



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 64 • Číslo | Number 4 • Srpen/Září | August/September 2022

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

Cor et Vasa

Těhotenství u pacientek se srdečním selháním

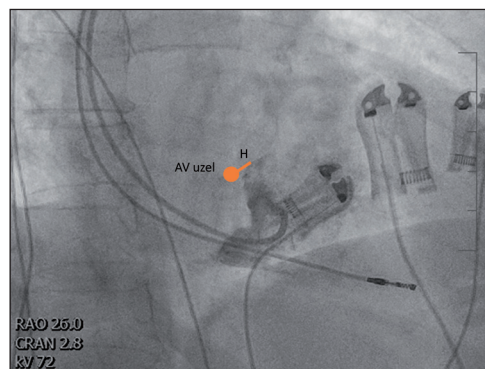
The human hypoxia-inducible factor 1alpha gene in AIHF

Implantace TKS u pacientů po TAVR – report z jednoho centra

Fyziologická trvalá kardiostimulace – přehledový článek

Optimalizace léčby s použitím základních léků u pacientů s HFrEF

Feochromocytom jako vzácná příčina fatálního srdečního selhání



Zobrazení trikuspidální chlopně nástřikem kontrastní látky ze zavaděče C315-His v pravé šikmé projekci v průběhu implantace elektrody ke stimulaci převodního systému, znázorněn Hisův svazek (H) a AV uzel.

(O. Süssenbek, R. Poláček, A. Bulava, P. Štros, M. Chovanec, K. Čurila. Stimulace převodního systému srdečního, její způsoby, operační postupy a metody používané k potvrzení typu komorové aktivace při implantaci kardiostimulátorů. Přehledový článek, str. 423–435)

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

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

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

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině nebo v angličtině.

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

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

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

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

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

Adresa pro korespondenci s vedoucím redaktorem časopisu *Cor et Vasa*
Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (vedoucí redaktor)
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Vychází 6x ročně (+ 4 suplementa)
Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2022, ČKS.

Vydavatel

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

Předseda

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

Odpovědná redaktorka

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

Inzerce

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

Distribuce, předplatné

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

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

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

Pre-press

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

Tisk

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

Cor *et* Vasa

WITH SUPPLEMENT **Kardio**

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

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

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

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

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

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

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 (+ 4 supplements)
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2022, ČKS.

Publisher

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

President

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

Managing Editor

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

Advertising information

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

Distribution, subscription

The journal is available online free of charge to all members of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery on the societies' websites (log-in through your personal account).

Published issues will be distributed to all society members through regular mail.

The annual subscription rate of the printed journal for the Czech Society of Cardiology members is 600 CZK, for non-members 1,000 CZK; for further information, please contact Mrs Bc. Denisa Ebelová at ebelova@kardio-cz.cz.

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

Pre-press

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

Print

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

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS

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

Jiří Vítovec, 1st Department of Internal Medicine – Cardioangiology, School of Medicine, Masaryk University and St. Anne’s University Hospital, Brno, Czech Republic, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

ASSOCIATE EDITORS

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

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

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

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

Obsah | Contents

Svazek | Volume 64

Číslo | Number 4

Původní sdělení | Original research articles

- A Solution Trick: Implantation of Coronary Sinus Lead Without Delivery System, A Case Series Study**
E. Doğanözü 374
- Těhotenství u pacientek se srdečním selháním na podkladě preexistující kardiomyopatie nebo po transplantaci srdce**
L. Vojtičková, M. Kubánek, J. Bínová, J. Gurka, M. Hegarová, M. Podzimková, L. Hošková, A. Krebsová,
I. Málek, V. Melenovský, I. Netuka, J. Cindr, J. Kautzner, A. Pařízek 381
- The human hypoxia-inducible factor 1alpha gene in anthracycline-induced heart failure**
K. V. Kopeva, E. V. Grakova, S. N. Shilov, E. N. Berezikova, A. A. Popova, M. N. Neupokoeva,
E. T. Ratushnyak, A. T. Teplyakov 390
- Mortality, deep vein thrombosis, and D-dimer levels in patients with COVID-19**
J. M. Pereira de Godoy, M. O. Menezes da Silva, H. Amorim Santos, A. F. Vidal da Silva, G. J. da Silva Russeff 399
- Implantace trvalého kardiostimulátoru u pacientů podstupujících TAVR – report z jednoho centra mezi lety 2009 a 2021**
A. Drozdová, O. Jiravský, J. Balušík, J. Chovančík, L. Škňouřil 403
- Feasibility of evaluation of Polar H10 chest-belt ECG in patients with a broad range of heart conditions**
T. Skála, M. Vícha, M. Rada, J. Vácha, J. Flašík, M. Tábořský 411

Přehledový článek | Review article

- Stimulace převodního systému srdečního, její způsoby, operační postupy a metody používané k potvrzení typu komorové aktivace při implantaci kardiostimulátorů**
O. Süßenbek, R. Polášek, A. Bulava, P. Štros, M. Chovanec, K. Čurila 423

Komentář | Commentary

- Komentář ke článku: „Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?“**
F. Málek, M. Tábořský 437

Přehledový článek | Review article

- Optimalizace léčby s použitím základních léků u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). Jak uplatňujeme nové poznatky v klinické praxi? Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností**
F. Málek, M. Tábořský 441

Kazuistiky | Case reports

Anomalous Coronary Artery Presented with Typical Chest Pain: What is Define The Malignant from Benign Anomalous Coronary Artery (A Case Series)	
L. F. Kusuma Wardhani, I. Purnama Dewi, A. Devi Anggraeni, M. Ardiana.	457
Isolated Single Left Coronary Artery Anomalies as An Incidental Finding in ST-Elevation Myocardial Infarction: A Rare Case	
I. Purnama Dewi, K. N. Setia Putra, L. F. Kusuma Wardhani, K. Purnama Dewi, R. A. Fagi	463
Fukutinopatie jako vzácná příčina dilatační kardiomyopatie a frustní myopatie kosterního svalu – kazuistika a rozbor problematiky srdečního postižení v rámci svalových onemocnění	
K. Bouzková, M. Kubánek, A. Krebsová, L. Piherová, P. Ridzoň, T. Roubíček, S. Kmoč, V. Melenovský, J. Kautzner	468
PaceMaker lead and atrial thrombosis, a rare event but of high clinical importance	
L. Pistelli, F. Parisi, A. Currò, E. Demurtas, R. De Sarro, L. Gurioli, W. Grosso Marra	474
Feochromocytom jako vzácná příčina fatálního srdečního selhání	
M. Strýček, J. Seiner, J. Štros, P. Tomašov, R. Polášek	478

Kardio Příloha | Supplement

Osobnosti

Za MUDr. Janem Škovránkem, CSc.	
J. Janoušek, J. Marek, V. Chaloupecký, O. Reich	483
Opustil nás MUDr. Tomáš Klíma	
M. Aschermann, J. Starý	485

Ze života společnosti

Profesor MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC, slaví životní jubileum	
M. Aschermann	486

Zprávy o knize

Vojtěch Hainer a kolektiv: Základy klinické obezitologie	
J. Petrášek.	487
Karel Lukáš, Josef Kautzner, Jiří Hoch a kolektiv: Bolest na hrudi	
J. Petrášek.	488

SEZNAM INZERENTŮ

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

 **Chiesi**
Chiesi CZ s.r.o.
Smrčková 2485/4, 180 00 Praha 8
<http://www.chiesi.cz>

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

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

 **Roche**
ROCHE s.r.o.,
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
<https://www.roche-diagnostics.cz/>

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

A Solution Trick: Implantation of Coronary Sinus Lead Without Delivery System, A Case Series Study

Ersin Doğanözü

29 Mayıs State Hospital, Department of Cardiology, Ankara Hospital, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 11. 7. 2021

Revised: 7. 8. 2021

Accepted: 10. 8. 2021

Available online: 18. 8. 2022

Klíčová slova:

CRT

Defibrilace

ICD

Městnavé srdeční selhání

SOUHRN

Kontext: Zahájení srdeční resynchronizační terapie (cardiac resynchronization therapy, CRT) představuje jeden z nejnáročnějších výkonů v invazivní kardiologii. Rozdílná anatomie koronárního sinu a složitost výkonu může vést k neúspěšné implantaci elektrody, případně si může vyžádat chirurgickou implantaci elektrody do koronárního sinu.

Metody: Naše studie byla retrospektivní, observační, s malou skupinou pacientů a kontrol. Pacienti byli vybíráni z kandidátů CRT, jimž byla na kardiologickém oddělení v období mezi červencem 2020 a březnem 2021 do levé komory implantována elektroda bez zaváděcího sheathu. Informace o pacientech byly získávány retrospektivním prohlížením zdravotnické dokumentace. Popis samotného jednoduchého triku: víceúčelový (multipurpose, MP) nebo jakýkoli jiný diagnostický katétr se přes bezpečný „tear-away“ zaváděč zavede do pravé síně a tímto katétre se kanyluje ústí koronárního sinu (KS); následně se provede angiografické vyšetření KS. Do cílové cévy se přímo zavede tuhý drát (ASAHI Grand Slam 0,014"; 180 cm) nebo se použije měkký drát pro selektivní kanylaci cílových přírodních cév katétre a měkký drát se poté nahradí tuhým drátem. Následně se katétr vytáhne přes tuhý vodící drát. Přes tuhý vodící drát se do KS zavede elektroda pro levou komoru. Tato elektroda se zavede do cílové srdeční žíly a tuhý drát se vytáhne.

Výsledky: Ve všech případech (až na jednoho, 80letého) se jednalo o muže, ostatní byli ve věku 50–70 let. U čtyř pacientů byla stanovena diagnóza ischemické kardiomyopatie, u jednoho kardiomyopatie neischemické etiologie. Čtyři pacienti byli hospitalizováni, jeden byl ambulantní. U tří pacientů byl výkon proveden z oblasti pravého prsního svalů. U tří z pěti pacientů bylo plánováno použití konzervativní techniky, nemohli jsme však provést kanylaci KS ani proniknout zaváděčem dostatečně hluboko k zadním srdečním žilám. Pro kanylaci KS nebo cílové žíly jsme jako řešení problému použili výše popsany trik. Při kontrolním vyšetření pacientů po jednom týdnu a jednom měsíci nebyla zjištěna žádná komplikace.

Závěry: Drát Grand Slam poskytuje oporu elektrodě v KS bez zaváděcího systému a pomáhá při implantaci elektrody do levé komory. Abychom získali spolehlivé informace o bezpečnosti a účinnosti popsaného „triku“, je třeba provádět takové výkony u malých počtů pacientů a následně provést i randomizované studie.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is one of the most challenging procedure of invasive cardiology. Variations of coronary sinus anatomy and complexity of the procedure may result in unsuccessful implantation or may need surgical implantation of coronary sinus lead.

Methods: This is a retrospective observational case study. The patients were enrolled from the CRT patients who were implanted LV lead without delivery sheath of cardiology department between July 2020 and March 2021. Patient information was obtained by retrospective file scanning. Description of tips of the trick: Multipurpose (MP) or any diagnostic catheter is pushed forward to the right atrium via a tearable safe sheath. Coronary sinus (CS) ostium is cannulated by the catheter. CS angiography is performed. Stiff wire (ASAHI Grand Slam, 0.014 inch, 180 cm) is directly advanced into the target vessel or a soft wire is used for selective cannulation of targeted tributaries by the catheter and soft wire is exchanged with the stiff one. The catheter is extracted over stiff guidewire. LV lead is advanced over stiff guidewire to CS. LV lead is advanced into the target cardiac vein and stiff wire is extracted.

Results: All patients were male, one of them is 80 years old and the others 50–70 ages old. Four patients were suffering from ischemic cardiomyopathy and one from non-ischemic cardiomyopathy. Four patients were inpatients, one patient was outpatient. Procedure was performed from right pectoral area in three patients. In three of the five patients, conservative technique was planned, and we were unable to cannulate CS or to go to a very low posterior cardiac vein with delivery sheath. We used described trick to cannulate CS or targeted vein as a problem solver. One week and 1-month follow-ups of the patients were uneventful.

Conclusions: Grand Slam wire provides back up to CS lead without delivery system and it can help to implant LV lead. We need more case series and randomized studies to understand safety and efficacy of the new trick.

Keywords:

Congestive heart failure

CRT

Defibrillation

ICD

Address: Ersin Doğanözü MD, Specialist, Aydınlar, Dikmen Cd. No:312, 06105 Çankaya/Ankara, Turkey, e-mail: ersindoganozu@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.097

Introduction

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a non-pharmacological treatment option that improves morbidity and mortality in selected patients with heart failure.^{1,2} Despite well-defined technique of CRT-defibrillator (CRT-D) implantation, these cases are still challenging due to details of the procedure.² CRT-D implantation is impossible in 5–10% of patients because of several reasons even in high volume centers with experienced operators.^{3–5} Also, numerous patients who cannot benefit from CRT because of CS anatomic variations force us to find new tips and tricks. “Pipe shaped” ostium with narrow ostium, too tight upward angulation next to a very low posterior venous tributary or systolic compression of the posterolateral-posterior coronary sinus segment are the some of the reasons of the cannulation problems of CS ostium.⁶ Inability to access CS ostium is one of the most common causes of implant failure up to 4%.^{7–9} A 0.035-mm diameter teflon J wire, inner catheter, and contrast dye may be helpful in assisting this process and steerable ablation catheter may be used to rail delivery sheath to CS in challenging cases.⁶ Nevertheless, unsuccessful cannulation of CS is the major cause of failing CRT-D implantation.

In these case series of CRT implantation, we present a problem solution trick to implant coronary sinus lead without a delivery system.

Methods

This is a retrospective observational case study. The patients were enrolled from the CRT patients who was implanted LV lead without delivery sheath of cardiology department between July 2020 and March 2021. CRT indications were decided according to ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2016).¹⁰ Patient files were scanned retrospectively.

Description of tips of the trick

Pocket of battery is opened to left/right pectoral area. Delivery sheath is not used in this LV implantation trick.

Tearable safe sheath is advanced into left/right subclavian vein via Seldinger technique and multipurpose (MP) or any diagnostic catheter is pushed forward to the right atrium. MP or diagnostic catheters are thinner and they can be manipulated easier than delivery sheath by operators. Coronary sinus (CS) ostium is cannulated by the catheter. CS angiography is performed by the catheter. Stiff wire (ASAHI Grand Slam, 0.014 inch, 180 cm) is directly advanced into the target vessel or a soft wire is used for selective cannulation of targeted tributaries by the catheter and the soft wire is exchanged with the stiff one. The catheter is extracted over stiff guidewire. LV lead is advanced over stiff guidewire to CS. LV lead is advanced into the target cardiac vein and stiff wire is extracted.

Results

All patients were male. Four patients were suffering from ischemic cardiomyopathy and one from non-ischemic cardiomyopathy. Four patients were inpatients, one patient was outpatient. Procedure was performed from right pectoral area in three patients. In three of the five patients, a conservative technique was planned, and we were unable to cannulate the CS. The problem was solved with described trick. In two patients who signed informed consent, LV lead was implanted via directly the described new trick. Because our experience shows us the procedure is easier and it takes shorter time. One-week and 1-month follow-ups of the patients were uneventful.

The first patient was 68 years old male, single lead implantable cardioverter defibrillator was implanted 10 years ago. It was infected. Reimplantation was planned from the right pectoral area 6 months later after the first implantation as a CRT-D. CRT-D procedure failed due to an unknown reason. Patient rejected surgical implant. The procedure was started from right pectoral area, delivery system advanced into the right atrium but it did not come close to CS ostium because of hypertrophic crista terminalis and angulated CS ostium (Fig. 1A). Delivery sys-

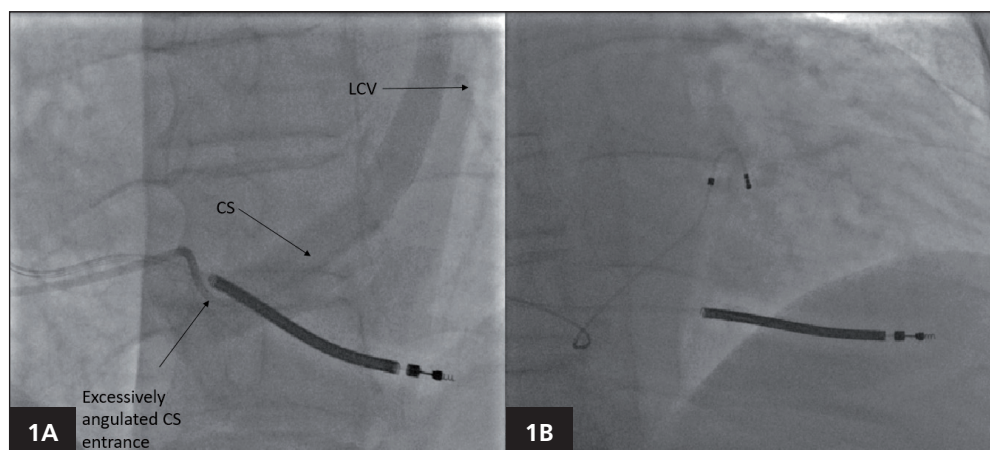


Fig. 1 – (A) CS angiography was administrated by MP catheter. Coronary sinus (CS), excessively angulated CS entrance, and lateral cardiac vein (LCV) were visualized. **(B)** Final cine angiography of left ventricular (LV) lead and right ventricular (RV) lead.

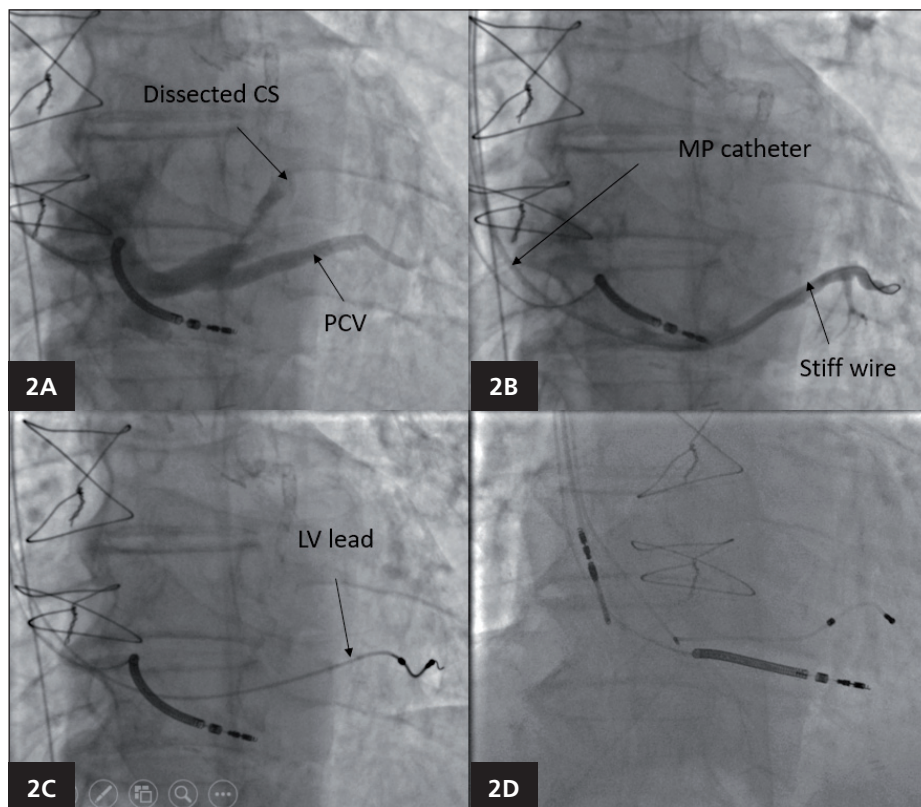


Fig. 2 – (A) Angiography of CS by multipurpose (MP) catheter. Dissected CS and posterior cardiac vein (PCV) were visualized. (B) Selective angiography of PCV by MP catheter, MP catheter used like a microcatheter and grand slam stiff wire advanced into vessel instead of extracted standard soft wire. (C) LV lead slides over the grand slam wire. (D) Final cine angiography of right atrium (RA) lead, RV lead and LV lead.

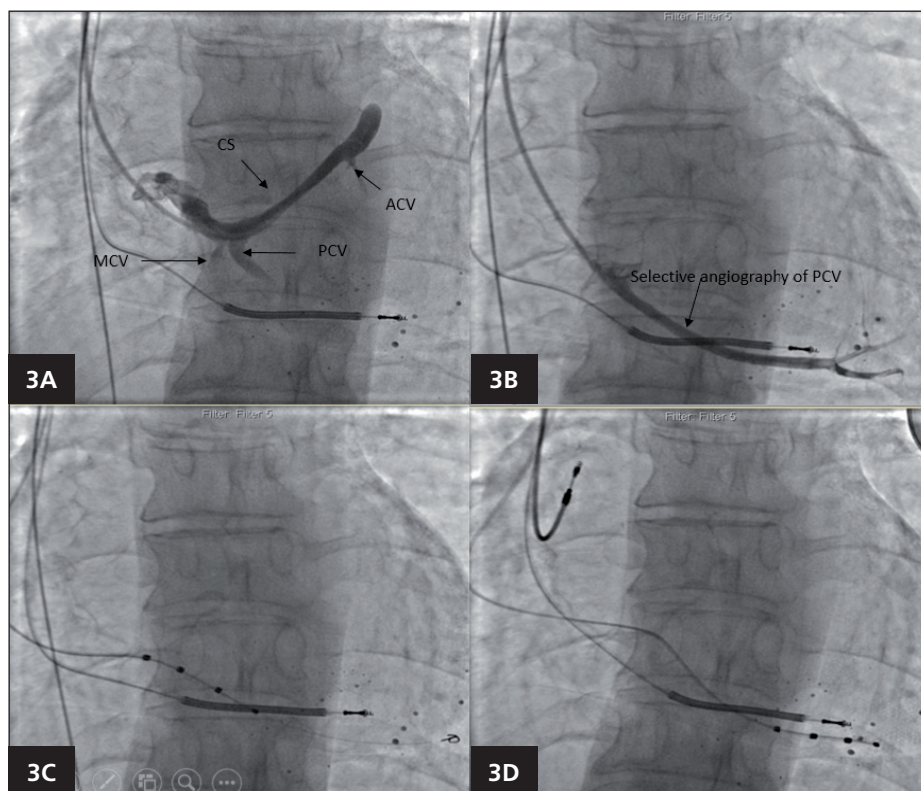


Fig. 3 – (A) CS angiography was administered by MP catheter. Anterior cardiac vein (ACV) was not suitable to implant LV lead. (B) Selective angiography of PCV by MP catheter. (C) LV lead slides over the grand slam wire. (D) Final cine angiography of right atrium (RA) lead, RV lead, and LV lead.

tem was extracted and procedure was completed with the trick which is described. LV lead was implanted to lateral cardiac vein (LCV) (Fig. 1B).

In 80-year-old male, CRT-D implantation was planned from left pectoral area. CS was cannulated by delivery sys-

tem. CS had a valve after posterior cardiac vein. Valve was tried to be passed by 0.014 inch soft guidewire, hydrophilic coated 0.035 inch guide wire and 0.038 inch J type teflon wire and it was unsuccessful. A dissection occurred in CS (Fig. 2A). We targeted to posterior cardiac vein (PCV)

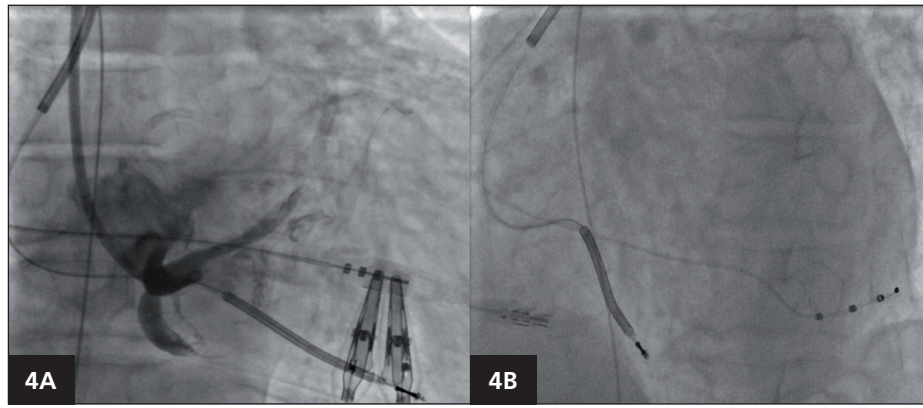


Fig. 4 – (A) CS angiography was administrated by delivery catheter. (B) Final cine angiography of right ventricular (RV) lead and left ventricular (LV) lead that was implanted by novel technique.

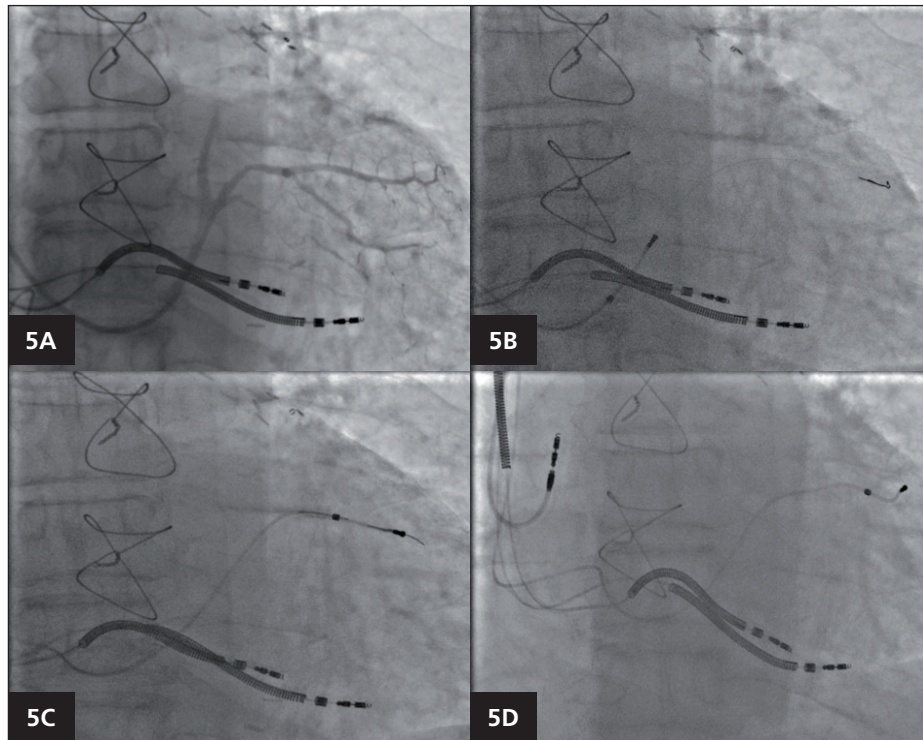


Fig. 5 – (A) CS and ACV angiography was administered by MP catheter. (B) LV lead was on the ostium of CS while it was sliding over the grand slam wire. (C) LV lead was advanced into ACV accompanied by grand slam stiff wire. (D) Final cine angiography of right atrium (RA) lead, RV lead, and LV lead.

with 0.014-inch soft wire. It was unsuccessful because CS had too tight upward angulation next to a very low posterior venous tributary. Delivery sheath was extracted and we tried described trick. MP catheter was used for easy manipulation and PCV was cannulated. Soft wire (0,014 inch) advanced into PCV and MP catheter advanced into PCV over soft wire. Selective PCV angiography was administered (Fig. 2B). LV lead was advanced into PCV over the stiff wire (Fig. 2C) like in described technique and procedure was completed successfully (Fig. 2D).

In a 51-year-old male, CRT-D implantation was planned from left pectoral area. LV lead implantation was decided to be carried out with the described technique. CS was cannulated by MP catheter and CS angiography was ad-

ministrated (Fig. 3A). It was not possible to implant the CS lead to anterior cardiac vein because of the tinny vessel. LV lead was targeted to implant to PCV, soft wire advanced into PCV and MP catheter advanced into PCV over soft wire. Selective PCV angiography was administered (Fig. 3B). LV lead was advanced into PCV over the stiff wire (Fig. 3C) like in the described technique and the procedure was completed successfully.

Another patient, 54-year-old male, was on hemodialysis via fistula on his left arm. CRT-D implantation was planned from right pectoral area. CS was cannulated with delivery sheath. Blunt CS with early leaving LCV was visualized (Fig. 4A). LV lead was tried to be implanted to LCV but it was unsuccessful because of the shortness of

LCV. PCV could not be cannulated with delivery sheath. Delivery sheath was extracted and MP catheter was used for easy manipulation. LV lead was implanted to target vessel with the described technique. (Fig. 4B).

In 62-year-old male, CRT-D upgrade was planned from right pectoral area. He had two RV lead in his right ventricle because of broken lead revision. LV lead implantation was decided to be implanted with the described technique. CS was cannulated by MP catheter and CS angiography was administrated (Fig. 5A). Stiff wire was advanced into ACV. LV lead was slowly passed from CS ostium (Fig. 5B, Video 1). Anterior cardiac vein was targeted to implant LV lead (Fig. 5C, Video 1). LV lead was successfully implanted to anterior cardiac vein (Fig. 5D).

Discussion

Technological developments in the field of interventional cardiology have increased the life expectancy of cardiology patients. Due to the needs of surviving patients, the number of patients who have been implanted with a cardiac implantable device is increasing day by day.¹¹ CRT-D implantation procedure is a complex procedure and a variation of coronary sinus anatomy can make a successful implantation of CRT-D harder or impossible.¹² LV lead implantation is the most important and one of the most challenging part of the procedure.³ Cannulation of CS, implantation of LV lead, and tearing the CS delivery sheath without dislocation of the lead are the parts that make the procedure challenging. Real life data show that primary implantation of the LV lead into the venous tributary of CS is unsuccessful in up to 10% of patients.^{3,4,13} Causes of unsuccessful CRT-D implantation are due to stenotic or occluded thoracic venous system, difficult coronary sinus access, tortuous and stenotic venous tributaries, tiny venous tributaries, right-sided implants and persistent left superior vena cava syndrom.¹⁴ Many cases of CRT fail in CS cannulation, the first step of LV lead implantation.⁷⁻⁹

In this trick, CS ostium is cannulated with the MP catheter easier than with delivery sheath and "Pipe shaped" ostium with narrow ostium, too tight upward angulation next to a very low posterior venous tributary are not on road of CS cannulation. Delivery sheaths are made 9 French (F) in the market. This diameter of the catheter inhibits it to go to coronary sinus. But in this trick we used a 5F or 6F diagnostic catheter to cannulate CS and they can be manipulated easily. After the stiff wire advanced into targeted vein, LV lead easily goes from CS ostium angulations. We are sure that newly developed stiffer wires with proximal tips will support LV lead better. After angiography of CS, soft wire guidance may be used for selective cannulation of targeted tributary. And stiff wire can be helpful to make straighten the tortoise tributaries. Compared with the conservative method, one of the advantages of the technique is no possibility of dislocation of the LV lead while tearing the delivery sheath. This technique provides practitioners an easy access to CS and probably less dissection of CS because of not using delivery sheath.

Also, this trick is a good alternative in CRT-D cases applied via right subclavian vein. This is because, in cases applied via right subclavian vein are more challenging to cannulate CS ostium, compared via left subclavian vein. Right subclavian vein and CS ostium are in the same plane in cardiac anatomy, that's why stiff wire is more supportive to implant LV lead. Generally, practitioners hesitate to use stiff wires. But grand slam wire is used also in conservative technique for angulated tributaries. Soft tip of the wire makes it safer. As it was shown in our experiences, using this wire does not cause complications and it is safe. It is helpful to implant LV lead in tortuous, stenotic, and tiny tributaries of CS.¹⁴ Described trick is an alternative solution for difficult coronary sinus access, tortuous and stenotic venous tributaries, tiny venous tributaries, right-sided implants.

Disadvantages of the technique

Despite stiff wires, especially Grand Slam (ASAHI; 0,014 inch) are good supporters for LV lead, they are still unsuccessful to support LV lead in severely angulated side branches of CS.

Conclusion

Grand Slam wire provides back up to LV lead without delivery system. We need more case series and randomized studies to compare the safety and efficacy of the trick. It can be used in selected cases. To invent new stiff wires with longer hydrophilic and soft distal tips and stiffer proximal tips can provide extra back up.

Conflict of interest

The author has no conflict of interest to disclose.

References

1. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677–2687.
2. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, et al. Percutaneous coronary sinus interventions to facilitate implantation of left ventricular lead: a case series and review of literature. *J Card Fail* 2012;18:321–329.
3. Mihalcz A, Kassai I, Geller L, et al. Alternative techniques for left ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:255–261.
4. Fatemi M, Etienne Y, Castellant P, Blanc JJ. Primary failure of cardiac resynchronization therapy: What are the causes and is it worth considering a second attempt? A single-centre experience. *Europace* 2008;10:1308–1312.
5. Lin G, Anavekar NS, Webster TL, et al. Long-term stability of endocardial left ventricular pacing leads placed via the coronary sinus. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:1117–1122.
6. Vogt J, et al. Implantation: tips and tricks—the cardiologist's view. *Eur Heart J Suppl* 6.suppl_D 2004:D47–D52.

7. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 2 – issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2168–2182.
8. Shepard RK, Ellenbogen KA. Challenges and solutions for difficult implantations of CRT devices: the role of new technology and techniques. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:21–25.
9. Burkhardt JD, Wilkoff BL. Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy: delivering electrical therapies for heart failure. *Circulation* 2007;115:2208–2220.
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. Athan E, Chu VH, Tattevin P, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA* 2012;307:1727–1735.
12. Worley SJ. How to use balloons as anchors to facilitate cannulation of the coronary sinus left ventricular lead placement and to regain lost coronary sinus or target vein access. *Heart Rhythm* 2009;6:1242–1246.
13. Bisch L, Da Costa A, Dauphinot V, et al. Predictive factors of difficult implantation procedure in cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2010;12:1141–1148.
14. Pothineni NVK, Supple GE. Navigating Challenging Left Ventricular Lead Placements for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Innov Card Rhythm Manag* 2020;11:4107–4117.

Potřebujete rychlou
a účinnou protidestičkovou
léčbu pro snadné
překlenutí PCI*?

Certified



Kengrexal[®] cangrelor

intravenózní P2Y₁₂ inhibitor s rychlou **ON/OFF** reakcí¹

- Maximální destičková inhibice za ~2 min.^{1,2}
- Prokázané snížení rizika periprocedurálních komplikací (IM i trombózy stentu)²
- Bez úpravy dávky u pacientů s ledvinovou i jaterní insuficiencí²
- Bez cytochrom P450 lékových interakcí²
- Snadný převod na p.o. P2Y₁₂ inhibitory²

Zkrácená informace o přípravku

Název a složení: Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční / infuzní roztok. Jedna lahvička obsahuje cangrelorom natrium, což odpovídá cangrelorom 50 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu cangrelorom 10 mg. Po naředění obsahuje 1 ml koncentrátu cangrelorom 200 µg. **Indikace:** Kengrexal, podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován ke snížení výskytu kardiovaskulárních trombotických příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) a kteří nebyli léčeni perorálně podávaným inhibitorem P2Y₁₂ před provedením PCI a u kterých není léčba perorálně podávaným inhibitorem P2Y₁₂ možná nebo vhodná. **Dávkování a způsob užívání:** Doporučená dávka Kengrexalu u pacientů podstupujících PCI, je intravenózní bolus v dávce 30 µg/kg, bezprostředně následovaný intravenózní infuzí v dávce 4 µg/kg/min. Bolusovou injekci a infuzi je třeba podat před provedením zákroku a pokračovat v ní po dobu nejméně 2 hodin nebo po dobu trvání zákroku, podle toho, co bude trvat déle. Dle rozhodnutí lékaře lze v infuzi pokračovat po dobu celkem 4 hodin. **Kontraindikace:** Aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení z důvodu poruchy hemostázy a/nebo ireverzibilních poruch koagulace nebo v důsledku nedávné velké operace/traumatu nebo nekontrolovatelné závažné hypertenze. Jakákoli anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky. Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Klopidoogrel podávaný během infuze kangreloru nemá očekávanou inhibici na krevní destičky. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji mírné až středně těžké krvácení a dušnost. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha. www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní upozornění:** Podávání Kengrexalu může zvýšit riziko krvácení, srdeční tamponády, obsahuje sorbitol, pacienti s intolerancí fruktózy by ho neměli užívat. **Těhotenství a kojení:** Podávání Kengrexalu v těhotenství se nedoporučuje. Neví se, zda se Kengrexal vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojení nelze vyloučit. **Zvláštní požadavky pro uchovávání:** Před rekonstitucí se nevyžaduje, po ní viz bod 6.3. SPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A 43122 Parma, Itálie. **Reg. č.:** EU/1/15/994/001. **Datum schválení SPC:** duben 2022. **Přípravek je pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Před předepsáním přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku.

* Percutaneous coronary intervention

Literatura:

1. Akers S et al. J Clin Pharmacol. 2010; 50(1):27-35.
2. SPC přípravku Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční / infuzní roztok.

Chiesi CZ s.r.o.

Smrčková 2485/4, 180 00 Praha 8

Tel.: +420 261 221 745; Tel/Fax: +420 261 221 767

chiesi-cz@chiesi.com

www.chiesi.cz



Těhotenství u pacientek se srdečním selháním na podkladě preexistující kardiomyopatie nebo po transplantaci srdce

(Outcomes of pregnancy in pre-existing cardiomyopathy and after heart transplantation)

Lenka Vojtičková^a, Miloš Kubánek^a, Jana Bínová^a, Jiří Gurka^a,
Markéta Hegarová^a, Marianna Podzimková^a, Lenka Hošková^a,
Alice Krebsová^a, Ivan Málek^a, Vojtěch Melenovský^a, Ivan Netuka^b,
Josef Cindr^{b,c,d}, Josef Kautzner^a, Antonín Pařízek^c

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

^b Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^c Gynekologicko-porodnická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

^d Gynekologická ambulance, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 13. 12. 2021

Přijat: 26. 12. 2021

Dostupný 10. 8. 2022

Klíčová slova:

Dilatační kardiomyopatie

Těhotenství

Transplantace srdce

SOUHRN

Úvod: Těhotenství u pacientek s preexistující kardiomyopatií se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční nebo po ortotopické transplantaci srdce (OTS) je rizikové pro matku i dítě. Proto je ve většině případů nedoporučujeme. Avšak ve vybraných případech lze těhotenství nechat proběhnout s vědomím zvýšeného rizika. Cílem této práce je analyzovat soubor pacientek se srdečním selháním nebo po transplantaci srdce, které úspěšně absolvovaly těhotenství a porod živého plodu během sledování na našem pracovišti.

Metody: Pacientky jsme retrospektivně identifikovali v klinickém informačním systému IKEM a zpracovali jsme jejich klinická data a výsledky pomocných vyšetření.

Výsledky: Celkem jsme zaznamenali devět těhotenství u osmi žen s preexistující kardiomyopatií. Ve většině případů šlo o dilatační kardiomyopatii (šest pacientek, 75 %). Ejekční frakce levé komory (EF LKS) byla v mezích normy nebo lehce snižena v 56 % případů (pět těhotenství), středně snižena ve dvou případech (22 %) a v pásmu těžké dysfunkce ve dvou dalších případech (22 %), kde jsme těhotenství nedoporučovali. Nebylo doporučeno ani těhotenství u ženy s hypertrofickou kardiomyopatií a silně pozitivní rodinnou anamnézou zahrnující úmrtí bratra na srdeční selhání a OTS u matky. Později byla v rodině zjištěna Danonova nemoc. Během těhotenství s preexistující kardiomyopatií a v následujícím roce po porodu jsme zaznamenali dvě dekompenzace srdečního selhání, jednu dekompenzaci arteriální hypertenze a dvě tranzitorní ischemické ataky. Kardiovaskulární příhoda komplikovala pět těhotenství (55 %). Ve čtyřech případech (44 %) byl pozorován pokles EF LKS ≥ 10 % po roce sledování. V pozdějším období byla u ženy s Danonovou nemocí nutná srdeční transplantace, nedošlo k žádnému úmrtí. Dále jsme zaznamenali čtyři porody po OTS, které měly kromě jedné epizody preeklampsie nekomplikovaný průběh s narozením čtyř hypotrofičkových, ale jinak zdravých dětí. Medián od OTS do porodu byl 68 měsíců. Další sledování bylo bez významnějších komplikací, ženy jsou naživu se sledováním 49–118 měsíců po porodu.

Závěry: Díky moderní léčbě srdečního selhání je možné nechat proběhnout těhotenství i u žen s neischemickými kardiomyopatiemi a dysfunkcí levé komory srdeční. Těhotenství je možné také u vybraných žen po OTS, nicméně vzhledem k složité biologické situaci a prognostickým aspektům jej u těchto pacientek nedoporučujeme.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy in females with pre-existing cardiomyopathy with left-ventricular systolic dysfunction and/or after heart transplantation is associated with risks for both the mother and the child. Thus, it is not recommended in the majority of patients. However, in selected cases, with awareness of the risks, pregnancy may be considered. We aimed to analyse a group of patients with heart failure and/or after heart transplantation (HTx) who were pregnant and gave birth to a living new-born during follow-up in our institution.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4,
e-mail: milos.kubanek@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.142

Methods: Patients were found in the clinical database of IKEM retrospectively. Clinical and para-clinical data were analysed.

Results: Nine pregnancies in eight females with pre-existing cardiomyopathy were identified. Most patients had dilated cardiomyopathy (75%), their left-ventricular ejection fraction (LVEF) was normal or mildly reduced in 56%, moderately reduced in 22%, and severely reduced in 22%. Pregnancy was not recommended in females with severe left-ventricular systolic dysfunction and also in a female with hypertrophic cardiomyopathy and a strong family history with death due to heart failure in her brother and necessity of HTx in her mother, which was subsequently diagnosed with Danon disease. During pregnancies with pre-existing cardiomyopathy and twelve months postpartum we recorded two episodes of decompensated heart failure, one episode of decompensated arterial hypertension and two transient ischemic attacks. Taken together, cardiovascular events complicated 55% of these pregnancies. We observed a decrease in LVEF $\geq 10\%$ in 44% of pregnancies after one year. Subsequently, the female with Danon disease required HTx. There was no maternal death. In addition, we recorded four deliveries after HTx, which were except of one episode of preeclampsia uncomplicated and gave birth to four hypotrophic, but healthy babies. Median time from HTx to delivery was 68 months, subsequent period was uneventful, all four females are alive with a follow-up of 49–118 months after delivery.

Conclusions: Contemporary therapeutic modalities of heart failure lead in most patients with dilated cardiomyopathy to at least temporary improvement of left-ventricular systolic function outside the range of severe systolic dysfunction, which enables in selected cases birth of living fetus. Pregnancy is possible also in highly selected females after HTx. However, due to their complicated biological situation and prognostic aspects, we do not recommend pregnancy in this setting.

Keywords:

Dilated cardiomyopathy

Heart transplantation

Pregnancy

Úvod

První úspěšné těhotenství dva roky po ortotopické transplantaci srdce (OTS) pro dilatační kardiomyopatii (DKMP) bylo popsáno v roce 1988 u dvacetileté ženy.¹ Zlepšení prognózy mladších nemocných s kardiomyopatiemi, po korekci vrozených srdečních vad nebo po OTS vedlo v posledních letech k nárůstu populace žen v reprodukčním věku, které uvažují o těhotenství i v přítomnosti srdečního onemocnění.² Některé typy kardiomyopatií jako například neobstrukční formy hypertrofické kardiomyopatie nebo kompletně korigované vrozené srdeční vady nepředstavují významnější překážku k úspěšnému dokončení těhotenství. Výrazná rizika však přetrvávají u pacientek s preexistující systolickou dysfunkcí levé komory srdeční (LKS), nejčastěji při DKMP nebo u pacientek po OTS.^{3,4} Problematice gravidity u těchto nemocných je věnována tato práce.

Pacientky s DKMP ohrožuje v těhotenství především zvýšená hemodynamická zátěž a retence tekutin. Dalším problémem je také nutnost vysazení teratogenních léků nezbytných pro léčbu srdečního selhání, především inhibitorů systému renin-angiotenzin. Z těchto důvodů mají pacientky v těhotenství zvýšené riziko srdečního selhání, závažných arytmií, tromboembolických nebo krvácivých komplikací.^{5–8} U žen po OTS může navíc dojít k imunizaci ženy nebo k poklesu biologické dostupnosti imunosupresiv s rozvojem akutní, případně chronické rejekce transplantátu, k vzniku preeklampsie a renálního selhání.^{9–13} Rizika pro plod zahrnují zejména možnost spontánního potratu (15–30 % těhotenství po OTS), hypotrofii plodu, předčasný porod a teratogenní působení léků jak během těhotenství, tak laktace.¹³ Pokud je matka nositelkou geneticky podmíněné kardiomyopatie, onemocnění může zdědit také plod a některé typy kardiomyopatie se mohou časně manifestovat.¹⁴ Při plánování těhotenství je třeba zvážit kromě klinických a laboratorních nálezů také odhadovanou životní prognózu matky a její sociální zázemí.

Těhotenství je proto jednoznačně kontraindikováno u žen s DKMP v přítomnosti těžké systolické dysfunkce LKS (s ejekční frakcí $< 30\%$), výraznější symptomatologie (NYHA III a IV) nebo mechanické srdeční podpory.^{2,5} U žen po OTS těhotenství ve většině případů také nedoporučujeme. Těhotenství lze po OTS zvažovat jen u vybraných žen, které mají několik let po operaci normální funkci štěpu, nemají evidenci o proběhlé nebo přítomné akutní nebo chronické rejekci transplantátu, jsou normotenzní, mají normální renální funkci a funkční rodinné zázemí. U obou skupin pacientek je třeba vysadit teratogenní léky. Po OTS je imunosuprese udržována kombinací tacrolimu a prednisonu s vysazením mykofenolát mofetilu.^{9,13}

Cílem této práce je analyzovat soubor pacientek se srdečním selháním nebo po OTS, které úspěšně absolvovaly těhotenství a porod živého plodu během sledování na našem pracovišti.

