychází letos již třetí, přepracované vydání. Myslím, že výsledek mluví za vše. Kromě toho je Jirka řádným členem několika pracovních skupin při Evropské kardiologické společnosti (ACVC, HFA, EAPC) a dlouholetým zástupcem šéfredaktora časopisu Intervenční a akutní kardiologie.

Shrnu-li naši dlouhodobou spolupráci, musím konstatovat, že bez Jiřího Kettnera bych nebyl schopen vybudovat tak propracovaný systém péče a vzdělávání lékařů, jaký na Klinice kardiologie IKEM existuje. Vážím si jeho práce, loajality a současně smyslu pro humor. K významnému životnímu jubileu bych touto cestou Jiřímu Kettnerovi jménem všech spolupracovníků Kliniky kardiologie IKEM v Praze rád popřál vše nejlepší, zejména dobré zdraví a poděkoval mu za jeho práci pro toto pracoviště a pro českou kardiologii.

Josef Kautzner

Šedesát pět let pana docenta MUDr. Jiřího Kettnera, CSc., FESC

Jiří Kettner se narodil v předvánoční době, 15. 12. 1956, možná to poznamenalo jeho sklon k dobré náladě a pracovitosti, kterou je proslulý. Podrobně shrnul jeho životní příběh velmi hezky jeho kamarád a dlouholetý spolupracovník prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC, ve výše uvedeném příspěvku.

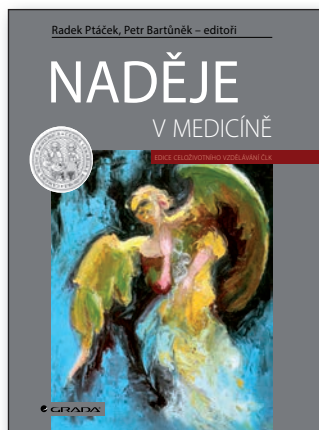
Dovoluji si za výbor ČKS a mnoho jeho přátel z pracovišť v celé České republice, ale i na Slovensku přidat ještě srdečnou gratulaci osobně. S Jirkou jsme se poznali na pracovních setkáních invazivních a později intervenčních kardiologů. Vystupoval vždy s hezkými přednáškami, v diskusích pak prokazoval hluboké znalosti jím velmi milované kardiologie. Vždy bylo příjemné s ním posedět a poznat ho jako výborného vypravěče s velkým smyslem pro humor. Později jsem měl možnost recenzovat jednak monografii Klinická kardiologie (Vojáček, Kettner et al.) a také

jeho vynikající monografii Akutní kardiologie (Kettner, Kautzner et al.), která letos vyjde již potřetí. Jiří nás také opakovaně reprezentoval na mezinárodní úrovni, jak na kongresech evropských, tak ve Spojených státech amerických, od roku 2007 je „Fellow of European Society of Cardiology“.

Za výbor České kardiologické společnosti chci vyslovit velký dík za ohromný díl práce, kterou věnoval jak naší kardiologii, tak především velkému množství nemocných, kteří měli to štěstí a dostali se právě k němu do péče.

Jiří, buď zdrav, věřím, že v Tvé aktivitě a oblíbené práci budeš rád pokračovat ještě řadu let.

*Michael Aschermann
za výbor ČKS i za všechny Tvé kamarády*



Radek Ptáček, Petr Bartůněk – editoři: Naděje v medicíně

Praha, Grada Publishing, a.s., 2020, 306 stran.

Vydání první, formát 200 × 260 mm, tuhá vazba, černobílý výtisk,
barevná příloha s obrázky – 24 stran.

ISBN 978-80-271-4069-6 (ePub).

ISBN 978-80-271-4068-8 (pdf).

ISBN 978-80-271-3077-1 (print).

Cena: 599 Kč.

Tato kniha se vymyká z obvyklého standardu již svým názvem. Odlišnost ještě podtrhuje reprodukce obrazu personifikované Naděje na titulní straně desek. Knihu o naději v medicíně by čtenář dosud hledal v naší literatuře marně.