Metodika a soubor pacientek

V klinické databázi pacientů IKEM jsme identifikovali 12 pacientek, které porodily životaschopný plod se základní diagnózou kardiomyopatie nebo po OTS. Jednalo se o osm pacientek se známou diagnózou kardiomyopatie, které jsme sledovali během devíti těhotenství. Pokud bylo těhotenství plánované, redukovali jsme u nich medikaci srdečního selhání pouze na beta-blokátor a v případě potřeby furosemid již při plánování těhotenství. V ostatních případech byla medikace upravena okamžitě při zjištění těhotenství. Během těhotenství absolvovaly pacientky minimálně tři kontroly na našem pracovišti, a to na začátku těhotenství, v posledním trimestru a v prvním měsíci po porodu s provedením echokardiografie a většinou i se stanovením natriuretického peptidu typu B. Dále byly sledovány v minimálně měsíčních intervalech v poradně pro riziková těhotenství – ve většině případů na Gynekologicko-porodnické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Porod byl u nich zaznamenán v letech 2014 až 2020, průměrná

doba sledování po porodu byla 54 měsíců. Těhotenství úspěšně donosily také 4 pacientky po OTS. Ve třech případech proběhla OTS v roce 2008, poslední v roce 2013. Porod jsme u nich zaznamenali v letech 2011 až 2016, průměrná doba sledování od porodu byla 70 měsíců. Pokud byla těhotenství plánována, byla u pacientek redukována imunosuprese na kombinaci tacrolimu a prednison s vysazením mykofenolát mofetilu. Následně v odstupu alespoň jednoho měsíce byla provedena kontrolní endomyokardiální biopsie k vyloučení rejekce srdečního štěpu a dále byla provedena selektivní koronarografie k vyloučení koronární nemoci štěpu. Pacientky na našem pracovišti absolvovaly minimálně čtyři kontroly během těhotenství a hodnota tacrolimu u nich byla kontrolována minimálně jednou měsíčně. Pacientky byly kontrolovány také v poradně pro riziková těhotenství gynekologického pracoviště (ve většině případů na Gynekologicko-porodnické klinice 1. LF UK a VFN v Praze).

U pacientek jsme retrospektivně vyhledali základní klinická, laboratorní a echokardiografická data. Zhodnotili jsme riziko těhotenství podle modifikované klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO), která je založena na konsenzu expertů^{4,15} a je vhodnější pro pacientky s vrozenými vadami srdce. Pacientkám s nejvyšším stupněm WHO IV je pro extrémně vysoké riziko doporučeno přerušení těhotenství. Dále jsme u pacientek spočítali skóre CARPREG II, které vychází z kohortové studie a lépe reflektuje rizika těhotenství u žen se srdečním selháním a kardiomyopatiemi. Skóre koreluje lineárně s incidencí kardiovaskulárních příhod u těhotných s kardiomyopatií. Při skóre nad 4 dosahuje riziko kardiovaskulární příhody až 41 %.^{16,17} Pacientky souhlasily s anonymním zpracováním dat o zdravotním stavu. Výzkum proběhl se schválením etické komise. Data jsme zpracovali pomocí statistického programu Excel a SPSS (Chicago, Illinois, USA) pro Windows, verze 17.0.

Výsledky

Pacientky s preexistující kardiomyopatií

Celkem jsme zaznamenali devět porodů deseti zdravých dětí (v jednom případě dvojčata) u osmi žen s preexistující kardiomyopatií. Základní charakteristiky souboru ukazuje tabulka 1. Většina pacientek měla diagnózu dilatační kardiomyopatie (75 %) a byly ve funkční třídě NYHA I (78 %). Po předchozí farmakoterapii srdečního selhání byla před porodem ejekční frakce LKS normální nebo lehce snižena v 56 %, středně snižena ve 22 % a v pásmu těžké dysfunkce ve 22 % (dva případy). Těhotenství jsme jednoznačně nedoporučovali u žen s těžkou dysfunkcí LKS (případ 2 a 5, tabulka 2). Dále jsme nedoporučovali třetí těhotenství u ženy s familiární dilatační kardiomyopatií a anamnézou abúzu pervitinu, která měla sice lehkou systolickou dysfunkci LKS, ale závažné komplikace během předchozích těhotenství (případ 4, tabulka 2). Neúměrně vysoké riziko jsme konstatovali také u pacientky s hypertrofickou kardiomyopatií a normální ejekční frakcí LKS, která měla silně pozitivní rodinnou anamnézu s údajem o OTS u matky a úmrtí bratra na srdeční selhání v 18 letech (případ 1, tabulka 2). V této rodině byla později diagnostikována

Danonova nemoc, pro kterou je typická progresse do terminálního srdečního selhání v mladém věku.

Celkem 89 % porodů bylo vedeno císařským řezem. Tabulky 1 a 2 ukazují výskyt komplikací – dekompenzace srdečního selhání komplikovala těhotenství u dvou matek a u jedné matky došlo k zhoršení arteriální hypertenze. U dvou matek jsme zaznamenali v prvním roce po porodu tranzitorní ischemickou ataku. Ve sledovaném období se vyskytla kardiovaskulární komplikace u 55 % těhotenství žen s preexistující kardiomyopatií. Ve 44 % případech jsme zaznamenali snížení ejekční frakce LKS ≥ 10 %. Vývoj end-diastolického rozměru a ejekční frakce LKS a dále natriuretického peptidu typu B v graviditě a následujícím období ukazuje obrázek 1.

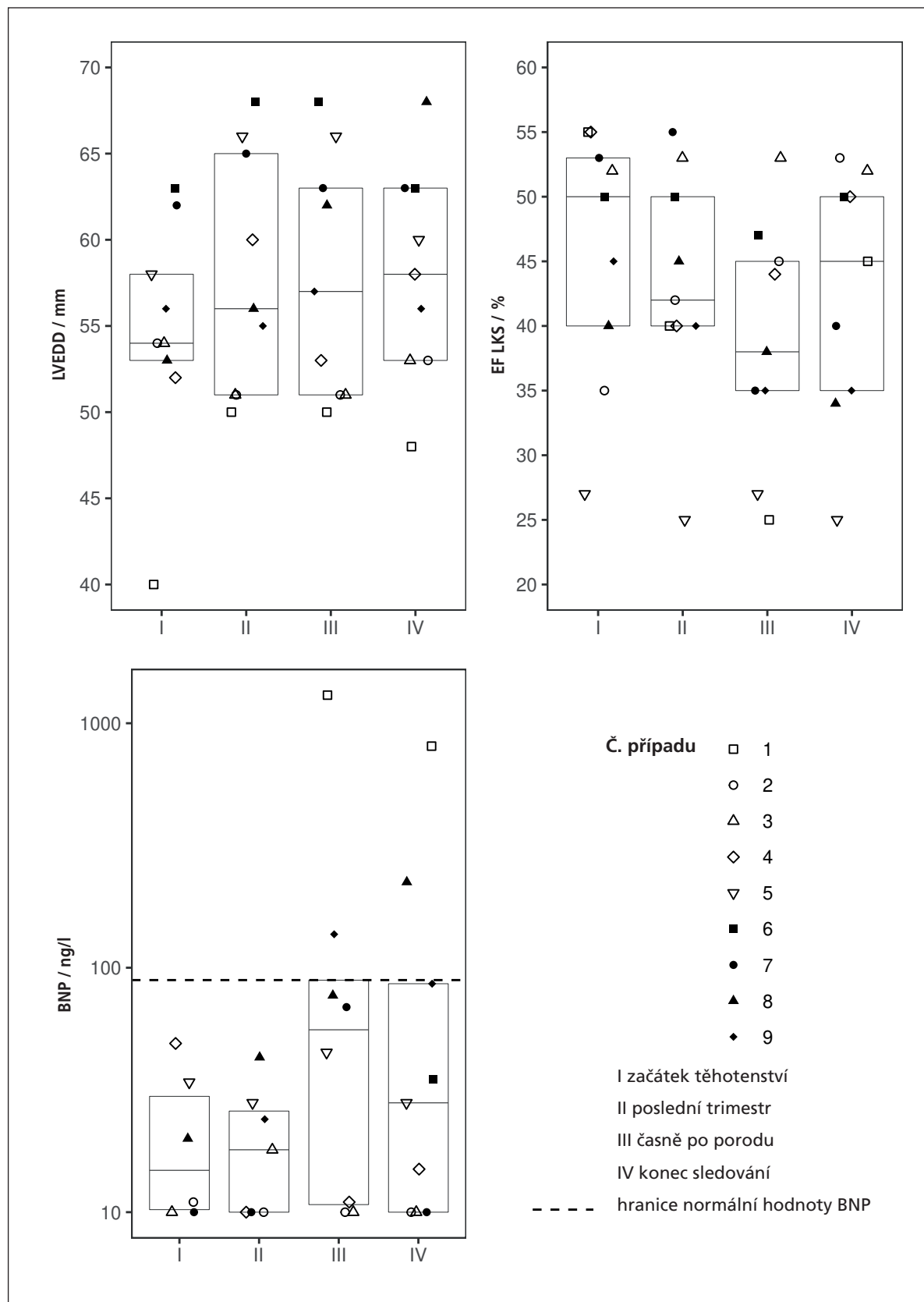
Průměrná porodní hmotnost novorozenců dosáhla $2\,505 \pm 511$ gramů, byla tedy na hranici hypotrofie plodu. U dětí však nedošlo v časném období ani během dalšího sledování k významnějším komplikacím.

Pacientky po transplantaci srdce

Těhotenství donosily čtyři ženy po OTS, a to průměrně 67 ± 33 měsíců po operaci. Podrobnější informaci podávají tabulky 1 a 2. Dvě těhotenství byla plánována (50 %). U pacientky s familiární dilatační kardiomyopatií a mutací *RBM20* (případ 11) bylo těhotenství plánováno s použitím preimplantační diagnostiky, po redukcii imunosupresivní léčby (vysazení mykofenolátu a další teratogenní medicíny) byla předem provedena endomyokardiální biopsie k vyloučení rejekce a byla vyloučena koronární nemoc štěpu. Podobně bylo postupováno i u druhé ženy po OTS (případ 12). Ve zbývajících dvou případech (případ 10 a 13) byla teratogenní medicína vysazena až po zjištění těhotenství. Kromě epizody preeklampsie (případ 11) byla těhotenství těchto čtyř žen po OTS nekomplikovaná. Ženy jsou naživu se sledováním 49–118 měsíců po porodu. U pacientky s Friedreichovou ataxií dochází neurologicky k progresi stavu při základním onemocnění. V žádném z případů nedošlo během sledování k rejekci srdečního štěpu vyššího stupně, ani zhoršení funkce štěpu po porodu, ve všech případech byla na začátku těhotenství normální ejekční frakce LKS. Všechny čtyři děti byly bezprostředně po porodu zdravé, ale hypotrofní. Průměrná porodní hmotnost dosáhla pouze $1\,883 \pm 494$ gramů. Dcera jedné pacientky s nonkompaktní kardiomyopatií zdědila patogenní variantu genu *MYH7*, později u ní byla diagnostikována počínající kardiomyopatie (případ 10). U dalšího dítěte byla pozorována několik měsíců po narození porucha sluchu (případ 12).

Diskuse

V této práci prezentujeme poprvé v českém písemnictví unikátní soubor osmi pacientek s preexistující kardiomyopatií a čtyř pacientek po OTS, které úspěšně absolvovaly těhotenství a porod živého plodu během sledování na našem pracovišti. Naše pozorování lze shrnout následovně: 1) Většina žen s preexistující kardiomyopatií měla dilatační kardiomyopatii (75 %). Předchozí léčba srdečního selhání přispěla k tomu, že ejekční frakce LKS byla v době těhotenství v mezích normy nebo lehce snižena v 56 % a středně snižena ve 22 % případů. 2) Otěhotněly i ženy,



Obr. 1 – Vývoj individuálních hodnot end-diastolického rozměru levé komory (LVEDD), ejekční frakce levé komory srdeční (EF LKS) a natriuretického peptidu typu B (BNP) v průběhu těhotenství pacientek s preexistující kardiomyopatií. Zachyceny jsou hodnoty na počátku těhotenství, v posledním trimestru, při první kontrole po porodu a na konci sledování. Čísla případů korespondují s tabulkou 2. Graficky jsou znázorněny hodnoty mediánu a interkvartilové rozmezí. Při porovnání párovými parametrickými a neparametrickými testy jsme nezjistili statisticky významné rozdíly.

Tabulka 1 – Charakteristika pacientek a průběh těhotenství u skupiny pacientek s preexistující kardiomyopatií nebo po transplantaci srdce

Charakteristika pacientek (n = 12)	Preexistující kardiomyopatie (8 pacientek, 9 porodů)	Transplantované srdce (4 pacientky, 4 porody)
Průměrný věk v době porodu (roky)	30 ± 6 (medián 28)	31 ± 2 (medián 31)
Hypertenze	1 (12,5 %)	75 % (n = 3)
Diabetes mellitus	1 (12,5 %)	25 % (n = 1)
BMI > 30	3 (37,5 %)	0 % (0)
Základní diagnóza	n = 8	n = 4
Dilatační kardiomyopatie	6 (75 %)	3 (75 %)
Hypertrofická kardiomyopatie	1 (12,5 %)	0
Arytmogenní kardiomyopatie LKS	1 (12,5 %)	0
Nonkompaktní kardiomyopatie	0	1 (25 %)
Klasifikace NYHA před porodem	n = 9	n = 4
NYHA I	6 (77 %)	4 (100 %)
NYHA II	2 (22 %)	0
NYHA III-IV	0	0
Dysfunkce LKS/EF LKS před porodem	n = 9	n = 4
Těžká (EF LKS ≤ 35 %)	2 (22 %)	0
Střední (EF LKS 36–45 %)	2 (22 %)	0
Lehká (EF LKS 46–54 %)	3 (34 %)	0
Normální (EF LKS ≥ 55 %)	2 (22 %)	4 (100 %)
LVEDD na začátku gravidity (mm)	55 ± 6	46 ± 5
LVEDD rok po porodu (mm)	58 ± 6	46 ± 4
Mitrální regurgitace střední/významná	0	0
Laboratorní diagnostika		
eGFR na začátku gravidity (ml/s/1,73 m ²)	1,97 ± 0,18	1,66 ± 0,21
eGFR při poslední kontrole (ml/s/1,73 m ²)	1,88 ± 0,16	1,28 ± 0,4
BNP na začátku těhotenství (ng/l)	16 (10–31)	–
BNP za rok po porodu (ng/l)	28 (10–86)	–
Riziková klasifikace	n = 9	n = 4
mWHO I	0	–
mWHO II	0	–
mWHO II–III	3 (33 %)	–
mWHO III	4 (45 %)	–
mWHO IV	2 (22 %)	–
CARPREG II 1-2 (5–10% riziko)	3 (33 %)	–
CARPREG II 3 (15% riziko)	3 (33 %)	–
CARPREG II 4 (22% riziko)	0	–
CARPREG II > 4 (41% riziko)	3 (33 %)	–
Charakteristika porodu	n = 9	n = 4
Doba od transplantace do porodu	–	67 ± 33 měsíců (medián 68)
Porodní hmotnost dítěte (g)	2 505 ± 511	1 883 ± 494
Porod v týdnu těhotenství	36 ± 4 (medián 37)	31 ± 3 (medián 30)
Porod císařským řezem	8 (89 %)	4 (100 %)
Peripartální komplikace	n = 9	n = 4
Preeklampsie	1 (11 %)	1 (25 %)
Akutní dekompenzace srdečního selhání	2 (22 %)	0
Časně tromboembolické komplikace	2× TIA (22 %)	0
Zhoršení EF LKS ≥ 10 procentních bodů jeden rok po porodu	4 (44 %)	0
Závažný další průběh	4 (44 %)	0

BMI – body mass index; BNP – natriuretický peptid typu B, CARPREG II – rizikové skóre „the CARDiac disease in PREGnancy“; EF LKS – ejekční frakce levé komory srdeční; eGFR (dle CKD-EPI) – odhadovaná glomerulární filtrace; LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory; mWHO – modifikovaná klasifikace WHO rizikovitosti gravidity; NYHA – klasifikace dušnosti New York Heart Association; TIA – tranzitorní ischemická ataka.

Tabulka 2 – Informace k základnímu onemocnění, průběhu těhotenství a dalšímu vývoji onemocnění u jednotlivých pacientek

Číslo případu	Pacientky s kardiomyopatií	Průběh těhotenství	Medikace v těhotenství	Porod a vývoj dítěte	Dlouhodobý vývoj onemocnění
1	Hypertrofická neobstrukční kardiomyopatie při Danonově nemoci	Neplánované, nedoporučeno vzhledem k rodinné zátěži. EF LKS 55 %. Ukončeno v 36. týdnu pro dušnost, pokles EF LKS.	Pouze selektivní beta-blokátor	SC, 36. týden, hmotnost 1 940 g.	Významná rodinná zátěž, matka vedena s dg. těhotenské KMP, podstoupila OTS, bratr zemřel na srdeční selhání, později v rodině dg. Danonova nemoc. Po porodu další progresse srdečního selhání, trombus v LKS, v r. 2015 OTS. Sledování 84 měsíců od porodu
2, 3	DKMP s reverzní remodelací LKS (susp. toxonutritivní podíl)	Dvě neplánovaná těhotenství bez komplikací, první nedoporučeno pro vstupní EF LKS 35 %.	Pouze beta-blokátory, při druhé graviditě bez léků (sama vysadila beta-blokátor)	SC, 39. týden, 3 250g SC, 36. týden, dvojčata, hmotnost 2 260 + 2 700 g, děti zdravé.	Paradoxně během prvního těhotenství a po porodu normalizace EF LKS, nekomplikovaný průběh, trvá normální EF LKS. Sledování 80 měsíců od prvního porodu
4	Familiární DKMP (patogenní varianta titinu), abúzus pervitinu v anamnéze	Třetí těhotenství Doporučeno přerušení těhotenství. Pokles EF LKS během těhotenství na 40 %.	Beta-blokátor, LMWH, redukovaná dávka furosemidu	SC, 36. týden, větší krevní ztráta, podvaz vejcovodů. Dcera, 2 200 g, zdědila vlohu v genu pro TTN, zdráva.	Manifestace srdečního selhání dva týdny po 2. těhotenství, kdy zároveň embolizační CMP s nutností katetizační trombektomie. Tehdy i abúzus pervitinu. Při 3. těhotenství přechodný pokles EF LKS, následně opět normalizace. Sledování 52 měsíců
5	DKMP diagnostikována od dětství, implantován ICD	Dvě těhotenství při těžké dysfunkci LK, zde popsáno 2. těhotenství. Nedoporučeno, komplikováno oboustrannou kardiální dekompenzací.	Vysazení potenciálně teratogenní léky (sartan, spironolacton)	SC, 27. týden, 1 520 g, zdravé dítě	Obě těhotenství komplikovány kardiální dekompenzací. Tromboembolická příhoda (st.p. TIA), v dalším sledování onkogynekologický zákrok (kónizace čípku, CIN 3). Sledování 47 měsíců
6	DKMP (mutace v genu <i>RBM20</i>)	Plánované těhotenství s nekomplikovaným průběhem, vstupní EF LKS 50 %	Pouze beta-blokátor	SC, 37. týden, 2 700 g, porod bez komplikací, zdravé dítě	Recidivující kardioembolizační CMP na antikoagulaci, bidirekční PFO, trvá lehký neurologický deficit. Sledování 80 měsíců
7	DKMP s podílem hypertenzní kardiomyopatie	Plánované, vstupní EF LKS 50–55 %, na konci těhotenství a po porodu dekompenzace arteriální hypertenze	Pouze beta-blokátor	SC, 37. týden, 2 660 g, zdravá dívka, u matky porucha hojení rány po SC	Po porodu pokles EF LKS, střední dysfunkce, dlouhodobě stabilní. Sledování 25 měsíců
8	DKMP, nezjištěna příčinná genetická varianta	Neplánované těhotenství, nedoporučeno, průběh bez komplikací, vstupní EF LKS 40 %	Monoterapie beta-blokátorem i 6 měsíců po porodu (trvala na kojení, laktace nepozastavena)	SC, 38. týden, hmotnost 2 900 g, zdravé dítě	Pro další pokles funkce levé komory nutnost implantace BiV ICD. Sledování 13 měsíců
9	Arytmogenní KMP s postižením levé komory (prokázaná patogenní mutace <i>PKP2</i>), přítomnost ICD	Plánované těhotenství, vstupní EF LKS 45 %, preindukce porodu z kardiologické indikace	Beta-blokátor, LMWH	Vaginální porod, 40. týden, 3 230 g, zdravé dítě	Po porodu další pokles EF LK, úprava medikace, postupně stabilizace až k NYHA I. Sledování 17 měsíců

Tabulka 2 – Informace k základnímu onemocnění, průběhu těhotenství a dalšímu vývoji onemocnění u jednotlivých pacientek (Dokončení)

	Stav po OTS, základní diagnóza	Průběh těhotenství	Medikace v těhotenství	Porod a vývoj dítěte	Dlouhodobé sledování
10	Nonkompaktní kardiomyopatie (patogenní varianta MYH7)	Neplánované těhotenství. Nekomplikovaný porod 31 měsíců po OTS	Imunosupresivní terapie kombinací tacrolimu a kortikosteroidu, MMF dlouhodobě vysazen pro dřeňový útlum	SC, 36. týden, hmotnost 2 480 g, dcera nese stejnou variantu MYH7, incipientní KMP.	Četné onkogynekologické zákroky pro neoplazii krčku dělohy, radioterapie, následně ovariectomie I.dx. Sledování 118 měsíců.
11	Familiární DKMP (patogenní varianta v genu RBM20)	Plánované těhotenství, vzhledem k rodinné zátěži IVF s preimplantační diagnostikou. Porod 101 měsíců po OTS	Při plánování těhotenství předem vyloučena rejeke a koronární nemoc, po předchozím vysazení MMF a kortikoidů, ponechán tacrolimus a LMWH	SC, 29. týden, ukončeno předčasně pro riziko eklampsie, syn 1 500 g, zdravý.	Gestační diabetes, dále DM na inzulinu, opakované pankreatitis, žije. Sledování 54 měsíců
12	DKMP (po proběhlé myokarditidě)	Plánované těhotenství, s nekomplikovaným průběhem. Porod 38 měsíců po OTS	MMF vysazen plánovaně 90 dní předem, dále podáván tacrolimus a kortikoidy	SC, 30. týden, 1 300 g, syn, několik měsíců po porodu porucha sluchu	Opakované onkogynekologické intervence (kónizace čípku, odstranění kondylomat – z histologie <i>ca in situ</i>), žije. Sledování 49 měsíců
13	DKMP při Friedreichově ataxii	Neplánované těhotenství. Nekomplikovaný průběh. Porod 98 měsíců po OTS	MMF vysazen dlouhodobě, během těhotenství tacrolimus a kortikoidy	SC, 28. týden, 2 250 g, zdravý syn, nezdědil vlohu.	Recidivují infekce, neurologicky progres stavu matky, žije. Sledování 59 měsíců

DKMP – dilatační kardiomyopatie; EF LKS – ejekční frakce levé komory srdeční; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; IVF – *in vitro* fertilizace; KMP – kardiomyopatie, LMWH – nízkomolekulární heparin; MMF – mykofenolát mofetil; OTS – ortotopická transplantace srdce; SC – císařský řez (sectio caesarea); TIA – tranzitorní ischemická ataka.

kde jsme graviditu nedoporučovali, a to pro těžkou systolickou dysfunkci LKS (22 %) a pro vysoké riziko dané rodinnou anamnézou nebo průběhem předchozích těhotenství. 3) Během těhotenství s preexistující kardiomyopatií a v následujícím roce po porodu jsme zaznamenali dvě dekompenzace srdečního selhání, jedno zhoršení arteriální hypertenze a dvě tranzitorní ischemické ataky. Jakákoliv kardiovaskulární příhoda komplikovala 55 % těhotenství těchto žen. U 44 % žen jsme pozorovali pokles ejekční frakce o deset a více procentních bodů po roce sledování. U ženy s prokázanou Danonovou nemocí byla později nutná OTS. 4) Těhotenství překonaly bez větších problémů čtyři ženy po OTS. Kromě jedné epizody preklampsie byly všechny gravidity nekomplikované a narozené děti byly zdravé s nižší porodní hmotností. Jejich matky jsou naživu se sledováním v rozmezí 49–118 měsíců po porodu.

Zlepšení prognózy pacientek s dilatační kardiomyopatií nebo po transplantaci srdce

Významné změny v léčbě srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí vedly v posledních dekádách k zlepšení prognózy nemocných. V 80. letech minulého století, tedy v době před zavedením moderní farmakoterapie srdečního selhání, bylo roční a pětileté přežívání nemocných se symptomatickou dilatační kardiomyopatií 25 %, respektive 50 %.^{18,19} Řada prací dokumentovala postupné snižová-

ní mortality. Například Merlo a spol. ukázali v kohortové studii zlepšení osmiletého přežívání pacientů s dilatační kardiomyopatií diagnostikovanou v dekádách 1979–1987, 1988–1997 a 1998–2007 z 55 % na 71 % a 87 %.²⁰ Současná terapie dokáže onemocnění nejen stabilizovat, ale často navodit alespoň částečnou remisi onemocnění v podobě reverzní remodelace LKS až u poloviny nemocných s recentním záchytem srdečního selhání.^{21,22}

V posledních dvou dekádách došlo také k zlepšení přežívání u pacientů po OTS. Je to důsledek lepší imunosupresivní léčby a zlepšené péče zaměřené na prevenci infekčních komplikací a nádorů. Statistiky z posledních let referují roční a pětileté přežívání kolem 90 %, respektive 70 %, s mediánem přežívání kolem 12 let.^{9,23}

Výše uvedené zlepšení prognózy žen v obou uvedených skupinách umožňuje ve vybraných případech těhotenství.

Komplikace u žen s preexistující kardiomyopatií, porovnání s předchozími studiemi

První větší skupinu žen s těhotenstvím při preexistující kardiomyopatii analyzovala v roce 2010 práce kanadské skupiny.⁷ Referováno bylo 36 těhotenství u 32 žen s dilatační kardiomyopatií, z nichž 72 % mělo lehkou nebo středně těžkou dysfunkci LKS. Srdeční komplikace se objevila v těhotenství a následujících šesti měsících po porodu celkem v 39 % případů. Nejčastěji šlo o dekompenzaci srdečního

selhání (celkem devětkrát), arytmie (celkem sedmkrát) a jednu mozkovou příhodu. Nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. Tyto komplikace nastaly u žen s pokročilejším selháváním (se vstupní klasifikací NYHA III/IV a s těžkou systolickou dysfunkcí LKS) nebo s anamnézou kardiálních příhod v předcházejících těhotenstvích. Francouzská skupina popsala v roce 2017⁸ celkem 43 těhotenství u 36 žen s preexistující kardiomyopatií. Pouze deset z nich (28 %) mělo dilatační kardiomyopatii s průměrnou ejekční frakcí LKS kolem 36 %. Výskyt kardiovaskulárních komplikací dosáhl 35 %, mateřská mortalita činila 7 %. Náš soubor se větším zastoupením pacientek s dilatační kardiomyopatií více podobal kanadské práci. Výskyt kardiovaskulárních komplikací byl sice numericky vyšší (55 %), ale ve většině případů se jednalo o reverzibilní příhody s nulovou mateřskou mortalitou. Tato příznivá data odrážejí skutečnost, že většina pacientek (56 %) měla normální nebo lehce sníženou ejekční frakci LKS jako důsledek předchozí optimalizované léčby srdečního selhání.

Komplikace těhotenství u žen po transplantaci srdce

Od roku 1988 byly celosvětově referovány desítky případů těhotenství u žen po OTS.^{1,10–13} Recentní pohled přináší práce z registru těhotenství u pacientek po OTS.¹² Analyzovala 157 těhotenství u 91 žen, průměrně $7 \pm 6,1$ roku po OTS. Těhotenství bylo úspěšně donošeno v 69 %. Nejčastější komplikací byla preeklampsie (23 %), dále infekce (14 %) nebo rejekce štěpu (9 %). Důležité je zjištění asociace mezi podáváním mykofenolátu v těhotenství a výskytem potratů. Průměrná doba sledování po porodu dosahovala $8,9 \pm 6,5$ roku. Z uvedeného souboru zemřelo 30 žen, a to průměrně $9,4 \pm 6,2$ roku po porodu. Nejčastější příčinou úmrtí byla koronární nemoc štěpu nebo rejekce. Naše výsledky zapadají i do tohoto kontextu. Složitý management pacientek v těhotenství, významná imunologická i neimunologická rizika pro matku a plod, zohlednění dlouhodobé prognózy žen po OTS a jejich sociálního zázemí představují významné výzvy při případném plánování těhotenství v této populaci žen. Ve většině případů těhotenství po OTS nedoporučujeme. U žen ve fertilním věku po transplantaci srdce tedy doporučujeme prevenci otěhotnění. U pacientek s nekomplikovaným potransplantačním průběhem, bez evidence o akutní nebo chronické rejekci štěpu nebo koronární nemoci štěpu můžeme při respektování kontraindikací použít většinu účinných anti-koncepčních metod, kromě nitroděložních tělísek. U žen s komplikovaným průběhem nebo přítomností závažných komorbidit jsou naše možnosti většinou omezeny na monoterapii progestiny ve formě tablet, depotních injekcí nebo podkožních implantátů.²⁴ Recentně bylo popsáno úspěšné použití nitroděložních tělísek s levonorgestrellem, které bylo u malých kohort pacientek po orgánových transplantacích účinné a bezpečné, bez výskytu infekcí malé pánve. Tyto výsledky odpovídají ztlustění endometria a sníženému výskytu infekcí gynekologické oblasti při použití této antikoncepce u pacientek bez imunosuprese.^{25,26} Po orgánových transplantacích však zatím nejsou doporučovány pro rutinní užití.²⁴

Genetické poradenství v graviditě

Pokroky v molekulárně-genetické diagnostice příčin kardiomyopatií umožňují v řadě případů identifikaci patogenních mutací způsobujících dané onemocnění. U devastujících onemocnění, která vedou v časně morbiditě nebo mortalitě, je možné po konzultaci s genetikem uvažovat o tzv. preimplantační diagnostice. S použitím fertilizace *in vitro* je ve vybraných případech možné identifikovat embrya, která nenesou danou patogenní mutaci a mají výrazně redukované riziko vzniku příslušné choroby.²⁷ V ostatních případech se může uplatnit stanovení genotypu u dítěte s pečlivým klinickým sledováním nosičů patogenních variant po narození. V rodinách s familiárním výskytem kardiomyopatií a neúspěšnou genotypizací je doporučeno klinické a echokardiografické sledování dítěte.²⁷ Před plánovanou graviditou je třeba zvažovat nejen možná prenatální a postnatální rizika pro matku a dítě, ale také upozornit, obzvláště u transplantovaných žen, na sníženou dobu přežívání oproti zdravým vrstevnicím, a tedy nutnost sociální stability rodiny.⁴

Limitace

Výpovědní hodnota naší práce je limitována malým souborem pacientek, který ale odpovídá nízké frekvenci těhotenství ve sledovaných skupinách nemocných. Dalším omezením je, že jsme se soustředili na pacientky s úspěšným průběhem těhotenství a donošením zdravého plodu. V klinické databázi se nám nepodařilo zachytit pacientky, které překonaly potrat nebo porodily mrtvý plod. Při retrospektivním zpracování dat nemůžeme vyloučit, že některé z těchto případů nebyly zaznamenány. Dále jsme si vědomi limitace chybějícího dlouhodobého sledování po těhotenství u žen s preexistující kardiomyopatií. K dispozici máme pouze střednědobá data. Po desetiletích sledování by se tyto ženy mohly významně lišit od netěhotných vrstevnic se stejnou diagnózou.

Závěr

Moderní postupy léčby srdečního selhání vedou u řady pacientek s dilatační kardiomyopatií k stabilizaci stavu a často k zlepšení systolické funkce LKS. To dovoluje za určitých podmínek úspěšný průběh těhotenství. Naopak těžká dysfunkce LKS a přítomnost mechanické srdeční podpory by měly být jasnou kontraindikací gravidity. Těhotenství je možné také u vybraných žen po OTS. Nicméně vzhledem k složité biologické situaci a prognostickým aspektům je však u těchto pacientek nedoporučujeme.

Financování

Podporováno výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky pro rozvoj výzkumné organizace 00023001 (IKEM, Praha, ČR) – institucionální podpora, grantem AZV [NV19-08-00122] a projektem ERN Guard-Heart. Všechna práva vyhrazena.

Literatura

1. Löwenstein BR, Vain NW, Perrone SV, et al. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(3 Pt 1):589–590.
2. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW. Pregnancy in congenital heart disease: risk prediction and counselling. *Heart* 2020;106:1853–1861.
3. Krejčí J. Srdeční selhání, kardiomyopatie a gravidita. *Kardiol Rev Int Med* 2018;20:256–259.
4. Mořovská Z, Hutrya M, Pařenica J. Doporučení ESC pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění v těhotenství, 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2019;61:e195–e236.
5. Limongelli G, Rubino M, Esposito A, et al. The challenge of cardiomyopathies and heart failure in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018;30:378–384.
6. Ng AT, Duan L, Win T, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with heart failure. *Heart* 2018;104:1949–1954.
7. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:45–52.
8. Billebeau G, Etienne M, Cheikh-Khelifa R, et al. Pregnancy in women with a cardiomyopathy: Outcomes and predictors from a retrospective cohort. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:199–209.
9. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914–956.
10. Cowan SW, Davison JM, Doria C, et al. Pregnancy after cardiac transplantation. *Cardiol Clin* 2012;30:441–452.
11. Dagher O, Alami Laroussi N, Carrier M, et al. Pregnancy after heart transplantation: a well-thought-out decision? The Quebec provincial experience – a multi-centre cohort study. *Transpl Int* 2018;31:977–987.
12. Punnoose LR, Coscia LA, Armenti DP, et al. Pregnancy outcomes in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:473–480.
13. Defilippis EM, Kittleson MM. Pregnancy after Heart Transplantation. *J Card Fail* 2021;27:176–184.
14. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2871–2886.
15. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75–81.
16. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Cardiac Disease in Pregnancy investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515–521.
17. Thorne SA. Pregnancy in heart disease. *Heart* 2004;90:450–456.
18. Bozkurt B. Heart failure as a consequence of dilated cardiomyopathy. In: Mann DL, ed. *Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011:372–394.
19. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994;331:1564–1575.
20. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail* 2014;16:317–324.
21. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent-onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1112–1118.
22. Merlo M, Pyraxas SA, Pinamonti B, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1468–1476.
23. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056–1066.
24. Agarwal KA, Pavlakis M. Sexuality, Contraception, and Pregnancy in Kidney Transplantation. *Kidney Med* 2021;3:837–847.
25. Huguélet PS, Sheehan C, Spitzer RF, Scott S. Use of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system in adolescent and young adult solid organ transplant recipients: a case series. *Contraception* 2017;95:378–381.
26. Juliato CRT, Stahlschmidt P, Fernandes A, et al. A case series on the use of levonorgestrel 52 mg intrauterine system after organ transplant. *Contraception* 2018;98:252–254.
27. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2018;24:281–302.

The human hypoxia-inducible factor 1alpha gene in anthracycline-induced heart failure

Kristina V. Kopeva^a, Elena V. Grakova^a, Sergey N. Shilov^b, Ekaterina N. Berezikova^b, Anna A. Popova^b, Maria N. Neupokoeva^b, Elena T. Ratushnyak^b, Alexander T. Teplyakov^a

^a Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Department of Myocardial Pathology, Tomsk, Russian Federation

^b Novosibirsk State Medical University, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk, Russian Federation

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 28. 12. 2021

Accepted: 26. 4. 2022

Available online: 18. 8. 2022

Klíčová slova:

Anthracycline-induced heart failure

Geny

Hypoxia-inducible factor 1alpha

Polymorphism

Prognóza

Keywords:

Anthracycline-induced heart failure

Genes

Hypoxia-inducible factor 1alpha

Polymorphism

Prognosis

SOUHRN

Cíl: Cílem studie bylo zhodnotit úlohu genu pro hypoxií indukovatelný faktor 1alfa (hypoxia-inducible factor 1alpha, HIF1A; gen 1772C>T, rs11549465) v antracyklinem vyvolaném srdečním selhání (anthracycline-induced heart failure, AIHF) u žen bez kardiovaskulárního onemocnění (KVO) v předchozí 24 měsících.

Metody: Do studie bylo zařazeno celkem 114 žen s mediánem věku 47,0 (44,0; 52,0) roku s AIHF stupně I–III NYHA, jimž byl podáván doxorubicin pro karcinom prsu. Při vstupu do studie u nich bylo s použitím polyme-
rázové řetězové reakce provedeno vyšetření na genový polymorfismus.

Výsledky: Po 24měsíčním sledování vykázaly všechny pacientky remisi karcinomu prsu; byly rozděleny do dvou skupin: skupinu 1 tvořily ženy s nepříznivým průběhem AIHF (n = 36), skupinu 2 tvořily ženy bez AIHF (n = 75). Přítomnost C/T genotypu s genem pro HIF1A (1772C>T, rs11549465) (OR = 3,65; p = 0,009) souvisela s nepříznivým průběhem AIHF. U žen s C/T genotypem s genem pro HIF1A (1772C>T, rs11549465) byla zjištěna další progresse AIHF: ejekční frakce levé komory se statisticky významně (p < 0,001) snížila o 11,8 % z 51 (47; 53) na 45 (43; 46) %, její end-systolický průměr se zvětšil o 7,8 % (p < 0,001) a end-diastolický průměr o 5,2 % (p < 0,001).

Závěr: Polymorfismus C/T hypoxií indukovatelného faktoru pro gen 1alfa (1772C>T, rs11549465) u žen bez předchozího KVO byl spojen s nepříznivým průběhem AIHF za období 24 měsíců.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Objective: The objective of the study was to evaluate the role of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF1A) gene (1772C>T, rs11549465) in the course of anthracycline-induced heart failure (AIHF) in women without previous cardiovascular diseases (CVD) during 24 months.

Methods: A total of 114 women, median age of 47.0 (44.0; 52.0) years with AIHF of NYHA class I–III who received doxorubicin for breast cancer were enrolled. Evaluation of gene polymorphisms was carried out by polymerase chain reaction at baseline.

Results: After 24 months of follow-up all patients had breast cancer remission and were divided into 2 groups: group 1 comprised women with adverse course of AIHF (n = 36), group 2 comprised those without it (n = 75). The presence of C/T genotype of HIF1A gene (1772C>T, rs11549465) (OR = 3.65; p = 0.009) was related with adverse course of AIHF. Women with C/T genotype of HIF1A gene (1772C>T, rs11549465) had further progression of AIHF: left ventricle ejection fraction significantly (p < 0.001) decreased by 11.8% from 51 (47; 53) to 45 (43; 46)%, end-systolic dimension increased by 7.8% (p < 0.001), and end-diastolic dimension by 5.2% (p < 0.001).

Conclusion: Polymorphism of C/T of hypoxia-inducible factor 1alpha gene (1772C>T, rs11549465) in women without previous CVD was associated with adverse course of AIHF during 24 months.

Address: Dr. Kristina V. Kopeva, MD, Ph.D., Cardiology Research Institute, Tomsk NRM, 111 Kievskaya Str., Tomsk 634012, Russia, e-mail: kristin-kop@inbox.ru

DOI: 10.33678/cor.2022.046

Introduction

Anthracyclines are important components of many chemotherapy regimens; but their using is associated with the left ventricular dysfunction and heart failure (HF) that can occur up to decades after exposure.¹ Nevertheless, the mechanisms underlying cardiotoxic drug effects are still poorly understood and controversial. It is well-established that doxorubicin (DOX) exerts their anticancer action by directly targeting and inhibiting topoisomerase-2 in cancer cells.² However, the same mechanism can hardly explain the toxic effect of DOX on the heart and vessels; therefore, recently there are data on the involvement of endothelial dysfunction, apoptosis, extracellular matrix remodeling, and oxidative stress in the pathogenesis of cardiotoxic damage.³

In last years it has been established that anthracyclines inhibit binding of the hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1A)/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) heterodimer to the target gene enhancer and reduce the cellular hypoxia response.⁴ HIF1 functions as a master regulator of cellular and systemic homeostatic response to hypoxia by activating the gene transcription involved in energy metabolism, angiogenesis, apoptosis, and other genes whose protein products increase oxygen delivery or facilitate metabolic adaptation to hypoxia.⁵ It is composed of an oxygen-labile α -subunit and a constitutively expressed β -subunit.⁴ HIF1A is a universal regulator for hypoxia-inducible gene expression, and it can be activated by oxidative stress, inflammation, and fibrosis, actions that are opposed by HIF2A.⁶ Imbalances in HIF1A and HIF2A may contribute to the progression of chronic HF, atherosclerotic and hypertensive vascular disorders, and chronic kidney disease.⁷ These disorders are characterized by activation of HIF1A and suppression of HIF2A, which may be potentially related to mitochondrial and peroxisomal dysfunction.⁸

It has been demonstrated that DOX treatment induces significant changes in the expression of genes controlling both mitochondrial structure and metabolism,⁹ as well as DOX, preferentially accumulate in the mitochondria of cardiomyocytes, strongly impacting on both the structure and the activity of these organelles that cause the increased ROS production.¹⁰ Anthracycline-mediated production of these reactive species in turn may potentially lead to imbalances in HIF1A and HIF2A, and as a consequence progression of heart dysfunction induced by anthracyclines. However, if the hypoxia caused during treatment with anthracyclines is quite understandable, then it is not clear whether it affects the development and progression of HF in the long-term periods after chemotherapy treatment.

Thus, the objective of the study was to evaluate the role of hypoxia-inducible factor 1 α gene (1772C>T, rs11549465) in the course of anthracycline-induced HF (AIHF) in women without previous cardiovascular diseases (CVD) during 24 months.

Methods

Ethical disclosure

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki for all human research and was approved

by the local Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol №207, 23 Dec 2020). Informed written consent was obtained from all patients before their enrollment in this study.

Study population

This was a prospective, observational, single-center trial. At the 12 months after chemotherapy completion a total of 114 women (median age of 48.0 [46.0; 52.0] years) with AIHF were enrolled. The control group comprised the women ($n = 70$) who received doxorubicin as part of chemotherapy for breast cancer, but did not develop AIHF (median age of 45.0 [42.0; 50.0] years). The absence of cardiac pathology was confirmed by anamnesis, electrocardiography, echocardiography, and coronary angiography.

Inclusion criteria: 1) breast cancer women without prior cardiovascular diseases who develop AIHF of New York Heart Association (NYHA) class I–III; 2) cancer treatment received: either a combination of doxorubicin and cyclophosphamide (AC regimen), or combination of doxorubicin, cyclophosphamide and docetaxel (TAC regimen); 3) NT-proBNP levels ≥ 125 pg/mL; 4) breast cancer remission.

Exclusion criteria: 1) diabetes mellitus types 1 and 2; 2) coronary heart disease; 3) hypertension; 4) valve defects and prior cardiomyopathies of any etiology; 5) heart failure with an alternative cause of manifestation (severe lung disease, a history of primary pulmonary hypertension, anemia, body mass index > 50 kg/m²); 6) concomitant severe renal, hepatic, or multiple organ failure; 7) indications of poor drug tolerance; 8) chronic alcoholism or mental disorders; 9) ovarian pathology or hormonal imbalance.

Criteria for the development of AIHF were left ventricle ejection fraction (LVEF) absolute decrease higher than 10% points from values before chemotherapy initiation or less than 55% with signs/symptoms of HF and NT-proBNP levels ≥ 125 pg/mL at the 12 months after chemotherapy completion.

Blood sampling and biochemical analyses

Blood samples were obtained by venipuncture and adequate centrifugation serum samples were stored at -24°C with a single freeze–thaw cycle. The serum levels of NT-proBNP were determined using a sandwich immunoassay (NT-proBNP, Biomedica immunoassays, Austria).

Gene polymorphisms

The buccal epithelium was taken to determine gene polymorphism. Evaluation of gene polymorphisms of gene polymorphisms of hypoxia-inducible factor 1 α (1772C>T, rs11549465) was carried out by polymerase chain reaction at baseline (Fig. 1).

Hardy-Weinberg equilibrium test was used to control the results of genotyping and it was carried out using the online program on the website of the Institute of Human Genetics (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Gene	High Resolution Melt Polymerase chain reaction	Sanger sequencing
HIF1A (1772C>T)	Straight primer: 5'-TCCAGTTACGTTCTTCGATCA-3'	5'-GGACACAGATTAGACTTGGAGA-3'
	Reverse primer: 5'-TGAGGACTTGCCTTCAGG-3'	5'-ATTCATCAGTGGTGGCAGTG-3'

Fig. 1 – Primer and probe structures used for genotyping by real-time allele-specific amplification using SYBR Green I for fluorescence induction.

Treatment

All patients received betablocker (carvedilol) and angiotensin-converting enzyme inhibitor (enalapril) therapies for the treatment of AIHF, and some of them received loop diuretics for volume management. Doses of drugs were titrated to the maximum tolerated.

Study outcomes and definitions

Adverse course of AIHF was defined as new or worsening symptoms/signs of HF and/or hospitalization due to decompensation of HF requiring intravenous diuretics; LVEF absolute decrease higher than 5% points; an increase in NYHA by 1 or more classes; or development of atrial fibrillation. The atrial fibrillation was diagnosed by electrocardiography as an episode lasting at least 30 seconds.¹¹ Patients who did meet these criteria had favorable course of AIHF.

Statistical analysis

All analyses were performed with STATISTICA V10.0 software package or R software, version 2. The sample data were not normally distributed; therefore, nonparametric analyzes were used. Categorical variables are expressed as counts and percentages. Continuous variables are expressed as the median (25th–75th percentiles [P25–75]). Statistical differences between two groups were compared using the χ^2 test for categorical variables and using Mann–Whitney U test for continuous variables or Kruskal–Wallis test for ≥ 3 groups. Odds ratios (OR) for gene polymorphisms were determined from logistic regression models. OR = 1 implies no association between genotype and a course of AIHF, OR >1 implies that genotype is associated with the disease, OR <1 implies that genotype is protective. All *p*-values are two-tailed. In all statistical analyses, a two-tailed *p*-value of 0.05 or less was considered to indicate statistical significance.

Results

At 12 months after chemotherapy completion 114 patients with AIHF who had LVEF decline by 24.3% from the values before chemotherapy initiation (from 66.0 [61; 70] to 50 [47; 52]%) and NT-proBNP increase by 82.9% (from 55.25 [48.1; 64] to 323.0 [260.7; 377.7] pg/mL) were enrolled. At baseline women were of New York Heart Association (NYHA) class I (42.2%), class II (43.9%), and class III (7.9%). The control group comprised the women (*n* = 70) who received doxorubicin as part of chemotherapy for breast cancer, but did not develop AIHF (LVEF of 66 [64; 69]%). The Table 1 shows baseline demographic and clinical characteristics of patients depending on AIHF pre-

sence. Patients with AIHF had LV remodeling and higher values of NT-proBNP, and heart rate (*p* = 0.025). The gene polymorphisms of HIF1A gene (1772C>T, rs11549465) did not differ between patients.

All patients with AIHF were prescribed the optimal medical treatment. After 24 months of follow-up patients with AIHF had breast cancer remission and were divided into two groups: group 1 comprised women with adverse course of AIHF (*n* = 39), group 2 comprised those without it (*n* = 75). The baseline parameters did not differ (Table 2).