A přece je nesporné, že tato problematika je důležitá jak pro nemocné, tak pro lékaře. Kniha je ale významná i v jiném ohledu. Jde o desátou monografii, která vychází v edici Celoživotního vzdělávání České lékařské komory. Editory jsou již tradičně prof. PhDr. et PhDr. Radek Ptáček, Ph.D., a doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.

Ti přizvali ke spolupráci 61 spoluautorů, většinou významných představitelů psychologie, psychiatrie, lékařské etiky, práva, náboženství a zástupců převážně většiny lékařských oborů. Tím zajistili skutečně mnohostranný pohled na probíranou problematiku.

Vlastní text uvádějí předmluvy rektora Univerzity Karlovy, prezidenta České lékařské komory, recenzenta a editorů.

Soubor 53 kapitol je rozdělen do čtyř částí. Část I: Obecné souvislosti (8 kapitol, 55 s.), část II: Obory medicíny (23 kapitol, 151 s.), část III: Klinické souvislosti (8 kapitol, 67 s.) a část IV: Speciální témata (14 kapitol, 103 s.). Po odborném textu následuje rejstřík (10 s.) a český a anglický souhrn (1 + 1 s.). Na konec knihy je zařazena barevná příloha (24 s.) s reprodukcemi některých obrázků, které na téma *Naděje v medicíně* vytvořili buď profesionálové, nebo děti. Obrazy, které kreslili dospělí, vyzývají k přemýšlení, ty od dětských tvůrců jsou vesměs půvabné.

Co se čtenář knihy dozví?

Co je naděje, jak ji vnímají psychologové, etici, právníci, lékaři různých specializací i některé laické obory. Že křesťanská náboženství řadí naději mezi tři nejvyšší svá-

tosti – spolu s vírou a láskou. Že každý nemocný žije s nějakou nadějí a že existují různé typy nadějí – rozumná, střízlivá, dispoziční, prožívaná i naděje falešná. Dozví se, jaké jsou její zdroje i faktory ovlivňující její míru, jak můžeme naději udržovat a posilovat, ale i zničit. Najde zde vysvětlení, co je beznaděj – jak vzniká, jaké má důsledky a jak zabránit, aby do ní pacient upadl. Překvapením pro lékaře možná bude, že i lékař žije u každého nemocného s nějakou formou naděje. Čtenář si po přečtení odnese nejen nové informace, ale také se kvalifikovaně poučí.

Zcela neobvyklý a mimořádný byl záměr editorů požádat o ztvárnění motivu Naděje umělce a děti. Proto také vypsal Česká lékařská komora spolu s hlavním partnerem projektu, nakladatelstvím Grada Publishing, a.s., výtvarnou soutěž. Účast byla překvapující – svoje návrhy dodalo 65 dospělých a 1 065 dětí. V sekci dospělých byly oceněny tři nejlepší návrhy, v dětské odměnilo nakladatelství Grada Publishing, a.s., všechny účastníky soutěže. Mimoto se plánuje aukce těchto děl a výnos bude věnován Klinice dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice v Motole.

Editorům je nutné poděkovat za krásný, vzácný námět a jeho mimořádně originální aplikaci, nakladatelství Grada Publishing, a.s., za výbornou redakční práci.

Komu knihu doporučit?

Všem lékařům bez rozdílu specializace i kvalifikace. Měli by o naději vědět co nejvíce. Protože platí, jak napsal Václav Havel: „Naděje je stavem ducha, bez něhož život ztrácí veškerý smysl.“

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



Mariana Wohlfahrtová, Ondřej Viklický, Robert Lischke a kolektiv: Transplantace orgánů v klinické praxi

Praha: Grada Publishing, a.s., 2021, 416 s.

Vydání první, formát 235 × 170 mm, tuhá vazba, barevný výtisk.