After 24 months of follow-up in group 1 the LVEF significantly (*p* < 0.001) decreased by 13.5% from 52 (49; 54) to 49 (46; 51)%, end-systolic dimension increased by 5.9% (*p* = 0.012), end-diastolic dimension by 7.9% (*p* = 0.034), and 6-minute walk test distance decreased by 20% (*p* = 0.017); there was a tendency in the NT-proBNP levels decrease by 7% (*p* = 0.087). In group 2 the LVEF improved by 9.3% (*p* = 0.032), and the levels of NT-proBNP decreased (*p* < 0.001) by 30.6% (Table 3).

The presence of C/T genotype of HIF1A gene (1772C>T, rs11549465) (OR = 3.65; *p* = 0.009) was related to the adverse course of AIHF. The C/C genotype of HIF1A gene (1772C>T, rs11549465) (OR = 0.123; *p* = 0.001) was significantly associated with the favorable course of AIHF.

Dynamics of echocardiographic parameters, NT-proBNP levels and 6-minute walk test distance during follow-up period depending on gene polymorphisms of HIF1A gene (1772C>T, rs11549465) (Table 4). Women with C/T genotype of HIF1A gene (1772C>T, rs11549465) had further progression of AIHF. In these patients LVEF significantly (*p* < 0.001) decreased by 11.8% from 51 (47; 53) to 45 (43; 46)%, end-systolic dimension increased by 7.8% (*p* < 0.001) and end-diastolic dimension by 5.2% (*p* < 0.001). Carriers of T/T genotypes did not have significant changes in these parameters with the exception of NT-proBNP levels which significantly decreased during follow-up period (*p* < 0.05). In patients with the C/C genotype LVEF increased by 4% (*p* = 0.049), and NT-proBNP levels decreased by 37.2% (*p* < 0.001).

Discussion

We demonstrated here for the first time that the presence of C/T genotype of the hypoxia-inducible factor 1alpha gene (1772C>T, rs11549465) in women without previous CVD was related to the adverse course of AIHF during 24 months.

Heart failure is a major complication in cancer treatment due to the cardiotoxic effects of anticancer drugs, especially from the anthracyclines such as DOX.² Most patients remain asymptomatic during and after drug in-

Table 1 – Baseline demographic and clinical characteristics of patients depending on AIHF presence

Characteristics	Patients with AIHF n = 114	Patients without AIHF n = 70	p-value
Age (years)	48 (46; 52)	45 (42; 50)	0.057
CD of doxorubicin, mg/m ²	360 (300–360)	360 (300–360)	0.818
Chemotherapy regimen, n (%)			
AC	61 (53.5)	39 (55.7)	0.631
TAC	53 (46.5)	31 (44.3)	0.654
Breast cancer stage 2A–2B, n (%)	72 (63.2)	44 (62.9)	0.467
Breast cancer stage 3A–3B, n (%)	42 (36.8)	26 (37.1)	0.972
LVEF, %	50.0 (47; 50)	66.0 (64; 69)	<0.001
End-diastolic dimension, mm	49 (46; 51.0)	44.0 (42; 47)	<0.001
End-systolic dimension, mm	36 (33; 38)	31 (29; 33)	<0.001
Body mass index	23.7 (21.4; 26.2)	23.6 (21.9; 25.7)	0.859
Heart rate, bpm	84 (78; 93)	75 (69; 81)	0.025
Systolic blood pressure, mmHg	115 (110; 120)	115 (110; 120)	0.744
Diastolic blood pressure, mmHg	70 (70; 80)	70 (70; 80)	0.932
Chronic obstructive lung disease	13 (11.4)	9 (12.8)	0.747
eGFR, mL/min/m ²	89 (78; 96)	88 (76; 98)	0.876
6-minute walk test distance, m	419 (358; 467)	567 (563; 577)	<0.001
Total cholesterol, mmol/L	5.2 (4.85; 5.7)	5.25 (4.8; 5.7)	0.882
Hemoglobin, g/L	109.5 (100; 117)	109.5 (99; 117.5)	0.798
NT-proBNP, pg/mL	323.0 (260.7; 377.7)	54.65 (45.7; 72.6)	<0.001
HIF1A gene (1772C>T, rs11549465)			
C/C	72 (63.2)	45 (64.3)	0.972
C/T	36 (31.5)	23 (32.6)	0.857
T/T	6 (5.3)	2 (3.1)	0.599

AC-regimen – combination of doxorubicin and cyclophosphamide; BMI – body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); CD – cumulative dose; eGFR – estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI); HIF1A – hypoxia-inducible factor 1alpha; LA – left atrium; TAC-regimen – combination of doxorubicin, cyclophosphamide, and docetaxel.

Table 2 – Baseline demographic and clinical characteristics of patients depending on course of AIHF

Characteristics	Group 1, n = 39	Group 2, n = 75	p-value
Age (years)	48 (46; 50)	48 (45; 50)	0.067
CD of doxorubicin, mg/m ²	360 (300–360)	360 (300–360)	0.952
Chemotherapy regimen, n (%)			
AC	25 (64.1)	39 (52.0)	0.104
TAC	14 (35.9)	36 (48.0)	0.102
Functional class of HF (NYHA)			
I functional class	30 (76.9)	43 (57.3)	0.187
II functional class	7 (17.9)	25 (31.6)	0.073
III functional class	2 (5.2)	7 (9.3)	0.321
Breast cancer stage 2A–2B, n (%)	23 (59.0)	49 (65.3)	0.967
Breast cancer stage 3A–3B, n (%)	16 (41.0)	26 (34.7)	0.972
LVEF, %	52.0 (49; 54)	49 (46; 51)	0.199
LA, mm	30 (29; 32)	30 (29.5; 33.3)	0.871
End-diastolic dimension, mm	48 (46; 51.0)	49.0 (46; 51)	0.617
End-systolic dimension, mm	35 (33; 38)	36 (33; 39)	0.604
Body mass index	24.5 (21.5; 26.2)	23.5 (21.2; 25.5)	0.414
Heart rate, bpm	81 (68; 87)	75 (69; 81)	0.025
Systolic blood pressure, mmHg	115 (110; 120)	115 (110; 120)	0.082

Continue on next page

Table 2 – Baseline demographic and clinical characteristics of patients depending on course of AIHF (Dokončení)

Characteristics	Group 1, n = 39	Group 2, n = 75	p-value
Diastolic blood pressure, mmHg	70 (70; 80)	70 (70; 80)	0.297
Current smoker, n (%)	6 (15.4)	11 (14.7)	0.654
Chronic obstructive lung disease	4 (10.3)	9 (12.0)	0.937
Childbearing potential women, n (%)	14 (35.9)	29 (38.7)	0.876
Menopause, n (%)	25 (64.1)	46 (61.3)	0.989
eGFR, mL/min/m ²	81.5 (73; 97)	83 (77; 98)	0.523
6-minute walk test distance, m	412 (364; 466)	399 (348; 457)	0.617
Total cholesterol, mmol/L	5.0 (4.5; 5.4)	5.1 (4.3; 5.5)	0.412
Hemoglobin, g/L	107 (98; 113)	105.5 (99.5; 118)	0.568
NT-proBNP, pg/mL	324.5 (265.4; 369.7)	318.9 (258.0; 381.8)	0.971
HIF1A gene (1772C>T, rs11549465)			
C/C	15 (38.5)	57 (76.0)	<0.001
C/T	22 (56.4)	14 (18.7)	0.016
T/T	2 (5.1)	4 (5.3)	0.902

AC-regimen – combination of doxorubicin and cyclophosphamide; BMI – body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); CD – cumulative dose; eGFR – estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI); HF – heart failure; HIF1A – hypoxia-inducible factor 1alpha; LA – left atrium; MMP – matrix metalloproteinase; TAC-regimen – combination of doxorubicin, cyclophosphamide, and docetaxel.

Table 3 – Dynamics of echocardiographic parameters during follow-up period

Parameter	Baseline		p-value	At 24 months		p-value
	Group 1 (n = 39)	Group 2 (n = 75)		Group 1 (n = 39)	Group 2 (n = 75)	
LVEF, %	52.0 (49; 54)	49 (46; 51)	0.199	45 (44; 49)*	54 (49; 55)*	<0.001
LA, mm	30 (29; 32)	31 (28; 33)	0.431	33 (30; 33)*	29 (27; 31)	<0.001
EDD, mm	48 (46; 51.0)	49.0 (46; 51)	0.617	51 (48; 52)*	48 (46; 49)	<0.001
ESD, mm	35 (33; 38)	36 (33; 39)	0.604	38 (36; 39)*	35 (32; 37)	<0.001
NT-proBNP, pg/mL	324.5 (265.4; 369.7)	318.9 (258.0; 381.8)	0.971	301.7 (271.6; 343.1)	221.3 (190.1; 272.5)*	<0.001
6-MWT distance, m	412 (364; 466)	399 (348; 457)	0.617	329.9 (310.8; 404.2)*	429 (391; 454)	0.001

6-MWT – 6-minute walk test; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; LA – left atrium; LVEF – left ventricle ejection fraction; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide; * – statistically significant in comparison with baseline levels.

fusion, however, LV dysfunction and HF can occur up to decades after exposure,¹ and HF induced by anthracyclines is often resistant to therapy and has a mortality rate of up to 79%.¹ For this reason, cardiologists, oncologists, and basic scientists are combining their efforts in order to better evaluate the mechanisms of its development and progression.

Hypoxia inducible factors are proteins that rapidly accumulate during hypoxia and manage transcriptional control over various target genes.⁵ Hypoxia-inducible factor-1a and HIF2A control cellular adaptation to both acute and chronic hypoxia, and these isoforms can be involved in the redox state and on proinflammatory pathways.⁶ During commonly encountered physiological states, a decrease in environmental oxygen enhances signaling through both HIF1A and HIF2A. However, under the pathological conditions that occur in chronic cardiac, renal, and vascular diseases, HIF signaling is also stimulated by abnormalities in mitochondria

and peroxisomes, the most important oxygen-consuming organelles in cells. Derangements in these cellular constituents redirect the use of oxygen toward the generation of reactive oxygen species (ROS), which inhibit prolyl hydroxylases.¹² The activation of HIFs by oxidative stress is dependent on the presence of mitochondria that are able to consume oxygen and generate ROS.^{8,12} Once activated by oxygen-related organelle stresses, HIF1A and HIF2A act to reduce these stresses by decreasing the amount of oxygen consumed by mitochondria and peroxisomes.¹³ HIF1A directly inhibits both the biogenesis and oxidative functions of mitochondria.¹⁴ In addition, both HIF1A and HIF2A promote autophagy, a lysosome-dependent degradative pathway that mediates the clearance of dysfunctional organelles. HIF1A enhances the autophagic clearance of damaged mitochondria,¹⁵ whereas HIF2A stimulates the autophagic disposal of injured peroxisomes¹⁶ that all lead to the development of mitochondrial dysfunction.

Table 4 – Dynamics of echocardiographic parameters, NT-proBNP levels, and 6-minute walk test distance during follow-up period depending on gene polymorphisms of HIF1A gene (1772C>T, rs11549465)

Parameter	Baseline			p-value	At 24 months			p-value
	HIF1A gene (1772C>T, rs11549465)				HIF1A gene (1772C>T, rs11549465)			
	C/C (n=72)	C/T (n=36)	T/T (n=6)		C/C (n = 73)	C/T (n = 36)	T/T (n = 5)	
LVEF, %	50 (47; 52)	51 (47; 53)	49 (47; 50)	0.626	52 (46; 55) [#]	45 (43; 46) [#]	50 (45; 52.5)	<0.001
LA, mm	30 (29; 33)	31 (28; 33)	31 (29; 32)	0.431	29 (28; 31)	33 (30; 34.5) [#]	30 (29; 33)	<0.001
EDD, mm	49 (46; 51)	48.5 (46.0; 51.0)	48 (46; 50)	0.959	48 (46; 55)	52.6 (49; 52) [#]	49 (46; 50)	<0.001
ESD, mm	36 (33; 38)	37 (34; 39)	37 (35; 38)	0.399	36 (33; 37)	39 (39; 40) [#]	36 (34; 38)	<0.001
NT-proBNP, pg/mL	315.9 (245.6; 374.5)	343.5 (279.8; 377.6)	349.0 (279.0; 383.2)	0.652	230.3 (201.0; 288.1) [#]	330.3 (271.8; 343.6)	270.3 (223; 305.6) [#]	0.039
6-MWT distance, m	411 (352; 465)	415.5 (370; 479)	450 (444; 483)	0.176	451 (385; 447) [#]	387 (386; 429.0) [#]	458 (370.5; 447)	0.001

6-MWT – 6-minute walk test; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; LA – left atrium; LVEF – left ventricle ejection fraction; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide; [#] – statistically significant in comparison with baseline levels.

Anthracycline-induced cardiotoxicity is a complex multifactorial process. The main well-established mechanism is that anthracyclines can bind both DNA and topoisomerase-2 (Top2) in order to form the ternary Top2-DOX-DNA cleavage complex which triggers cell death and gain further toxicity upon conversion to reactive oxygen species (ROS), like superoxide anion and its dismutation product hydrogen per-oxide.¹⁷ Besides inhibiting Top2 α in proliferating cells, DOX can target Top2 β , which is also the only known type 2 topoisomerase present in cardiac mitochondria.¹⁰ Zhang et al. demonstrated that DOX treatment induces significant changes in the expression of genes controlling both mitochondrial structure and metabolisms,⁹ as well as DOX, preferentially accumulates in the mitochondria of cardiomyocytes, strongly impacting both the structure and the activity of these organelles that cause the increased ROS production.¹⁰ Anthracycline-mediated production of these reactive species in turn may potentially lead to imbalances in HIFs proteins and inhibiting of HIF1A/ARNT heterodimer to the target gene enhancer,⁴ and, as a consequence, be one of the trigger mechanisms for the development of acute heart dysfunction induced by anthracyclines. However, it is not clear whether it affects the development and progression of HF in the long-term periods after chemotherapy treatment.

The 1772C> T (rs11549465) polymorphism in HIF1A gene causes the replacement of proline for serine in the oxygen-dependent degradation domain. A protein with such a substitution has increased transactivation ability under conditions of both hypoxia and normoxia.¹⁸ It was established that expression of HIF1A gene is increased in the failing heart, both experimentally and clinically^{19,20} and it is associated with a poor prognosis in patients with chronic and acute heart failure.^{21,22} There is a growing body of evidence for impaired HIF-1 activation in diabetes,²³ coronary artery disease,²⁴ and obesity.²⁵ Endogenous HIF-1 target gene expression was also inhibited by anthracyclines in a dose-dependent manner.¹⁸ However, it is unlikely that the activation of HIF1A is an initial mechanism in the development of late AIHF, since in our study the gene polymorphisms of HIF1A did not differ between patients with AIHF and without it. Most likely it is just a consequence of the metabolic continuum, which begins with mitochondrial damage, oxidative stress, the development of endothelial dysfunction, and the initiation of apoptosis¹⁹ and, ultimately, stabilization of HIF1A at high levels occurs. All these processes lead to HIF complex bindings to hypoxia response elements at target gene loci, regulating expression of both the HIF1A gene and other genes involved in the hypoxic response on both a cellular and systemic levels.²¹ Perhaps, HIF1A impairs mitochondrial biogenesis, further limiting the generation of adenosine triphosphate,¹² and promotes inflammation in cardiomyocytes,¹⁹ causes the development of systemic endothelial dysfunction, and may activate the sympathetic nervous system in chronic heart failure.²⁶ And therefore, when all of the following processes are launched and the heart remodeling processes have already started, the direct activation of the HIF1A gene occurs; it already plays a crucial role in late AIHF progression.

Conclusions

Thus, the polymorphisms of hypoxia-inducible factor 1alpha gene (1772C>T, rs11549465) in women without previous CVD was associated with adverse course of AIHF during 24 months, and it may be recommended for women with AIHF without previous cardiovascular diseases in the risk assessment of AIHF progression.

Key points

HIFs are proteins that rapidly accumulate during acute and chronic hypoxia, control cellular adaptation and manage transcriptional control over various target genes. Expression of HIF1A gene is increased in the failing heart and it is associated with a poor prognosis in patients with chronic and acute HF. In anthracycline consume the activation of HIFs by oxidative stress is dependent on the presence of mitochondria that are able to consume oxygen and generate ROS. But it is not clear whether it affects the development and progression of HF in the long-term periods after chemotherapy treatment.

We demonstrated here for the first time that the presence of C/T genotype of the HIF1A gene (1772C>T, rs11549465) in women without previous CVD was related to the adverse course of AIHF during 24 months. Most likely that is just a consequence of the metabolic continuum, which begins with mitochondrial damage, oxidative stress, the development of endothelial dysfunction, and the initiation of apoptosis and, ultimately, stabilization of HIF1A at high levels occurs and HIF1A gene expressions at late stages of AIHF.

Future direction

The identification of new mechanisms for the development and progression of AIHF may be used to search for more promising methods of treatment. Perhaps, the use of trimetazidine or other drugs that can reduce hypoxia will help to improve the prognosis in patients at late stages of AIHF.

Limitations

The main limitation of the study was the small sample of patients and lack of data of HIF serum levels and other biomarkers. Further studies with bigger sample size are needed, it is also necessary to compare gene expression with serum levels of HIFs.

Author contributions

All authors provided important intellectual contribution to the work: KVK contributed to design, data collection, analysis, and drafted the first version of the manuscript; EVG and ATT supervised research work and contributed to conception, design and data interpretation; SNS and ENB contributed to drafting the manuscript, crafting the discussion, and revising for important intellectual con-

tent; MNN, AAP, and ETR contributed to conception of the work revised for important intellectual content. All authors carefully read the manuscript and gave final approval.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

None.

References

1. Feijen EAML, Font-Gonzalez A, Van der Pal HJH, et al. Risk and Temporal Changes of Heart Failure Among 5-Year Childhood Cancer Survivors: a DCOG-LATER Study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e009122.
2. Bodley A, Liu LF, Israel M, Seshadri R, et al. DNA topoisomerase II-mediated interaction of doxorubicin and daunorubicin congeners with DNA. *Cancer Res* 1989;49:5969–5978.
3. Lyu YL, Lin CP, Azarova AM, et al. Role of topoisomerase 2beta in the expression of developmentally regulated genes. *Mol Cell Biol* 2006;26:7929–7941.
4. Tanaka T, Yamaguchi J, Shoji K, Nangaku M. Anthracycline inhibits recruitment of hypoxia-inducible transcription factors and suppresses tumor cell migration and cardiac angiogenic response in the host. *J Biol Chem* 2012;287:34866–34882.
5. Sato M, Hirose K, Ichise K, et al. Not Only Hypoxia- but Radiation-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition Is Modulated by Hypoxia-Inducible Factor 1 in A549 Lung Cancer Cells. *Folia Biol (Praha)* 2021;67:62–69.
6. Packer M. Mutual Antagonism of Hypoxia-Inducible Factor Isoforms in Cardiac, Vascular, and Renal Disorders. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:961–968.
7. Krishnan J, Suter M, Windak R, et al. Activation of a HIF1alpha-PPARgamma axis underlies the integration of glycolytic and lipid anabolic pathways in pathologic cardiac hypertrophy. *Cell Metab* 2009;9:512–524.
8. Pan Y, Mansfield KD, Bertozzi CC, et al. Multiple factors affecting cellular redox status and energy metabolism modulate hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in vivo and in vitro. *Mol Cell Biol* 2007;27:912–925.
9. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639–1642.
10. Chen Y, Jungsuwadee P, Vore M, et al. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Mol Interv* 2007;7:147–156.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
12. Strauss E, Waliszewski K, Oszkini G, Staniszewski R. Polymorphisms of genes involved in the hypoxia signaling pathway and the development of abdominal aortic aneurysms or large-artery atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2015;61:1105–1113.
13. Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor1alpha during hypoxia: a mechanism of O2 sensing. *J Biol Chem* 2000;275:25130–25138.
14. Zhang H, Gao P, Fukuda R, et al. HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity. *Cancer Cell* 2007;11:407–420.
15. Schönenberger MJ, Kovacs WJ. Hypoxia signaling pathways: modulators of oxygen-related organelles. *Front Cell Dev Biol* 2015;3:42.
16. Walter KM, Schönenberger MJ, Trötz Müller M, et al. Hif-2a promotes degradation of mammalian peroxisomes by selective autophagy. *Cell Metab* 2014;20:882–897.
17. Salvatorelli E, Guarnieri S, Menna P, et al. Defective one- or two-electron reduction of the anticancer anthracycline

- epirubicin in human heart. Relative importance of vesicular sequestration and impaired efficiency of electron addition. *J Biol Chem* 2006;281:10990–11001.
18. Lee K, Qian DZ, Rey S, et al. Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2353–2358.
 19. Pu J, Zhu S, Zhou D, et al. Propofol alleviates apoptosis induced by chronic high glucose exposure via regulation of HIF-1 α in H9c2 cells. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:4824035.
 20. Hölscher M, Schäfer K, Krull S, et al. Unfavourable consequences of chronic cardiac HIF-1A stabilization. *Cardiovasc Res* 2012;94:77–86.
 21. Pohl J, Hendgen-Cotta UB, Stock P, et al. Myocardial expression of macrophage migration inhibitory factor in patients with heart failure. *J Clin Med* 2017;6:95.
 22. Li G, Lu WH, Wu XW, et al. Admission hypoxia-inducible factor 1 α levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:79.
 23. Marfella R, Esposito K, Nappo F, et al. Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2383–2391.
 24. Willam C, Maxwell PH, Nichols L, et al. HIF prolyl hydroxylases in the rat; organ distribution and changes in expression following hypoxia and coronary artery ligation. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:68–77.
 25. Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes Rev* 2019;20:701–712.
 26. Sharma NM, Cunningham CJ, Zheng H, et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 α Mediates Increased Sympathoexcitation via Glutamatergic N-Methyl-d-Aspartate Receptors in the Paraventricular Nucleus of Rats With Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003423.

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE?



Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®¹

Eliquis®
apixaban

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

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. Složení: Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známým účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užita 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAf: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užít jednorázovou nasycovací dávku 10mg 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 antikoagulantem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablčném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jatrní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulanty vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancií zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4,9,11,13,14. **Datum poslední revize textu:** 16.2.2022 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda, SE – systémová embolie

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

PP-ELI-CZE-0391

Mortality, deep vein thrombosis, and D-dimer levels in patients with COVID-19

Jose Maria Pereira de Godoy^a, Mariana Orate Menezes da Silva^b,
Henrique Amorim Santos^b, Amanda Fernandes Vidal da Silva^b,
Gleison Juliano da Silva Russeff^c

^a Cardiovascular Surgery Department in Medicine School in São José do Rio, National Council for Research and Development, Brazil

^b Resident of Service Vascular Surgery of the Medicine School in São José do Rio, Brazil

^c Vascular Surgery of Service Echography in Hospital de Base-Medicine School of São José do Rio, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 12. 1. 2022

Accepted: 3. 3. 2022

Available online: 18. 8. 2022

Klíčová slova:

COVID-19

D-dimer

Hluboká žilní trombóza

Mortalita

Keywords:

COVID-19

D-dimer

Deep vein thrombosis

Mortality

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie bylo měřit hodnoty D-dimeru a zjistit jejich vztah k hluboké žilní trombóze (HŽT) a mortalitě pacientů s onemocněním COVID-19.

Metoda: Z populace přibližně 1 200 pacientů, u nichž se provádělo vyšetření HŽT obou dolních končetin dopplerovským ultrazvukem, byl vytvořen vzorek sestávající ze 100 pacientů s HŽT a 100 jedinců bez HŽT. Kromě pohlaví a věku účastníků se stanovovaly hodnoty D-dimeru v následujících intervalech > 20 µg/ml, 10 až 20 µg/ml, 5 až 10 µg/ml, 3 až 5 µg/ml a < 3 µg/ml. Sledoval se vztah mezi kategorií hodnot D-dimeru a mortalitou.

Výsledky: Průměrné hodnoty D-dimeru ve skupinách s/bez HŽT byly 11,90, resp. 4,97 µg/ml; tento rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,0001$, párový t test). Mortalita byla vyšší než 35 % u pacientů bez HŽT a s hodnotami D-dimeru > 3 µg/ml. Ve skupině s HŽT byla mortalita vyšší než 55 % nezávisle na hodnotě D-dimeru. **Závěr:** Stanovení hodnot D-dimeru je naprosto zásadní při screeningu hluboké žilní trombózy u pacientů s onemocněním COVID-19, protože vyšší hodnoty D-dimeru jsou spojeny s vyšší mortalitou a přítomností hluboké žilní trombózy.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The aim of the present study was to analyze D-dimer levels and associate these levels with deep vein thrombosis and mortality in patients with COVID-19.

Method: From a population of approximately 1200 patients evaluated for the investigation of deep vein thrombosis (DVT) of the lower limbs using bilateral venous Doppler ultrasound, 100 positive for DVT and 100 negative for DVT were selected to compose the present sample. Data were collected on sex, age and D-dimer levels. D-dimer levels were categorized as follows: > 20 µg/mL, 10 to 20 µg/mL, 5 to 10 µg/mL, 3 to 5 µg/mL and < 3 µg/mL. The association between D-dimer category and mortality was evaluated.

Results: The mean D-dimer level was 11.90 and 4.97 µg/mL in the groups with and without DVT; this difference was significant ($p = 0.0001$, paired t-test). The mortality rate was higher than 35% in patients without DVT and with D-dimer > 3 µg/mL. In the group with DVT, the mortality rate was higher than 55% independently of the D-dimer level.

Conclusion: The assessment of the D-dimer level is fundamental in screening for deep vein thrombosis in patients with COVID-19, as higher levels are associated with greater mortality and the presence of deep vein thrombosis.

Address: Jose Maria Pereira de Godoy, Rua Floriano Peixoto, 2950 São José do Rio, Preto-SP-Brazil CEP:15020-010, e-mail: godoyjmp@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.018

Introduction

Studies involving patients with COVID-19 suggest that ultra-high plasma D-dimer levels indicate the severe form of the disease and should be considered a screening tool or indicator of the prognosis in cases of infection by COVID-19.¹ The D-dimer level may be associated with the severity of inflammation in SARS-CoV-2-related pneumonia prior to coagulopathy and thrombosis, which may explain the association between high D-dimer levels and greater mortality rate.²

Evaluating clinical biomarkers that predict mortality in COVID-19 with greater precision, researchers have found that changes in D-dimer levels and in the tendency after anticoagulation therapy are highly predictive of in-hospital mortality and may assist in guiding the allocation of resources and future studies on emerging treatments for severe COVID-19.³

A meta-analysis reported that the D-dimer level was identified as an independent predictor of mortality in COVID-19. A set of values, such as 0.5 µg/mL, 1 µg/mL, and 2 µg/mL, can be determined as the cutoff point for D-dimer for clinical use.⁴ The presence of tachypnea (> 22 bpm) and no radiological signs suggestive of infection by SARS-CoV-2 on the chest radiography and D-dimer > 3000 ng/mL have been identified as predictive factors of deep vein thrombosis in patients with COVID-19.⁵

A review study showed that inflammatory factors, such as interleukin-6, ferritin, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets, C-reactive protein, procalcitonin, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase, creatinine and D-dimer, are important biomarkers of cytokine storm syndrome. High levels of interleukin-6 and hyperferritinemia should be considered warning signs of systemic inflammation and a poor prognosis in cases of COVID-19.⁶

The aim of the present study was to analyze D-dimer levels and associate these levels with deep vein thrombosis and mortality in patients with COVID-19.

Patients and methods

Two hundred consecutive patients were evaluated from a population of approximately 1200 patients submitted to deep vein Doppler ultrasound of the lower limbs for the investigation of deep vein thrombosis. The patients were hospitalized with COVID-19 in the wards and intensive care units of the hospital affiliated with the São Jose do Rio Preto School of Medicine-Brazil.

Inclusion criterion

Hospitalized patients undergoing treatment for COVID-19.

Exclusion criterion

Outpatients with COVID-19.

Patient selection

From a population of approximately 1200 patients evaluated for the investigation of deep vein thrombosis (DVT) of the lower limbs using bilateral venous Doppler

ultrasound, 100 positive for DVT and 100 negative for DVT were selected to compose the present sample.

Statistical analysis

Descriptive statistics of the data, Fisher's exact test, and the paired t-test considering a 5% alpha error.

Ethical considerations

This study received approval from the institutional review board of the São Jose do Rio Preto School of Medicine-Brazil#4.826.094.

Development

Two hundred consecutive patients were selected from a population of approximately 1200 patients evaluated for the investigation of DVT of the lower limbs using bilateral venous Doppler ultrasound and were divided into two groups: 100 positive for DVT and 100 negative for DVT. Data were collected on sex, age and D-dimer levels. D-dimer levels were categorized as follows: > 20 µg/mL, 10 to 20 µg/mL, 5 to 10 µg/mL, 3 to 5 µg/mL and < 3 µg/mL. The association between D-dimer category and mortality was evaluated. The data were entered into an Excel table and analyzed using the Stats Direct statistical program.

Results

The groups with and without DVT were composed of 66 and 58 men, respectively, with no significant difference between groups regarding sex ($p = 0.2$, Fisher's exact test). Mean age was 58.58 years in the group with DVT and 58.61 in the group without DVT. The mean D-dimer level was 11.90 and 4.97 µg/mL in the groups with and without DVT; this difference was significant ($p = 0.0001$, paired t-test).

Figure 1 illustrates the median and interquartile range of D-dimer levels in the two groups. Table 1 shows that the mortality rate was higher than 35% in patients without DVT and with D-dimer > 3 µg/mL. In the group with DVT, the mortality rate was higher than 55% independently of the D-dimer level (Table 2). Table 3 displays the D-dimer levels in the overall sample of 200 patients, revealing a general mortality rate higher than 50% when the D-dimer level was > 3 µg/mL and around 29.68% when below this cutoff point. The average mortality rate among the patients hospitalized in the wards and intensive care units was 22.7%.

Discussion

The present study investigated the association between D-dimer levels and mortality in 200 hospitalized patients with COVID-19 (100 with and 100 without deep vein thrombosis). In the group with DVT, mortality was higher than 50% independently of the D-dimer level.

In patients without DVT and with D-dimer < 3 µg/mL mortality was around 18.8%, suggesting a lower mortality rate in patients without thrombosis. This finding is in agreement with data from a study in the publication phase, in which the mortality rate was 67% in patients

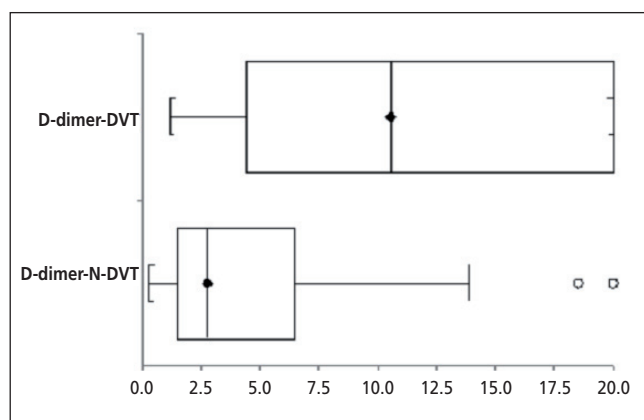


Fig. 1 – Median and interquartile range of D-dimer levels in COVID-19 patients with and without deep vein thrombosis.

with DVT and 31% in those without DVT. Lung impairment 50 to 70% increased the mortality rate to 71.15% in patients with DVT and 36.19% in those without DVT. This suggests that DVT is a factor as important as lung impairment with regards to mortality in patients with COVID-19.

Another aspect analyzed was the possibility of a safe D-dimer level in the evaluation of DVT. However, we found that patients with low D-dimer levels ($< 1 \mu\text{g/mL}$) could have thrombosis and those with very high levels ($20 \mu\text{g/mL}$) could be negative for DVT. Moreover, the mortality rate was lower than 30% when D-dimer levels were $< 3 \mu\text{g/mL}$, although this rate is higher than the average for the hospital (22.7%). Some studies suggest a cutoff point of $> 3 \mu\text{g/mL}$ for the request for venous Doppler ultrasound and the evaluation of thrombosis and pulmonary embolism, but lower levels are safer.⁷

Patients with D-dimer levels higher than $10 \mu\text{g/mL}$ and without DVT may have other thrombotic sites, such

as the lungs and abdominal, that were not diagnosed in this evaluation. Another possibility is the occurrence of an associated serious disease, as reported in the literature. Therefore, high D-dimer levels are associated with greater mortality.

As many patients hospitalized with COVID-19 are asymptomatic with regards to DVT,⁸ Doppler ultrasound screening may be warranted for all patients in intensive care. We began a pilot study analyzing patients with more than ten days of intubation and found that more than 70% were positive for DVT. Another aggravating factor is that the change in the viral variant to SARS-CoV-2 P.1 tripled the number of patients with DVT in the intensive care units. Thus, COVID-19 has a dynamic nature in its form of presentation and treatment approaches should be evaluated based on the situation of each region, considering the different aspects of the disease.

Conclusion

The assessment of the D-dimer level is fundamental in screening for deep vein thrombosis in patients with COVID-19, as higher levels are associated with greater mortality and the presence of deep vein thrombosis.

Conflict of interest and funding

The authors declared no have financial support and conflict interest.

Author's contribution

Design and conduct of the study: Godoy JMP, Da Silva MOM, Amorim H, Vidal da Silva AF, Russeff GLS.

Collection data: Godoy JMP, Da Silva MOM, Amorim H, Vidal da Silva AF, Russeff GLS.

Management: Da Silva MOM, Amorim H, Vidal da Silva AF, Russeff GLS.

Table 1 – D-dimer categories and prevalence of mortality in each category among 100 COVID-19 patients without deep vein thrombosis

D-dimer 20	D-dimer 20 deaths	D-dimer $>10 < 20$	D-dimer $>10 < 20$ deaths	D-dimer $>5 < 10$	D-dimer $>5 < 10$ deaths	D-dimer $>3 < 5$	D-dimer $>3 < 5$ deaths	D-dimer < 3	D-dimer < 3 deaths
7	3 (42.85%)	8	6 (75%)	13	5 (38.46%)	19	79 (36.8%)	53	10 (18.86%)

Table 2 – D-dimer categories and prevalence of mortality in each category among 100 COVID-19 patients with deep vein thrombosis

D-dimer 20	D-dimer 20 deaths	D-dimer $>10 < 20$	D-dimer $>10 < 20$ deaths	D-dimer $>5 < 10$	D-dimer $>5 < 10$ deaths	D-dimer $>3 < 5$	D-dimer $>3 < 5$ deaths	D-dimer < 3	D-dimer < 3 deaths
9	28 (75.67%)	8	10 (55.55%)	8	11 (57.89%)	5	10 (66.66%)	2	9 (81.81%)

Table 3 – D-dimer categories and prevalence of mortality in each category in overall sample of 200 COVID-19 patients (100 with and 100 without deep vein thrombosis)

D-dimer 20	D-dimer 20 deaths	D-dimer $>10 < 20$	D-dimer $>10 < 20$ deaths	D-dimer $>5 < 10$	D-dimer $>5 < 10$ deaths	D-dimer $3 < 5$	D-dimer $3 < 5$ deaths	D-dimer < 3	D-dimer < 3 deaths
13	31 (70.4%)	10	16 (61.53%)	16	16 (50%)	17	17 (50%)	45	19 (29.68%)

Analysis and interpretation of the data: Godoy JMP.

Preparation: Godoy JMP, Da Silva MOM, Amorim H, Vidal da Silva AF, Russeff GLS.

Review: Godoy JMP, Da Silva MOM, Amorim H, Vidal da Silva AF, Russeff GLS.

Approval of the manuscript: Da Silva MOM, Amorim H, Vidal da Silva AF, Russeff GLS.

Decision to submit the manuscript for publication: Da Silva MOM, Amorim H, Vidal da Silva AF, Russeff GLS.

All authors agree with the manuscript.

References

1. Schafer K, Goldschmidt E, Oostra D, et al. The clinical significance of ultra-high D-dimer levels. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2022;10:8–13.
2. Wang L, Yang L, Bai L, et al. Association between D-dimer level and chest CT severity score in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Sci Rep* 2021;11:11636.
3. Song X, Ji J, Reva B, Joshi H, et al. Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker of COVID-19 mortality. *ERJ Open Res* 2021;7:00018-2021.
4. Li Y, Deng Y, Ye L, et al. Clinical Significance of Plasma D-Dimer in COVID-19 Mortality. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:638097.
5. Gil Mosquera M, Fernández-Ruiz M, Sanz Rodríguez E, et al. Prediction of pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)* 2022;158:206–210.
6. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253894.
7. Gibson CJ, Alqunaibit D, Smith KE, et al. Probative Value of the D-Dimer Assay for Diagnosis of Deep Venous Thrombosis in the Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *Crit Care Med* 2020;48:e1322–e1326.
8. Pieralli F, Pomero F, Giampieri M, et al. Incidence of deep vein thrombosis through an ultrasound surveillance protocol in patients with COVID-19 pneumonia in non-ICU setting: A multicenter prospective study. *PLoS One*. 2021;16:e0251966.

Aim: To present our data of a prevalence of this complication from one Czech center where TAVR prostheses have been implanted for over a decade.

Methods: A group of patients who underwent TAVR between August 2009 and February 2021 in our center were analyzed. Patients with already implanted pacemaker or defibrillator were excluded from this group, leaving 717 patients for further analysis. The mean age was 78.8 years, 52% were females, the mean BMI was 29.6. Various different prostheses of different manufacturers and generations were implanted.

Results: Permanent pacing was required in 162 patients (22.6%), in whom CIED (cardiac implantable electronic device) was implanted in average 3.9 days from TAVR. There was a significantly higher amount of men in the paced group (56.2%) compared to the group without CIED (45.4%); $p = 0.016$. Moreover, there was a significant difference between height, weight, and BSA among these groups. Patients with preexisting right bundle branch block (RBBB) were more prevalent in the paced group compared to non-paced group ($p < 0.0001$); this parameter was the only independent predictor of the implantation of CIED after TAVR (odds ratio 3.8, 95% CI 2.0–7.0; $p < 0.0001$). There were marked differences between the amounts of implanted prostheses of various designs. No significant difference was found in the size of prostheses, predilatation or postdilatation between the two groups of patients.

Conclusion: Our data are in concordance with other published studies, supporting the RBBB being one of the risk factors for pacing after TAVR. Males and patients with higher BSA were more prevalent in the paced group. Our sample is, however, rather inhomogeneous and further analysis of different designs in higher numbers would be necessary to identify other risk factors of this prevalent complication.

Keywords:

BSA
Men
Pacing
RBBB
TAVR

Úvod

Závažná aortální stenóza je onemocnění výrazně ovlivňující morbiditu a mortalitu pacientů. Proto většina pacientů směřuje k náhradě aortální chlopně chirurgickou metodou (surgical aortic valve replacement, SAVR). Transkatérová náhrada aortální chlopně (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) je ale stále běžnější součástí klinické praxe a design chlopní se dále vyvíjí, i když jejich vývoj je orientovaný spíše na redukci paravalvulárních leaků.^{1,2} Rovněž jsou již dostupná data o účinnosti a bezpečnosti této metody u pacientů se středním operačním rizikem.^{3–6} Stále však přetrvává obava o stabilitu rytmu u pacientů po náhradě chlopně touto metodou, protože poměrně velké procento pacientů vyžaduje trvalou kardiostimulaci jako komplikace tohoto výkonu. Riziko peri- a pooperačních poruch rytmu vyžadujících stimulaci závisí na rizikových faktorech, které jsou buď modifikovatelné (druh a velikosti chlopně, predilatace, hloubka implantace chlopně, velikost a síla implantačního balonu, postdilatace; rovněž bradykardizující medikace) a nemodifikovatelné (předchozí přítomná porucha rytmu včetně blokády pravého Tawarova raménka, anatomická variabilita převodního systému, geometrie výtokového traktu levé komory [LVOT], množství kalcia, porcelánová aorta, přítomnost diabetu a další).^{7–20} Cílem tohoto článku je prezentovat naše více než jedenáctileté zkušenosti z kardiocentra Nemocnice Podlesí s touto procedurou a jejími následky na převodní systém srdeční.

Soubor a metodika

Byla provedena retrospektivní analýza souboru pacientů se závažnou aortální stenózou, kteří prodělali TAVR od srpna 2009 do února 2021, tj. konsektivních 138 měsíců. V tomto období se na našem pracovišti vystřídaly dva týmy operátorů. Během tohoto období bylo v našem centru naimplantováno 843 pacientů transkatérovou náhradou aortální chlopně. Z tohoto souboru byli vylou-

čeni pacienti, kteří již před TAVR měli naimplantovaný kardiostimulátor či jiné srdeční implantabilní elektronické zařízení (cardiac implantable electronic device, CIED), ať z indikace terapeutické (87 pacientů), či primárně preventivní (39 pacientů). Zůstalo 717 pacientů, jejichž data byla použita k další analýze. Věkový průměr našeho souboru byl 78,8 roku (v rozmezí od 48 do 94 let věku; medián 88 let). Distribuce mužů a žen je přibližně rovnoměrná, s 378 ženami a 349 muži v našem souboru (52 % vs. 48 %). Z dalších demografických dat stojí za zmínku průměrná výška 163,5 cm (rozmezí 142–187 cm, medián 163 cm) a průměrná hmotnost 79,2 kg (rozmezí 40–181 kg, medián 77 kg). Z těchto dat lze vypočítat průměrné BSA 1,9 m² (rozmezí 1,4–2,8 m², medián 1,9 m²). Tři sta deset pacientů (43,2 %) bylo diabetiků a z toho 97 bylo inzulin-dependentních, 149 užívalo perorální anti-diabetika a 64 pacientů bylo na dietě. Detaily analýzy preprocedurálního rytmu jsou uvedeny v tabulce 1. Šest pacientů po implantaci TAVR zemřelo (0,7 %), tři z nich v den implantace, další tři na srdeční selhání do sedmi dnů od procedury.

Z celého vzorku ($n = 717$ pacientů) bylo u 715 pacientů úspěšně naimplantováno TAVR (99,7 %), u zbývajících dvou pacientů se jednalo o technický neúspěch. V našem centru se implantovaly a implantují různé protézy TAVR od rozdílných výrobců, velikostí od 20 mm do 34 mm (viz tabulku 2). Jak lze vyčíst z tabulky 2, zastoupení různých designů a velikostí protéz není rovnoměrně distribuováno. U 458 pacientů (63,8 %) byla před implantací TAVR provedena balonková valvuloplastika (BAV). U 81 pacientů (11,3 %) byla nutná postdilatace protézy, devatenáctkrát bylo nutno použít další chlopně.

Demografické a procedurální charakteristiky byly popsány pomocí standardní popisné statistiky – průměr, směrodatná odchylka a medián v případě spojitých proměnných a absolutní a relativní četnosti v případě kategoriálních proměnných. Statistická významnost rozdílu mezi skupinami byla testována pomocí neparametrického Mannova–Whitneyho testu pro spojitě proměnné a Fisherova testu pro kategoriální proměnné. Prediktory implantace byly hodnoceny za použití binární logistické

Tabulka 1 – Zastoupení poruch srdečního rytmu před a po TAVR

	Počet pacientů před TAVR	% z celku	Počet pacientů po TAVR	% z celku
Sinsový rytmus	536	74,7	442	61,6
Fibrilace/Flutter síní	182	25,4	176	24,5
RBBB	45	6,3	52	7,3
LBBB	71	9,9	248	34,6
AV II/III	1	0,1	134	18,7

AV – atrioventrikulární; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka; RBBB – blokáda pravého Tawarova raménka; TAVR – náhrada aortální chlopně chirurgickou metodou.

Tabulka 2 – Rozložení jednotlivých designů chlopní a jejich velikostí

Chlopeň	Velikost protézy	Počet pacientů	% z celku
Medtronic CoreValve		299	41,7 %
	26	138	19,2
	29	119	16,6
	31	42	5,6
Medtronic Evolut R		222	31,0 %
	23	20	2,8
	26	70	9,8
	29	95	13,2
	31	1	0,1
St Jude Medical Portico	34	36	5,0
		136	19,0 %
	23	16	2,2
	25	47	6,5
	27	50	7,0
Edwards Sapien	29	23	3,2
		36	5,0 %
	20	2	0,3
	23	9	1,3
	26	15	2,1
Boston Scientific Lotus	29	10	1,4
		14	1,9 %
	23	1	0,1
	25	7	1,0
Medtronic Engager	27	6	0,8
		8	1,1 %
	23	3	0,4
Technický neúspěch	26	5	0,7
		2	0,2 %

regrese. Parametry signifikantní na 10% úrovni významnosti ($p < 0,1$) byly dále hodnoceny v multivariantním logistickém regresním modelu. Prezentovány jsou poměry šancí (odds ratio, OR) s 95% intervaly spolehlivosti a hodnoty p , kde hodnoty $p < 0,05$ jsou považovány za statisticky významné. Byl použit software IBM® SPSS® Statistics 28.0.

Výsledky

Byla provedena analýza rytmu a EKG před propuštěním pacientů po TAVR; 442 pacientů mělo při dimisi sinsový rytmus, 176 pacientů mělo fibrilaci síní (tabulka 1). Lze vidět pokles počtu pacientů se sinsovým rytmem z důvodu nutnosti kardiostimulace u některých pacientů a nárůst počtu pacientů s raménkovými blokádami, zejména blokádu levého Tawarova raménka (LBBB). Celkem mělo před dimisí 162 pacientů (22,6 %) nějakou formu kardiostimulace, z toho dva pacienti měli implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD), dva pacienti srdeční resynchronizační terapii s defibrilátorem (cardiac resynchronisation therapy – defibrillator, CRT-D), čtyři pacienti srdeční resynchronizační terapii s pacemakerem (cardiac resynchronisation therapy – pacemaker, CRT-P).

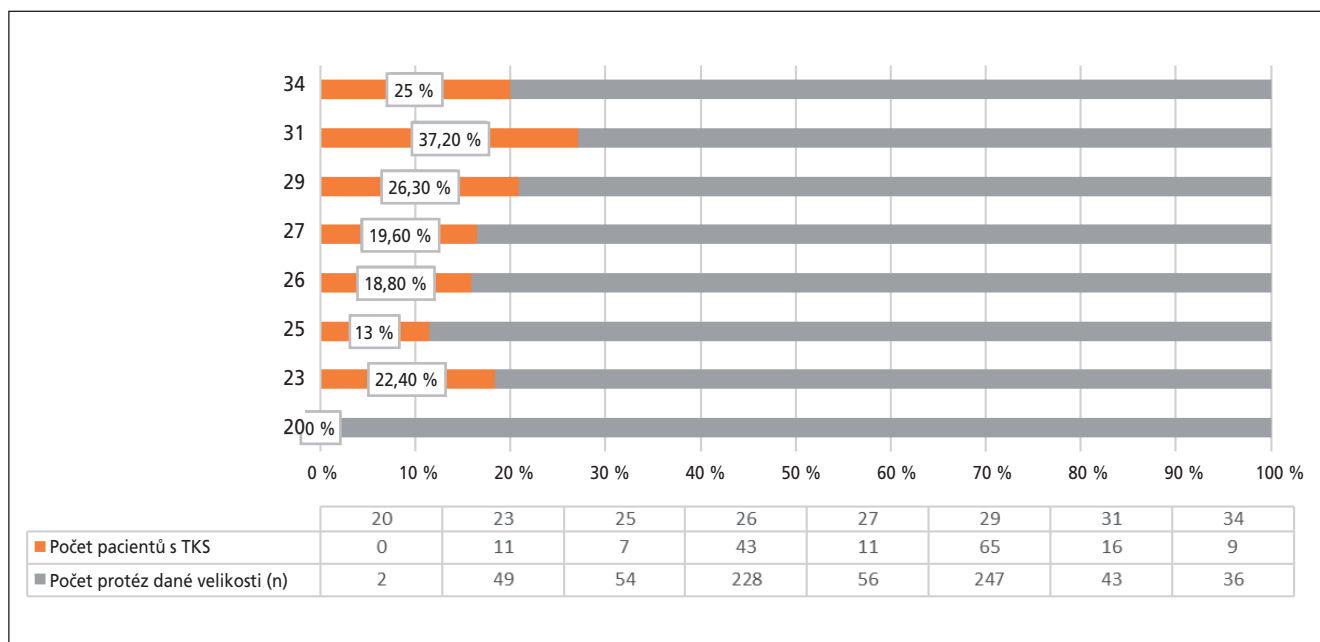
Z těchto 162 pacientů s CIED bylo 91 mužů (56,2 %) v porovnání s 252 muži (45,4 %) v nestimulovaném souboru ($p = 0,016$). Průměrný věk u pacientů vyžadujících implantaci CIED se nelišil od populace bez CIED. Podrobnější výsledky stran základních charakteristik souboru lze nalézt v tabulce 3. Lze vyčíst, že je statisticky signifikantní rozdíl mezi výškou, hmotností a BSA u pacientů vyžadujících kardiostimulaci v porovnání s pacienty bez CIED.

Sedmnáct pacientů potřebovalo urgentní implantaci dočasného kardiostimulátoru v přímé konsekvenci na implantaci TAVR periprocedurálně či v tentýž den. Většina pacientů vyžadujících implantaci trvalého kardiostimulátoru (TKS) však byla stabilních na farmakoterapii či na dočasné kardiostimulaci, proto byla implantace provedena až ve druhé době. V průměru se jednalo o čtvrtý den po implantaci TAVR (3,9 dne) s rozpětím od 1 do 15 dnů, medián 3 dny. U pacientů s CIED bylo zastoupení RBBB vyšší než u pacientů bez CIED (13,6 % vs. 4,1 %), což se jeví jako statisticky signifikantní rozdíl; $p < 0,0001$. Subanalýza přítomnosti LBBB, ať před implantací TAVR, tak nově vzniklého po implantaci, neprokázala významný rozdíl mezi zastoupením v těchto dvou skupinách. V rámci dalších charakteristik byla analyzována přítomnost diabetu, který byl poněkud čtenější u pacientů vyžadujících implantaci CIED, avšak statisticky jsou tyto výsledky významné.

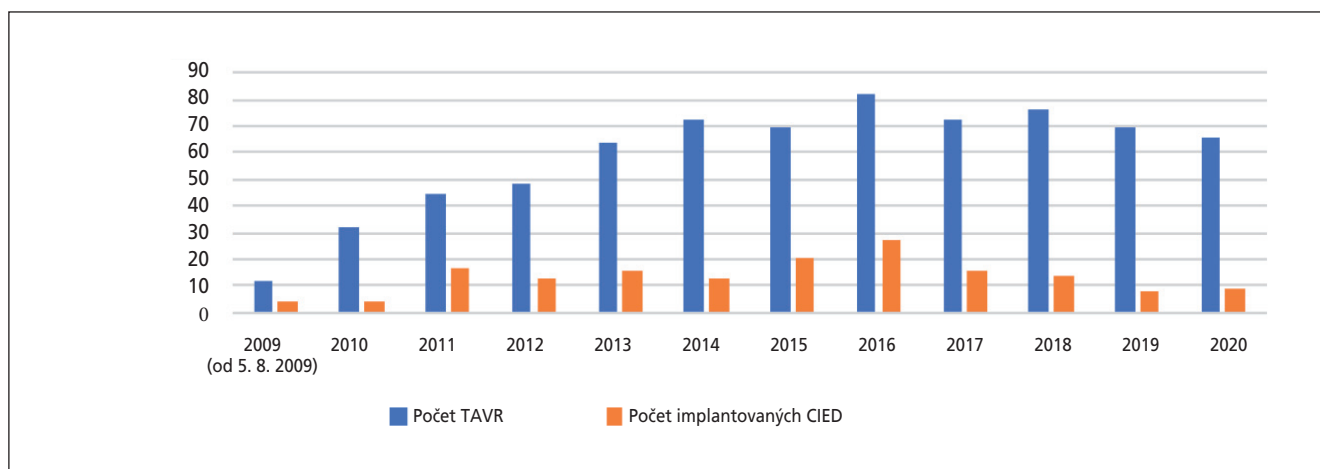
Výsledky multivariantní analýzy jsou prezentovány v tabulce 4. Na hranici významnosti je BSA ($p = 0,053$), avšak jediný nezávislý prediktor implantace TKS po TAVR v našem vzorku byla přítomnost RBBB před implantací chlopně (OR 3,8, 95 % CI 2,0–7,0; $p < 0,0001$).

Tabulka 3 – Statistika – srovnání různých parametrů u skupiny s CIED a bez CIED po TAVR

Parametr	Popis	Stimulace po TAVR ANO	Stimulace po TAVR NE	p
Věk	n	162	555	0,569
	Průměrný (SD)	78,2 (7,0)	78,9 (6,5)	
	Medián	79	80	
	Min.–max.	56–91	48–94	
Pohlaví	n (%) celkem	162 (22,6 %)	555 (77,4 %)	0,016
	Muž	91 (56,2 %)	252 (45,4 %)	
	Žena	71 (43,8 %)	303 (54,6 %)	
Výška				0,001
	Průměrná (SD)	165,6 (9,1)	162,9 (9,3)	
	Medián	165,5	162	
	Min.–max.	145–186	142–187	
Hmotnost				0,004
	Průměrná (SD)	82,2 (17,8)	78,4 (16,7)	
	Medián	80,5	76	
	Min.–max.	43–181	40–146	
BSA				< 0,001
	Průměrný (SD)	1,92 (0,22)	1,86 (0,22)	
	Medián	1,94	1,84	
	Min.–max.	1,35–2,8	1,35–2,69	
DM	n (%)			0,371
	NonDM	87 (53,7 %)	320 (57,7 %)	
	DM	75 (46,3 %)	235 (42,3 %)	
SR před TAVI	n (%)			0,423
	NonSR	37 (22,8 %)	144 (25,9 %)	
	SR	125 (77,2 %)	411 (74,1 %)	
RBBB před TAVR	n (%)			< 0,0001
	NonRBBB	140 (86,4 %)	532 (95,6 %)	
	RBBB	22 (13,6 %)	23 (4,1 %)	
LBBB před TAVR	n (%)			0,75
	NonLBBB	147 (90,7 %)	499 (89,9 %)	
	LBBB	15 (9,3 %)	56 (10,1 %)	
Nová LBBB po TAVR	n (%)			0,19
	NonLBBB	114 (70,4 %)	419 (75,5 %)	
	LBBB	48 (29,6 %)	136 (24,5 %)	
Všichni s LBBB po TAVR	n (%)			0,71
	NonLBBB	104 (64,2 %)	365 (65,8 %)	
	LBBB	58 (35,8 %)	190 (34,2 %)	
Predilatace	n (%)			0,513
	Non predilatation	55 (34,0 %)	204 (36,8 %)	
	Predilatation	107 (66,0 %)	351 (63,2 %)	
Postdilatace	n (%)			0,225
	Non postdilatation	148 (91,4 %)	488 (87,9 %)	
	Postdilatation	14 (8,6 %)	67 (12,1 %)	
Velikost chlopně	n (%)			0,071
	Vel. 20	0 (0 %)	2 (0,4 %)	
	Vel. 23	11 (6,8 %)	38 (6,8 %)	
	Vel. 25	7 (4,3 %)	47 (8,5 %)	
	Vel. 26	43 (26,5 %)	186 (33,5 %)	
	Vel. 27	11 (6,8 %)	46 (8,3 %)	
	Vel. 29	65 (40,1 %)	182 (32,8 %)	
	Vel. 31	16 (9,9 %)	27 (4,9 %)	
	Vel. 34	9 (5,6 %)	27 (4,9 %)	



Obr. 1 – Procentuální zastoupení vynucené implantace TKS pro TAVI u jednotlivých velikostí protéz



Obr. 2 – Vývoj počtu TAVR za rok a počet implantovaných stimulačních systémů za rok

Tabulka 4 – Multivariantní analýza v hodnocení rizikových faktorů k implantaci CIED

	p	Odds ratio	95% CI pro odds ratio
Pohlaví (mužské vs. ženské)	0,853	0,953	0,574–1,583
Výška	0,445	0,979	0,928–1,033
Hmotnost	0,094	0,941	0,876–1,011
BSA	0,053	62,153	0,925–41985
RBBB před TAVR	< 0,0001	3,758	2,006–7,040
Velikost chlopně	0,425	1,036	0,95–1,113

Tabulka 5 – Zastoupení komplikace v podobě CIED u jednotlivých designů chlopní

	Počet pacientů s TKS	% z počtu implantovaných chlopní daného designu	% z celkového počtu pacientů
CoreValve	80	26,8	11,2
Evolut R	50	22,5	7,0
Portico	21	15,4	2,9
Lotus	6	42,8	0,8
Sapien	3	8,3	0,4
Engager	2	25	0,27

Tabulka 6 – Rozdělení počtu implantovaných TAVR a CIED v jednotlivých letech

Rok	Počet TAVR	Počet implantovaných CIED (%)
2009 (od 5. 8. 2009)	12	4 (33,3 %)
2010	32	4 (12,5 %)
2011	44	17 (38,6 %)
2012	48	13 (27,1 %)
2013	64	16 (25,0 %)
2014	72	13 (18,1 %)
2015	70	20 (28,6 %)
2016	82	27 (32,9 %)
2017	72	16 (22,2 %)
2018	76	14 (18,4 %)
2019	70	8 (11,4 %)
2020	66	9 (13,6 %)
2021 (pouze do 15. 2.)	9	1 (11,1 %)

Při rozboru jednotlivých typů aortálních protéz jsme zjistili, že z celkem 299 pacientů s chlopní CoreValve jich 80 vyžadovalo implantaci TKS (26,8 %). Dvacet dva a půl procenta pacientů, kteří obdrželi protézu Evolut R a 15,4 % pacientů s chlopní Portico vyžadovali implantaci trvalé kardiostimulace. U dalších typů chlopní, kde je celkový počet naimplantovaných pacientů daným typem protézy menší, jsou výsledky méně vypovídající pro malý vzorek; lze je nalézt v tabulce 5. Při porovnání jednotlivých velikostí protéz v našem souboru se ukázalo, že u pacientů, kterým byla implantována chlopeň o velikosti 31 mm, byl nejčastější výskyt poruch rytmu vyžadujících kardiostimulaci (37,2 %). Podrobnější výsledky lze nalézt v obrázku 1. Rozdíly mezi velikostmi protéz u stimulované skupiny a skupiny bez CIED jsou hraničně statisticky signifikantní ($p = 0,071$), avšak nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami stran predilatace (BAV) či postdilatace; viz tabulku 3.

Zastoupení nutnosti kardiostimulace rozložené po jednotlivých letech je viditelné v tabulce 6 a graficky na obrázku 2, kde je patrný trend poklesu těchto komplikací.

Diskuse

V této monocentrické studii hodnotíme naše zkušenosti s implantací TAVR od roku 2009. Za tuto dobu se vývoj protéz zdokonalil a oproti původním protézám první generace je výskyt komplikací v podobě poruch rytmu nižší. Avšak nutnost kardiostimulace, byť jen dočasné, či trvalé, neustále přetrvává u relativně velkého procenta pacientů. Vývoj transkatérových protéz se totiž zdokonalil zejména stran nižšího množství paravalvulárních leaků, které se váží k vyšší mortalitě.^{3,21} Procento pacientů vyžadujících kardiostimulaci je však i u protéz nové generace stále podstatně vyšší než u chirurgické náhrady aortální chlopně. Nadále není jasné, zda se nutnost implantace kardiostimulátoru po TAVR váže k vyšší mortali-

tě. Je řada studií, které tento předpoklad vyvracejí.^{10,22–25} Některé studie dokonce poukazují na možný protektivní efekt implantace CIED, pravděpodobně jako ochrany před rozvojem atrioventrikulární (AV) blokády III. stupně a jejích následků.^{23,24,26} Jiné studie však prokazují nižší přežití u pacientů, kterým byl po TAVR naimplantován trvalý kardiostimulátor.^{7,12,27}

Z naší analýzy těchto komplikací vyplývá, že nejčastěji vyžadovali kardiostimulaci pacienti po implantaci mechanicky expandované chlopně Lotus (42,8 %), avšak tato chlopeň byla naimplantována pouze 14 pacientům (1,9 %), takže toto vysoké číslo může být způsobeno učební křivkou s danou chlopní. I v dalších studiích však tento typ transkatérové chlopně vykazoval vyšší incidenci poruch rytmu vyžadujících implantaci TKS.^{1,28–30} Další protézou vyžadující častou kardiostimulaci byla protéza CoreValve (26,8 % pacientů s CIED), která je v našem souboru nejčastější (41,7 % ze všech TAVR). Jedná se o první generaci chlopně od Medtronic, jejíž design způsobuje vyšší útlak převodního systému a která v systematickém review měla výskyt implantací TKS mezi 16,3 a 37,7 %.^{8,9,31,32} Tomu odpovídají i naše data. Druhá generace chlopní, Medtronic, Evolut R, již vykazuje čísla nižší (22,5 %) při relativně vysokém počtu naimplantovaných pacientů (222 pacientů), což je v souladu s reportovanými daty (14,7–26,7%).^{9,16,18} Medtronic Engager vyžadoval při jedenácti implantovaných pacientech dvakrát kardiostimulaci (25 %), což může být rovněž způsobeno malým vzorkem této generace chlopní, a tudíž i technickou nezkoušeností. Avšak i tento procentuální výskyt odpovídá reportovaným datům.^{8,9,30,33} Z dalších výrobců bylo u chlopní St Jude Medical Portico 15,4 % případů komplikovaných nutností kardiostimulace při 136 naimplantovaných TAVR. Rovněž chlopeň Edwards Sapien vykazovala nízké procento komplikací s poruchou rytmu navzdory nízkému počtu naimplantovaných pacientů ($n = 36$), pouze 8,3 %, což je v souladu s prezentovanými daty (4–24 %).^{8,9,32}

Studie uvádějí, že predilatace při provedení balonkové valvuloplastiky přispívá k vyšší četnosti implantací TKS po TAVR.^{9,31,34} Dle našich dat, kdy dvě třetiny pacientů měly provedenou BAV před operací, nyní je významný rozdíl mezi procentuálním zastoupením četnosti nutnosti implantace TKS (23,4 % u pacientů s BAV vs. 21,4 % u pacientů bez předchozí BAV). Tato analýza však nemusí být vypovídající, protože některý typ protéz vyžaduje provedení BAV před jejich implantací, zatímco u jiných designů tato procedura nutná není. Také postdilatace v některých studiích figurovala jako prediktor implantace CIED,³⁵ avšak v jiných studiích, stejně jako v našem vzorku se neprokázala být rizikovou.^{36,37} Postdilatace v našem centru byla prováděna, zejména pokud se po rozvinutí chlopně prokáže paravalvulární leak. V rámci analýzy velikostí užitých protéz a jejich vztahu k nutnosti kardiostimulace lze pozorovat trend, že u pacientů vyžadujících implantaci CIED, bylo užito větších velikostí protéz. To by odpovídalo hypotéze, že větší protéza snáze naruší AV uzel z důvodu jeho blízkosti aortální chlopní.^{7,15,17,19,31}

Blok pravého raménka Tawarova byl asociovaný s vyšším rizikem nutnosti kardiostimulace u pacientů po TAVR ve velkém množství studií.^{7,11,12,14–20,35} Nejinak tomu bylo i v našem vzorku, kdy je RBBB častější u stimulované skupiny. V našem souboru navíc nefiguruje všichni pa-

cienti s RBBB, protože někteří rizikovní pacienti, například ti s RBBB a dlouhou AV blokádou I. st., byli preventivně naimplantováni CIED před TAVR, tudíž pak byli z celkového souboru vyřazeni. Navzdory tomuto však přítomnost této poruchy vedení byla jednoznačně asociována jako jediný nezávislý prediktor komplikace v podobě nutnosti kardiostimulace.

Překvapivým nálezem byla korelace vyššího BSA a nutnosti kardiostimulace. Rovněž hmotnost a výška se prokázaly být vyšší ve stimulované skupině v porovnání s nestimulovanými pacienty. Tento nález by se dal vysvětlit použitím větších protéz u pacientů s vyšší výškou, hmotností a BSA. V jedné studii byl vysoký index tělesné hmotnosti (BMI prokázán) jako rizikový faktor pro implantaci kardiostimulátoru.³⁸ Avšak BSA nefigurovalo v žádné z větších studií, ačkoliv je jedním z měření rutinně prováděných u pacientů s aortální stenózou, užitečné k její kvantifikaci.

V našem vzorku se prokázalo velmi rozdílné zastoupení pohlaví ve skupině pacientů s CIED a pacientů bez nutnosti trvalé kardiostimulace. Zatímco v první skupině byli četněji zastoupeni muži, v té druhé jsou častější ženy. Toto bylo pozorováno i v jiných studiích,¹⁵ rozdílní autoři však prezentovali výsledky, kde bylo ženské pohlaví vyhodnoceno jako rizikovější z hlediska této komplikace.¹⁰ Vysvětlením našeho nálezu může být vyšší prevalence RBBB v mužské populaci^{39–41} či fakt, že pacienti mužského pohlaví pravděpodobně dostali chlopeň větší velikosti. Větší protézy od velikosti 29 mm výše jsou totiž v našem centru implantovány téměř výhradně mužům.

V analýze, kde byly jednotlivé roky podrobněji zkoumány, je vidět trend k menšímu množství naimplantovaných CIED s novějšími generacemi chlopní v posledních letech. Rovněž s tím může být asociována iniciální nezkušenost a učební křivka operátorů. Dalším vysvětlením však rovněž může být fakt, že ve studiích na větších souborech pacientů v pozdějších letech bylo zjištěno, že hloubka implantace TAVR má významný vliv na četnost výskytu poruch rytmu, což změnilo postupy při této proceduře.^{10,13,15,18}

Limitacemi naší studie je jistě nerovnoměrné zastoupení jednotlivých výrobců a designů chlopní v našem souboru. Některé typy protéz byly v našem centru implantovány pouze krátce, s čímž souvisí nižší počet pacientů a jistá technická nezkušenost s daným druhem TAVR. Podrobnější analýza jednotlivých designů chlopní s větším zastoupením by jistě byla výtěžná i v rámci analýzy dalších rizikových faktorů pro tuto komplikaci. Data jsou analyzována retrospektivně, nelze tudíž dohledat jiné rizikové parametry, které by bylo užitečné analyzovat (např. hloubka implantace, levý přední hemiblok a jiné). Jedná se rovněž o souhrnný článek se zkušenostmi pouze s jednoho centra s limitovaným množstvím operátorů. V počátku sledování se s implantacemi TAVR v ČR začínalo a zcela jistě zde hraje roli iniciální nezkušenost a učební křivka s danou metodou.

Závěr

TAVR je nyní již běžně používanou metodou léčby významné aortální stenózy u pacientů s vysokým periope-

račním rizikem. Jedna z nejčastějších komplikací souvisí s poškozením AV uzlu při implantaci chlopně a následnou nutností implantace kardiostimulátoru. Naše data z jednoho centra s relativně velkým počtem výkonů jsou konkordantní se studiemi již v minulosti publikovanými. Potvrzují, že je potřeba být obezřetný zejména u pacientů s preexistujícím RBBB, vyšším BSA a u mužské populace.

Poděkování

Rádi bychom poděkovali operátorům, MUDr. Marianu Brannému, Ph.D., MUDr. Jakubu Balušíkovi a MUDr. Piotru Brannému, a ostatnímu personálu kardiologického oddělení za jejich neúnavnou práci s implantacemi TAVR, bez které by tato publikace nemohla vzniknout.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Financování

Vznik tohoto článku nebyl financován žádnou firmou.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Tento článek je v souladu s etickými aspekty, data jsou použita retrospektivně a pacienti nikterak neovlivňují.

Literatura

1. Meredith IT, Worthley SG, Whitbourn RJ, et al. Transfemoral aortic valve replacement with the repositionable Lotus Valve System in high surgical risk patients: the REPRISE I study. *EuroIntervention* 2014;9:1264–70.
2. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:293–300.
3. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609–1620.
4. Still S, Szerlip M, Mack M. TAVR Vs. SAVR in Intermediate-Risk Patients: What Influences Our Choice of Therapy. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:82.
5. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321–1331.
6. Mc Morrow R, Kriza C, Urbán P, et al. Assessing the safety and efficacy of TAVR compared to SAVR in low-to-intermediate surgical risk patients with aortic valve stenosis: An overview of reviews. *Int J Cardiol* 2020;314:43–53.
7. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt A):60–69.
8. Ledwoch J, Franke J, Gerckens U, et al. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: analysis from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E569–E577.
9. van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur Heart J* 2018;39:2003–2013.
10. Meduri CU, Kereiakes DJ, Rajagopal V, et al. Pacemaker Implantation and Dependency After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the REPRISE III Trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012594.
11. Chow SCY, Wong RHL, Cheung GSH, et al. Short term clinical outcomes and analysis of risk factors for pacemaker implantation: a single center experience of self-expandable TAVI valves. *J Cardiothorac Surg* 2020;15:200.

12. Costa G, Zappulla P, Barbanti M, et al. Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and long-term outcomes. *EuroIntervention* 2019;15:875–883.
13. Toggweiler S, Kobza R. Pacemaker implantation after transcatheter aortic valve: why is this still happening? *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 30):S3614–S369.
14. Auffret V, Webb JG, Eltchaninoff H, et al. Clinical Impact of Baseline Right Bundle Branch Block in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1564–1574.
15. Mahajan S, Gupta R, Malik AH, et al. Predictors of permanent pacemaker insertion after TAVR: A systematic review and updated meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:1411–1420.
16. Veulemans V, Frank D, Seoudy H, et al. New insights on potential permanent pacemaker predictors in TAVR using the largest self-expandable device. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10:1816–1826.
17. Mazzella AJ, Sanders M, Yang H, et al. Predicting need for pacemaker implantation early and late after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97:E588–E596.
18. Du F, Zhu Q, Jiang J, et al. Incidence and Predictors of Permanent Pacemaker Implantation in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Replacement: Observation of a Chinese Population. *Cardiology* 2020;145:27–34.
19. Maan A, Refaat MM, Heist EK, et al. Incidence and Predictors of Pacemaker Implantation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;3:878–886.
20. Mauri V, Deuschl F, Frohn T, et al. Predictors of paravalvular regurgitation and permanent pacemaker implantation after TAVR with a next-generation self-expanding device. *Clin Res Cardiol* 2018;107:688–697.
21. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:413–419.
22. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, et al. Impact of Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcome Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:493–501.
23. Engborg J, Riechel-Sarup C, Gerke O, et al. Effect of permanent pacemaker on mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Scand Cardiovasc* 2017;51:40–46.
24. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, et al. Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003635.
25. Brennan P. 56 Predictors and impact of pacemaker implantation following TAVI; the northern Irish dataset. *Heart* 2019;105(Suppl 7):A44–A45.
26. Zhang Z, Rautaharju PM, Soliman EZ, et al. Mortality risk associated with bundle branch blocks and related repolarization abnormalities (from the Women's Health Initiative [WHI]). *Am J Cardiol* 2012;110:1489–1495.
27. Fujita B, Schmidt T, Bleiziffer S, et al. Impact of new pacemaker implantation following surgical and transcatheter aortic valve replacement on 1-year outcome. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2020;57:151–159.
28. Solomonica A, Choudhury T, Bagur R. The mechanically expandable LOTUS Valve and LOTUS Edge transcatheter aortic valve systems. *Expert Rev Med Devices* 2018;15:763–769.
29. Rashid HNZ, Gooley R, McCormick L, et al. Safety and efficacy of valve repositioning during transcatheter aortic valve replacement with the Lotus Valve System. *J Cardiol* 2017;70:55–61.
30. Rampat R, Khawaja MZ, Hilling-Smith R, et al. Conduction Abnormalities and Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using the Repositionable LOTUS Device: The United Kingdom Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1247–1253.
31. Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, et al. Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation* 2011;123:951–960.
32. Levack MM, Kapadia SR, Soltesz EG, et al. Prevalence of and Risk Factors for Permanent Pacemaker Implantation After Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2019;108:700–707.
33. Sündermann SH, Holzhey D, Bleiziffer S, et al. Medtronic Engager™ bioprosthesis for transapical transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2013;9(Suppl):S97–S100.
34. Lange P, Greif M, Vogel A, et al. Reduction of pacemaker implantation rates after CoreValve® implantation by moderate predilatation. *EuroIntervention* 2014;9:1151–1157.
35. Tichelbäcker T, Bergau L, Puls M, et al. Insights into permanent pacemaker implantation following TAVR in a real-world cohort. *PLoS One* 2018;13:e0204503.
36. Amat-Santos IJ, Dahou A, Webb J, et al. Comparison of hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus SAPIEN XT transcatheter valve. *Am J Cardiol* 2014;114:1075–1082.
37. Nombela-Franco L, Rodés-Cabau J, DeLarochellière R, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:499–512.
38. Ahmad M, Patel JN, Loc BL, et al. Association Between Body Mass Index and Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR) with Edwards SAPIEN™ 3 TAVR Valves: A Single-Center Experience. *Cureus* 2019;11:e5142.
39. Alventosa-Zaidin M, Guix Font L, Benitez Camps M, et al. Right bundle branch block: Prevalence, incidence, and cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur J Gen Pract* 2019;25:109–115.
40. Ikeda T. Right Bundle Branch Block: Current Considerations. *Curr Cardiol Rev* 2021;17:24–30.
41. Bussink BE, Holst AG, Jespersen L, et al. Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2013;34:138–146.

Feasibility of evaluation of Polar H10 chest-belt ECG in patients with a broad range of heart conditions

Tomáš Skála, Marek Vícha, Martin Rada, Jan Vácha, Jakub Flašík, Miloš Táborský

Department of Internal Medicine I – Cardiology, Palacky University and University Hospital Olomouc, Olomouc

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 15. 7. 2022

Accepted: 15. 7. 2022

Available online: 25. 7. 2022

Klíčová slova:

Artefakty

Fibrilace síní

Hrudní pás

Nástroje pro screening arytmií

Polar H10

SOUHRN

Úvod: Hrudní pás umožňuje pořídit 1svodový EKG záznam. Získaná data byla validována pro měření srdeční frekvence a rovněž i pro detekci fibrilace síní díky srovnání s krátkými EKG záznamy z holterovského EKG měření u selektovaných pacientů. Zatím ale nebyla ověřena možnost vyhodnocení dlouhých EKG záznamů u neselektovaných kardiologických pacientů se širokým spektrem srdečních chorob.

Metodologie a výsledky: Do studie bylo zařazeno 54 hospitalizovaných a 53 ambulantních pacientů a 54 zdravých kontrol (n = 161 celkově). U všech účastníků studie byl pomocí hrudního pásu Polar H10 pořízen 1–2hodinový EKG záznam (celkově 1 153 229 úderů srdce; průměrná srdeční frekvence 76,6/min; sinusový rytmus u 86,3 %, fibrilace síní zjištěna u 13,7 %; dokumentováno 0,46 % síňových extrasystol a 0,49 % komorových extrasystol). Z výše uvedeného počtu 1 153 229 srdečních tepů jich 1 128 319 bylo hodnoceno lékařem jako snadno interpretovatelných. Celkově tak bylo 2,16 % záznamu vyhodnoceno jako obtížně interpretovatelný nebo neinterpretovatelný šum (A: 2,31 %; B: 1,95 %; C: 2,20 %). Z EKG záznamu z hrudního pásu lékař při srovnání s 12svodovým EKG záznamem spolehlivě určil základní srdeční rytmus u většiny účastníků (u 51/54 [94,4 %] hospitalizovaných pacientů a u 100 % ambulantních pacientů a zdravých kontrol). U tří jedinců byl základní rytmus na EKG vyhodnocen jako nejasný. U všech tří byly všechny komplexy QRS stimulované. U hospitalizovaných pacientů byl EKG záznam z hrudního pásu zobrazený v reálném čase na mobilním telefonu srovnatelný s EKG záznamem z telemetrického monitorování (shoda v 53 z 54 případů; 98,1 %).

Závěr: EKG záznam z hrudního pásu, pořízený u hospitalizovaných i ambulantních pacientů s různými typy poruch srdečního rytmu, stejně tak jako u zdravých kontrol, lze v každodenní praxi použít pro zhodnocení základního srdečního rytmu, záchyt fibrilace síní i extrasystol, a to při minimálním procentu obtížně hodnotitelných záznamů. Opatrnosti je třeba při interpretaci EKG záznamu u pacientů se stimulovaným rytmem a u pacientů s flutterem síní. Hrudní pás je tak možno použít pro kontinuální EKG monitorování, hodnocení srdečního rytmu i screening fibrilace síní.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Background: The chest-belt can be used to obtain a 1-lead ECG. Data from it have been validated for the determination of heart rate and for the possibility to detect atrial fibrillation (AF) compared to ECG-Holter on a short ECG recording in selected patients. However, validation of the possibility to evaluate long ECG recordings in patients with a wide range of heart diseases has not yet been performed.

Methodology and results: 54 hospitalized patients, 53 outpatients and 54 healthy controls were enrolled in the study (n = 161 in total). Using a Polar H10 chest-belt, 1–2 hours of ECG were recorded in all patients (1 153 229 heartbeats, average heart rate 76.6/min, 86.3% in sinus rhythm, 13.7% with atrial fibrillation, 0.46% atrial premature beats, 0.49% ventricular premature beats). The presence of noise was 2.16% (A: 2.31%; B: 1.95%; C: 2.20%). 1 128 319 / 1 153 229 were evaluated as easy to interpret. Using ECG from the belt, the basic rhythm was reliably determined by the physician in majority of patients (51/54, 94.4% in hospitalized patients; in 100% of outpatients and healthy controls) when compared to 12-lead ECG. 3 cases were evaluated as unclear; in all of these cases, all QRS complexes were stimulated by a pacemaker. In hospitalized patients, real-time ECG from the belt was comparable to telemetric ECG monitoring (match in 53/54, 98.1%).

Conclusion: The ECG obtained from the chest-belt in hospitalized patients and outpatients with a wide range of cardiovascular diseases, as well as in healthy individuals, is usable in real practice for evaluation of baseline rhythm, atrial fibrillation and premature contractions with a minimal proportion of difficulties to interpret recordings due to artefacts. Caution should be exercised in interpretation of the ECG in patients with stimulated rhythm and in patients with atrial flutter. The chest belt can be used as a means for continuous monitoring of ECG, evaluation of rhythm and screening of atrial fibrillation.

Keywords:

Atrial fibrillation

Chest-belt

Noise

Polar H10

Screening tools

Address: Prof. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D., FESC, FACC, MBA, Department of Internal Medicine I – Cardiology, Palacky University and University Hospital Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, Olomouc, e-mail: milos.taborsky@centrum.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.083

Background

Cardiovascular diseases (CVDs) are one of the most common causes of death in general. According to the WHO, 17.9 million people die from CVDs every year, corresponding to 32% of all deaths.¹ Arrhythmias belong among the most serious CVDs associated with significant morbidity and mortality.² The most common arrhythmia in adults is atrial fibrillation (AF). Currently, the prevalence of AF is estimated to be 2–4%.³ However, due to the ageing population and the increased efforts to diagnose AF in recent years, a significant (2.3-fold) increase can be expected.⁴ AF-related symptoms may be disabling, but a significant proportion of patients have little or no difficulty.⁵ The high cost of treating AF leads to the development of strategies to identify and treat previously undiagnosed AF patients. The right choice of screening tools is important. By convention, to diagnose AF, an episode lasting at least 30 seconds is needed.⁶ Longer monitoring logically leads to greater arrhythmia detection, but systematic screening is significantly more costly than opportunistic screening.⁷ Implantable recorders and devices can lead to detection of a number of subclinical AF episodes and atrial high-rate episodes (AHRE) through continuous recording.⁸ Implantable recorders are rarely available, costly, and invasive to implant. However, detection of asymptomatic AF by non-invasive recorders is significantly less likely due to the short duration of recordings.⁹ Holter-ECG is the standard for monitoring. Its use is opportunistic and is associated with a number of logistical hurdles, so it cannot be available to all patients for a long period of time or precisely at the time of any symptoms. Instruments using a photoplethysmography (PPG) sensor may record heart rate (HR) continuously, but their accuracy is very limited and they are associated with numerous artefacts.¹⁰ ECG-capable devices such as Apple iWatch, AliveCor etc. can be very useful in real life for symptoms verification or occasional screening, but their use is limited for longer recordings and detection of asymptomatic episodes.^{11,12} The chest-belt can be used to obtain a 1-lead ECG. In general, the data from it have so far been used to determine HR and heart rate variability (HRV). However, unlike PPG-based devices, these devices have been designed to be used in sub-optimal conditions. The quality of the evaluation of RR intervals (RRI) has been sufficiently validated.^{13,14} Similarly, the accuracy of the detection of AF compared to the ECG-Holter on a shorter ECG record in selected patients has been validated.¹⁵ The chest-belt could be the optimal screening tool for AF detection, considering the possibility to use it anywhere, anytime, under real, sub-optimal conditions. However, validation of the possibility to evaluate all beats in long ECG recordings from the chest-belt in patients with a wide range of cardiovascular diseases (CVDs) under real-life conditions has not yet been performed.

Study design

To confirm the possibility of ECG evaluation in patients with a wide spectrum of CVDs under real-life conditions,

we designed a prospective, non-randomized study in which three groups of patients were evaluated:

Group A – hospitalized patients.

Group B – patients from arrhythmology outpatient department.

Group C – healthy individuals without a prior diagnosis of a CVD.

The aim was to verify the possibility of evaluation and correct assessment of all heart beats on a long 1-lead ECG by an experienced cardiologist in patients with different body types, weight, height, BMI, with different rhythms, different heart rate, with the presence of bundle branch block, pacemaker, cardioverter-defibrillator, stimulated rhythm. In general, in unselected hospitalized patients in a large cardiology department in a university hospital, in patients in arrhythmia outpatient department and in healthy controls for comparison.

A separate objective was to evaluate the real presence of artefacts, or noise, respectively, preventing ECG evaluation in individual groups of patients.

Patient group

The aim was to evaluate more than 1 million heartbeats from longer records lasting 1–2 hours in each consecutive patient.

With an estimated average heart rate of 70/min and an average measurement time of 90 minutes, 160 patients were predicted to be enrolled in the trial.

The study protocol was approved by the Palacky University Multicenter Ethics Committee (reference number: 54/22).

Inclusion criteria

Age >18 years. Willingness to cooperate and signing of an informed consent (ICF) with the study.

Inclusion criteria specific for individual subgroups:

Group A: Hospitalization. At least 1 known CVD. Telemetry actively used at the time of acquisition of ECG using the chest-belt. Possibility of 12-lead ECG measurement.

Group B: Elective visit in an arrhythmology outpatient department. Previously established diagnosis of arrhythmia or suspected arrhythmia by symptoms. Possibility of 12-lead ECG measurement.

Exclusion criteria

Unwillingness to cooperate. Implantation of pacemaker or cardioverter-defibrillator in the last 48 hours (to eliminate the possibility of infection introduction into the wound).

Methodology

For the possibility of data acquisition, a bespoke smartphone app was used (used both for iOS and Android) called MyKardi (Kardi-AI technologies Ltd., Olomouc, Czech Rep.) with the possibility of automatic connection of the belt with the smartphone, uninterrupted data recording, the possibility of annotating of symptoms in the ECG at a specific time and with automatic upload of anonymous data to the cloud once the measurement is finished. This data was used for viewing the 1-lead ECG

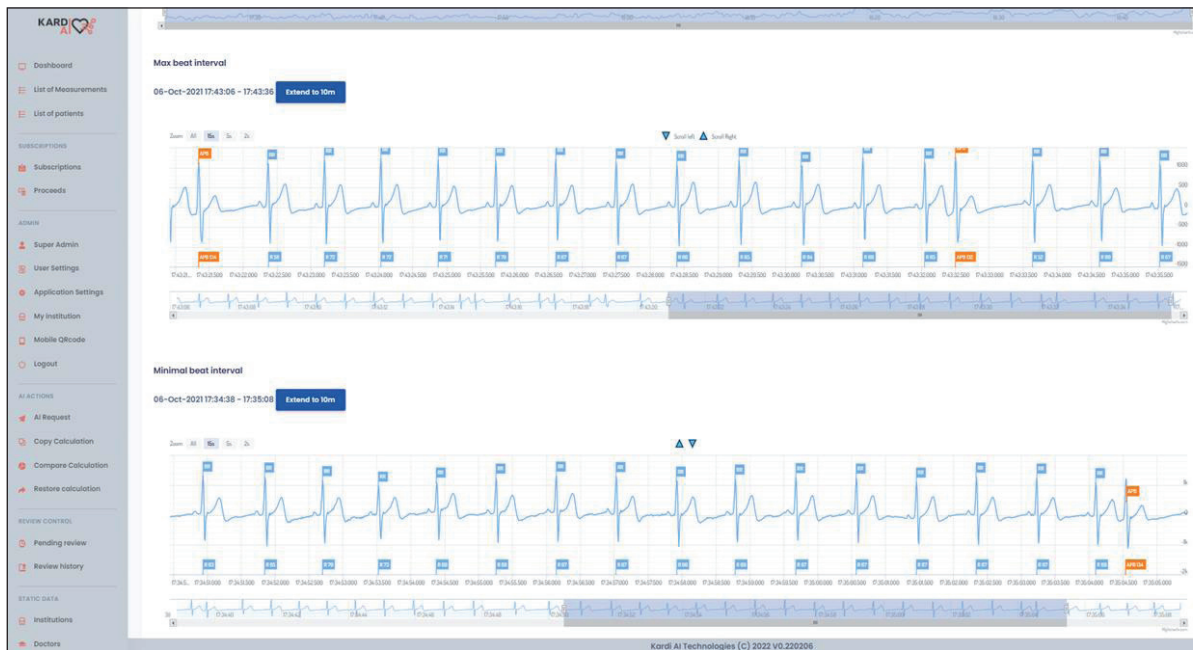


Fig. 1 – Web interface for evaluation of the recorded rhythm.

by physicians for subsequent evaluation and annotation. This was done in a bespoke web-based interface (Kardi-AI technologies Ltd., Olomouc, Czech Rep.) (Fig. 1).

Each individual heartbeat was evaluated by a physician and identified as one of five options: sinus rhythm (SR), atrial fibrillation (AF), supraventricular extrasystole (APB), ventricular extrasystole (VPB), noise (NOISE). Each evaluating physician had the option to change the annotation for each QRS complex at will (Figs. 2–5).

QRS complexes that met at least one of the following criteria were evaluated as NOISE: the type of rhythm could not be recognized at all; the physician was not 100% sure about

the type of rhythm; the rhythm could be recognized, but the evaluation was unpleasant for the physician because of the artefacts; the noise level exceeded over 50 % of the amplitude of the QRS complex in a given RRI. The duration of NOISE was not evaluated as the number of RRIs, but as the time between two RRIs evaluated as SR or AF.

Each ECG was evaluated twice by an experienced cardiologist to minimize the possibility of oversight and wrong ECG annotation, and then a third evaluation of each heartbeat was conducted for all ECG records by another physician with more than 18 years of experience in electrophysiology.

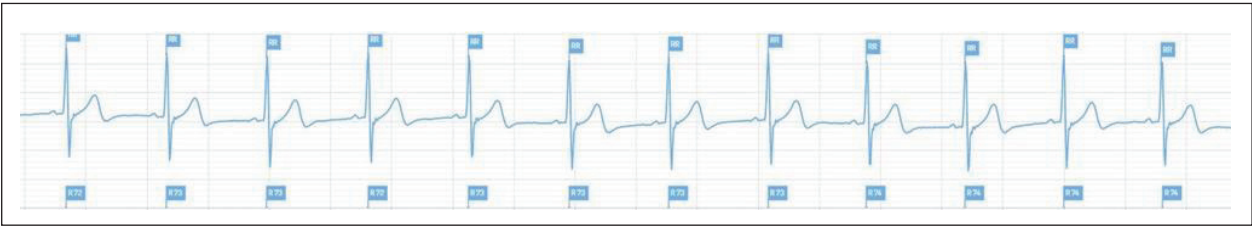


Fig. 2 – Sinus rhythm.

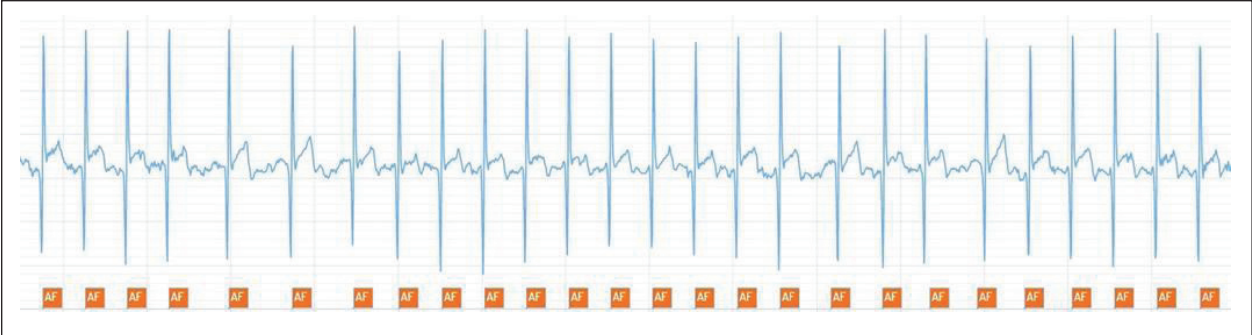


Fig. 3 – Atrial fibrillation.

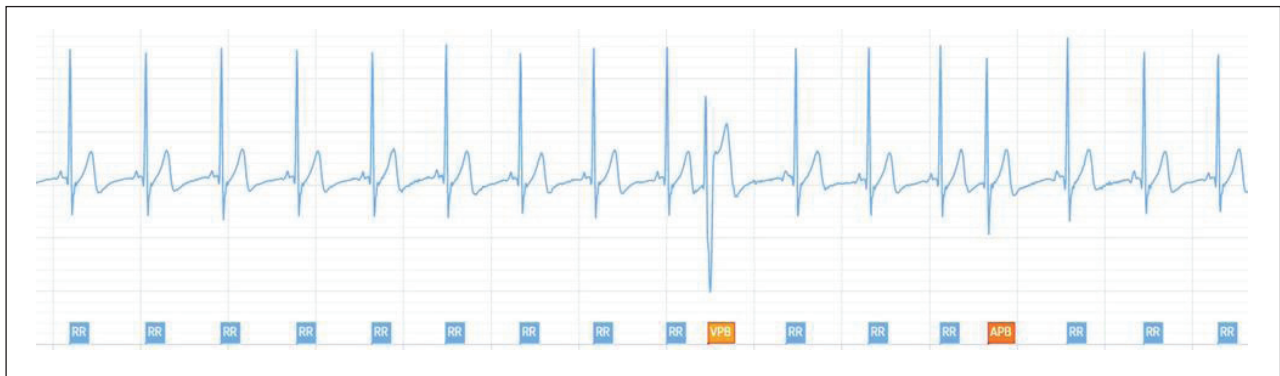


Fig. 4 – Atrial and ventricular premature beats.

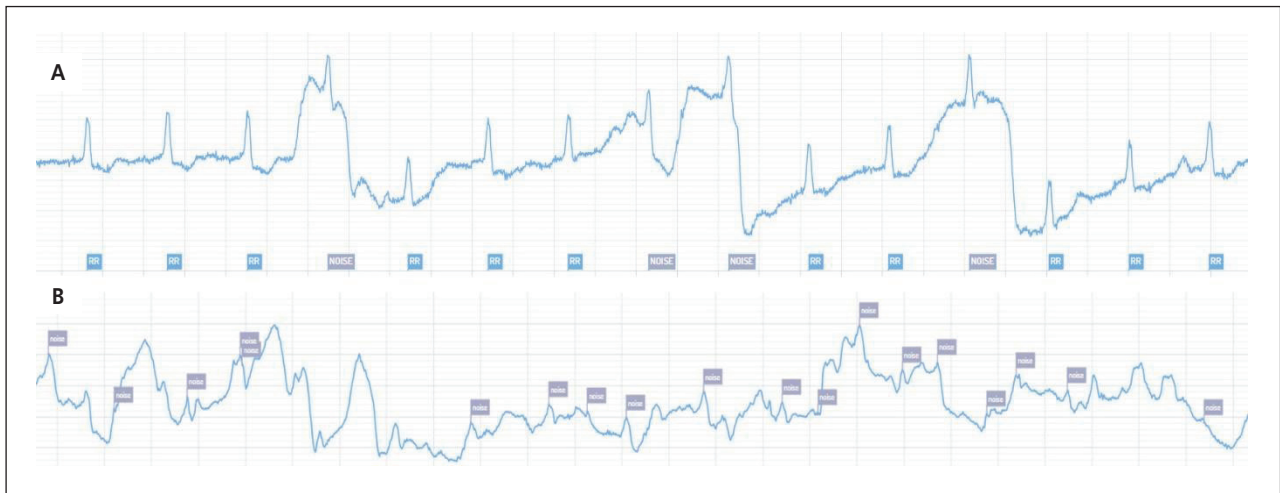


Fig. 5 – Noise. A: QRS complexes recognizable but ECG was still evaluated as not easy to interpret and thus annotated as noise. B: unrecognizable rhythm, ECG annotated as noise.

Group A (hospitalized patients): A 12-lead ECG was recorded to confirm the basic rhythm that was documented (SR or AF). Immediately afterwards, the patient was placed on a chest-belt as recommended by its manufacturer (the belt length was fitted to the patient's chest circumference and a moistened electrode elastic strap was applied below the patient's chest muscle) (Fig. 6).

An application on the smartphone was launched. Telemetry monitoring was left running at the same time as the data acquisition using the chest-belt, without interruption. Live-telemetry data was then evaluated for 10 minutes at the same time as the live-ECG on the smartphone application (Fig. 7).