ISBN 978-80-271-4093-0 (ePub).

ISBN 978-80-271-4092-3 (pdf).

ISBN 978-80-271-0721-6 (print).

Cena: 499 Kč.

Konečně vychází souborná kniha o orgánových transplantacích. Aby ale nedošlo k omylu: není to kniha o technické problematice těchto náročných chirurgických výkonů. Jde o systematický přehled problematiky týkající se správné péče (diagnostické i léčebné) od období, kdy se o transplantaci teprve uvažuje, až do období po transplantaci – se všemi specifickými problémy.

Kniha je dílem 34 autorů, 26 z nich jsou pracovníci Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Hlavními autory a editory jsou doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., a prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D. Kolektiv vybraných spoluautorů tvoří erudovaní lékaři transplantčních center.

Odborný obsah monografie je rozdělen do 14 kapitol, které jsou uvedeny v tomto pořadí: 1. Předtransplantační období (76 s.), 2. Imunologická problematika u transplantací (6 s.), 3. Rejekce (38 s.), 4. Rekurence základního onemocnění (14 s.), 5. Chronická dysfunkce transplantovaného orgánu (24 s.), 6. Infekce po orgánových transplantacích (47 s.), 7. Vybrané komplikace po orgánových transplantacích (72 s.), 8. Management nejčastějších klinických situací po transplantaci (53 s.), 9. Těhotenství po transplantaci (6 s.), 10. Příprava pacienta po transplantaci k chirurgickému výkonu (10 s.), 11. Farmakoterapie po transplantaci (22 s.), 12. Gerontotransplantologie (6 s.), 13. Paliativní péče po transplantaci (2 s.), 14. Principy rehabilitace a balneoterapie po orgánové transplantaci (6 s.). Následují seznam zkratk (12 s.), dvousloupcový rejstřík (14 s.), český souhrn (1 s.) a anglický souhrn (1 s.).

Jednotlivé kapitoly, vyjma kapitol 12 a 14, tvoří několik oddílů psaných různými autory, proto je literatura uváděna za každým tímto oddílem.

Vlastní odborný text je doplněn řadou tabulek a ilustrován množstvím barevných obrázků.

V knize najde čtenář doporučení správných postupů v řadě situací, které se mohou u nemocného po transplantaci objevit (infekce, rejekce, selhávání transplantovaného orgánu ad.). Vzhledem k širokému záběru tématu a velkému počtu autorů je přirozené, že se jednotlivé kapitoly liší rozsahem i stylem. Cíl této monografie (citace z předmluvy: „vzhledem k předkládaným praktickým informacím přispět k lepšímu porozumění a snazší komunikaci mezi transplantačním specialistou a spádovým praktickým/odborným lékařem, bez jejichž aktivní spolupráce není v dnešní době zajištění péče o tyto nemocné možné“) se podařilo splnit. Vždyť v současnosti žije v České republice více než 5 000 pacientů po transplantaci.

Není pochyb o tom, že celý kolektiv autorů zaslouží za tuto knihu pochvalu. Nakladatelství Grada Publishing, a.s., věnovalo jejímu vydání značnou pozornost.

Komu tuto knihu doporučit?

S přihlédnutím k odborné úrovni většiny kapitol by knihu měli číst především odborní lékaři.

Mám na mysli ambulantní i klinické specialisty interních (nefrology, kardiology, pneumology, hematology, gastroenterology) i chirurgických oborů. Ti se totiž ve většině případů budou o nemocné po transplantaci starat. Samozřejmě že kniha přinese velké množství cenných informací i praktickým lékařům.

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



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



ČESKÁ ASOCIACE
INTERVENČNÍ KARDIOLOGIE

XXX.
WORKSHOP
ČESKÉ ASOCIACE
INTERVENČNÍ
KARDIOLOGIE

3. – 4. listopadu 2021
Orea Hotel Pyramida, Praha

Registrace a více informací na www.cksonline.cz