The rhythm on the telemetry and the rhythm on the live-ECG from the smartphone screen were documented. If the physician was not sure, he documented the rhythm as UNCLEAR. Agreement on the type of rhythm on the telemetry and on the ECG from the chest-belt was evaluated and documented, both for the basic rhythm (SR vs AF) and for any premature contractions (APB vs VPB). The patient's movement was not limited in any way, including the possibility of being taken away for any examinations and/or procedures.

In the web application, the physicians marked all heartbeats, each separately, see above. The possibility of evaluating the basic rhythm and possible arrhythmias was re-



Fig. 6 – Polar H10 chest-belt.

corded, and in case of uncertainty, the overall record was concluded as UNCLEAR. In particular, the first minute of the ECG from the chest belt was evaluated in the web application, after any noise had subsided due to the belt being put on and its location corrected. The basic rhythm was evaluated as SR, AF or atrial flutter (AFLU). In case of any uncertainty about the underlying rhythm, the overall record was



Fig. 7 – Bespoke application for recording ECG by means of Polar H10 chest-belt, Android/iOS, screenshot from smartphone application.

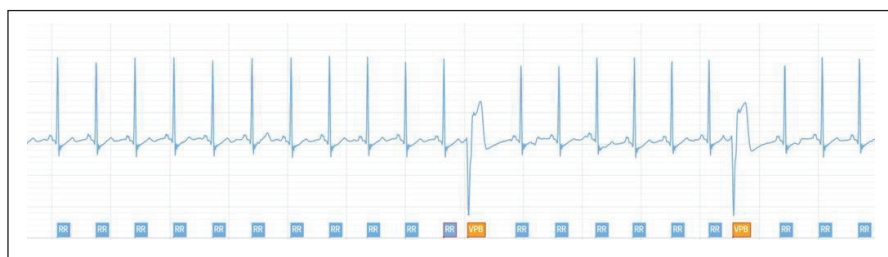


Fig. 8 – Premature ventricular contractions.

of 24 hours, during which a minimum of three measurements were required: 1. short test; 2. longer (> 1 hour) test; 3. evaluated measurements lasting 1–2 hours. The chest-belt was recommended to be fitted in accordance with the manufacturer's recommendations. Any problems could have been recorded in the smartphone app. In the web app, all heart beats were marked by the physicians, each heart beat separately, see above. The possibility of evaluating the underlying rhythm and possible arrhythmias was documented, and in case of any uncertainty the overall record was concluded as UNCLEAR.

In all patients the following data were recorded: Age, gender, weight, height, body mass index (BMI), rhythm (SR or AF), QRS (normal, bundle branch block, stimulated), presence of a device (pacemaker or defibrillator) and medical history. In healthy controls only gender was documented.

Results

A total of 161 patients was enrolled in the study so that there were identical numbers in each of the three groups (Group A, n=54; Group B, n=53; Group C, n=54).

Baseline characteristics of the population are shown in Table 1.

In group C, there were 30 (55.6 %) men.

Using a chest-belt, a total of 225 hours and 38 minutes of ECG was recorded (A: 71.5 hours; B: 82.4 hours; C: 71.7 hours), corresponding to 1 153 229 heartbeats (A: 444 500; B: 394 255; C: 314 474). For the values of average HR, percentage of noise, APBs, VPBs and AF, a following approach was used to obtain the final value: an average was counted for every single measurement and then an average was counted from these values per every category. The average heart rate was 76.6/min (A: 80/min; B: 76/min; C: 74/min). The presence of APBs was 5 317 (0.46 %) of all measured beats (A: 3 363 [0.76%]; B: 1 059 [0.27%]; C: 895 [0.28%]). The presence of VPBs was 5 631 (0.49 %) of all measured beats (A: 3 636 [0.82%]; B: 1 676 [0.43%]; C: 319 [0.10%]). AF was found in 18 measurements in group A, in 3 in group B and in 1 in group C (in 22/161 measurements in total). The presence of AF beats was 156 797 (13.6%) out of all measured beats (A: 131 465 [29.58%]; B: 20 660 [5.24%]; C: 4 672 [1.49%]). The presence of noise was 2.16 % of the whole time of measurement (A: 2.31%; B: 1.95%; C: 2.20%). This means that 1 128 319 heartbeats out of 1 153 229 were evaluated as easy to interpret.

In most cases, it was possible to reliably distinguish APB from ventricular extrasystole (VPB) (Fig. 8), as well as runs

concluded as UNCLEAR. This was then compared with the rhythm on the baseline 12-lead ECG. This first minute ECG evaluation was done separately from the whole ECG measurement evaluation by a different physician.

Group B (outpatients): A 12-lead ECG was recorded to confirm the basic rhythm and it was documented as SR or AF. Immediately afterwards, a chest-belt was put on the patient by the physician as recommended by the chest-belt's manufacturer and the application on the smartphone was started. A clinical visit of the patient was performed. Afterwards, the patient could have left the ambulance, his further movement or activity had not been limited in any way. After 1–2 hours of recording, the measurement was stopped and the patient went home.

In the web application, all heartbeats were marked by the physicians, each separately, see above. The possibility of evaluating the basic rhythm and possible arrhythmias was recorded, in case of any uncertainty the overall record was then closed as UNCLEAR. In particular, the first minute of ECG recording from the chest-belt was evaluated in the web application, after any noise had subsided due to the belt being put on and its location corrected. The basic rhythm was evaluated as SR, AF or AFLU. In case of any uncertainty about the underlying rhythm, the overall record was concluded as UNCLEAR. This was then compared with the rhythm on the input 12-lead ECG. This first minute ECG evaluation was done separately from the whole ECG measurement evaluation by a different physician.

Group C (healthy controls): Healthy controls were provided with the chest-belt for home use for a minimum

Table 1 – Baseline characteristics of the population

	Hospitalized (A), n = 54	Outpatient (B), n = 53
Male gender	31 (57.4%)	41 (75.9%)
Height (cm)	176.9±8.5	178.6±7.2
Width (kg)	86.4±14.1	86.8±14.2
BMI	27.5±3.5	27.2±3.7
QRS <120 ms	33 (61.1%)	54 (100%)
LBBB	11 (20.4%)	5 (9.3%)
RBBB	4 (7.4%)	2 (3.7%)
Stimulated QRS	6 (11.1%)	0 (0.0%)
Pacemaker	6 (11.1%)	0 (0.0%)
Defibrillator	1 (1.9%)	1 (1.9%)
Ischemic heart disease	19 (35.2%)	5 (9.3%)
Arterial hypertension	41 (75.9%)	16 (29.6%)
Diabetes mellitus	22 (40.7%)	7 (13.0%)
Heart failure	20 (37.0%)	4 (7.4%)
Acute myocardial infarction	7 (13.0%)	0 (0.0%)
Infective endocarditis	3 (5.6%)	0 (0.0%)
Acute arrhythmia	14 (25.9%)	0 (0.0%)

Acute arrhythmia = hospitalization for acute arrhythmia.

BMI – body mass index.

In all patients with stimulated rhythm, this could be distinguished from spontaneous rhythm (Fig. 13).

In all cases, paroxysms of AF were clearly distinguishable based on a sudden change in HR from the HR-time graph (Fig. 14).

Group A

1. Possibility of evaluating the basic rhythm from a classical, 12-lead ECG: in 54/54 (100%) the rhythm was reliably determined by the physician.
2. Possibility of evaluating the basic rhythm from a 1-lead ECG obtained by means of a chest-belt, evaluation of the entire ECG (whole long recording) in a web application: in 51/54 (94.4%) the basic rhythm was reliably determined by the physician; 3 cases were evaluated as unclear. In all of these cases, all QRS complexes were stimulated by a pacemaker and the evaluating physician was not sure about the underlying rhythm since P waves were not easily to be distinguished from noise. On the 12-lead ECG, 2 of these 3 cases had AF, 1 SR.
3. Possibility of evaluating the basic rhythm from a 1-lead ECG obtained by means of a chest belt, evaluation of the first minute of the ECG after any noise has subsided due to the belt being put on and correction of its location; evaluation of the ECG from a web application. In 51/54 (94.4%) the basic rhythm was determined by the physician; 3 cases were eval-

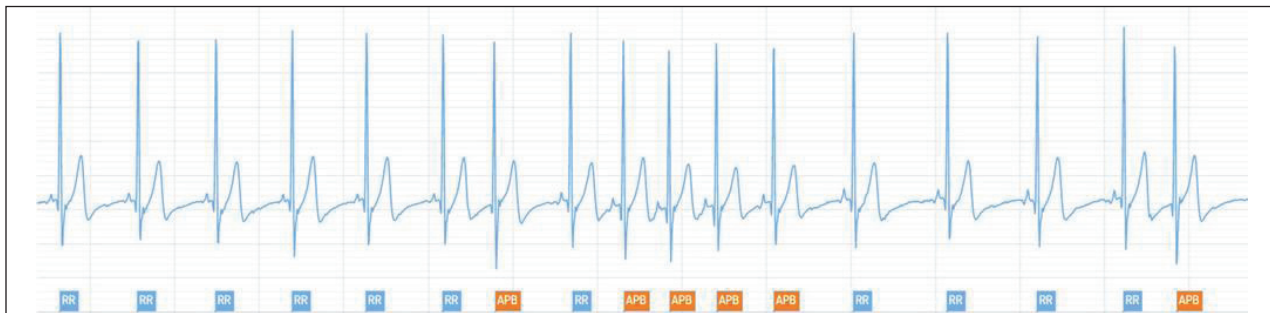


Fig. 9 – APBs, single and in clusters.

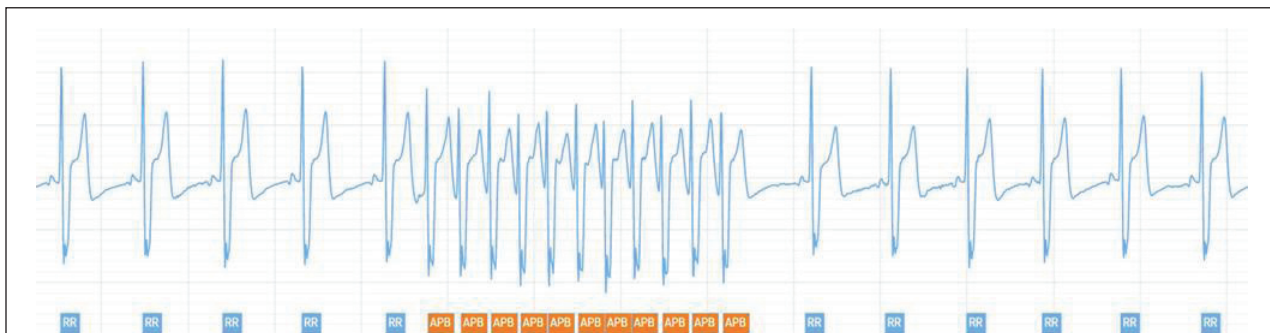


Fig. 10 – Atrial tachycardia.

of atrial and ventricular tachycardia (Figs. 9–11). The ambiguity in the APB vs VPB assessment occurred in the VPB of septal localization with respect to their rather narrow QRS. In all patients with bundle branch block, this could be reliably distinguished from normal ECG (Fig. 12).

uated as unclear. When comparing the evaluated rhythm with a 12-lead recording, the rhythm match was in 50/54 (92.6%). The absence of match in the determination of the heart rhythm was documented in 4 cases. In 3 cases evaluated as unclear, all QRS

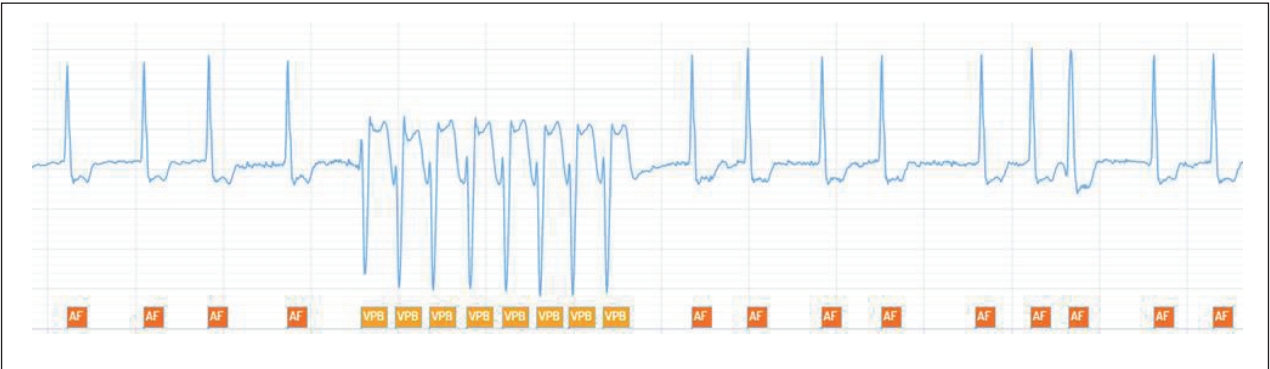


Fig. 11 – Non-sustained ventricular tachycardia.

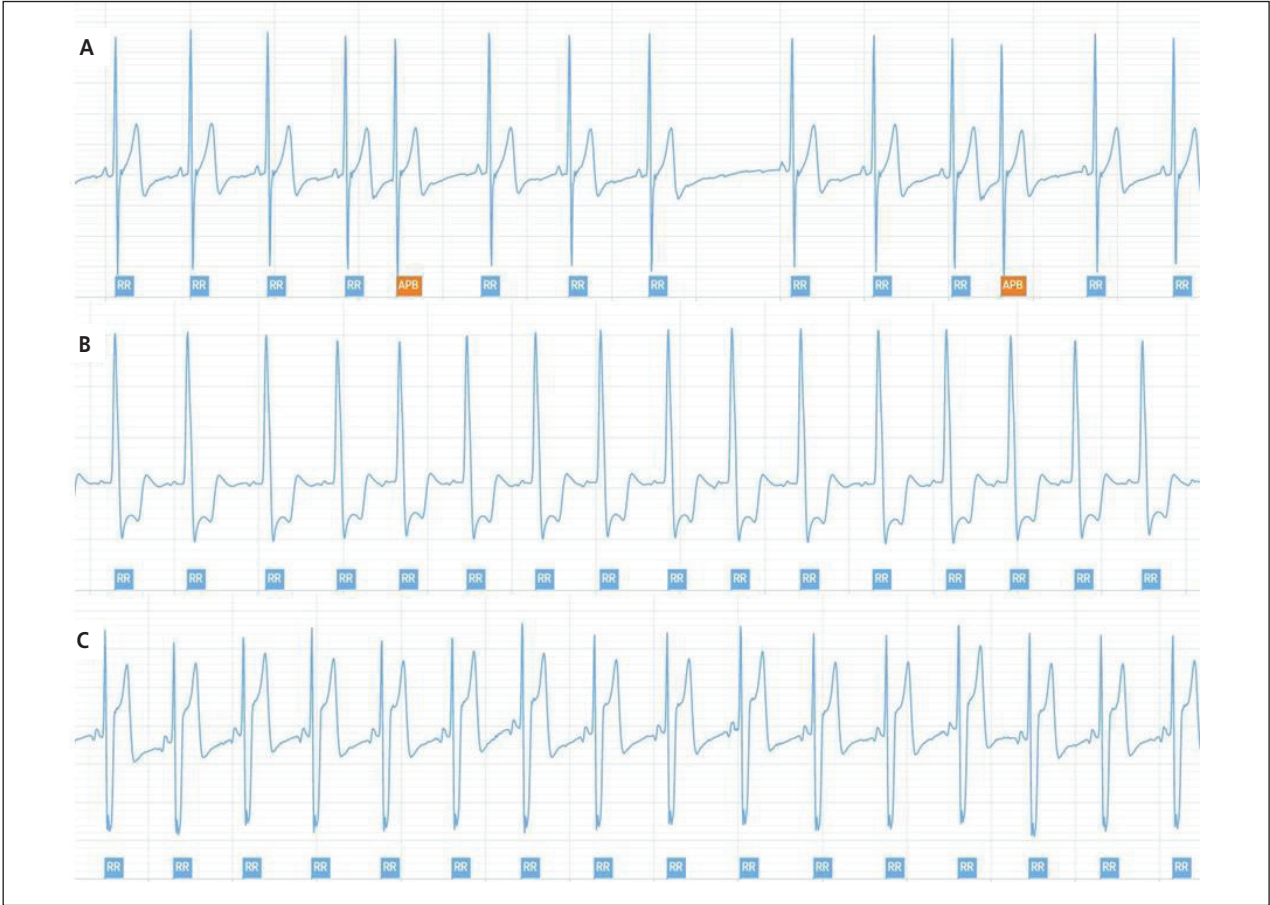


Fig. 12 – QRS width. A: narrow QRS; B: LBBB; C: RBBB.

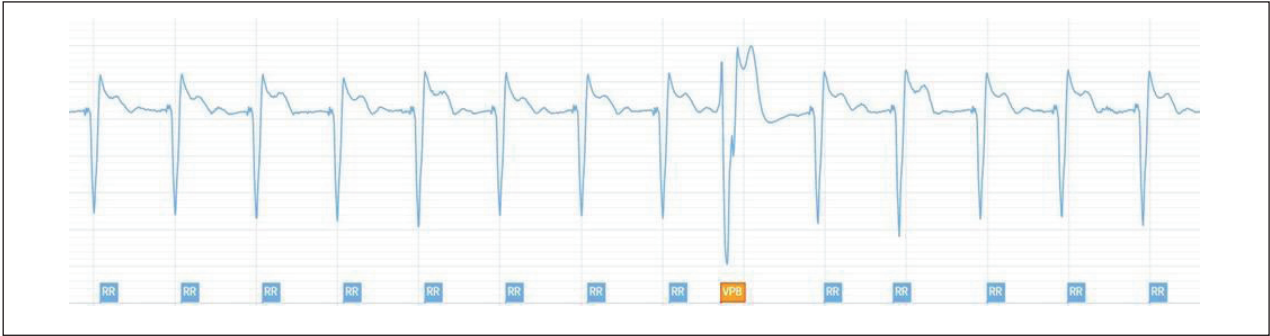


Fig. 13 – Stimulated rhythm.



Fig. 14 – Heart-rate time graph. Peaks in heart-rate correspond to four AF paroxysms during a single measurement.

complexes were stimulated by a pacemaker and the evaluating physician was not sure about the underlying rhythm since P waves were not easily to be distinguished from noise. 2 of these 3 cases had AF, 1 SR. In the remaining 1 case, live ECG was evaluated as SR with frequent APBs but 12-lead ECG revealed AF.

4. Possibility of evaluating the basic rhythm from a 1-lead ECG obtained by means of telemetric ECG monitoring in real time. In 51/54 (94.4%) cases, the rhythm was determined reliably by the physician. The determination ambiguity in 3 cases was in patients with AF and stimulated QRS complexes.
5. Possibility to evaluate the baseline rhythm from 1-lead ECG obtained by chest-belt in real time, evaluation of live-ECG from a smartphone screen during telemetry monitoring (10 minutes). In 50/54 (92.6%), the rhythm was determined reliably by the physician. The determination ambiguity in 4 cases was in patients with stimulated QRS complexes (2 cases had AF, 1 AFLU, 1 SR).
6. Comparison of evaluation of the baseline rhythm from 1-lead ECG obtained by chest-belt in real time, evaluation of live-ECG from smartphone screen and 1-lead ECG obtained by real-time telemetric ECG monitoring. The match was in 53/54 patients (98.1%), including 3 cases that were evaluated as unclear both from telemetry and from live-ECG in app. In 1 case, a correct diagnosis of AFLU was done from telemetry but live ECG from app was evaluated as unclear.

Group B

1. Possibility of evaluating the basic rhythm from a classical, 12-lead ECG: in 54/54 (100%) the rhythm was reliably determined by the physician.
2. Possibility of evaluating the basic rhythm from a 1-lead ECG obtained by means of a chest belt, evaluation of the entire ECG in a web application: in 54/54 (100%) the basic rhythm was reliably determined by the physician.¹
3. Possibility of evaluating the basic rhythm from a 1-lead ECG obtained by means of a chest belt, evaluation of the first minute of the ECG after any noise has subsided due to the belt being put on and correction of its location; evaluation of the ECG from a web application. When comparing the evaluated rhythm with a 12-lead recording, the rhythm match was in 54/54 (100%).

Group C

1. Possibility to evaluate the basic rhythm from a 1-lead ECG obtained by means of a chest-belt, evaluation of the whole ECG in a web application: in 54/54 (100%) the basic rhythm was reliably determined by the physician.

Discussion

The main finding of this study is that ECG interpretation from the Polar H10 chest belt is possible in non-selected cardiology patients under casual conditions during hospitalization, in the out-patient department as well as healthy controls at home, regardless of basic rhythm, QRS width, bundle branch block, presence of pacemaker or cardioverter-defibrillator, or an active stimulated rhythm, in real-life conditions, regardless of the physical activity performed. In our trial, out of 1 153 229 beats, 1 128 319 (97.84%) were evaluated as easily recognizable and categorizable by a cardiologist. Under real-life conditions, only 2.16% of all beats were evaluated as too noisy or generally as unpleasant to quickly determine the presence and type of QRS and type of the rhythm. The value of noise was highest in hospitalized patients and lowest in outpatients. The reason for this finding could be more artefacts due to larger amount of tremor in acutely ill, more frail patients and bumping on the belt during examinations and various procedures at hospital since the patients were not limited to undergo any standard procedure or examination. Lowest level of noise was anticipated in relatively sedentary outpatients during a clinical visit and a somewhat higher level of noise in healthy controls can be explained by them actively moving.

We have documented an excellent match of a decision about the heart rhythm from a single-lead chest-belt ECG recording with a standard 12-lead ECG. In outpatients, the match was in all cases. In hospitalized patients, there was a 94.4% of match of 12-lead ECG with the result of the chest-belt analysis and a 92.6% of agreement with a fast evaluation of the first minute of ECG from the chest-belt. The usefulness of a live real-time ECG from the chest-belt in an app on a smartphone screen to decide about the cardiac rhythm was comparable to a live telemetric ECG recording.

Currently, the standard of care of screening for arrhythmias is Holter ECG. However, current Holter ECG devices are bulky and cumbersome and their analysis takes a significant time. These devices are and will not be avail-

able for all patients for longer periods of time based on a limited supply, limitations in reimbursement, need for a putting on by a skilled nurse and a time needed for an analysis and especially three visits in an out-patient department needed by a patient (putting on, putting off – analysis – visit). Patients are not able to be monitored exactly at the time of their issues and this process must be often done several times. Moreover, patients are reluctant to wear generally any Holter ECG monitors for longer periods of time and several times a year and to visit their cardiologist several times to obtain a result. Some of these pitfalls are overcome using implantable loop recorders. These are, however, surgically implanted devices with a high cost, a need for a specialized technician to evaluate the recordings and a very limited number of devices per center per year that are allowed to be reimbursed by health insurance companies. Several portable ECG recorders became recently available. They are owned by the patient and thus can be used in time of need. However, their use is based on holding a device with hands for tens of seconds. They are suitable for short ECG recordings at home but useless for longer measurements. Their use is thus limited for validation of correlation of symptoms and arrhythmias. These limitations are shared with smartwatches with ECG acquisition possibility. A lot of devices like smartwatches and armbands use an optical PPG sensor for HR analysis. PPG signals are prone to noise and motion artifacts caused by body movement, muscular movement and sensor dislocation. Moreover, signal acquisition is also affected by skin color, ambient light, and body temperature. Thus, during movement and generally under any sub-optimal conditions, PPG sensors are unreliable.

A very interesting option to analyze heart rhythm is a chest-belt with an ECG sensor. These devices are designed to be comfortable, lightweight, compact and to function equally well under optimal and sub-optimal conditions, unlike PPG sensors. The original determination of the usage of HR monitors, such as chest-belts, was generally the assessment of RRs. With the correct determination of RR intervals, the chest-belt can then be used relatively easily for HRV evaluation. Several validation studies have verified the accuracy of the RRI evaluation by HR monitor compared to ECG Holter.^{16–19} However, most of the data in these studies were obtained under resting conditions (lying down, sitting, standing still). Significantly fewer studies are available that assessed the quality of RR signals under exertion. We have data mostly from cyclists and to a lesser extent from runners.^{20–22} In a number of studies, the Polar H7 chest-belt has been used as a reference device for wearable HR measurement devices in recent years.^{18,23,24}

The new generation Polar H10 chest-belt, which was used in this study, has a number of improvements for HR and HRV measurements, according to the manufacturer. It provides raw ECG and RR time intervals with a resolution of 1 ms. This device was also validated against a reference device (Holter ECG) for the quality of RRs measurements. With low-exertion activities such as reading, housework and walking, Polar H10 had excellent signal quality, comparable to Holter ECG (99.6% for H10 vs 94.6% for Holter ECG), with an RRI detection error of

0.15% (0.16% error rate for Holter ECG).¹³ This error was even lower than in earlier studies, when it was reported from 0.27 to 2.20%.^{17–18,21,25,26} During jogging and strength training, Polar H10 showed a 0.56% error rate in determining RRs, which was consistent with a 0.32–0.71% error rate when using Polar H7 belt for ergometry and Polar T61 belt for mountain running (20, 22). During intensive activities, the Holter ECG showed a significantly higher error rate (10.21% of RRs). The quality of the RRs assessment during high-intensity activities was thus significantly higher in the chest-belt (99.4% for H10 vs 89.8% for Holter ECG). Motion artefacts can thus lead to more artefacts in the Holter ECG than in the chest-belt, which is primarily designed for more pronounced activities. Polar H10 can thus be considered as the gold standard for the evaluation of RRs during intensive sports activities.¹³

In our work we evaluated 2.16% of RRs as noise, however, the criteria for the evaluation were set very softly with an easy interpretability of the rhythm in mind, when in the vast majority of RRs annotated as noise it was possible to detect the R interval. However, if the noise amplitude exceeded 50% of the amplitude of the R peak, or the physician evaluated the RRI as unpleasant to quickly determine the type of QRS/rhythm, it was evaluated as noise. The reason for this decision was that we did not want to detect the percentage of detectable QRS complexes, but a percentage of QRS complexes, whose evaluation would be considered annoying by a cardiologist in normal practice, which could lead to a decrease in willingness to evaluate ECGs from the chest-belt. In addition, transient intervals with a greater number of artefacts after putting on and before removing the belt were included in the noise. The real number of RRI errors in cardiology patients in common practice will therefore certainly be significantly lower. The percentage of noise may also be higher because all heartbeats were evaluated, in contrast to the otherwise used approach of the manual evaluation of RRs in case there is a change in RRI by more than 20%.²⁷ In some patients with stimulated ventricles, RRs were easily recognizable but the P waves were harder to discern. These measurements were evaluated as unclear despite a low level of noise per se since they would pose an unacceptable workload on the evaluating physician. In patients with pacemakers and implantable defibrillators and a high percentage of stimulated rhythm the chest-belt ECG measurement might be unreliable.

Polar H10 with the Pro strap is specially designed to protect against electrical noise and enable proper ECG measurements to be made. There is little clinical data to evaluate heart rhythm disturbances using a chest-belt. A 1-lead ECG may appear inferior to multiple-lead ECG records. However, in an analysis of the interpretation of a 1-lead ECG in 1,000 outpatients >75 years of age by four physicians, sensitivity 94.4% and specificity 94.6% were achieved compared to a 12-lead ECG.²⁸ Similarly, in another study of 100 patients in a cardiology clinic, sensitivity and specificity were 92% and 96%, respectively.²⁹ Lown et al. evaluated the possibility of using several devices (AliveCor, WatchBP, BG2, Polar H7 chest-belt) in patients in a general practitioner's office and concluded that 1-lead ECG from the chest-belt can be used to detect AF with sensitivity and specificity above 95%. As in our case,

they warn about the possibility of incorrect detection in patients with AFLU.¹⁴ They have excluded patients with a pacemaker. Otherwise, the use of the Polar H7 chest-belt was seamless, well received by patients for comfort, and multiple attempts were not necessary to achieve a diagnostic ECG. By contrast, 42/418 (10%) ECGs recorded using AliveCor were assessed by the algorithm as non-classifiable. Such a proportion of automatically non-assessable ECG recordings would lead to the need for a personal classification by a physician with a significant burden on the evaluating cardiologist.

In our study, the recording was evaluated as unclear in 3/162 (1.85%) cases. All of these cases were hospitalized patients with stimulated QRS complexes by a pacemaker. Otherwise, the basic rhythm was reliably classified by the physician, both in hospitalized and outpatients when the chest-belt was put on by a physician and healthy controls who performed the ECG measurements themselves at home.

Hartikainen et al. used Suunto chest belt in 220 patients for detection of AF. Contrary to our work, patients were selected, measured briefly and under optimal conditions – the measurement took 5 minutes, the patients were at rest lying down and excluded were patients with BMI >33, pacemakers and defibrillators and patients with a bundle branch block.¹⁵ The standard against which the ECG from the chest-belt was compared was the ECG assessment from the 3-lead HolterECG, done by a cardiologist. As in our case, the ECG assessment from the chest-belt was performed with the help of a homemade application on a smartphone. The main finding of the study was that the quality of the ECG from the chest-belt was sufficient for the evaluation of AF by both the cardiologist and automatically using the previously described algorithms.^{30,31}

The chest-belt is thus sufficiently validated for the correct detection of RRs under all conditions, at rest and with varying levels of physical activity. Acquisition of an ECG by the patient is easy with the right software. As we have shown, in a wide range of CVD patients, hospitalized and outpatients alike as in healthy controls, it is possible to classify rhythm without difficulty, interpret each individual heartbeat at a small % of RRs that are either non-evaluable or more difficult to evaluate. The interpretation of an ECG from the chest-belt is comparable to a 12-lead ECG as well as to a telemetric ECG recording that has the same level of ECG quality and can be interpreted with a similar certainty. One must be aware though of the likelihood of a possible misinterpretation of rhythm in patients with stimulated QRS complexes and AFLU with regular RRs and a fast HR. In both cases, the underlying rhythm can be difficult to distinguish from SR with a higher rate of artefacts. This issue however arises mostly when one evaluates a short ECG recording. With a long ECG measurement, the underlying rhythm can be assessed with a great certainty, especially when periods of minimal or no noise are available. The interpretation in patients with devices can be facilitated by interrogation of the device. One must be aware of this potential issue though. The last potential problem in rhythm interpretation that we encountered in this study was the evaluation of VPBs of septal localization, which were difficult to distinguish from APBs from the 1-lead ECG due

to the narrow QRS complex. In these cases, if there are doubts about differentiation of APBs and VPBs, a Holter ECG measurement and/or repeated 12-lead ECGs should be scheduled for a final clarification. A thorough study comparing 1-lead ECG from the chest-belt and 12-lead ECG in real time in patients with APBs and VPBs from all possible locations might clarify this issue and further limit the need for a Holter ECG verification.

Despite the low percentage of either more difficult to interpret or uninterpretable QRS complexes, these can lead to false positive findings that would pose a significant burden to a cardiologist. It is therefore necessary to create algorithms or use the possibilities of artificial intelligence (AI) to eliminate noise. Once the noise is removed and we have correctly detected RRs, the diagnosis of AF can be reasonably reliably determined even by existing algorithms with an accuracy of >95% from a 1-lead chest-band ECG.^{30,31}

The classification of all heart beats evaluated and verified by several physicians can serve not only as a demonstration of the possibility of interpretation of ECG from the chest belt in non-selected patients with various CVDs, but also as a basis of evaluation of AI / advanced algorithms for clinical validation of noise elimination and automatic determination of individual rhythm types. In the future, the chest-belt can potentially serve as a screening tool for the detection of arrhythmias such as AF, measurement of % of APBs and VPBs, the detection of longer pauses between each QRS complex, monitoring of AF burden, HR during AF and presence of runs of non-sustained ventricular tachycardia. Considering the possibility of ownership of a chest-belt by the patient, it can be available anytime and anywhere, especially in times of symptoms. Mainly it can serve as a long-term screening monitoring tool to detect asymptomatic episodes of AF and potentially reduce the cost of opportunistic screening for arrhythmias. Using a chest-belt, we have found an asymptomatic AF paroxysm in 1/54 healthy controls. It has been confirmed on an additional Holter ECG and the patient was put on medication. However, this was found manually and to validate automatic detection of arrhythmias from long chest-belt recordings further prospective studies are needed.

Study limitations

The main limitation of the study was the absence of a Holter ECG in all patients throughout the chest-belt ECG recording. However, a comparison of the quality and accuracy of the QRS signals of the thoracic belt vs. the Holter ECG has already been performed,¹³ as well as a comparison of the quality of the ECG signal and the accuracy of the detection of the AF thoracic belt vs. the Holter ECG.^{14,15} We have used a different approach, not to state a diagnosis from the chest-belt recording and to compare it with a diagnosis from a Holter ECG but rather examine each and every heart beat in all recordings manually. Each heart beat was evaluated at least three times by several experienced cardiologists and only then finally annotated. All individual heart beats from the chest-belt ECG were evaluated as certain (annotated as SR, AF, APB,

VPB) or as uncertain in case of noise or any doubt or in case of just generally poor-quality signal. Moreover, the accuracy of this evaluation was manually checked against a 12-lead ECG and a 10-minute telemetry recording with an almost perfect match in all cases but patients with a stimulated QRS complexes.

Another limitation of the study is the absence of evaluation of automatic noise elimination algorithms and algorithms or artificial intelligence, automatically evaluating the heart rhythm. The data obtained in this evaluation, manual annotation of each heartbeat, can nevertheless be used as the gold standard for assessing the accuracy of these techniques.

Conclusion

The ECG obtained from the chest-belt in hospitalized patients and outpatients with a wide range of cardiovascular diseases, as in healthy individuals, is usable in real practice for evaluation of baseline rhythm, atrial fibrillation and premature contractions with a minimal proportion of difficult to interpret recordings due to artefacts. Caution should be exercised in interpretation of the ECG in patients with stimulated rhythm, in patients with atrial flutter and in evaluating premature ventricular beats of septal origin since they can look very similar to premature atrial beats. The chest belt seems ideal to be used as a means for continuous monitoring of ECG, evaluation of rhythm and screening of atrial fibrillation with minimal proportion of noise regardless of patient activity if used well.

Acknowledgements

We would like to thank to David Skála for creation of the web-based interface for ECG evaluation, Pavel Digana for creation of the mobile application that enabled ECG acquisition by the means of a chest-belt and Stephen Burke for a great help with organization and especially lending of the chest-belts.

Conflict of interest

TS is one of the co-founders of Kardi-AI Ltd., a company that has provided a complex software environment for the recording, storing and analysis of ECG using the Polar H10 chest-belt. For maximum clarity, all data used in this study were checked by five independent cardiologists (MR, JV, MV, JF, MT) and are stored in full length and available upon reasonable request.

References

- Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, et al. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1332–e1345.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56–e528.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
- Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16:965–972.
- Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006274.
- Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, et al.; ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* 2017;19:1589–1623.
- Gorenk B, Boriani G, Dan GA, et al.; ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;20:895–896.
- Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, et al.. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace* 2017;19:169–179.
- Sardana HK, Kanwade R, Tewary S. Arrhythmia detection and classification using ECG and PPG techniques: A review. *Phys Eng Sci Med* 2021;44:1027–1048.
- Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: the Apple Heart Study. *Am Heart J* 2019;207:66–75.
- Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation* 2017;136:1784–1794.
- Gilgen-Ammann R, Schweizer T, Wyss T. 2019. RR interval signal quality of a heart rate monitor and an ECG Holter at rest and during exercise. *Eur J Appl Physiol* 2019;119:1525–1532.
- Lown M, Yue AM, Shah BN, et al. Screening for atrial fibrillation using economical and accurate technology (from the safety study). *Am J Cardiol* 2018;122:1339–1344.
- Hartikainen S, Lipponen JA, Hiltunen P, et al. Effectiveness of the chest strap electrocardiogram to detect atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2019;123:1643–1648.
- Barbosa MP, da Silva NT, de Azevedo FM, et al. Comparison of Polar(R) RS800G3 heart rate monitor with Polar(R) S810i and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016;36:112–117.
- Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L (2006) Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc* 38(5):887–893.
- Giles D, Draper N, Neil. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Eur J Appl Physiol* 2016;116:563–571.
- Costa RBMPd, Micolis AF, Marcelo PC, Marques VLC. Comparison of Polar® RS800G3™ heart rate monitor with Polar® S810i™ and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016;36:112–117.
- Caminal P, Sola F, Gomis P, et al. Validity of the Polar V800 monitor for measuring heart rate variability in mountain running route conditions. *Eur J Appl Physiol* 2018;118:669–677.
- Cassirame J, Vanhaesebrouck R, Chevrolet S, Mourot L. Accuracy of the Garmin 920 XT HRM to perform HRV analysis. *Australas Phys Eng Sci Med* 2017;40(4):831–839.

22. Kingsley M, Lewis MJ, Marson RE. Comparison of Polar 810 s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int J Sports Med* 2005;26:39–44.
23. Cheatham SW, Kolber MJ, Ernst MP. Concurrent validity of resting pulse-rate measurements: a comparison of 2 smartphone applications, the polar H7 belt monitor, and a pulse oximeter with bluetooth. *J Sport Rehabil* 2015;24:171–178.
24. Plews DJ, Scott B, Altini M, et al. Comparison of heart-rate-variability recording with smartphone photoplethysmography, polar H7 chest strap, and electrocardiography. *Int J Sports Physiol Perform* 2017;12:1324–1328.
25. Ruha A, Sallinen S, Nissilä S. A real-time microprocessor QRS detector system with a 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV. *IEEE Trans Bio-Med Eng* 1997;44:159–167.
26. Parrado E, García MA, Ramos J, et al. Comparison of omega wave system and polar S810i to detect R–R intervals at rest. *Int J Sports Med* 2010;31:336–341.
27. Task Force of the European Society of Cardiology, the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
28. Kearley K, Selwood M, Van den Bruel A, et al. Triage tests for identifying atrial fibrillation in primary care: a diagnostic accuracy study comparing single-lead ECG and modified BP monitors. *BMJ Open* 2014;4:e004565.
29. Doliwa PS, Frykman V, Rosenqvist M. Short-term ECG for out of hospital detection of silent atrial fibrillation episodes. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:163–168.
30. Sarkar S, Ritscher D, Mehra R. A detector for a chronic implantable atrial tachyarrhythmia monitor. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008;55:1219–1224.
31. Lake DE, Moorman JR. Accurate estimation of entropy in very short physiological time series: the problem of atrial fibrillation detection in implanted ventricular devices. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H319–H325.

Stimulace převodního systému srdečního, její způsoby, operační postupy a metody používané k potvrzení typu komorové aktivace při implantaci kardiostimulátorů

(Conduction system pacing, classification, operation techniques, and methods used to confirm ventricular capture type in pacemaker implantation)

Ondřej Süssenbek^a, Rostislav Polášek^b, Alan Bulava^c, Petr Štros^a, Milan Chovanec^d, Karol Čurila^a

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

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

^c Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích

^d Nemocnice Na Homolce, Praha a Ústav fyziologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 1. 2022

Přijat: 11. 2. 2022

Dostupný online: 8. 8. 2022

Klíčová slova:

Fyziologická stimulace

Stimulace Hisova svazku

Stimulace levého Tawarova raménka

Stimulace myokardu levého septa

Převodní systém srdeční

SOUHRN

V posledních letech se do klinické praxe dostávají nové metody trvalé kardiostimulace, které se v literatuře nazývají fyziologickou stimulací či stimulací Hisova–Purkyňova převodního systému. Patří mezi ně stimulace Hisova svazku, přímá stimulace levého Tawarova raménka a stimulace myokardu levokomorového septa. Tyto stimulační techniky jsou spojeny se změnou přístupu k trvalé kardiostimulaci, jak ji známe v posledních desetiletích. Na rozdíl od myokardiální stimulace pravé komory srdeční je u nich stimulační elektroda fixována přímo do oblasti výskytu buněk převodního systému (Hisova svazku či levého Tawarova raménka), či do jejich těsné blízkosti. Dalším významným rozdílem je nutnost použití speciálního vybavení k dosažení optimálního místa stimulace a obvykle i využití speciálních manévru k potvrzení uchvácení buněk převodního systému. Narůstající evidence o bezpečnosti a účelnosti těchto metod se odrazila v doporučených postupech některých národních společností pro kardiostimulaci. Fyziologická stimulace (především stimulace Hisova svazku) je ve specifických indikacích doporučována jako alternativa pro pravokomorovou nebo biventrikulární stimulaci. Tento přehledový článek popisuje jednotlivé typy fyziologické stimulace, techniku jejich provádění, způsoby potvrzení typu komorové aktivace a výhody či nevýhody jejich použití u pacientů s indikací k implantaci kardiostimulátoru pro bradykardii.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

New methods of cardiac pacing are being adopted in clinical practice in recent years. They are called physiological pacing or conduction system pacing and include His bundle pacing, direct left bundle branch pacing, and left ventricular septal pacing. These methods differ significantly from a standard pacemaker implant procedure. The lead is fixed directly into or adjacent to the tissue of the conduction system of the heart as opposed to lead fixation in myocardial tissue of the right ventricle. Specialized tools and maneuvers for confirming conduction system capture are necessary during the implant procedure. Growing evidence on the safety and feasibility of these methods is reflected in latest guidelines on cardiac pacing of several national societies. They recommend physiological pacing (mainly His bundle pacing) in some specific indications as an alternative to right ventricular myocardial or biventricular pacing. This review describes types of physiological pacing, implant technique, methods of confirming conduction system capture, and its advantages and disadvantages in patients with bradycardia and indication for pacemaker implantation.

Keywords:

Conduction system

His bundle pacing

Left bundle branch pacing

Left ventricular septal pacing

Physiological pacing

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Karol Čurila, PhD., Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: karol.curila@fnkv.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.008

Úvod

Trvalá kardiostimulace je zavedenou metodou terapie bradyarytmií. Stimulace myokardu pomocí externího kardiostimulátoru byla poprvé použita u pacientky s bradykardií v roce 1957 a zavedení prvního trvalého kardiostimulátoru následovalo o rok později u pacienta s atrioventrikulární (AV) bloádou III. stupně. Pozice stimulační elektrody v hrotu pravé komory srdeční (PKS) je historicky nejpoužívanější,¹ protože nabízí výborné stimulační parametry a je jednoduše dosažitelná. Tato stimulace nicméně způsobuje intra- i interventrikulární dyssynchronii, působí negativně inotropně,² způsobuje strukturální³ a histologické⁴ změny myokardu a následné zhoršení funkce levé komory srdeční (LKS).⁵ Tento stav nazýváme stimulací indukovanou kardiomyopatií a může vznikat až u 20 % pacientů s trvalým kardiostimulátorem.⁶ Predisponujícími faktory jsou mimo jiné vysoké procento pravokomorové stimulace a preexistující systolická dysfunkce LKS.⁷ Některé experimentální studie naznačovaly, že stimulace septa či výtokového traktu PKS by mohla vést k více fyziologické aktivaci myokardu.⁸ Stimulace z těchto pozic je však stále závislá na pomalém vedení elektrického vzruchu mezi myocyty pracovního myokardu a její klinická superiorita oproti apikální stimulaci nebyla nikdy prokázána.⁹

Snaha o více fyziologickou stimulaci vedla ke konceptu stimulace Hisova svazku (HBP, z angl. His bundle pacing). Při jeho stimulaci dochází k rychlému šíření elektrického impulsu na obě srdeční komory skrze vlákna převodního systému. Zachovává synchronní komorovou aktivaci,¹⁰ a tudíž by neměla vést ke vzniku stimulací indukované kardiomyopatie. HBP může být použit také k resynchronizační terapii u pacientů s levoraménkovou bloádou, protože vlákna pro pravé a levé Tawarovo raménko jsou funkčně diferencována již uvnitř Hisova svazku¹¹ a téměř polovina levoraménkových bloád je způsobena bloádou vedení uvnitř Hisova svazku.¹²

Další možností, jak stimulovat srdeční komory více fyziologicky, je stimulace myokardu septa LKS či přímá stimulace levého Tawarova raménka.^{13,14} V obou případech je stimulační elektroda zavedena hluboko do mezikomorové přepážky, co nejbližší endokardu levé komory srdeční. Oba způsoby stimulace sice vedou v porovnání s HBP k méně fyziologické aktivaci srdečního komor,¹⁵ mají ale některé výhody, které umožňují jejich širší využití jak u pacientů s indikací ke kardiostimulaci pro bradykardií, tak i k resynchronizační terapii.

Stimulace Hisova svazku

Signál Hisova svazku byl poprvé zaznamenán v roce 1958.¹⁶ O několik let později byla popsána možnost jeho stimulace jak v animálním experimentu, tak u člověka.^{17,18} Bylo zjištěno, že u pacientů bez raménkové bloády je při stimulaci Hisova svazku morfologie komplexu QRS shodná s jeho tvarem při spontánním rytmu.¹⁹ Následně byla popsána možnost korekce bloády levého Tawarova raménka při stimulaci distálních partií Hisova svazku. Tak byla prokázána jeho longitudinální disociace, což znamená, že vlákna pro pravé a levé Tawarovo

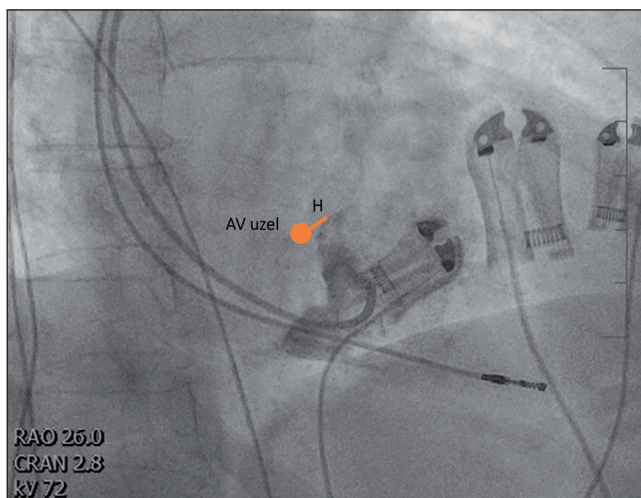
raménko jsou funkčně diferencována již uvnitř Hisova svazku.^{20,21}

První klinická práce prokazující klinický benefit HBP byla publikována Desmukhem v roce 2000 u pacientů s tachyfibrilací síní a sníženou ejekční frakcí LKS < 40 %, při optimální farmakoterapii.²² U pacientů došlo po zavedení stimulační elektrody do Hisova svazku a následné ablaci AV junkce ke zlepšení symptomů srdečního selhání. Operační postup byl spojen s mapováním oblasti Hisova svazku katétrem z femorálního přístupu a k jeho stimulaci byly použity klasické, styletem řízené elektrody. To bylo spojeno s velmi dlouhými operačními časy, nízkou úspěšností a se ztrátou uchvácení Hisova svazku v pooperačním období u některých pacientů.

Zlepšení operačních výsledků přineslo zavedení nového instrumentária pro stimulaci Hisova svazku; tj. zejména 4,1F lumenless elektrody (Medtronic Select Secure 3830) s obnaženým helixem,²³ která je do oblasti Hisova svazku zaváděna pomocí speciálního preformovaného zavaděče. Unipolárním zapojením této stimulační elektrody je možné v průběhu zákroku mapovat oblast Hisova svazku bez nutnosti zavedení elektrofyziologického katétru femorálním přístupem a současně posuzovat stimulační prahy a charakter komorové stimulace. Tento operační přístup vedl ke zjednodušení operační procedury, jejímu zkrácení a zvýšení úspěšnosti.²⁴ V následujících letech byla publikována celá řada studií zaměřených na HBP u pacientů s bradykardií či srdečním selháním a raménkovými bloádami a operační technika byla následně implementována do doporučení pro kardiostimulaci několika odborných společností.^{25,26} Do dnešního dne nicméně neexistuje prospektivní, randomizovaná studie prokazující benefit tohoto operačního postupu proti klasické pravokomorové stimulaci u pacientů s bradykardií. Největší studie, která porovnávala tyto dva způsoby stimulace, byla publikována v roce 2018.²⁷ V ní autoři prokázali, že HBP redukuje výskyt primárního cíle (úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání a nutnost upgradu přístroje pro srdeční selhání v souvislosti se stimulací) oproti myokardiální stimulaci hrotu či septa pravé komory srdeční (25 % vs. 32 %, $p = 0,02$). Rozdíl byl dán především redukcí počtu hospitalizací pro srdeční selhání, a to pouze v podskupině pacientů s komorovou stimulací četnější než 20 % po dobu sledování. U těch pacientů, kteří byli stimulováni méně často, nebyl pozorován rozdíl ve výskytu srdečního selhání mezi skupinami.

Implantační technika

Implantační technika elektrody pro HBP je podmíněna specifickými anatomickými poměry stimulované oblasti. Hisův svazek se nachází ve vrcholu Kochova trojúhelníku pravé síně a je pokračováním vodivé tkáně AV uzlu. Má variabilní délku 1,5–2,5 cm, probíhá v blízkosti membránového septa, penetruje centrální fibrózní těleso a probíhá na hřebeni muskulární části interventrikulárního septa, kde se rozděluje na pravé a levé Tawarovo raménko. Hisův svazek má tedy atriální a ventrikulární část, které jsou obě přístupné stimulaci. Jeho uložení a průběh ve vztahu k anatomii Kochova trojúhelníku je velmi variabilní²⁸ a také existuje značná variabilita průběhu Hisova svazku ve vztahu k membránovému septu a tkáni muskulární části mezikomorové přepážky.²⁹



Obr. 1 – Zobrazení oblasti trikuspidální chlopně nástřikem kontrastní látky ze zavaděče C315-His v pravé šikmé projekci. Zavaděč je umístěn do pravé komory, několik mm pod úroveň trikuspidální chlopně, která je vizualizována. Graficky je znázorněna přibližná pozice AV uzlu a Hisova svazku – H. Stimulační elektroda je zavedena v hrotu PKS.

V současné době je již dostupné instrumentarium ke stimulaci Hisova svazku od několika výrobců. Nejdelší zkušenosti jsou s instrumentáři firmy Medtronic (4,1F elektroda Select Secure 3830, zavaděč C315-His či C304XL). V posledním roce byly představeny zaváděcí systémy od dalších výrobců, které umožňují stimulovat oblast Hisova svazku za použití styletem řízených elektrod (zavaděč Selectra 3D od firmy Biotronik, zavaděče SSPC1-4 od firmy Boston Scientific a Agilis HisPro společnosti Abbott).

Optimální stranou přístupu je levá podklíčková oblast a žilní přístup je zajištěn standardně punkcí v. axillaris či v. subclavia či preparací cefalické žíly. Zvolený zavaděč je do pravé síně zaveden pomocí vodícího drátu či dilatátoru. Stimulační elektroda je pak do zavaděče vsunuta tak, aby její konec přesahoval 1–2 mm za konec zavaděče, a je unipolárně spojena s elektrofyziologickým zařízením, které zaznamenává 12svodové EKG a intrakardiální signály v posunu minimálně 100 mm/s. Oblast průběhu Hisova svazku je poté mapována hrotem stimulační elektrody, jemnými manipulacemi se zavaděčem s posunem jak směrem k pravé komoře srdeční, tak jeho rotací po směru a proti směru hodinových ručiček. Za ideální pozici určenou ke stimulaci Hisova svazku je považováno místo zobrazující intrakardiální signály síně i komory v poměru 1 : 2–3 spolu se zobrazením ostrého signálu Hisova svazku.²² Vizualizace trikuspidálního anulu či pravé síně nástřikem kontrastní látky skrze port zavaděče (obr. 1) může pomoci získat orientaci u pacientů se složitější anatomií, a tím i zkrátit trvání zákroku. V případech, kdy signál Hisova svazku nelze v jeho předpokládané lokaci zobrazit, je možné k potvrzení správného umístění stimulační elektrody použít pace-mapovací techniku s kontinuální stimulací s výdejem 5 V při 0,5 ms či vyšším. Nalezení optimálního místa je obvykle spojeno s přítomností stimulovaného komplexu QRS s obrazem neselektivní HBP.

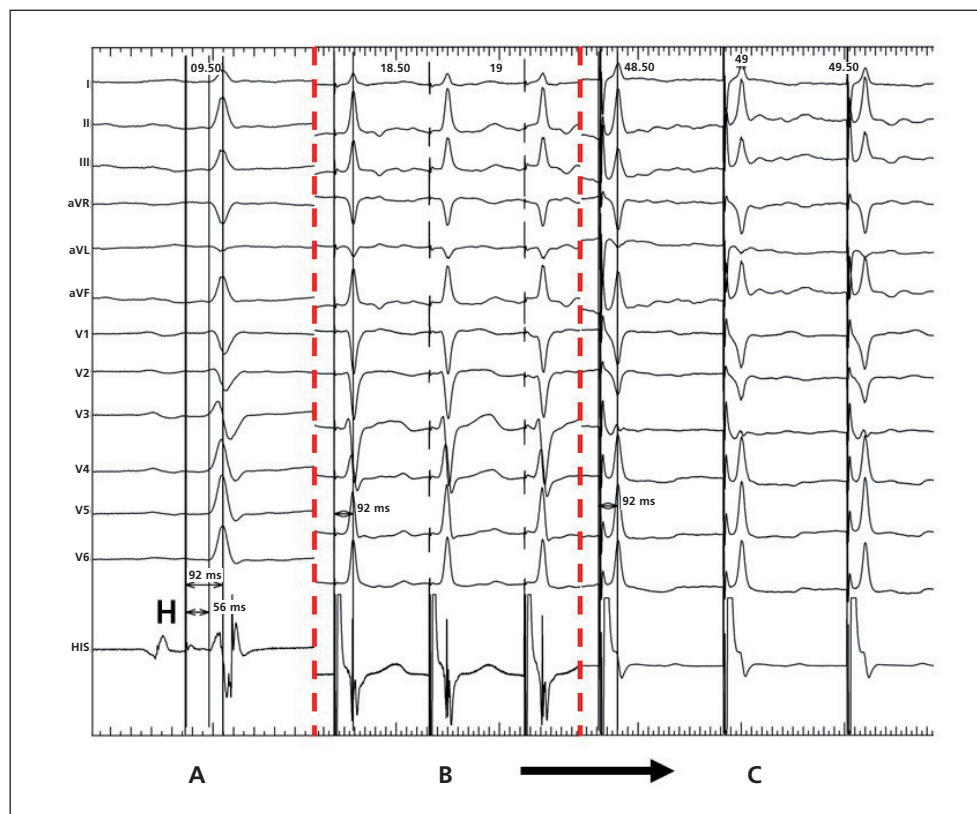
Způsob fixace elektrody Select Secure 3830 s obnaženým helixem je odlišný od styletem řízených elektrod. Elektroda je fixována třemi až pěti otáčkami celého těla

elektrody. Elektrodu je vhodné uchopit a rotovat co nejblíže k zavaděči. Ten je zároveň v průběhu fixace elektrody jemně rotován proti směru hodinových ručiček, aby byl zajištěn dostatečný kontakt s tkání oblasti Hisova svazku. Po zafixování elektrody je zkontrolována přítomnost signálu Hisova svazku na elektrodě a k potvrzení jeho uchvácení jsou provedeny stimulační manévry, změřen signál komorové aktivity a stimulační práh Hisova svazku a případně okolního myokardu. Za akceptovatelný stimulační práh Hisova svazku je v literatuře považován stimulační výdej vedoucí k jeho uchvácení pod 1,5–2 V při 1 ms.²⁴ V současné době již takto vysoké hodnoty neakceptujeme a za přijatelný stimulační práh považujeme hodnoty do 1,5 V při 0,5 ms. Pokud jsou naměřené hodnoty parametrů elektrody uspokojivé, je zavaděč stažen do pravé síně tak, aby v průběhu stahování měla elektroda převis tvaru písmene „U“. Poté je zavaděč rozříznut a extrahován, je upraven převis elektrody v souvislosti s exkurzemi hrudníku při dýchání a zkontrolována stabilita stimulačních parametrů.

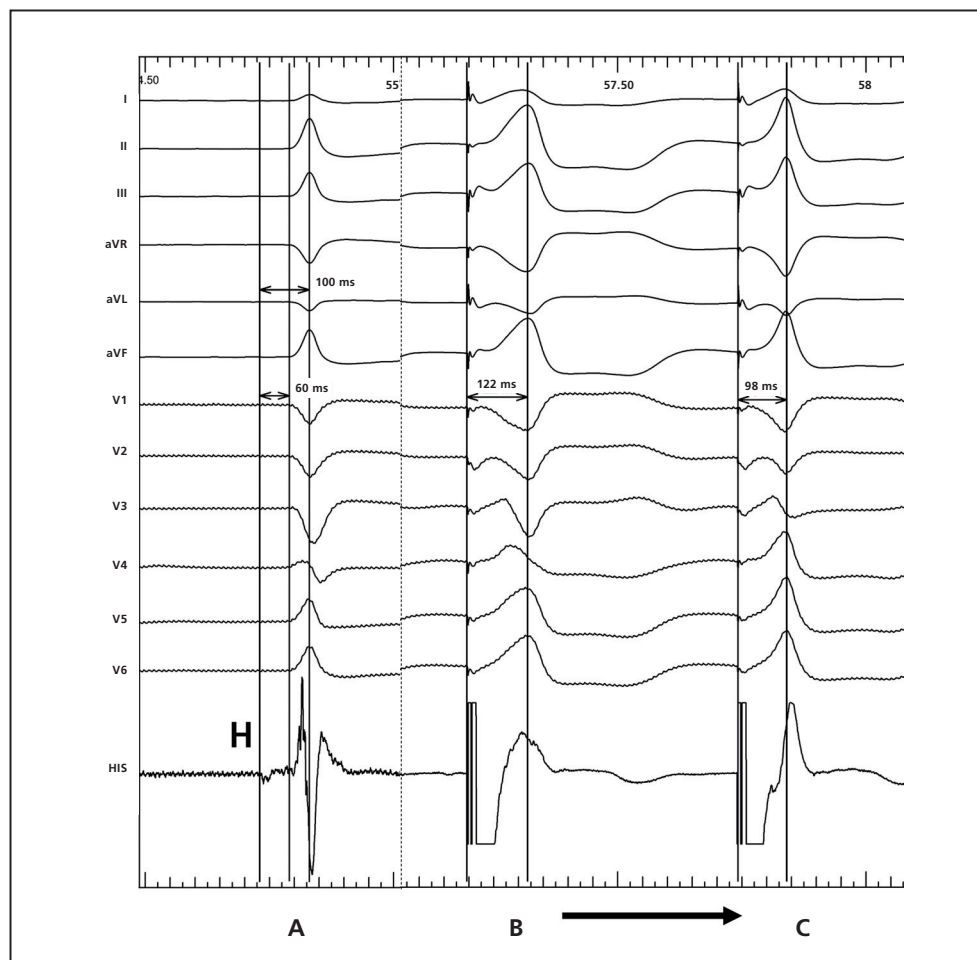
Potvrzení uchvácení Hisova svazku při stimulaci

Nejpoužívanější technikou používanou k potvrzení uchvácení Hisova svazku je použití stimulačních manévru, tedy prokázání změny morfologie komplexu QRS a intrakardiálních signálů při snižování stimulačního výdeje. Vzhledem k tomu, že elektroda může být fixována intrahisálně nebo parahisálně, může stimulace z této oblasti vést ke třem způsobům komorové aktivity. Prvním z nich je selektivní stimulace Hisova svazku (sHBP; z angl. selective His Bundle Pacing), ke které dochází v situaci, kdy je elektroda umístěna intrahisálně. Za této situace dochází k aktivaci srdečních komor exkluzivně cestou převodního systému. Stimulovaný komplex QRS u pacientů bez raménkové blokády odpovídá spontánnímu komplexu QRS a po stimulačním artefaktu je na EKG viditelný izoelektrický interval. Při neselektivní stimulaci Hisova svazku (nsHBP; z angl. non-selective His Bundle Pacing) je současně uchvácen jak převodní systém, tak i okolní myokard. Stimulovaný komplex QRS většinou zachovává srdeční osu intrinsické aktivity LKS a začíná tzv. pseudo-delta vlnou způsobenou lokální excitací myokardu (obr. 2). Tento způsob komorové aktivity se vyskytuje jak při intrahisálním, tak parahisálním umístění hrotu stimulační elektrody. V případě intrahisální pozice se při snižování stimulačního výdeje mění nsHBP na sHBP (vyšší výdej uchvátí i okolní komorový myokard). V případě parahisální pozice tranzituje nsHBP při snižování stimulačního výdeje do prosté myokardiální stimulace parahisální oblasti, která je třetím způsobem aktivace komor při stimulaci v oblasti Hisova svazku. Jedná se v podstatě o stimulaci myokardu bazálního septa, a tak je spojena se širokým komplexem QRS, který může mít obraz blokády levého raménka Tawarova (obr. 3).

Stimulační manévry obvykle zahajujeme stimulací výdejem 5 V na 0,5 ms a změny morfologie QRS komplexu posuzujeme za kontinuálního snižování stimulačního výdeje. Zhruba u 8 % pacientů neprokážeme změnu morfologie komplexu QRS při nsHBP snižováním stimulačního výdeje z důvodu identických stimulačních prahů Hisova svazku a myokardu v parahisální oblasti.³⁰ U těchto pa-



Obr. 2 – Přechod mezi nsHBP a sHBP při snižování stimulačního výdeje a intrahisální pozici stimulační elektrody. A: Spontánní rytmus, H – signál Hisova svazku, vyznačen je interval HV a interval H-V6RWPT (interval od signálu Hisova svazku do vrcholu vlny R ve svodu V_6 , z angl. R-Wave Peak Time, RWPT). B: Selektivní stimulace Hisova svazku, morfologie komplexu QRS je shodná s morfologií při spontánním rytmu, interval Stim-V6RWPT (interval od stimulačního artefaktu do vrcholu vlny R ve svodu V_6) je shodný s intervalem H-V6RWPT. C: Neselektivní stimulace Hisova svazku, pseudo-delta vlna je patrná zejména ve svodech V_4 – V_6 , vyznačen je interval Stim-V6RWPT, jehož trvání je shodné s intervalem H-V6RWPT.

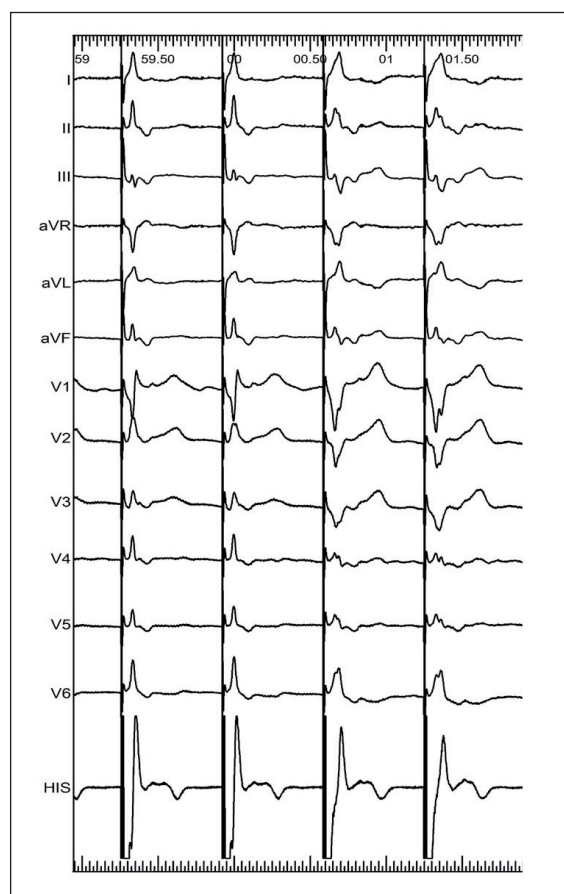


Obr. 3 – Tranzice mezi myokardiální stimulací a nsHBP při parahiisální pozici stimulační elektrody. A: Spontánní rytmus, H – signál Hisova svazku, vyznačen interval HV a interval H-V6RWPT; B: myokardiální stimulace, vyznačen interval Stim-V6RWPT; C: nsHBP, vyznačený interval Stim-V6RWPT je kratší než u myokardiální stimulace a prakticky shodný s intervalem H-V6RWPT.

Tabulka 1 – Metody používané k potvrzení stimulace Hisova svazku

Metoda	Stručná charakteristika metody	Výhody	Nevýhody
Stimulační manévry	Změna morfologie komplexu QRS a/nebo intrakardiálního signálu při změně stimulačního výdeje	Poměrně snadno proveditelné, zlatý standard posuzování typu komorové aktivace	U malé části pacientů nelze použít, pro identické stimulační prahy Hisova svazku a myokardu v parahisální oblasti
Morfologická kritéria	Rozdílná morfologie komplexu QRS při nsHBP a myokardiální stimulaci	Rychlé a snadné provedení a vyhodnocení, lze použít v ambulanci	Možnost určit pouze stávající typ stimulace
Individualizovaná kritéria	Časový rozdíl mezi aktivací LKS při spontánním rytmu a stimulaci	Rychlé a snadné provedení i vyhodnocení, vysoká senzitivita i specifita	Nutnost měření v rychlosti posunu 100 mm/s a vyšším, nelze použít u pacientů s prodlouženým intervalem HV
Programovaná stimulace	Průkaz různé refrakternity dvou stimulovaných tkání	Vysoká přesnost	Náročnější na čas, teoretické riziko vyvolání komorové tachykardie

LKS – levá komora srdeční; nsHBP – neselektivní stimulace Hisova svazku.



Obr. 4 – Změna z nsHBP (první dva komplexy QRS) svazku na myokardiální stimulaci parahisální oblasti. Ve svodu I vzniká při tranzici na myokardiální stimulaci tzv. slur (tj. neostrá změna sklonu ascendentní části komplexu QRS), a ve svodech V_4 – V_6 je patrný vznik zářezu na stimulovaném komplexu QRS.

cientů lze k odlišení nsHBP od myokardiální stimulace použít morfologická kritéria, individualizovaná kritéria či programovanou stimulaci Hisova svazku.^{30–32}

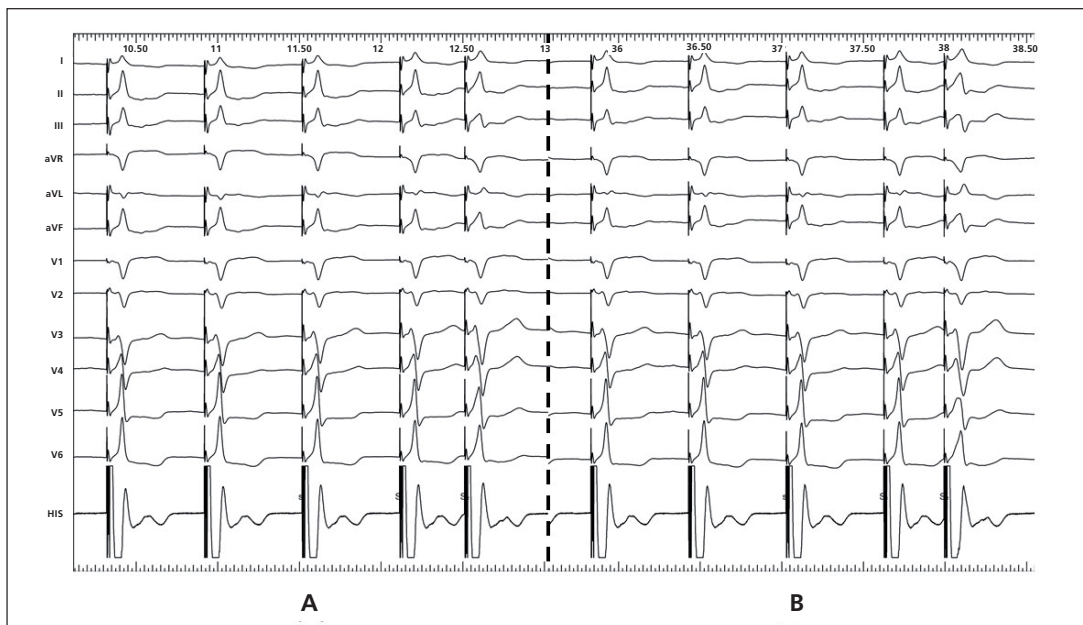
Morfologická kritéria jsou založena na rozdílném tvaru komplexu QRS a času od stimulačního artefaktu do vrcholu vlny R ve svodu V_6 (Stim- V_6 RWPT, RWPT z angl. R-Wave Peak Time) při myokardiální stimulaci parahisál-

ní oblasti a nsHBP. Pro myokardiální typ stimulace svědčí přítomnost zářezu v komplexech QRS ve svodech zobrazujících levou komoru srdeční (I, V_4 – V_6) a prodloužení stimulovaného V_6 RWPT nad 110 ms (obr. 4).

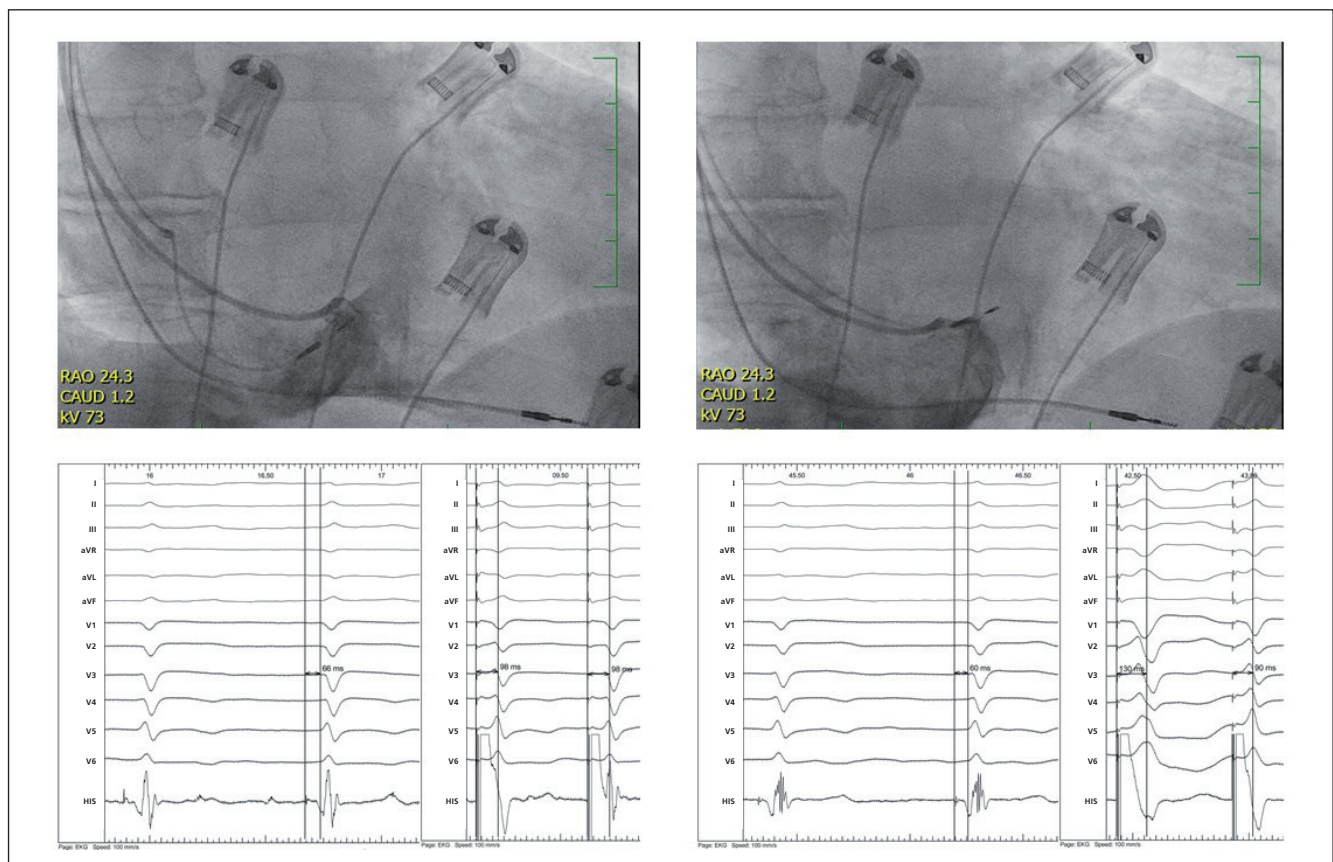
Individualizovaná kritéria prokazující uchvácení Hisova svazku lze použít s velkou přesností u pacientů s intervalem HV do 55 ms naměřeným při spontánním rytmu. Vycházejí z předpokladu, že při stimulaci Hisova svazku musí být aktivace volné stěny LKS pod elektrodou V_6 časově identická s její aktivací při spontánním rytmu. Při nsHBP by tedy měl stimulovaný V_6 RWPT být podobný vzdálenosti od signálu Hisova svazku do vrcholu komplexu QRS ve svodu V_6 během spontánního rytmu. Pokud je během stimulace v oblasti Hisova svazku V_6 RWPT delší o více než 12 ms, tak se s vysokou přesností (senzitivita 100 %, specifita 99,1 %) nejedná o nsHBP, ale o stimulaci myokardiální,³² která je méně fyziologická, a tudíž vede k prodloužení tohoto intervalu (obr. 3). Další využitelnou metodou je programovaná stimulace Hisova svazku, která vychází z předpokladu, že Hisův svazek a okolní myokard jsou tkány s rozdílnou efektivní refrakterní periodou. Pokud provedeme programovanou stimulaci se zkracujícím se vazebným intervalem při nsHBP, pak v určitý moment dojde ke změně morfologie komplexu QRS, která bude způsobena aktivací pouze jedné z tkání, protože druhá nebude z důvodu její refrakternity již excitovatelná (obr. 5, tabulka 1). Metoda má vysokou přesnost a lze ji v modifikované podobě použít i během ambulantního sledování pacientů pomocí EKG a programeru.³⁰

Limitace stimulace Hisova svazku

Přestože je HBP nepochybně více fyziologický způsob stimulace než stimulace myokardu PKS, má v porovnání s ní řadu limitací. Zprv HBP nikdy nebude možné použít u všech nemocných s indikací k implantaci kardiostimulátoru, zejména z důvodu nemožnosti korekce raménkových bloád způsobených bloádou pod úrovní Hisova svazku. I proto se v publikovaných pracích ze zkušených pracovišť úspěšnost HBP v neselektované populaci pacientů s bradykardií pohybuje mezi 86 % až 92 % a závisí na zkušenostech operátora a použitém instrumentáři.³³ Učební křivka je u tohoto způsobu stimulace delší, než je tomu u prosté stimulace PKS, a k získání minimální erudice je potřeba provést 40–50 implantací i u lékařů



Obr. 5 – Použití programované stimulace Hisova svazku k rozpoznání typu komorové aktivace. Obvykle se používá stimulace osmi stimuly o frekvenci 100/min s počátečním extrastimulem o vazebném intervalu 450 ms, který je následně zkracován o 10–20 ms. A: Zachyceny čtyři stimulované komplexy QRS o frekvenci 100/min a extrastimulus s vazebným intervalem 400 ms bez změny morfologie komplexu QRS. B: Zachyceny čtyři stimulované komplexy QRS o frekvenci 100/min a extrastimulus s vazebným intervalem 360 ms s průkazem změny morfologie komplexu QRS a prodloužením intervalu Stim-V6RWPT, což prokazuje změnu z nsHBP na myokardiální stimulaci.



Obr. 6 – Umístění stimulační elektrody do oblasti ventrikulární části Hisova svazku. Nástřík kontrastní látky z dalšího zavaděče C315-His byl použit k zobrazení vztahu trikuspidálního anulu a hrotu stimulační elektrody. V levé části je elektroda umístěna v oblasti Hisova svazku v pravé síni; na intrakardiálním EKG je patrná pravidelná síňová aktivita. Interval HV je 62 ms, stimulací výdejem 1,25–3 V je dosaženo sHBP s intervalem Stim-V6RWPT 98 ms, při výdeji nad 3 V je přítomný nsHBP s intervalem Stim-V6RWPT též 98 ms. V pravé části byla elektroda posunuta do pravé komory a fixována do bazálního interventrikulárního septa. Na intrakardiálním EKG již síňová aktivita patrná není, interval HV je 60 ms a je přítomna jak stimulace myokardu při nízkém výdeji s intervalem Stim-V6RWPT 130 ms, tak nsHBP při vyšším stimulačním výdeji s intervalem Stim-V6RWPT 90 ms.

se značnou zkušeností v oblasti elektrofyziologie a kardiostimulace.³⁴ Další nevýhodou HBP jsou vyšší stimulační prahy, které vedou k časnějším výměnám stimulatorů pro vyčerpání zdroje.³⁵ Nakonec v publikovaných pracích byla zjištěna vyšší incidence reintervencí na stimulační elektrodě, zejména z důvodů zvýšení stimulačního prahu, ztráty uchvácení Hisova svazku či problému se sensingem.^{34,36,37} V aktuálních doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC) je proto v mnoha případech z důvodu bezpečnosti doporučeno doplnění o záložní konvenční pravokomorovou elektrodu ve spojení s přístrojem pro biventrikulární stimulaci.²⁶ Na základě našich zkušeností se však v takových případech kloníme více k použití jiných způsobů fyziologické stimulace.

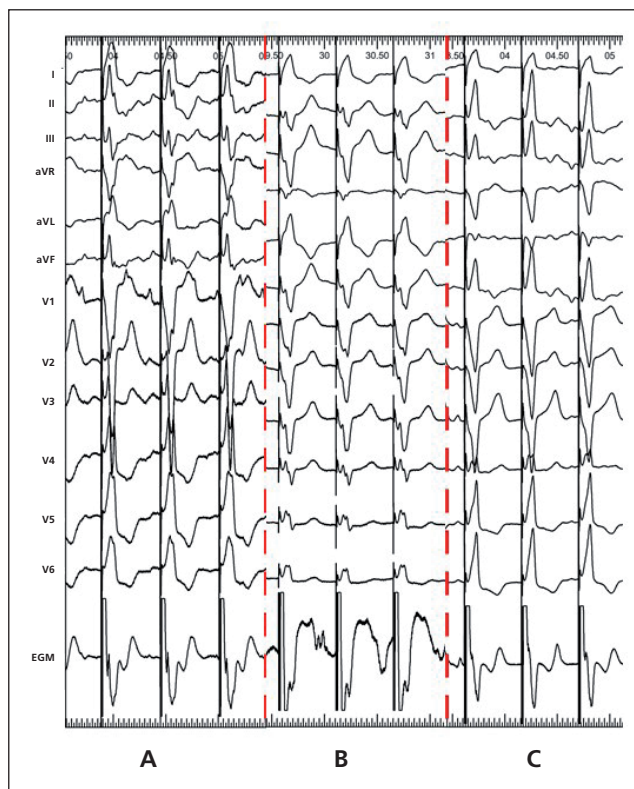
Stimulace ventrikulární části Hisova svazku

Stimulací ventrikulární části Hisova svazku je možné překonat většinu z výše uvedených limitací HBP ve více proximálních lokacích. Technika implantace stimulační elektrody je velmi podobná výše popsanému způsobu HBP. Zásadním rozdílem je skutečnost, že po nalezení oblasti Hisova svazku je zavaděč umístěn pod úroveň trikuspidální chlopně. Tam je elektroda fixována tak, aby bylo možné uchvacovat buňky Hisova svazku či proximální části pravého raménka Tawarova, nejčastěji spolu s kardiomyocyty okolního septa. Přesného ověření vztahu stimulační elektrody a anulu trikuspidální chlopně je možné dosáhnout pomocí nástřiku kontrastní látky skrze zavaděč či orientačně pozorováním velikosti amplitudy síňových intrakardiálních signálů. V oblasti pod anulem trikuspidální chlopně obvykle nejsou viditelné nebo je jejich amplituda nižší než 10 % amplitudy signálů komorových^{38,39} (obr. 6).

Stimulace ventrikulární části Hisova svazku vykazuje v porovnání s atriální pozicí elektrody lepší parametry sensingu, lepší stimulační prahy a pravděpodobně i lepší dlouhodobou stabilitu stimulační elektrody.^{40,41} Hodnoty stimulačního prahu a sensingu jsou mnohem bližší hodnotám, které pozorujeme při myokardiální stimulaci septa. Stimulace ventrikulární části Hisova svazku je v podstatě stimulací bazálního septa s konkomitantní stimulací buněk převodního systému (Hisova svazku či proximálního pravého Tawarova raménka). I když tento způsob stimulace překonává některé limitace původní techniky HBP, nikdy nebude možné ho použít u všech nemocných s bloádou levého Tawarova raménka, protože, jak již bylo zmíněno, u části pacientů se bloáda nachází v jeho kmeni nebo distálněji. U těchto pacientů, ale i u nemocných s pravoraménkovou bloádou je ke korekci raménkové bloády vhodné použít některou z technik stimulace distálních částí převodního systému či myokardu levokomorového septa. Stimulace komorové části Hisova svazku, která nahrazuje původní způsob HBP, je v současnosti většinou používána u pacientů bez raménkové bloády.

Stimulace oblasti levokomorového septa/levého Tawarova raménka

Stimulace oblasti levokomorového septa či oblasti levého raménka (LBBAP, z angl. left bundle branch area pacing)



Obr. 7 – Určení pozice elektrody pro LBBP na pravokomorovém septu podle srdeční osy před jejím zavrtáním. A: Stimulace pravostanného septa s normální osou a optimální pozicí hrotu stimulační elektrody. B: Stimulace septa PKS se superiorní osou, která značí nízkou pozici elektrody na septu. C: Stimulace levostranného septa s inferiorní osou, která značí příliš vysokou iniciální pozici stimulační elektrody na septu.

je souhrnný název pro dva typy komorové stimulace, které sdílejí podobnou lokalitu umístění stimulační elektrody, podobnou morfologii stimulovaného komplexu QRS a více fyziologickou aktivaci LKS v porovnání se stimulací pravokomorovou.⁴² První z nich je stimulace myokardu levého septa (LVSP, z angl. left ventricle septal pacing) a druhá z nich je přímá stimulace levého Tawarova raménka (LBBP, z angl. left bundle branch pacing).

Jako první byla Mafi-Radem v roce 2016 představena LVSP.¹³ Autoři pomocí speciální stimulační elektrody, která byla zavedena hluboko intraseptálně, stimulovali levokomorové septum tak, aby stimulovaný komplex QRS vykazoval morfologii bloády pravého Tawarova raménka. Tento způsob stimulace byl u deseti pacientů se sick sinus syndromem a úzkým komplexem QRS spojen s lepšími parametry výkonnosti LKS než stimulace hrotu či septa PKS. Ukázalo se tedy, že tato metoda stimulace je možná, bezpečná, má krátkou učební křivku a je více fyziologická než stimulace myokardu PKS.

Koncept stimulace levého raménka Tawarova byl představen Huangem v roce 2017¹⁴ u pacientky se srdečním selháním a levoraménkovou bloádou, u které nebylo možné dosáhnout resynchronizace pomocí stimulace biventrikulární či pomocí HBP. Proto byla stimulační elektroda zavedena hluboko intraseptálně v bazální části mezikomorového septa a bylo dosaženo stimulace kmene levého Tawarova raménka. To vedlo ke značné redukci trvání komplexu QRS

a ústupu symptomů srdečního selhání v pooperačním období. Na rozdíl od LVSP, která do dnešní doby nebyla jasně definována, je LBBP popsána jako přímá stimulace kmene či proximálních fascikulů levého Tawarova raménka, která je potvrzená jeho uchycením následujícími kritérii:

1. přítomnost pseudo-RBBB morfologie stimulovaného komplexu QRS ve svodu V_1 (u pacientů s intaktním převodním systémem LKS);
2. přítomnost potenciálu levého Tawarova raménka na stimulační elektrodě během spontánního rytmu (u pacientů bez LBBB);
3. náhlé zkrácení intervalu stimulovaného V6RWPT při zvyšování stimulačního výdeje, anebo konstantně velmi krátký stimulovaný V6RWPT;
4. průkaz selektivní a neselektivní stimulace levého Tawarova raménka;
5. přímý průkaz stimulace levého Tawarova raménka při zaznamenání antegrádního nebo retrográdního potenciálu za použití dalšího elektrofyziologického katétru nebo stimulační elektrody umístěné do oblasti Hisova svazku nebo distálně na levé Tawarovo raménko (nepoužívá se v rutinní klinické praxi).

K potvrzení stimulace LBB je nutný průkaz prvních dvou a alespoň jednoho ze zbývajících tří kritérií.⁴³

Implantační technika pro stimulaci levého Tawarova raménka

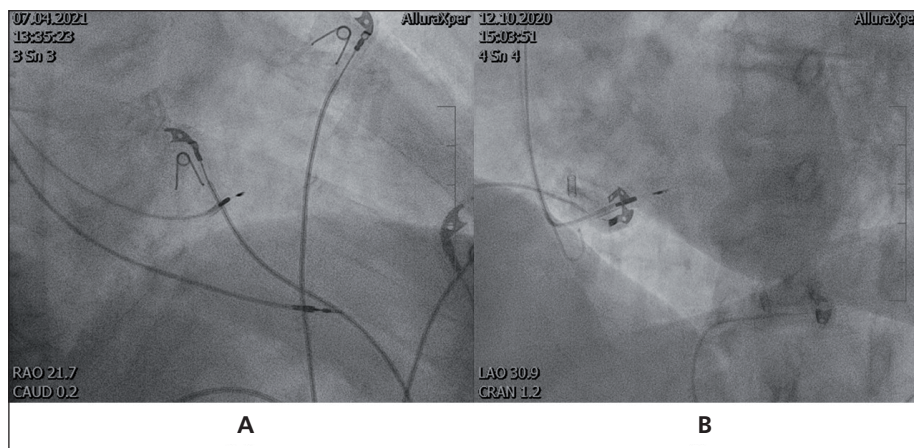
Levé Tawarovo raménko (LBB, z angl. left bundle branch) odstupuje z větví se části Hisova svazku poté, co penetruje centrální fibrózní těleso. Vlákna tvořící kmen LBB probíhají pod endokardem LKS v subaortální části septa v úhlu mezi nekoronárním a pravým koronárním cípem aortální chlopně. Kmen levého Tawarova raménka probíhá inferiorně a lehce anteriorně v délce 10–15 mm a pak se větví na obvykle tenčí přední a mohutnější zadní fascikl. Přední fascikl probíhá šikmo výtokovým traktem levé komory k bazi předního mitrálního cípu. Zadní fascikl je obvykle přímým pokračováním kmene levého Tawarova raménka a směřuje k bazi zadního mitrálního cípu, přičemž v průběhu často vydává septální větev. Je nutné

poznamenat, že průběh a větvení LBB vykazuje značnou interindividuální variabilitu (někdy odstupuje z kmene septální fascikl samostatně), a navíc mezi jednotlivými částmi LBB se mohou vyskytovat spojovací vlákna, jež umožňují rychlé šíření depolarizační vlny do celé LKS.⁴⁴

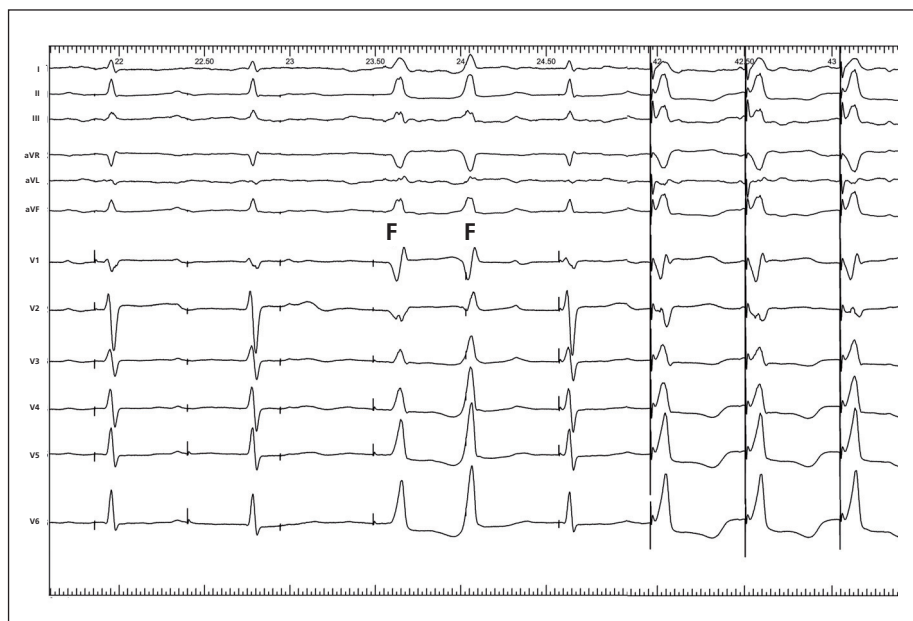
Způsob inzerce zavaděče a stimulační elektrody je způsob shodný s postupem při HBP popsaným výše. Zavaděč s elektrodou je pod skiaskopickou kontrolou v pravé šikmé projekci umístěn těsně za trikuspidální chlopně do oblasti, ve které se nachází distální Hisův svazek. Pozici ověřujeme pomocí přítomnosti signálu Hisova svazku na elektrodě či nástřikem kontrastní látky a provedením trikuspidální anulografie. Při LBBP je cílem stimulace kmen a proximální fascikly levého Tawarova raménka, a proto je cílová oblast zavedení stimulační elektrody umístěna ne dále než 1–2 cm apikálním směrem od místa distálního Hisova svazku, na spojnici mezi ním a hrotem pravé komory srdeční. Dosažení optimální pozice na pravokomorovém septu lze potvrdit pomocí stanovení elektrické osy při jeho stimulaci. Superiorní sklon osy ($< -30^\circ$) poukazuje na nízké uložení zavaděče a elektrody na pravokomorové přepážce a opačně, inferiorní sklon srdeční osy ($> 60^\circ$) při stimulaci pravokomorového septa indikuje vysokou stimulační pozici. Stimulaci kmene či septálního fasciklu levého Tawarova raménka indikuje sklon srdeční osy v rozmezí -29 až 60° (obr. 7).

Po dosažení správného umístění zavaděče s elektrodou na pravokomorovém septu je vhodné zajistit kolmou orientaci distální části zavaděče se septem jeho jemnou rotací proti směru hodinových ručiček, se současným jemným povytažením celého instrumentária ven z těla pacienta. Toto je vhodné zkontrolovat v levé šikmé projekci nebo zajistit v pravé šikmé projekci tím, že hrot zavaděče směřuje na číslici 2–3 virtuálního ciferníku hodinek (obr. 8).

Tělo elektrody je poté zašroubováno po směru hodinových ručiček aplikací několika rychlejších rotací, aby došlo k penetraci endokardu pravokomorového septa, který může být překážkou zavedení elektrody u některých pacientů. Počet otáček potřebný k dosažení potřebné hloubky elektrody je individuální, u většiny pacientů je vyšší než u HBP.



Obr. 8 – Orientace zavaděče v pravé a levé šikmé projekci k snadné penetraci septa a dosažení kolmého průniku stimulační elektrody. Panel A zobrazuje orientaci katétru směrem k čísle 2 na pomyslném ciferníku hodinek v pravé šikmé projekci, druhá stimulační elektroda je zavedena do hrotu PKS. Panel B znázorňuje elektrodu po fixaci v levé šikmé projekci. Elektroda je orientována téměř ideálně kolmo na septum.



Obr. 9 – Ukázka tzv. fixačních komplexů QRS vznikajících v průběhu penetrace elektrody do hloubky septa při její rychlé rotaci. První dva komplexy QRS jsou komplexy spontánního rytmu. Třetí a čtvrtý komplex QRS (označené písmenem F) jsou fixační komplexy QRS s morfologií pseudo-RBBB ve svodu V_1 . Šestý až osmý komplex QRS jsou stimulované komplexy z oblasti levého septa. Jejich morfologie je podobná zachyceným fixačním komplexům QRS.

Hloubku hrotu stimulační elektrody v mezikomorové přepážce lze monitorovat několika způsoby:

1. Intermitentní nebo kontinuální monitoraci morfologie komplexu QRS na 12svodovém EKG.
2. Pomocí přítomnosti tzv. fixačních komplexů QRS („fixation beats“), tj. extrasystol, které vznikají drážděním myokardu hrotem stimulační elektrody při její rotaci a jejichž morfologie odpovídá hloubce hrotu elektrody v septu⁴⁵ (obr. 9). Z našich zkušeností a publikovaných prací vyplývá, že výskyt těchto extrasystol je úměrný rychlosti rotace stimulační elektrodou v průběhu její intraseptální fixace.⁴⁶
3. Monitoraci odporu elektrody při stimulaci, který při penetraci septa nejdříve roste, obvykle na hodnoty kolem 800–900 Ω a pak postupně klesá k hodnotám kolem 500 Ω . Ty indikují dosažení pozice v subendokardu LKS. Jedná se ale o značně nespolehlivý parametr, jehož hodnoty kolísají v průběhu zákroku i bez změny místa stimulace. Vhodnější než posuzovat absolutní hodnotu je sledovat změnu impedance; pokud náhle klesne o více než 100–200 Ω a stimulace je spojena s vysokým stimulačním prahem, pravděpodobně již došlo k penetraci hrotu elektrody do dutiny LKS.
4. Přímou vizualizací kontury pravokomorového septa, kterou je možné provést injekcí kontrastní látky zavaděčem a pak posuzovat hloubku elektrody v septu porovnáním kontury septa ze vzdálenosti hrotu elektrody od jejího RTG kontrastního ringu (10,8 mm v případě elektrody Select Secure 3830) (viz obr. 10).
5. Unipolární stimulací z ringu elektrody zavedené v hloubce septa. Pokud při stimulačním výdeji 5 V na 0,5 ms dochází k uchvácení pravokomorového septa, pak je elektroda zavedena minimálně 10 mm intra-septálně.

Dosažení správného místa pro stimulaci LBB je potvrzeno přítomností pseudoblokády pravého Tawarova raménka ve svodu V_1 a některého z dalších kritérií, jak byla

definována Huangem⁴³ a popsána výše. Jakmile je potvrzena správná poloha elektrody, zavaděč je stažen do pravé síně a následně je rozříznut a vyjmut.

Technika implantace elektrody do oblasti levokomorového septa

Technika implantace elektrod ke stimulaci myokardu levokomorového septa je totožná s postupem pro LBBP. Hlavním rozdílem je pozice stimulační elektrody, která nemusí být umístěna striktně do oblasti kmene a proximálních fasciкул LBB. Cílovou oblastí je tedy subendokardiální vrstva septa LKS. Hlavním znakem dosažení cílové oblasti je pseudoblokáda pravého Tawarova raménka patrná na povrchovém EKG, přítomnost užšího komplexu QRS v porovnání se stimulací septa PKS¹⁵ a nepřítomnost významné změny morfologie komplexu QRS, V6RWPT a morfologie intrakardiálního signálu při porovnání stimulace s vysokým výdejem (obvykle 5 V na 0,5 ms) a výdejem nad stimulačním prahem (obr. 11, panel C). Rozdílem proti LBBP není jenom větší cílová oblast pro umístění stimu-



Obr. 10 – Způsob vizualizace hloubky zavedení stimulační elektrody pomocí zobrazení kontury pravostranného septa po injekci kontrastní látky ze zavaděče C315-His v levé šikmé projekci. Horní elektroda je zavedena v oblasti Hisova svazku, druhá elektroda je zavedena v oblasti levého Tawarova raménka v hloubce 15 mm.

Tabulka 2 – Metody používané k potvrzení LBBAP

Metoda	Stručná charakteristika metody	Výhody	Nevýhody
Stimulační manévry	Změna morfologie stimulovaného komplexu QRS a stimulovaného V6RWPT při změně stimulačního výdeje	Poměrně snadno proveditelné, zlatý standard posuzování typu komorové aktivace	U některých pacientů nelze rozlišit nsLBBP od LVSP pro identické stimulační prahy LBB a okolního myokardu
Individualizovaná kritéria	Časový rozdíl mezi aktivací levé komory srdeční při spontánním rytmu a stimulaci	Snadné provedení a vyhodnocení	Obtížnější interpretace u pacientů s LBBB, může selhávat u LVSP z nízkých septálních pozic
Měření vzdálenosti V6RWPT–V1RWPT	Časový rozdíl mezi aktivací pravé a levé komory	Snadné provedení a vyhodnocení	Nutnost měření v rychlosti posunu 100 mm/s a vyšším, může selhávat u LVSP z nízkých septálních pozic
Programovaná stimulace LBB	Průkaz různé refraktivity dvou stimulovaných tkání	Vysoká specifita	Nižší přesnost v porovnání s programovanou stimulací HBP, obtížná interpretace morfologických změn komplexu QRS, časově náročná

HBP – stimulace Hisova svazku; LBB – levé Tawarovo raménko; LBBP – stimulace levého Tawarova raménka; LVSP – stimulace myokardu levého septa; nsLBBP – neselektivní stimulace levého Tawarova raménka.

v porovnání se sLBBP rychlejší. Stimulovaný komplex QRS má ve svodu V_1 morfologii pseudoblokády pravého Tawarova raménka, ovšem rychlost aktivace LKS se nemění, a tak nedochází k výrazné změně V6RWPT (obr. 11, panel B). Při myokardiální stimulaci levého septa (LVSP) dochází k okamžitému uchvácení myocytů v okolí hrotu stimulační elektrody a přestupu depolarizační vlny doprava. Aktivace Purkyňova systému LKS je opožděna minimálně o 10–20 ms (platí zejména v případě stimulace bazálních partií levokomorového septa). Proto je při LVSP ve svodu V_1 přítomen obraz pseudoblokády pravého Tawarova raménka podobně jako při nsLBBP (amplituda kmitu r je ale často menší), nicméně mírně opožděná aktivace volné stěny LKS se projeví prodloužením V6RWPT minimálně o 10 ms⁴⁷ (obr. 11, panely B a C).

Stimulační manévry jsou hlavní metodou sloužící k rozpoznání charakteru komorové stimulace při stimulaci levého septa, podobně jako při stimulaci v oblasti Hisova svazku. Pokud je hrot stimulační elektrody umístěn uvnitř LBB či jeho fascikulů, pak při snižování stimulačního výdeje pozorujeme změnu z nsLBBP na sLBBP (obr. 11, panel A). Pokud je hrot stimulační elektrody umístěn v těsné blízkosti levého raménka, pak je při snižování stimulačního výdeje pozorována změna z nsLBBP na LVSP (obr. 11, panel B). Při LVSP, kdy je hrot stimulační elektrody v myokardu levého septa a není v blízkosti levého raménka (LBB nelze uchvátit při výdeji 5 V při 0,5 ms), se morfologie komplexu QRS při stimulaci vyšším a nižším výdejem signifikantně nemění (obr. 11, panel C). Analogicky k HBP není u některých pacientů tranzice mezi nsLBBP a myokardiální stimulací identifikovatelná z důvodů identického stimulačního prahu tkáně převodního systému a pracovního myokardu. U těchto pacientů je pak možné použít k identifikaci typu komorové aktivace programovanou stimulaci LBB,⁴⁸ individualizovaná kritéria⁴⁹ či kritéria založená na vzdálenosti V6RWPT od V1RWPT (tabulka 2).⁵⁰

Programovaná stimulace vychází z předpokladu rozdílné efektivní refrakterní periody dvou tkání při nsLBBP (LBB a okolní myokard). Spočívá v aplikaci extrastimulů se zkracujícím se vazebným intervalem. V momentě, kdy je jedna tkáň ještě excitovatelná a druhá již k excitaci

refrakterní, dochází ke změně morfologie komplexu QRS. Bohužel rozdíl refrakterních period LBB a okolního myokardu je menší než v případě stimulace v oblasti Hisova svazku a změny morfologie komplexu QRS při programované stimulaci LBB jsou obtížněji interpretovatelné. Proto je praktické využití tohoto způsobu určení typu komorové aktivace hůře využitelné.

Individualizovaná kritéria pro potvrzení stimulace LBB vycházejí z předpokladu, že pokud je ihned uchvacována tkáň LBB, je vzdálenost mezi stimulačním artefaktem a V6RWPT identická vzdálenosti od potenciálu LBB do vrcholu vlny R ve svodu V_6 při spontánním rytmu. Naopak při myokardiální stimulaci levého septa je tkáň LBB uchvacena se zpožděním, a proto by měla být vzdálenost od stimulačního artefaktu do V6RWPT > 10 ms delší, než je vzdálenost LBB potenciál–V6RWPT při spontánním rytmu.

Další využitelnou metodou k posouzení charakteru komorové aktivace při stimulaci levého septa je měření vzdálenosti mezi V1RWPT a V6RWPT, která by měla odpovídat rozdílu aktivace PKS a LKS. sLBBP způsobuje nejvýraznější mezikomorovou dyssynchronii, a proto je tato vzdálenost největší, naopak LVSP je spojen s nejmenší mezikomorovou dyssynchronií, a tudíž jsou hodnoty rozdílu V1RWPT a V6RWPT nejmenší.

Pro individualizovaná kritéria byly publikovány i hodnoty stimulovaných V6RWPT, které mají odlišit nsLBBP od LVSP. Například u pacientů bez LBBB by měla být hodnota stimulovaného V6RWPT menší než 75 ms vysoce specifická (téměř 100 %), i když poměrně málo senzitivní (70–82 %) pro nsLBBP.⁴⁶ Vysokou specifitu k odlišení nsLBBP od LVSP by měla vykazovat i hodnota vzdálenosti V6RWPT–V1RWPT nad 44 ms.⁵⁰ Je však potřeba tyto hodnoty vnímat v kontextu způsobu, kterým byly validovány (validace proběhla na skupině pacientů, kteří měli změnu morfologie komplexu QRS při snižování stimulačního výdeje, a nikoliv u těch, u kterých změna nebyla viditelná). Proto je potřeba přistupovat k jejich použití opatrně zejména u pacientů s LVSP v nízkých septálních pozicích. Ty vedou k výrazné deviaci srdeční osy doleva, což zkracuje V6RWPT¹⁵ a prodlužuje trvání depolarizace PKS, a proto artefaktně prodlužuje vzdálenost V6RWPT–V1RWPT.

Žádný parametr navíc nejspíše nemůže dosáhnout absolutní přesnosti v populaci pacientů s různými rozměry srdečních oddílů a různým stupněm postižení vláken převodního systému.

Všechny typy stimulace z oblasti levého septa jsou méně „fyziologické“ než HBP, protože vedou k jistému stupni mezikomorové dyssynchronie. K její redukci lze využít tzv. bilaterální raménkové stimulace, která tuto dyssynchronii zmenšuje za využití současné bipolární stimulace z hrotové a proximální (ringové) elektrody, jež je v kontaktu s pravokomorovým septem. Tímto způsobem stimulace lze u většiny nemocných dosáhnout zmenšení mezikomorové dyssynchronie a další redukce trvání komplexu QRS.⁵¹

Procedurální a klinické výsledky LBBAP a jeho limitace

Hodnoty stimulačních prahů a sensingu stimulačních elektrod implantovaných do levokomorového septa jsou porovnatelné s hodnotami elektrod implantovaných do septálních pozic PKS.⁵² Úspěšnost dosažení stimulace levého raménka je v rozmezí 80–94 %, ^{53–55} data z pracoviště, které tuto techniku stimulace zavedlo jako první, ukazují 98 % úspěšnost.⁵⁶ Jejich střednědobé výsledky poukazují kromě toho na bezpečnost metody, s minimálním výskytem pooperačních komplikací a přetrvávajícími výbornými stimulačními parametry. Podobně jako u HBP nejsou pro LBBAP dostupná data o její superioritě nad myokardiální stimulací pravé komory srdeční z prospektivních randomizovaných studií. Výsledky observační práce porovnávající LBBAP proti pravokomorové stimulaci u pacientů s bradykardií ukazují významnou redukci úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání při LBBAP. Tyto rozdíly byly patrné pouze v podskupině pacientů stimulovaných ve více než 20 %.⁵²

Limitací stimulace levého septa je její finanční náročnost z důvodu použití speciálního instrumentária a obvykle i vyšších požadavků jak na technickou vybavenost operačních sálů, tak na jejich personální vybavení. Otázkou budoucnosti také bude bezpečnost extrakce takto hluboce intraseptálně implantovaných elektrod z důvodu infekce nebo strukturálního selhání elektrody.

Závěr

Trvalá kardiostimulace je spolehlivou metodou udržení adekvátní tepové frekvence u nemocných s bradykardií. Myokardiální stimulace pravé komory srdeční vede k nefyziologické srdeční aktivaci, která je u části nemocných spojena s poklesem systolické funkce LKS a rozvojem srdečního selhání. Nové způsoby srdeční stimulace zajišťují více fyziologický způsob srdeční aktivity v porovnání s myokardiální stimulací PKS, což by mělo omezit výskyt srdečního selhání způsobeného trvalou kardiostimulací. Mezi fyziologické způsoby stimulace patří stimulace Hisova svazku, levého Tawarova raménka a myokardiální stimulace septa levé komory srdeční. Tyto moderní techniky kardiostimulace využívají přímé stimulace buněk převodního systému či stimulace kardiomyocytů v těsné blízkosti vláken levého Tawarova raménka. Jejich společným znakem je nutnost použití speciálního instrumentária a modifikovaného operačního postupu, který zajistí

přesné umístění stimulační elektrody do cílové oblasti. Při její stimulaci je možné dosáhnout komorové aktivace více způsoby: selektivní stimulací různých úrovní převodního systému, myokardiální stimulací parahisální oblasti či levokomorového septa anebo konkomitantní stimulací buněk převodního systému a okolního myokardu. V průběhu výkonu je nutné zvolený operační postup přizpůsobit pacientovi na míru. Nevyhnutelným předpokladem ke zvládnutí těchto operačních technik je podrobná znalost srdeční anatomie a porozumění metodám průkazu typu komorové aktivace. Typ komorové aktivace se posuzuje podle morfologie stimulovaného komplexu QRS, intrakardiálních signálů nebo aktivačních časů pravé a levé komory. Používány jsou tedy i některé základní elektrofyziologické postupy a metody, které kladou zvýšené nároky na erudici zdravotnického personálu provádějícího operační zákrok a na vybavení operačních sálů a pochopitelně také na ambulantní sledování pacientů. Zda se fyziologická kardiostimulace stane standardní metodou léčby pacientů s bradykardií, prokážou výsledky probíhajících randomizovaných prospektivních studií.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

První autor prohlašuje, že nemá v souvislosti s touto prací žádný střet zájmů.

Financování

Práce byla podpořena výzkumným projektem Univerzity Karlovy 260530/SVV/2020 a grantem Ministerstva zdravotnictví ČR NU21-02-00584.

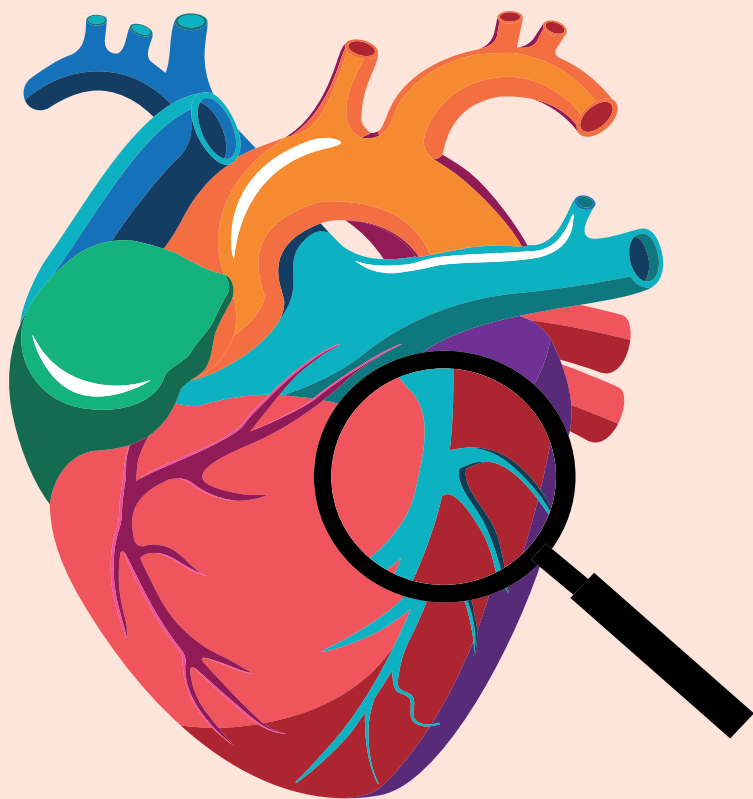
Literatura

1. Burri H, Starck C, Auricchio A, et al. EHRA Expert Consensus Statement and Practical Guide on Optimal Implantation Technique for Conventional Pacemakers and Implantable Cardioverter-Defibrillators: Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2021;7: 983–1008.
2. Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K, et al. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol* 1986;251:H428–H435.
3. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhass T, et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: A study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995;130:1045–1053.
4. Adomian GE, Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J* 1986;112:79–83.
5. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:225–232.
6. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016;13:2272–2278.
7. Merchant FM, Mittal S. Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2018;3:437–445.
8. Victor F, Mabo P, Mansour H, et al. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;3:238–242.
9. Domenichini G, Sunthorn H, Fleury E, et al. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study. *Eur J Intern Med* 2012;7:621–627.
10. Curila K, Prochazkova R, Jurak P, et al. Both selective and nonselective His bundle, but not myocardial, pacing preserve ventricular electrical synchrony assessed by Ultra-high-frequency ECG. *Heart Rhythm* 2020;4:607–614.

11. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation* 1977;56:996–1006.
12. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundle-branch block patterns. *Circulation* 2019;16:1876–1888.
13. Mafi-Rad M, Luermans JG, Blaauw Y, et al. Feasibility and acute hemodynamic effect of left ventricular septal pacing by transvenous approach through the interventricular septum. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003344.
14. Huang W, Su L, Wu S, et al. A novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block. *Can J Cardiol* 2017;12:1736.e1–1736.e3.
15. Curila K, Jurak P, Jastrzebski M, et al. Left bundle branch pacing compared to left ventricular septal myocardial pacing increases interventricular dyssynchrony but accelerates left ventricular lateral wall depolarization. *Heart Rhythm* 2021;8:1281–1289.
16. Alanís J, Hugo G, Enrique L. The electrical activity of the bundle of His. *J Physiol* 1958;142:127–140.
17. Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN. A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart. *J Appl Physiol* 1967;22:584–587.
18. Narula OS, Scherlag BJ, Samet P. Pervenous pacing of the specialized conducting system in man. His bundle and A-V nodal stimulation. *Circulation* 1970;1:77–87.
19. Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation* 1977;56:996–1006.
20. Narula OS, Cohen LS, Samet P, et al. Localization of A-V conduction defects in man by recording of the His bundle electrogram. *Am J Cardiol* 1970;2:228–237.
21. Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, et al. Catheter technique for recording His bundle activity in man. *Circulation* 1969;1:13–18.
22. Desmukh P, Casavah DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing. *Circulation* 2000;101:869–877.
23. Gammage MD, Lieberman RA, Yee R, et al. Multi-center clinical experience with a lumenless, catheter-delivered, bipolar, permanent pacemaker lead: implant safety and electrical performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:858–865.
24. Vijayaraman P, Dandamudi G. How to perform permanent His bundle pacing: tips and tricks. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;12:1298–1304.
25. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019;8: e382–482.
26. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–3520.
27. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2319–2330.
28. Cabrera JA, Anderson RH, Macías Y, et al. Variable arrangement of the atrioventricular conduction axis within the triangle of Koch. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;4:362–377.
29. Kawashima T, Sasaki H. A Macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle location variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts. *Surg Radiol Anat* 2005;3:206–213.
30. Jastrzebski M, Moskal P, Bednarek A, et al. Programmed His bundle pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;219:e007052.
31. Jastrzebski M, Moskal P, Curila K, et al. Electrocardiographic characterization of non-selective His-bundle pacing: validation of novel diagnostic criteria. *Europace* 2019;21:1857–1864.
32. Jastrzebski M, Moskal P, Kukla P, et al. Novel approach to diagnosis of His bundle capture using individualized left ventricular lateral wall activation time as reference. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;11:3010–3018.
33. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing: A systematic literature review and meta-analysis. *Europace* 2018;11:1819–1826.
34. Keene D, Arnold AD, Jastrzebski M, et al. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: insights from a large international observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;10:1984–1993.
35. Vijayaraman P, Dandamudi G, Lustgarten D, et al. Permanent His bundle pacing: Electrophysiological and echocardiographic observations from long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;7:883–891.
36. Teigeler T, Kolominsky J, Vo C, et al. Intermediate-term performance and safety of His-bundle pacing leads: A single-center experience. *Heart Rhythm* 2021;5:743–49.
37. Sarkar A, Sleiman JR, De Armas YS, et al. Intermediate-term performance of Medtronic 3830 lead for physiologic (conduction system) pacing: A single-center experience. *Heart Rhythm* 2021;8:S28–S29.
38. Sato T, Soejima K, Maeda A, et al. Safety of distal His bundle pacing via the right ventricle backed up by adjacent ventricular capture. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:513–521.
39. Curila K, Jurak P, Halamek J, et al. Ventricular activation pattern assessment during right ventricular pacing: Ultra-high-frequency ECG study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;5:1385–1394.
40. Min G, Hu Y, Hua W, et al. Visualization of tricuspid valve annulus for implantation of His bundle pacing in patients with symptomatic bradycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:2164–2169.
41. Hu Y, Gu M, Hua W, et al. Electrical characteristics of pacing different portions of the His bundle in bradycardia patients. *Europace* 2020;22(Suppl_2):ii27–ii35.
42. Heckman LIB, Luermans JGLM, Curila K, et al. Comparing ventricular synchrony in left bundle branch and left ventricular septal pacing in pacemaker patients. *J Clin Med* 2021;4:822.
43. Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm* 2019;12:1791–1796.
44. Elizari MV. The Normal variants in the left bundle branch system. *J Electrocardiol* 2017;4:389–399.
45. Jastrzebski M, Kielbasa G, Moskal P, et al. Fixation beats: A novel marker for reaching the left bundle branch area during deep septal lead implantation. *Heart Rhythm* 2021;4:562–569.
46. Ponnusammy SS, Ganesan V, Syed T, et al. Template beat. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14(4):e009677.
47. Su L, Wang S, Wu S, et al. Long-term safety and feasibility of left bundle branch pacing in a large single-center study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14:e009261.
48. Jastrzebski M, Moskal P, Bednarek A, et al. Programmed deep septal stimulation: A novel maneuver for the diagnosis of left bundle branch capture during permanent pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;2:485–493.
49. Jastrzebski M, Kielbasa G, Curila K, et al. Physiology-based electrocardiographic criteria for left bundle branch capture. *Heart Rhythm* 2021;18:935–943.
50. Jastrzebski M, Burri H, Kielbasa G, et al. V6-V1 interpeak interval: A novel criterion for the diagnosis of left bundle branch capture. *Europace* 2021;24:40–47.
51. Lin J, Chen K, Dai Y, et al. Bilateral bundle branch area pacing to achieve physiological conduction system activation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;8:e008267.
52. Sharma PS, Patel NR, Ravi V, et al. Clinical outcomes of left bundle branch area pacing compared to right ventricular pacing: Results from the Geisinger-Rush conduction system pacing registry. *Heart Rhythm* 2022;19:3–11.
53. Vijayaraman P, Subzposh FA, Napierkowski A, et al. Prospective evaluation of feasibility and electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 2019;12:1774–1782.
54. Li X, Li H, Ma W, et al. Permanent left bundle branch area pacing for atrioventricular block: feasibility, safety, and acute effect. *Heart Rhythm* 2019;12:1766–1773.
55. Hasumi E, Fujiu K, Nakanishi K, et al. Impacts of left bundle/peri-left bundle pacing on left ventricular contraction. *Circ J* 2019;9:1965–1967.
56. Yuqiu L, Chen K, Dai Y, et al. Left bundle branch pacing for symptomatic bradycardia: Implant success rate, safety, and pacing characteristics. *Heart Rhythm* 2019;16:1758–1765.

Elecsys® NT-proBNP

metoda s nejširším indikačním spektrem na trhu¹⁻³



- **Diagnostika** jedinců s kongestivním chronickým srdečním selháním
- **Pomůcka v diagnostice** akutního srdečního selhání
- **Detekce** mírných forem kardiálních dysfunkcí u asymptomatických jedinců se strukturálním srdečním onemocněním
- **Posuzování závažnosti** kongestivního srdečního selhání u diagnostikovaných pacientů
- **Monitorování** průběhu léčby u pacientů s dysfunkcí levé komory
- **Stratifikace rizika** u pacientů s akutním koronárním syndromem a kongestivním srdečním selháním
- **Hodnocení kardiovaskulárního rizika** u pacientů s diabetem mellitus 2. typu (T2DM)
- **Pomůcka při identifikaci rizikových pacientů** s T2DM bez známých kardiovaskulárních onemocnění v anamnéze k optimalizaci kardioprotektivní léčby
- **Identifikace** starších jedinců s vysokým rizikem fibrilace síní

Reagenční souprava Elecsys® proBNP II je diagnostický zdravotnický prostředek *in vitro*. Test je určen pro imunochemické kvantitativní stanovení N terminálního natriuretického propeptidu typu B v lidském séru a plazmě. Test lze použít při diagnostice suspektního kongestivního selhávání srdce, při detekci mírných forem kardiálních dysfunkcí, ke stratifikaci rizika u akutního koronárního syndromu a kongestivního selhávání srdce, při monitorování průběhu léčby pacientů s dysfunkcí levé komory, při hodnocení kardiovaskulárního rizika u DM 2. typu, při identifikaci rizikových pacientů s DM 2. typu bez známých kardiovaskulárních onemocnění v anamnéze k optimalizaci kardioprotektivní léčby a k identifikaci starších jedinců s vysokým rizikem fibrilace síní. Výsledky testu je nutné vždy interpretovat v kontextu klinického stavu a anamnézy pacienta. Imunostanovení se provádí metodou elektrochemiluminiscence na automatických analyzátoch cobas e. Měřicí rozsah 5–35000 pg/ml nebo 0,6–4130 pmol/l. Určeno k použití odborníky ve zdravotnictví. Více informací najdete na go.roche.com/Navody.

Reference: 1. Metodický list Elecsys® proBNP II, 2022-05, V 2.0 2. Příbalový leták Alere NT-proBNP for Alinity i Reagent Kit. 04S79, G82749R04, B4S797, červen 2020. 3. Příbalový leták Atellica® IM NT-proBNP (PBNP), 11200584_CS Rev. 04, 2019-05.

Komentář ke článku: „Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?“

(Commentary to the article “Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?“)

Filip Málek^a, Miloš Táborský^b

^a Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 26. 7. 2022

Přijat: 27. 7. 2022

Dostupný online: 16. 8. 2022

Přehledový článek autorů Sharma a spol. si klade za cíl předložit určitý návod, jakým způsobem optimalizovat farmakoterapii srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) s cílem snížit mortalitu a morbiditu u co největšího počtu pacientů s tímto syndromem.¹ Je totiž známo, že přes jednoznačné vědecké poznatky zahrnuté v doporučeních odborných společností pouze malé procento pacientů s HFrEF je léčeno kombinací léků, které modifikují průběh onemocnění.

Některé registry ukázaly, že trojkombinací léků zahrnující inhibitor systému renin-angiotenzin, beta-blokátor a antagonistu mineralokortikoidních receptorů je léčeno pouze 1 % nemocných s HFrEF. A pouze 14 % pacientů s HFrEF je léčeno sacubitril/valsartanem, přestože nemají k této terapii kontraindikace. Jak ale víme, odborné společnosti včetně Evropské kardiologické společnosti v roce 2021 (ESC HF Guidelines 2021) definují pro léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) čtyři základní lékové skupiny. Jsou to: blokátory systému renin-angiotenzin: inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI), antagonisté receptoru angiotenzinu II a inhibitory nepřímý (ARNI), beta-blokátory (BB), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukózo-2-ko-transportéru 2 – glifloziny (SGLT2i). Přitom ACEI a ARNI jsou brány jako jedna skupina.

Efekt základních lékových skupin na mortalitu a morbiditu je u HFrEF (kromě gliflozinů) závislý na dávce.

Jak dosáhnout čtyřkombinace u co největšího počtu pacientů s titrací dávek?

Dřívější doporučení navrhovala sekvenční přístup se zahájením podávání jedné lékové skupiny s titrací dávky a přidáním další lékové skupiny po dosažení maximální tolerované dávky první skupiny u pacientů s nově zjištěným HFrEF. Tento přístup se opouští zejména proto, že k dosažení kombinace v optimálních dávkách je potřeba čtyř až šesti měsíců.

Článek Sharma a spol. ukazuje nové možné strategie zahájení léčby a titrace dávek.

První strategie představená autory McMurray a Packer navrhuje třístupňový postup při zahájení léčby u stabilních pacientů s HFrEF: v prvním kroku BB a gliflozin s následným podáváním ARNI během jednoho až dvou týdnů a následným přidáním MRA. Titrace dávek by pak měla probíhat až poté, co je pacient léčen čtyřkombinací.²

Druhá strategie navržená Millerem zdůrazňuje individuální přístup k zahájení léčby podle fenotypu pacienta s HFrEF.³ Například u pacienta s hypervolemii zahájit léčbu SGLT2i, u normotezních pacientů léčbu zahájit ARNI a MRA, u pacientů s vyšší tepovou frekvencí pak BB, případně v kombinaci s ivabradinem. Další lékové skupiny mohou být přidány během dvou až čtyř týdnů s následnou titrací do šesti týdnů.

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

© 2022, ČKS.

DOI: 10.33678/cor.2022.087

Třetí strategií, která byla navržena Greenem, je zahájení léčby čtyřmi základními skupinami v nízkých dávkách během jednoho týdne paralelně s následnou titrací dávky.⁴

Podle autorů Sharma a spol. je každá z těchto strategií vhodná pro různé klinické situace pacientů s HFrEF, a proto navrhuje různé postupy optimalizace farmakoterapie ve třech klinických scénářích. U pacientů s chronickým stabilním HFrEF je možné použít strategii podle Greena s tím, že u pacientů již léčených ACEI (nebo antagonistou receptoru angiotenzinu – sartanem [ARB]) bychom měli tuto léčbu přerušit a po doporučené pauze v případě předchozí léčby ACEI zahájit po 36 hodinách léčbu základní dávkou ARNI 24/2 mg dvakrát denně. Druhý scénář představuje pacienty s akutní dekompenzací známého HFrEF, kteří jsou již většinou léčení ACEI/ARB nebo BB. V této situaci je jednoznačně doporučeno přerušit léčbu ACEI/ARB a zahájit léčbu ARNI. Třetím scénářem je stabilní pacient s nově zjištěným HFrEF neischemické etiologie, u kterého je jednoznačně doporučeno zahájit léčbu kombinací základních dávek ARNI, BB a MRA s následným přidáním SGLT2i.

Velmi významnou součástí článku je, že hned na několika místech je kladen důraz na postavení ARNI v léčebné strategii pacientů s HFrEF: doporučena je včasná změna z ACEI/ARB na ARNI u pacientů se stabilním HFrEF, zahájení léčby ARNI u pacientů s akutní dekompenzací HFrEF a možnost použití ARNI u *de novo* srdečního selhání.

V případě standardního managementu pacientů s chronickým srdečním selháním dle výše uvedených doporučení je možné již po třech měsících od zahájení terapie dosáhnout optimálních uptitrovaných dávek léků tzv. první linie (beta-blokátory, ARNI, MRA a glifloziny), tedy molekul s jasným průkazem redukce mortality a morbidity pacientů se srdečním selháním. Nové doporučené postupy akcelerovaly také nefarmakologickou léčbu CHSS, to znamená v první řadě prevenci náhlé srdeční smrti ICD, resp. zavedení srdeční resynchronizační terapie tam, kde je indikována. Sacubitril/valsartan má navíc jasné důkazy o snížení počtu epizod komorových tachykardií a nutnosti terapie pomocí implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) ve formě výbojů nebo antitachykar-

dické stimulace. Nabízí se tedy velmi praktická kombinace ARNI a ICD, která je významným přínosem pro nemocné s HFrEF. Nesmíme však zapomínat na skutečnost, že u ischemických kardiomyopatií jsou důkazy velmi silné a na-dále trvá indikace I A. U neischemických kardiomyopatií se třída indikace posunula na úroveň IIa A, a to nejen na základě výsledků studie DANISH. Nově je plánována nezávislá prospektivní evropská studie PROFID, jež má analyzovat aktuální riziko náhlé srdeční smrti u pacientů s HFrEF, kteří jsou léčení moderní farmakoterapií včetně ARNI.⁵ Výsledky mohou být jistě překvapivé.

Optimalizace farmakoterapie je limitována výskytem nežádoucích účinků, i v této oblasti mají autoři článku užitečné návody. Očekávané nežádoucí účinky (hypotenze, pokles ledvinových funkcí a hyperkalemie) a jak s nimi nakládat, jsou uvedeny v textu článku a v přehledné tabulce.

Dalším střípkem v mozaice je aktuální vydaný konsenzus Americké diabetologické společnosti (ADA) o léčbě srdečního selhání. ARNI jsou uvedeny jako molekula první volby pro stadia C a D americké klasifikace srdečního selhání, protože efekt na snížení celkové mortality a morbidity byl ve studii PARADIGM-HF verifikován také v populaci pacientů s diabetem a srdečním selháním.⁶

Literatura

1. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? J Am Coll Cardiol Basic Trans Science 2022;7:504–517.
2. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction?: A redefinition of evidence-based medicine. Circulation 2021;143:875–877.
3. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A novel approach to medical management of heart failure with reduced ejection fraction. Can J Cardiol 2021;37:632–643.
4. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure-optimizing therapy with the need for speed. JAMA Cardiol 2021;6:743–744.
5. PROFID EU. <https://profid-project.eu/>
6. Pop-Busui R, Januzzi JL, Brummer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2022;45:1670–1690.

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate



Dávkování 1× denně¹

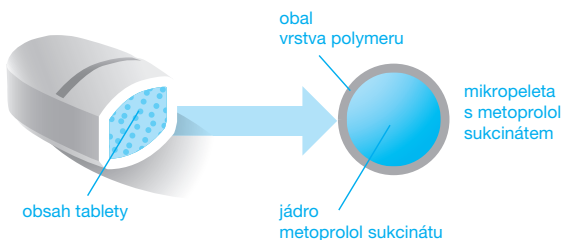
Podávání léku 1× denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují několik stovek mikropellet s jantranem 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 metoprolelem).¹

Stavba tablety Betaloc® ZOK¹



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

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 succinas 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg (odp. metoprolol tartras 25 mg, 50 mg, resp. 100 mg, resp. 200 mg). **DRŽITEL:** Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Léčba hypertenze, anginy pectoris; poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii; po infarktu myokardu; funkčních srdečních poruch s palpitacemi; profylaxe migrény; léčba hyperthyreózy. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Doporučené dávkování je 100–200 mg jednou denně. Maximální denní dávka pro přípravek Betaloc® ZOK je 400 mg. Betaloc® ZOK je určen pro podávání jednou denně, nejlépe ráno před jídlem nebo v průběhu jídla. Tablety je nutné zapít vodou. Celé tablety nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani drtit. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrom, sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, ne léčený 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 betablockátory; 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; betablockátory; blokátory

Dávkování u 7 schválených indikací¹



Chronické srdeční selhání¹

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



Hypertenze¹

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



Udržovací léčba po infarktu myokardu¹

200 mg 1× denně



Angina pectoris¹

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



Srdeční arytmie¹

100–200 mg 1× denně



Funkční srdeční poruchy s palpitacemi¹

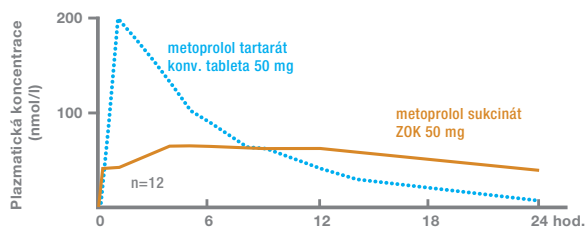
100 mg 1× denně, lze zvýšit na 200 mg



Profylaxe migrény¹

100–200 mg 1× denně

Dávkování 1× denně Stabilní plazmatická koncentrace 24 hodin^{1,3}



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

kalciového kanálu; inhibitory CYP2D6; současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek betablockátorů; 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 betablockátorů 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 určen pro odbornou veřejnost a interní účely společnosti.





Entresto™
sacubitril/valsartan

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF¹

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.²⁻⁶

- 20 %

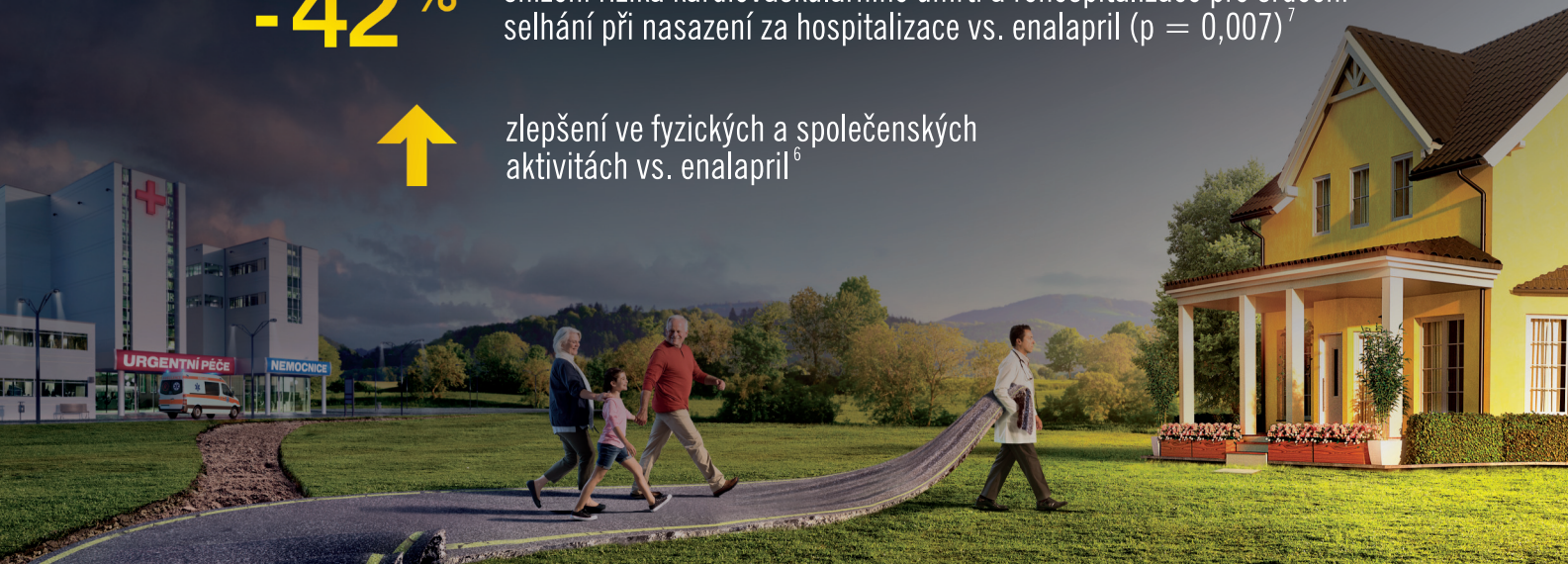
snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)³

- 42 %

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ($p = 0,007$)⁷



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril⁶



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

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitorem nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Závažná porucha funkce jater, bilární cirhóza a cholestáza.** Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dvojnásobná blokáda RAAS:** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze:** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou mírnivost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce later** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolaktou, triamterem, amilorid), náhradami draslíku nebo soli s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1-128. 2. SPC přípravku Entresto. 3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al; for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 4. Packer M, McMurray JJV, et al. The Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation. 2015;131:54–61. 5. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. 6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 7. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com



NOVARTIS

Reimagining Medicine

Přehled aktuálního stavu poznání

Optimalizace léčby s použitím základních léků u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF).

Jak uplatňujeme nové poznatky v klinické praxi?

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Filip Málek^a, Miloš Táborský^b

^a Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

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

Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF. How Do We Translate These Findings Into Clinical Care?

Abhinav Sharma, MD, PHD,^a Subodh Verma, MD, PHD,^b Deepak L. Bhatt, MD, MPH,^c Kim A. Connelly, MBBS, PHD,^d Elizabeth Swiggum, MD,^e Muthiah Vaduganathan, MD, MPH,^f Shelley Zieroth, MD,^g Javed Butler, MD, MPH, MBA^h

^a Division of Cardiology, McGill University Health Centre, Montréal, Quebec, Canada; ^b Division of Cardiac Surgery, St Michael's Hospital, and Departments of Surgery, and Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ^c Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ^d Keenan Research Center for Biomedical Science, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ^e Division of Cardiology, Royal Jubilee Hospital and Department of Medicine, University of British Columbia, Victoria, British Columbia, Canada; ^f Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ^g Section of Cardiology, Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada; and ^h Department of Medicine, University of Mississippi, Jackson, Mississippi, USA.

V originální podobě publikováno online, 2021 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X21003594>)
DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.10.018

Copyright © 2021 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. Překlad textu a jeho publikace v časopise Cor et Vasa na základě licence udělené České kardiologické společnosti vydavatelstvím Elsevier v roce 2022.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz
DOI: 10.33678/cor.2022.079

HLAVNÍ BODY

- Doporučené postupy (guidelines) pro klinickou praxi zdůrazňují potřebu farmakoterapie řízené podle doporučení (guideline-directed medical therapy) u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.
- Podle mezinárodních doporučených postupů z poslední doby a dokumentu nazvaného American College of Cardiology Expert Consensus Decision Pathway je vhodné tyto pacienty léčit čtyřkombinací zahrnující inhibitory receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu, beta-blokátory, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2.
- Pro dosažení tohoto cíle je nutno vypracovat strategie pro optimalizaci používání nových léčiv, dosahování cílových dávek i řešení nežádoucích účinků a snášenlivosti.
- Je nutno provést další studie zaměřené na optimální provádění léčby uvedenou čtyřkombinací.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 7. 2022

Přijat: 12. 7. 2022

Dostupný online: 16. 8. 2022

Klíčová slova:

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Beta-blokátory

Inhibitor receptoru

pro angiotenzin II a neprilysinu

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2

SOUHRN

Vzhledem k vysokému riziku nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (heart failure and reduced ejection fraction, HFrEF) existuje naléhavá potřeba zahájení a titrace farmakoterapie podle doporučených postupů (guideline-directed medical therapy, GDMT), která může snížit morbiditu a riziko úmrtí. Doporučené postupy pro klinickou praxi nyní zdůrazňují nutnost včasného a rychlého zahájení léčby látkami s kardiovaskulárním přínosem. Při vědomí četných překážek ztěžujících zahájení a optimalizaci GDMT musí být cílem poskytovatelů zdravotní péče uvádět do praxe čtyři pilíře farmakoterapie kombinací čtyř lékových skupin, kterou dnes preferuje většina doporučených postupů pro klinickou praxi: inhibitory receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu, beta-blokátory, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2. I když u vysokého procenta pacientů s HFrEF nejsou přítomny žádné klinické kontraindikace GDMT, přesto jim tato léčiva nejsou předepisována. Včasné zahájení kombinační léčby s nízkými dávkami by měla snášet většina pacientů. Při hledání maximální tolerované GDMT bude nicméně nutno zvažovat i faktory na straně pacientů, jako jsou jejich hemodynamické poměry, křehkost a laboratorní hodnoty. Další významnou možností pro úspěšné provádění GDMT představuje zahájení GDMT během hospitalizace pro akutní srdeční selhání. Pro omezení polypragmatie a snížení rizika nežádoucích účinků lze konečně zvažovat i vysazení léčiv bez zjevného přínosu pro kardiovaskulární systém. Snížení morbidity a mortality pacientů s HFrEF si vyžádá další prospektivní studie zaměřené na optimální provádění farmakoterapie čtyřkombinací. (J Am Coll Cardiol Basic Trans Science 2022;7:504–517) © 2021 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. Jde o článek vydaný pod licencí CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN 2452-302X, <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2021.10.018>

ZKRATKY A ACRONYMY

ACE (angiotensin-converting enzyme) = angiotenzin konvertující enzym

ARB (angiotensin receptor blocker) = blokátor receptorů pro angiotenzin II

ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) = inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu

BB = beta-blokátor

GDMT (guideline-directed medical therapy) = farmakoterapie podle doporučených postupů

eGFR (estimated glomerular filtration rate) = odhadovaná glomerulární filtrace

HF (heart failure) = srdeční selhání

HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí

MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) = antagonist mineralokortikoidních receptorů

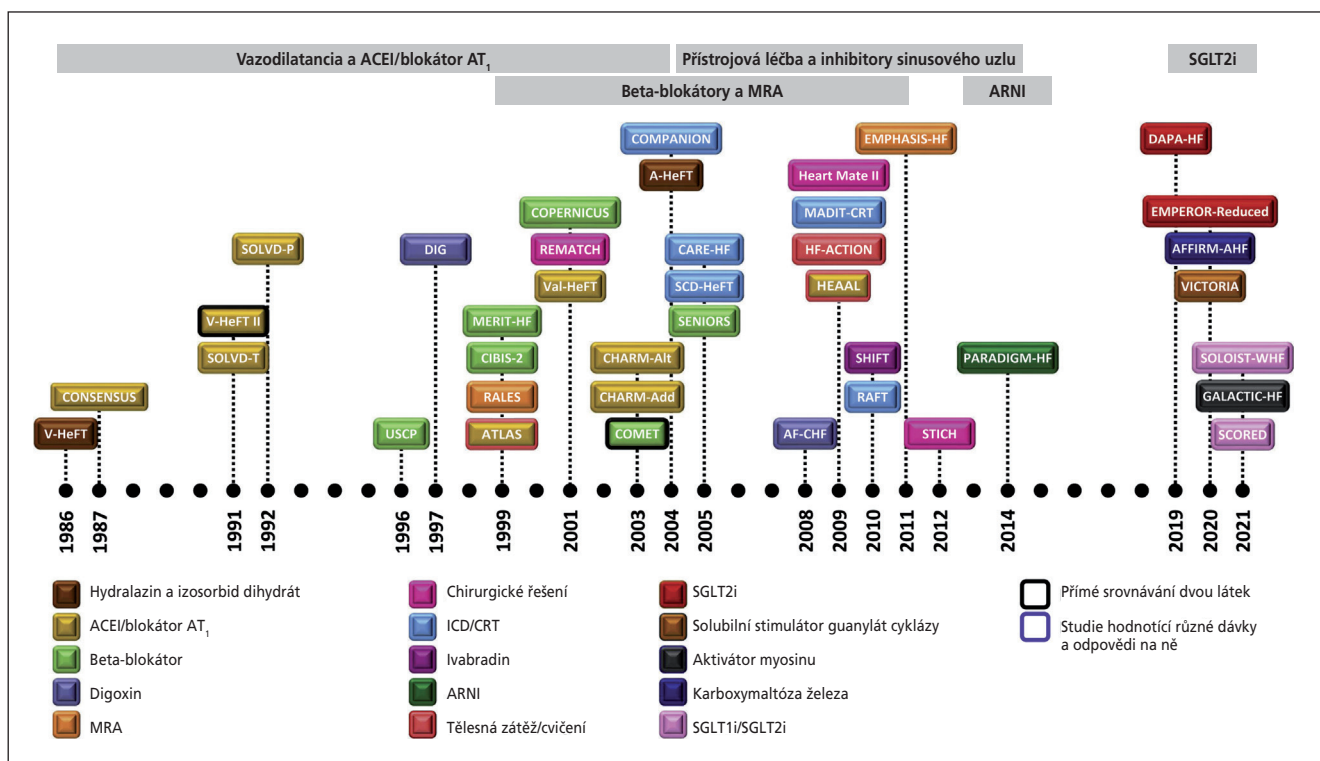
SGLT2i (sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor) = inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2

T2DM (type 2 diabetes mellitus) = diabetes mellitus 2. typu

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction [HFrEF]) je komplexní onemocnění s vyšší morbiditou a mortalitou než v případě většiny typů nádorů.¹ V posledních 35 letech byl prokázán přínos řady léčiv i způsobů přístrojové léčby pro tuto pacientskou populaci (obr. 1), a jsou proto odpovídajícím způsobem zařazovány do současných doporučených postupů pro klinickou praxi. I když lze pokrok v tomto směru jen vítat, dospělo se k němu za cenu vyšší náročnosti a nákladů i obav ze snášenlivosti těchto nových možností léčby paci-

enty. Vzhledem k významné zátěži nemocných komorbidity se tak stala péče o pacienty s HFrEF ještě náročnější.^{2,3}

Řada nedávno aktualizovaných doporučených postupů pro léčbu HFrEF v klinické praxi se zasazuje o používání kombinační léčby čtyřmi základními lékovými skupinami (foundational quadruple therapy), tedy kombinací inhibitorů receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu (angiotensin receptor blockers/neprilysin inhibitor, ARNI), beta-blokátorů (BB), antagonistů mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) a inhibitorů sodíko-glukó-



Obr. 1 – Průběh pokroku ve farmakoterapii pacientů s HF a sníženou ejekční frakcí

Tento obrázek představuje časovou osu se zásadními studiemi, které utvářely léčbu srdečního selhání v průběhu let. A-HeFT = African-American Heart Failure Trial; ACE (angiotensin-converting enzyme) = angiotenzin konvertující enzym; AF-CHF = Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure; AFFIRM-HF = Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency; blokátor AT₁ = blokátor receptorů pro angiotenzin II; ARNI (angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitor) = inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu; ATLAS = Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival; CARE-HF = Cardiac Resynchronization Heart Failure Study; CHARM-Add = přidání rameno studie Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CIBIS-2 = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; COMET = Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial; COMPANION = Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; CONSENSUS = Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; CRT (cardiac resynchronization therapy) = srdeční resynchronizační léčba; DAPA-HF = Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure; DIG = Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure; EMPEROR-Reduced = Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; EMPHASIS-HF = Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms; GALACTIC-HF = Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure; HEAAL = High-Dose Versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure; HEART-MATE II = Advanced Heart Failure Treated With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device; HF-ACTION = Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training; ICD (implantable-cardioverter-defibrillator) = implantabilní kardioverter-defibrilátor; MADIT-CRT = Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy; MERIT-HF = Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) = antagonist mineralokortikoidních receptorů; PARADIGM-HF = Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure; RAFT = Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure; RALES = Randomized Aldactone Evaluation Study; REMATCH = Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure; SCD-HeFT = Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; SCORED = Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk; SENIORS = Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure; SGLT1i (sodium-glucose co-transporter 1 inhibitor) = inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 1; SGLT2i (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) = inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2; SHIFT = Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure; SOLOIST-WHF = Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure; SOLVD-P = rameno prevence studií Studies of Left Ventricular Dysfunction; SOLVD-T = rameno léčby studií Studies of Left Ventricular Dysfunction; STICH = Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction; USCP = The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure; V-HeFT = Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure II; Val-HeFT = Valsartan Heart Failure Trial; VICTORIA = Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction.

Autoři potvrzují, že dodrželi zásady výběrů pro humánní studie a pravidla pro manipulaci se zvířaty platná v institucích, v nichž autoři působí, a doporučené postupy amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv včetně získání souhlasu pacienta v případech, kdy je to vhodné. Další informace lze získat na adrese <https://www.jacc.org/author-center>.

Rukopis doručen 18. října 2021; přijat k publikování 26. října 2021.

zového kotransportéru 2 (sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i).^{3,4} Užívání těchto léčiv v kombinaci může – ve srovnání s jednoduššími léčebnými režimy – prodloužit předpokládanou délku života průměrného 50letého pacienta s HFrEF o šest let (medián).⁵ Přes přesvědčivé důkazy ze správně provedených randomizovaných klinických studií^{4,6–11} zůstává i nadále farmakoterapie podle doporučených postupů (guideline-directed medical therapies, GDMT) s prokázaným přínosem pro kardiovaskulární systém v klinické praxi naprosto nedostatečně využívána, a to včetně těch forem GDMT, jejichž přínos byl v průběhu dvou posledních desetiletí jednoznačně prokázán.¹²

Toto nedostatečné využívání možností GDMT přetrvává i u pacientů bez jakýchkoli absolutních nebo relativních kontraindikací, případně dokumentované nesnášenlivosti léčiva.^{13–16} V prospektivním registru CHAMP-HF (Change the Management of Patients with Heart Failure), do něhož bylo zařazeno celkem 3 518 pacientů, byla pouze 1 % vhodných pacientů předepsána trojkombinace; dále 86 % pacientů nebyly předepsány ARNI, přestože neměli žádnou medicínskou kontraindikaci.¹² Podobná zjištění byla získána v případě užívání MRA a SGLT2i.^{13,17,18} Za zmínku stojí zejména fakt, že nedostatečné užívání GDMT je výraznější u mužů a u žen.¹⁸ Po zjištění, že procenta hospitalizace pro srdeční selhání (heart failure, HF) se snižují při intravenózní aplikaci karboxymaltózy železa pacientům přijatým s HF¹⁹ a že hodnoty úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro HF jsou nižší u pacientů s nedávno se zhoršujícím HF, jimž se podává vericiguat (solubilní stimulátor guanylát cyklázy),²⁰ mají dnes lékaři k dispozici několik léčebných strategií pro zlepšení současného stavu. Pokud by však tato léčiva byla i nadále nedostatečně předepisována, nebudou mít pacienti k uvedeným léčivům snižujícím morbiditu i mortalitu přístup, a tedy z nich nebudou mít žádný prospěch.²¹

Pomalé zavádění těchto život zachraňujících léčiv do praxe je zčásti důsledkem představy, že při farmakologické léčbě pacientů s HFrEF se léky vždy musejí začít podávat v určitém pořadí. Zahájení léčby jedinou látkou se postupným zvyšováním dávek před tím, než se přidají další léčiva, trvá několik měsíců, ne-li let, a je často spojeno s nerozhodností pacienta ohledně samotné léčby, a celou věc dále komplikuje zavedení novější lékové skupiny, SGLT2i, jako možnosti léčby těchto pacientů.²² Uvedená nerozhodnost a váhavost byla ostatně pozorována i při zavádění nových antidiabetik u pacientů s diabetem 2. typu (T2DM) a s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním.²³ Jedná se o nesmírně důležitou otázku, protože: 1) optimální léčby se nedostává vysokému procentu vhodných pacientů, a 2) pokud se již u nich provádí, zahájení léčby se často dlouho odkládá. Souhrnné údaje ze studií ukazují, že přínos optimální léčby se již brzy po jejím zahájení zvyšuje; proto neprovádění optimální léčby, nebo dokonce její oddalování vystavuje pacienty riziku, které lze potenciálně odvrátit.

Současný dokument o konsenzu v klinické praxi je výsledkem setkání skupiny expertů (think tank), které se konalo 23. května 2021 a jehož se zúčastnili experti v oblasti HF z celé Severní Ameriky s cílem co nejvíce optimalizovat péči o jedince s HF. Tento přehled ukazuje možnosti optimalizace léčby HFrEF sekvenčním přístupem. Ve snaze co nejvíce přiblížit tento text klinické praxi jsou popsány přístupy k optimalizaci GDMT ve třech častých klinických scénářích.

Vývoj sekvenční léčby v průběhu času

Podle dlouhodobé představy je třeba pro optimalizaci GDMT s použitím všech 4 základních lékových skupin předepisovat je v konkrétním pořadí použitým v zásadních klinických studiích, v nichž se tato léčiva zkoušela.^{24,25} Konkrétně to znamená, že se léčba zahajuje inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE), případně blokátorem receptorů pro angiotenzin II (blokátorem AT₁), po němž se přidá BB a později MRA. Pokud pacientovy symptomy přetrvávají, začne se (po vysazení inhibitoru ACE/blokátoru AT₁) ještě před předepsáním SGLT2i podávat ARNI.²⁶ Dále se dávky každého léčiva zvyšují podle schématu uvedeného v doporučených postupech (definovaných jako cílová dávka v zásadní studii s příslušným léčivem) nebo podle nejvyšší tolerované dávky před nasazením nového léčiva. Toto tradiční paradigma však nebere v úvahu několik významných faktorů:²⁷ 1) většina zásadních klinických studií nezahrnovala pacienty, kteří již v době randomizace užívali základní léčiva v terapii HFrEF v optimálních dávkách; 2) tento sekvenční algoritmus tiše předpokládá, že kombinace léčiv v nízkých dávkách nebude mít přídavný léčebný přínos; 3) postupné přidávání léčiv si může vyžádat 6 až 12 měsíců, než se úplně zařadí všechny doporučené lékové skupiny a 4) nasazení několika léčiv, konkrétně ARNI a SGLT2i, současně (spíše než postupně) může usnadnit stabilizaci hodnot draslíku a funkce ledvin, což v budoucnu umožní zahájit podávání MRA.

Údaje z reálného světa, získané z prospektivních registrů z různých míst na světě, ukazují, že poskytovatelé zdravotní péče – i přes absenci klinických kontraindikací nebo okolností, kdy neexistují žádné překážky na úrovni systému (např. úhrada léčby v systému zdravotního pojištění US Veterans Affairs) – neřídka přidávají GDMT a netitrují dávky základních léčiv v terapii HFrEF.^{12–14,28} Celosvětově byla skutečně v řadě zdravotnických systémů a ekonomik zaznamenána téměř shoda ve smyslu zřídka prováděné titrace dávek léčiv a časného vysazení základních součástí GDMT.²¹

Výrazně opožděná optimalizace GDMT se sekvenčním dávkováním

Pokud by měl poskytovatel zdravotní péče před zahájením dodatečné GDMT titrovat dávky inhibitoru ACE/blokátoru AT₁ a BB postupně, trvalo by dosažení optimálního dávkování až 12 měsíců.^{27,29} Zásadní studie nicméně prokázaly včasné dosažení statistické významnosti.^{22,27} Například doba do dosažení statistické významnosti, a tedy trvalého klinického přínosu, byla ve studii DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) 28 dní.³⁰ Podobné výsledky byly zaznamenány i v jiných studiích, což vedlo k volání po časném zahájení léčby pro dosažení maximálního klinického přínosu.³¹ Je třeba poznamenat, že již probíhají studie s pacienty s HF a s chronickým onemocněním ledvin, jejichž cílem je zjistit bezpečnost a snášenlivost současného nasazení selektivního modulatoru mineralokortikoidního receptoru a SGLT2i.³²

Optimální základní léčba je historický konstrukt a není biologicky podložena

Provádění GDMT s použitím základních léčiv v klinických studiích vycházelo z klasických představ a dostupnosti léčiv v dané době a nebylo biologicky podloženo. Představa základní, již probíhající (background) nebo vstupní (baseline) optimální léčby se v průběhu času vyvíjela. Například ve studii CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), která u pacientů s HFrEF srovnávala účinek enalaprilu versus placebo, museli zařazení účastníci užívat jako stabilní základní léčbu digitalis a diuretika.³³ Povoleno bylo i užívání jiných léčiv v terapii HF včetně nitrátů, prazosinu a hydralazinu. S tím, jak se standardní „box na nářadí pro terapii HFrEF“ měnil, se již novější studie těmito pravidly neřídila.

Za pozornost stojí fakt, že zásadní studie 3. fáze s farmakoterapií čtyřkombinací základních lékových skupin prokázaly podobný rozsah přínosu aktivní léčby pro pacienty bez ohledu na provádění nebo dávkování již probíhající základní léčby.^{34–38} Tyto výsledky potvrzují představu, že léčiva v současnosti doporučovaná pro farmakoterapii čtyřkombinací jsou na sobě funkčně nezávislá a nejsou z hlediska jejich léčebného účinku vzájemně biologicky propojena.

Studie CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) je zatím jednou z velice mála „sekvenčních“ studií. Konkrétně se ve studii CIBIS III srovnávala strategie „nejdříve bisoprolol, pak enalapril“ versus strategie „nejdříve enalapril, pak bisoprolol“.³⁹ Do těchto dvou skupin bylo náhodně zařazeno celkem 1 010 pacientů; ukázalo se, že ani jedna strategie nebyla lepší než ta druhá, z čehož lze usuzovat, že oba přístupy jsou vhodné. I když toto zjištění nelze extrapolovat na jiné typy sekvenčních studií zkoumajících novější léčiva, je zatím k dispozici málo důkazů, že by při zvažování farmakoterapie podle doporučených postupů u pacientů s HFrEF byl striktní sekvenční přístup optimální nebo lepší než jiné strategie.

Mylná představa, že studie optimálně provádějí GDMT se základními lékovými skupinami

I když zařazovací kritéria randomizovaných kontrolovaných studií obecně vyžadují, aby se u pacientů prováděla „optimální tolerovaná GDMT“, nelze předpokládat, že by se u všech pacientů v zásadních studiích důsledně prováděla farmakoterapie podle doporučených postupů nebo že by se uvedená léčiva užívala v maximálních doporučených terapeutických dávkách. Jak bylo nedávno zdůrazněno, nebylo používání základní léčby ve studiích s HFrEF 3. fáze ani zdaleka homogenní.³⁴ Například BB se jako základní léčba ve studii CONSENSUS podávaly 3 % pacientů,⁴⁰ ve studii SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) je užívalo 8 % účastníků,⁴¹ a ve studii RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) 11 % pacientů.⁴² Z novějších studií dosahovalo užívání MRA 52 % ve studii PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure),⁸ 71,3 % ve studii EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with

Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction)¹⁰ a 71 % ve studii DAPA-HF.⁹ Dále ve studii DAPA-HF užívalo ARNI 10,4 % pacientů a ve studii EMPEROR-Reduced 19,4 % účastníků.¹⁰ Představa, že lékaři v klinické praxi musejí začít podávat „nová“ základní léčiva až po nasazení „tradičních“ základních léčiv a jejich titraci na maximální dávky, neodpovídá situaci ve skupinách pacientů zařazených do těchto klinických studií s měnícími se paradigmaty.

Nízké dávky léčiv používaných ve GDMT mají terapeutický účinek

Dalším omylem je představa, že při GDMT jsou terapeuticky účinné pouze maximální dávky a že novější léčiva by se měla předepisovat pouze až po dosažení těchto maximálních dávek. Bližší pohled na výchozí údaje ze studií naznačuje, že převážná většina účastníků studií nikdy nedostávala optimální dávky aktivní látky.³⁴ Například pouze 64 % účastníků studie MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) nakonec užívalo cílovou dávku metoprololu v této studii,⁴³ a ve studii EMPHASIS-HF (Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms) dosáhlo cílové dávky eplerenonu pouze 60,2 % jedinců.⁴⁴ Ve skutečnosti není k dispozici dostatek důkazů podporujících představu, že by vyšší versus nižší dávky ve farmakoterapii podle doporučených postupů spolehlivě zlepšovaly výsledný stav pacienta; nicméně důkaz většího přínosu vyšších dávek ve farmakoterapii podle doporučených postupů GDMT lze pozorovat u BB, které ve vyšších dávkách – oproti nižším dávkám – zřejmě snižují riziko úmrtí a počty hospitalizací pro HF.⁴⁵

Při úvahách o podávání vysokých versus nízkých dávek inhibitoru ACE/blokátoru AT₁ nelze opominout dvě významné randomizované studie. První z nich, studie ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), zkoumala podávání lisinoprilu v nízké versus vysoké dávce.⁴⁶ Při srovnání skupin s nízkými dávkami (2,5 mg až 5,0 mg denně) versus vysokými dávkami (32,5 mg až 35 mg denně) nebyl nalezen žádný rozdíl v mortalitě, nicméně riziko hospitalizace pro HF bylo ve druhé skupině nižší o 24 %. I když procenta případů vysazení léčiva byla v obou ramenech studie podobná, byly závratě a renální nedostatečnost pozorovány častěji ve skupině s vysokými dávkami. Druhou studií byla HEAAL (High-Dose Versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure).⁴⁷ Účastníci této studie byli randomizováni do skupin buď s vysokou dávkou (150 mg), nebo s nízkou dávkou (50 mg) losartanu. I když nebyl zaznamenán žádný rozdíl v riziku úmrtí, byl ve skupině s vysokou dávkou zjištěn 13% pokles rizika hospitalizace pro HF. Je nutno rovněž dále zkoumat důsledky velikosti dávky na výsledný stav mužů a žen, protože *post hoc* analýzy údajů ze studií HEAAL i ATLAS naznačily, že pro dosažení přínosu z hlediska výsledného stavu mohou u žen stačit nižší dávky.⁴⁸

Dosud nebyly provedeny žádné studie hodnotící konkrétně podávání MRA ve vysokých versus nízkých dávkách; zásadní studie s MRA prokázaly přínos spironolactonu a eplerenonu v nízkých dávkách (ve srovnání s placebem) ve smyslu snižování rizika nepříznivého vý-

sledku léčby HF.⁴⁹ Nicméně *post hoc* analýza údajů ze studie EMPHASIS-HF prokázala, že podávání eplerenonu v nízké dávce (versus placebo) mělo při snižování rizika nepříznivého výsledného stavu při HF podobný přínos jako podávání eplerenonu ve vyšší dávce.⁵⁰

Ve studii PARADIGM-HF možná bylo někdy v jejím průběhu nutno účastníkům snížit dávku, což tak umožnilo do jisté míry posoudit vliv dávky na výsledný stav. Celkově byl rozsah přínosu podání nízkých, středně vysokých a vysokých dávek kombinace sacubitril/valsartan oproti dávce enalaprilu podobný.³⁴ I když nebylo provedeno žádné přímé srovnání nízkých versus vysokých dávek ARNI, uvedená zjištění naznačují, že podávání ARNI nabízí v celém rozmezí dávek vůči inhibitorům ACE jisté přednosti. Přínosem SGLT2i je, že při HF nevyžadují žádné úpravy dávek. Souhrnné důkazy ze studií podporují názor, že titrace dávek inhibitoru ACE/blokátoru AT₁, BB, MRA a ARNI směrem nahoru nemusí být pro snížení hodnot sledovaných parametrů nutně nezbytná, a že nasazení dalších základních lékových skupin v rámci farmakoterapie podle GDMT při již probíhající základní léčbě v nízkých dávkách představuje na důkazech založenou strategii pro snížení morbidit a mortality u pacientů s HFrEF.

Nasazení několika léků současně usnadňuje pozdější optimalizaci GDMT

Post hoc analýza údajů ze studie PARADIGM-HF naznačila, že podávání kombinace sacubitril/valsartan – ve srovnání s podáváním enalaprilu – nezvýšilo počty případů vysazení jiných léků, která jsou součástí farmakoterapie podle GDMT v průběhu času a že díky stabilizaci funkce ledvin a hodnot draslíku může usnadnit nasazení a trvalé užívání MRA.⁵¹ Podobné výsledky byly popsány ve studii EMPEROR-Reduced, v níž byl empagliflozin, ve srovnání s placebem, spojen se sníženým rizikem vysazení MRA v delším časovém horizontu.⁵² Z těchto výsledků lze usuzovat, že časnější použití ARNI a SGLT2i může představovat řešení, které v průběhu času umožní zahájit podávání, titraci a trvalé užívání MRA.

Nákladová účinnost základních lékových skupin

I když je užívání základních léků zpočátku spojeno se zvýšenými náklady, řada analýz prokázala, že podávání těchto lékových skupin je v dlouhodobém horizontu finančně výhodné.^{55–58} Z několika základních léků se již stala generika (např. v lékových skupinách BB, MRA), což snižuje finanční zátěž pacientů. Dále, bylo prokázáno, že používání ARNI je spojeno se statisticky významnými úsporami pro zdravotnický systém, dokonce i u pacientů, u nichž je léčba zahájena *de novo* (tzn. ještě před zahájením léčby inhibitory ACE/blokátory AT₁).^{53,57} Převážná většina údajů o nákladové účinnosti používání SGLT2i na úrovni systému pochází z literatury týkající se T2DM.⁵⁴ Nicméně přibývající údaje ze studie DAPA-HF, zpracované ve dvou nezávislých analýzách, prokazují, že dapagliflozin je nákladově účinný, pokud se podává pacientům s HFrEF bez ohledu na (ne)přítomnost T2DM.⁵⁶ Tyto výsledky jednoznačně ukazují na nutnost velkého úsilí (na úrovni celého

zdravotnického systému) na podporu používání základních léků.

Současné strategie pro nasazení a titraci léků v terapii HFrEF

Hlavním důvodem pro nedostatečné využívání sekvenční terapie u jedinců s HFrEF je pravděpodobně důraz kladený na její zahájení. Aktualizované konsenzuální dokumenty pro klinickou praxi a doporučené postupy pro praxi v současnosti již ustupují od „prosazování“ striktního sekvenčního přístupu k nasazování léků a zdůrazňují spíše aspekt jejich rychlejšího nasazení (tabulka 1). Aktualizované doporučené postupy pro klinickou praxi přiznávají omezené množství důkazů pro optimální sekvenční, rychlé nasazení a titraci léků v rámci GDMT u pacientů s HFrEF.^{3,4} Nicméně již bylo vypracováno a navrženo několik nových strategií, jejichž cílem je překonat některé z problémů, s nimiž se lze setkat při dodržování klasických paradigmat (tabulka 2).

1. McMurray a Packer²⁷ se vyslovují pro postup o třech krocích při zahajování léčby u ambulantních pacientů ve stabilizovaném stavu. Při tomto přístupu se jako první začínají podávat BB a SGLT2i. Následně se během jednoho až dvou týdnů začne podávat ARNI a po dalších jednom až dvou týdnech se přidá MRA. Dávky se začínají titrovat po nasazení všech základních léků. Autoři uznávají, že druhé dva kroky lze přeskupit nebo změnit podle okolností u konkrétního pacienta, včetně léků již užívaných při zahájení léčby a toho, jak pacient léčbu snáší.
2. Konsenzuální doporučené postupy pro klinickou praxi, jako například doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti, zdůrazňují nutnost vytvořit profil každého jednotlivého pacienta s cílem určit optimální postup pro zahájení a titraci GDMT specifické pro léčbu HF.⁵⁸ Tato doporučení se odrazila v nedávno vydané práci autorů Miller a spol.⁵⁹ zdůrazňující význam integrovaného (neboli „klastrového“) přístupu k pacientovi jako strategie pro optimalizaci GDMT. Při tomto přístupu je, obecně řečeno, na pacienta nahlíženo optikou tří obecných fenotypů v závislosti na klinickém scénáři: objemové přetížení, normo-hypertonik, a zvýšená srdeční frekvence. U pacientů s objemovým přetížením je nutno zahájit podávání SGLT2i (vzhledem k jejich vlastnostem podobným diuretikům) spolu s diuretikem. U normo-hypertenzních jedinců je nutno zvážit podávání ARNI plus MRA v nízkých dávkách. U pacientů se zvýšenou srdeční frekvencí je třeba uvažovat o léčbě podáváním BB plus inhibitoru sinusového uzlu (ivabradinu). Po zahájení léčby jednou lékovou skupinou lze po dvou až čtyřech týdnech přidat léčiva z dalších lékových skupin, a během tří až šesti týdnů tak dosáhnout nízkých dávek léků všech lékových skupin.
3. Greene a spol.⁶⁰ doporučují téměř současné zahájení podávání nízkých dávek všech lékových skupin čtyřkombinací. To je třeba provést během jednoho týdne s následnou titrací dávek směrem nahoru po-

Tabulka 1 – Současný konsenzus a doporučené postupy pro klinickou praxi na téma sekvenčního přístupu

	Čtyřkombinace	Doporučení
2021 European Society of Cardiology (první verze představena na kongresu na téma srdeční selhání v roce 2021)	Definovaná jako ARNI (inhibitor ACE/blokátor AT₁), BB, MRA a SGLT2i	Doporučeno pro všechny vhodné pacienty s HFrEF pro snížení rizika úmrtí
2021 American College of Cardiology Expert Consensus Pathway ³	- Pro pacienty s nově diagnostikovaným HFrEF ve stadiu C je nutno zahájit podávání BB, inhibitoru ACE/blokátoru AT₁/ARNI bez ohledu na pořadí - Po zahájení léčby s BB a antagonistou angiotenzinu je třeba zvážit přidání MRA při současném sledování hodnot elektrolytů - Při HFrEF ve funkční třídě NYHA II–IV je rovněž nutno zvážit použití SGLT2i	Každou látku je nutno titrovat směrem nahoru až na maximální snášenou dávku nebo na cílovou dávku. Zahájení léčby s BB snázejí lépe „suší“ pacienti a inhibitor ACE/blokátor AT ₁ /ARNI lépe „mokří“ pacienti
2021 Canadian Cardiovascular Society ⁴	- Standardní léčiva (čtyřkombinace) lze použít u většiny pacientů s HFrEF pro snížení mortality z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro HF - Je nutno maximálně usilovat o zahájení podávání a titraci léčiv s cílem optimalizace farmakoterapie do 3–6 měsíců od stanovení diagnózy HFrEF	Možná by bylo vhodnější titrovat dávky různých lékových skupin z GDMT současně („paralelní“ přístup) spíše než plně titrovat jednu lékovou skupinu před zahájením podávání dalšího léčiva („přísně sekvenční přístup“)

ACE (angiotensin-converting enzyme) = angiotenzin konvertující enzym; ARNI (angiotensin receptor/neprilysin inhibitor) = inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu; BB = beta-blokátor; blokátor AT₁ = blokátor receptorů pro angiotenzin II; GDMT (guideline-directed medical therapy) = farmakoterapie podle doporučených postupů; HF (heart failure) = srdeční selhání; HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) = antagonist mineralokortikoidních receptorů; NYHA = New York Heart Association; SGLT2i (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) = inhibitor sodíko-glukózo-ko-transportéru 2

Tabulka 2 – Přehled navrhovaných modelů rychlého zahájení léčby

	Detaily	Harmonogram	Výhody	Nevýhody
Packer a McMurray ²⁷	Začít současně podávat BB a SGLT2i, následně ARNI a pak MRA	Čtyři týdny do zahájení GDMT	Zaměřit se na snášenlivost bez zahájení současného podávání několika léčiv, která by mohla vyvolat hypotenzi nebo akutní postižení ledvin	Použití léčiv ze skupin jako SGLT2i a ARNI podle symptomů při základní léčbě HF, jako jsou inhibitory ACE, MRA a BB
Miller et al. ⁵⁹	Přístup klastrového fenotypu; při objemovém přetížení přidat SGLT2i; při hypertenzi přidat ARNI/MRA; při zvýšené srdeční frekvenci přidat a titrovat BB a SNI	3–6 týdnů od zahájení léčby s následnou titrací dávek	Podle klinických charakteristik pacienta, které mohou zvýšit snášenlivost léčby	Vyžaduje četné návštěvy lékaře pacientem nebo kontaktních míst; základní léčba si může vyžádat sekvenční přístup k zahájení léčby
Greene et al. ⁶⁰	Rychlé podávání nízkých dávek všech základních lékových skupin čtyřkombinace během 1 týdne	Titrace dávek během 1 měsíce	Umožňuje rychlé a současné zahájení GDMT, což může optimalizovat klinický přínos	V případě nežádoucího účinku, aniž by se zjistilo, které léčivo ho vyvolalo; úhrada léčiv si může vyžádat sekvenční přístup k zahájení léčby

SNI (sinus node inhibitor) = inhibitor sinusového uzlu; další zkratky jako v tabulce 1.

dle různých faktorů každého jednotlivého pacienta a jeho snášenlivosti léčby. Dále, pokud je pacient hospitalizován a ve stabilizovaném stavu, je nutno maximálně se pokusit zahájit GDMT a současně zvýšit dávky již dříve užívaných léčiv.

V těchto doporučeních se vzájemně prolíná několik faktů (tabulka 2). Za prvé, uvedená léčiva snižují morbiditu a mortalitu velmi rychle po jejich nasazení, což zdůrazňuje nutnost přidávat rychle po sobě léčiva z různých lékových skupin.^{61–63} Dále každé léčivo má účinek, který

nezávisí na dávce nebo dřívějším nasazení jiných léčiv.⁶⁴ Navíc nízké dávky každého z pilířů léčebné čtyřkombinace mají přídatnou terapeutickou účinnost;⁶⁵ proto je nutno dávat přednost nasazení všech čtyř součástí čtyřkombinace před striktním postupným zařazováním a zvyšováním dávků, jak doporučuje historické léčebné paradigma. Konečně většina doporučení pro rychlé zařazování všech lékových skupin po sobě požaduje, aby všechny lékové skupiny, pokud nejsou přítomny nějaké kontraindikace, byly nasazeny během čtyř týdnů od stanovení diagnózy HFrEF.

Využívání hospitalizace k titraci dávek léčiv

I když se doporučování rychlého postupného nasazování léčiv týká hlavně ambulantních pacientů, je nejvhodnějším obdobím pro zahájení a optimalizaci léčby hospitalizace. Řada studií zabývajících se různými aspekty léčby HFrEF jednoznačně prokázala, že léčiva předepsaná při propuštění pacienta se pouze zřídka mění, jejich dávky titrují nebo optimalizují do jednoho roku po propuštění.^{25,66} Do studie CONNECT-HF (Care Optimization Through Patient and Hospital Engagement Clinical Trial for Heart Failure), prováděné na 161 různých pracovištích, bylo zařazeno cel-

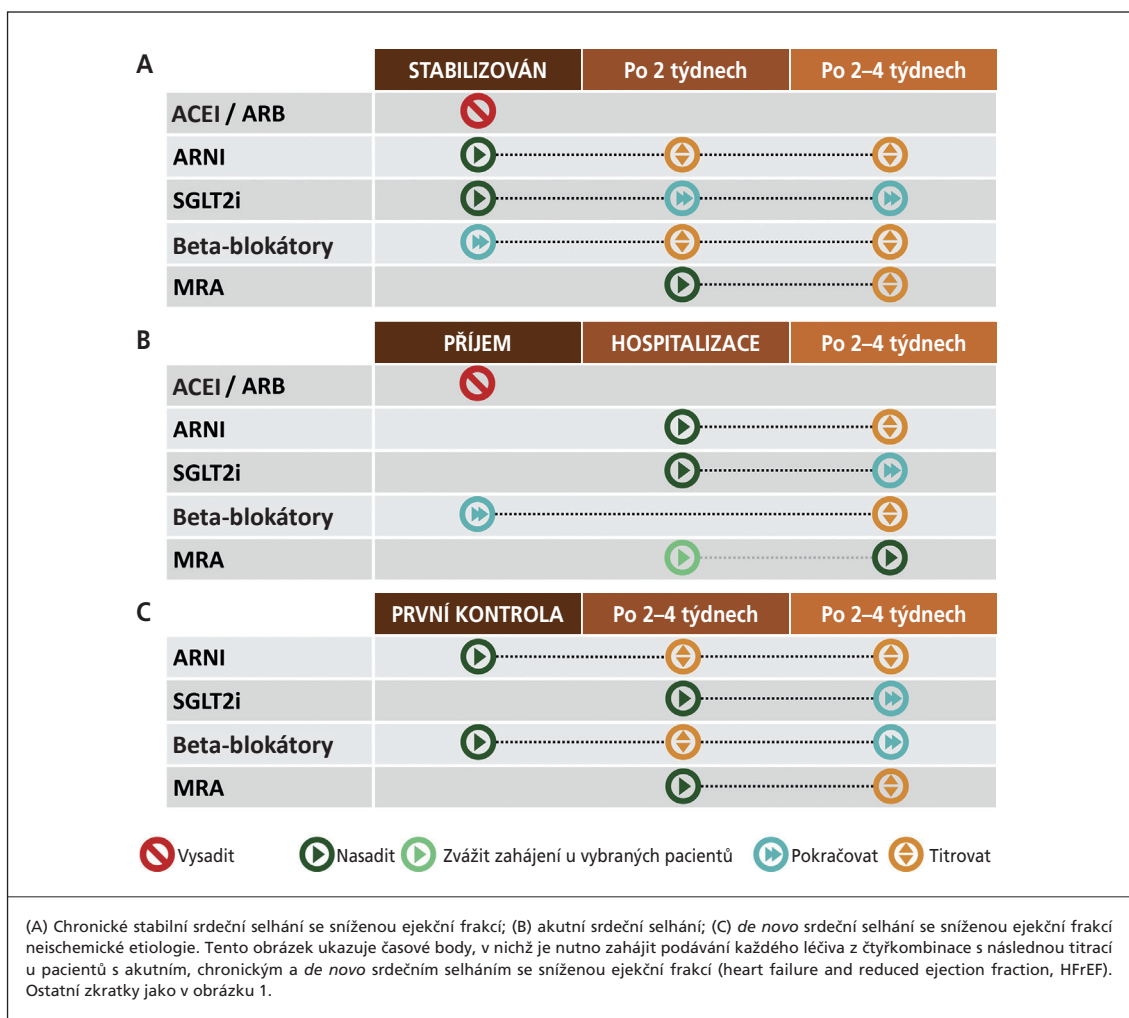
kem 5 647 pacientů přijatých s HF. Účastníci studie byli randomizováni podle vzdělání lékaře v klinické praxi, auditu a zpětné vazby na kvalitu péče o pacienta s HF.⁶⁷ Studie neprokázala zlepšení situace v provádění GDMT v průběhu času ani zlepšení klinických parametrů u pacientů propuštěných z nemocnice s HF (odkaz v dodatku 1). Po propuštění z nemocnice docházelo v ambulantní péči pouze k málo změnám, což vede k závěru, že poskytovatelé zdravotní péče se musejí snažit zahájit GDMT již v době hospitalizace, což lze nejspíše snadno provést bez ohledu na medicínský obor (odkaz v dodatku 2).

Scénáře z reálného světa

I když je každý pacient s HFrEF jedinečný a zasluhuje si integrovaný přístup k optimalizaci léčby, má vysoké procento pacientů málo zdravotních kontraindikací GDMT. Uvádíme tři klinické scénáře, kdy lze provést rychlou optimalizaci GDMT.

Chronické stabilní HFrEF

U pacientů s chronickým stabilním HFrEF je přítomna řada komorbidit včetně T2DM a chronického onemocnění led-



Obr. 2 – Strategie titrace podle klinického scénáře u pacientů s HF a sníženou ejekční frakcí

vin (odkaz v dodatku 3). V tomto případě lze zvažovat použití strategie rychlého zahájení titrace, kterou doporučují Greene a spol., s vysazením všech inhibitorů ACE/blokátorů AT₁ a nasazením ARNI v nízké dávce o 36 hodin později (pokud pacient užíval inhibitor ACE [např. perorálně sacubitril/valsartan v dávkách 24/26 mg dvakrát denně]) s okamžitým nasazením SGLT2i, jako jsou empagliflozin 10 mg jednou denně⁶⁰ nebo dapagliflozin 10 mg jednou denně (obr. 2A).⁹ Je-li to možné, lze provést laboratorní testy včetně vyšetření funkce ledvin a elektrolytů během čtyř týdnů s vědomím, že dochází k „propadu“ odhadované glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) s následnou stabilizací funkce ledvin v průběhu času (odkaz v dodatku 4). Pokud ještě pacient neužívá MRA, lze MRA brzy přidat (např. během dvou až čtyř týdnů) v rámci zahájení léčby s ARNI a SGLT2i. Během sledování lze ARNI titrovat na vyšší dávky.

Akutní dekompenzované HF s prokázaným HFrEF

Příjem pacienta do nemocnice pro akutní HF často představuje optimální příležitost pro zahájení a titraci GDMT.⁴ Jak již bylo uvedeno výše, léčiva, která se pacientům předepíší v nemocnici, se i přes častá kontrolní vyšetření v ambulantním prostředí nemění¹⁷ (odkaz v dodatku 5). Převážně většinu pacientů přijatých do nemocnice s akutním HF se bude podávat inhibitor ACE/blokátor AT₁ a BB (odkaz v dodatku 6), takže optimalizace může být postavena na těchto dvou základních lékových skupinách (obr. 2B). Na základě aktuálních údajů lze soudit, že nasazení ARNI, případně i SGLT2i zůstává poměrně bezpečné, pokud se bude provádět v nemocničním prostředí. Údaje ze studie PIONEER-HF (Comparison of Sacubitril/Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode) prokázaly, že kombinace sacubitril/valsartan – ve srovnání s enalapilem – významně snižuje hodnoty N-terminálního pro-hormonu peptidu typu B i počty případů rehospitalizace pro HF (odkaz v dodatku 7). Při podávání kombinace sacubitril/valsartan nebyl nalezen žádný rozdíl v incidenci hypotenze, hyperkalemie nebo akutního poškození ledvin. Jak doporučují McMurray a Packer,²⁷ je pacienty nutno ideálně převést z valsartanu na ARNI (např. sacubitril/valsartan perorálně v dávce 24/26 mg dvakrát denně) a přidat spironolacton perorálně v dávce 12,5 mg denně. Nasazení ARNI není třeba odkládat, protože pacient již užíval blokátor AT₁. U pacientů s akutním HF a s T2DM snížil inhibitor SGLT1/2 sotagliflozin riziko zhoršování HF a úmrtí z kardiovaskulárních příčin (odkazy v dodatku 8, 9). V současnosti probíhající studie hodnotí bezpečnost a účinnost SGLT2i u pacientů s akutním HF s/bez T2DM (odkazy v dodatku 10, 11). Léčiva bez jednoznačného příznivého ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality, jako jsou blokátory kalciových kanálů, lze vysadit a dát přednost zahájení GDMT s příznivým ovlivněním úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Tento přístup může umožnit dále věnovat pozornost otázkám polypragmatie a bránit budoucímu rozvoji hypotenze. U ambulantního pacienta lze během čtyř týdnů provést – pokud jsou dostupné – laboratorní testy, včetně vyšetření funkce ledvin a stanovení hodnot elektrolytů. Po propuštění z nemocnice lze začít podávat i vericiguat perorálně se zahajovací dávkou 2,5 mg denně.²⁰

Ambulantní pacient ve stabilizovaném stavu s de novo HFrEF neischemické etiologie

U pacientů s de novo HFrEF neischemické etiologie je nutno zvážit rychlé a sekvenční nasazení léčiv z několika skupin používaných v terapii čtyřkombinací (obr. 2C). V takovém případě lze zahájit podávání ARNI v nízké dávce (např. 24/26 mg *per os* dvakrát denně), BB (např. bisoprolol 2,5 mg *per os* denně) a spironolacton (12,5 mg *per os* jednou denně). Vzhledem k hraničně zvýšeným hodnotám draslíku je třeba zahájit sledování pacientů brzy, do dvou týdnů, s kontrolou laboratorních parametrů, krevního tlaku a srdeční frekvence. Pokud je pacient ve stabilizovaném stavu, je nutno zahájit do dvou týdnů podávání SGLT2i a provádět laboratorní vyšetření krve pro kontrolu funkce ledvin a hodnot elektrolytů. Rovněž je nutno provádět pravidelné kontroly s cílem posoudit případné zahájení přístrojové léčby (např. použití implantabilního kardioverteru-defibrilátoru nebo zahájení srdeční resynchronizační terapie).

Strategie předvídání nežádoucích účinků v souvislosti s použitím GDMT

Poskytovatelé zdravotních služeb se u pacientů s HFrEF často obávají možnosti akutního poškození ledvin, rozvoje hypotenze a hyperkalemie po zahájení a titraci GDMT (tabulka 3) (odkaz v dodatku 12). Mnohé z těchto problémů lze nicméně předvídat. V případě chronického onemocnění ledvin je po nasazení inhibitoru systému renin-angiotenzin, ARNI (odkaz v dodatku 13) nebo SGLT2i (odkaz v dodatku 14) nutno očekávat pokles eGFR v důsledku snížení glomerulární hyperfiltrace po poklesu glomerulárního tlaku. Pokud se týče SGLT2i ve srovnání s jinými antidiabetiky, nedochází u pacientů s chronickým onemocněním ledvin po zahájení léčby ke zvýšení rizika akutního poškození ledvin (odkaz v dodatku 15, 16). Jak bylo již dříve uvedeno v zásadních studiích hodnotících použití MRA při HFrEF, ovlivňuje – u pacientů s hodnotami draslíku v séru až 5,6 mmol/l – pokračování léčby s MRA příznivě snižování mortality.⁵¹ Proto musejí poskytovatelé zdravotní péče používat strategie snižování hodnot draslíku v séru, například podáváním vazačů draslíku a současně dále podávat MRA. Podle konsenzu lékařů v klinické praxi by praktičtí lékaři navíc mohli zvážit podávání nových vazačů draslíku, jako jsou patiromer a cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý, což by v případě přetrvávání hyperkalemie umožňovalo titraci dávek ARNI/inhibitorů ACE/blokátorů AT₁ a MRA směrem nahoru³ (odkaz v dodatku 17).

Pokud se týče SGLT2i, může existovat zvýšené riziko mykóz genitálií, ne však močového traktu. Pacienty je nutno upozorňovat na nutnost odpovídající hygieny v oblasti genitálií; pokud dojde k rozvoji mykózy genitálií, lze zvážit perorální podání jedné 150mg dávky fluconazolu (odkaz v dodatku 12). U některých pacientů navíc podávání SGLT2i zvyšuje riziko rozvoje diabetické ketoacidózy bez hyperglykemie. Pacienty je nutno upozornit, aby v případě akutního postižení, které může vést k omezenému perorálnímu užívání léčiva, dočasně léčivo vysadili. Podávání léčiv lze odpovídajícím způsobem znovu zahájit po obnovení perorálního užívání.

Tabulka 3 – Předpokládané nežádoucí účinky v souvislosti s podáváním léčiv a strategie jejich zmírňování

	Klinické parametry pro zahájení léčby a titraci dávek	Laboratorní a klinické parametry během sledování (během 2–4 týdnů od zahájení léčby)	Kdy zvažovat snížení dávky nebo ukončení léčby	Strategie pro zmírňování nežádoucích účinků
ARNI/ACEi/lokátor AT ₁	STK > 100 mm Hg eGFR > 30 ml/min/1,73 m ² K ⁺ < 5,4 mmol/l	Symptomy posturální hypotenze, kreatinin v séru, draslík v séru	Symptomatická posturální hypotenze, K ⁺ > 5,4 mmol/l, zvýšení kreatininu v séru > 30 % během 4 týdnů od zahájení léčby	Mít na paměti, že časný vzestup hodnot kreatininu v séru je předvídaný účinek léčiva. Vysadit antihypertenziva bez přínosu pro kardiovaskulární zdraví (např. blokátory kalciových kanálů). Lze rovněž zvážit nové vazáče draslíku jako patiomer a cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý umožňující titraci směrem vzhůru ARNI/inhibitoru ACE /blokátoru AT ₁ a MRA při přetrvávající hyperkalemii
BB	SF > 60 tepů/min STK > 100 mm Hg	Není nutno sledovat laboratorní parametry, pouze srdeční frekvenci a STK	SF < 50 tepů/min (bez STK), symptomatická posturální hypotenze	Pokud indikováno podle doporučených postupů pro praxi, zvážit implantaci ICD/CRT pro snížení rizika bradykardie
MRA	STK > 100 mm Hg eGFR > 30 ml/min/1,73 m ² K ⁺ ≤ 5,4 mmol/l	Symptomy posturální hypotenze, kreatinin v séru, draslík v séru	Symptomatická posturální hypotenze, K ⁺ > 5,5 mmol/l, zvýšení kreatininu v séru > 30 % během 4 týdnů od zahájení léčby	Vysadit antihypertenziva bez přínosu pro kardiovaskulární zdraví (např. blokátory kalciových kanálů).
SGLT2i	STK > 100 mm Hg eGFR > 25 ml/min/1,73 m ²	Symptomy posturální hypotenze, kreatinin v séru, úprava glykemie (u diabetiků), ketony a laktát v séru/v moči (při akutní dekompenzaci), mykotická infekce genitálií	Symptomatická posturální hypotenze, zvýšení kreatininu v séru > 30 % během 4 týdnů od zahájení léčby, tvorba ketonů nebo zvýšení laktátu u pacienta s akutní dekompenzací	Mít na paměti, že časný vzestup hodnot kreatininu v séru je předvídaný účinek léčiva; řádná hygiena genitálií; při rozvoji mykotické infekce genitálií zvážit léčbu jednou perorální dávkou fluconazolu 150 mg. Pokud se pacient momentálně necítí dobře, poradit mu dočasně dále užívat SGLT2i (např. virové onemocnění, dehydratace); vysadit SGLT2i 2–3 dny před výkonem nebo operací

CRT (cardiac resynchronization therapy) = srdeční resynchronizační terapie; eGFR (estimated glomerular filtration rate) = odhadovaná glomerulární filtrace; ICD (implantable cardioverter-defibrillator) = implantabilní kardioverter-defibrilátor; K⁺ = draslík; SF = srdeční frekvence; STK = systolický krevní tlak; ostatní zkratky jako v tabulce 1.

Mezery ve znalostech a limitace

Výše uvedená doporučení je nutno uvést do kontextu a zmínit několik mezer v našich znalostech, s nimiž se lze setkat v současné literatuře. Profily pacientů popsané v tomto textu představují často pozorované klinické scénáře, a my uvádíme jeden přístup k nasazení a titraci léčiv pro dosažení optimálního provádění GDMT; nicméně je nutno přiznat, že v současnosti nejsou k dispozici žádné konkrétní randomizované studie, které by prokázaly vyšší bezpečnost a účinnost jedné strategie titrace oproti jiné strategii. Dále, s tím, jak překlenujeme propast mezi naším poznáním základních biologických aspektů HFrEF a mechanismy účinku základních léčiv, dokážeme přesněji cílit jejich podávání jednotlivým pacientům spíše než jakési skupině s jednotným klinickým profilem (odkaz v dodatku 18). Pozvolna se rýsující a rozšiřující oblastí výzkumu v tomto směru je i stále častější využívání umělé

inteligence při vyhledávání jedinců, kteří by mohli optimálně odpovídat na základní léčiva (odkazy v dodatku 19, 20).

Upřesňují se i představy na téma precizního dávkování; jako příklad lze uvést stále více přijímanou představu o rozdílech mezi pohlavími v odpovědi na dávkování některých základních léčiv.⁴⁸ Je třeba provádět další studie dávkování, které by umožnily cílené podávání konkrétních léčiv a jejich konkrétní dávkování jednotlivým pacientům. Dále, i když jsme pro prostředí nemocniční péče doporučili strategii nasazení základních léčiv v nízkých dávkách, uznáváme, že po propuštění pacientů se titrace provádí pouze v omezeném měřítku; bude nutno provést další studie zvyšování kvality a vypracovat edukační programy, které zplnomocní poskytovatele zdravotní péče k titraci dávek při propouštění pacienta z nemocnice.

V klinických studiích EMPEROR-REDUCED a DAPA-HF zahrnovala kritéria pro zařazení základní optimální léčbu včetně podávání ARNI/inhibitorů ACE/ blokátorů AT₁, BB

CENTRÁLNÍ ILUSTRACE Zavádění léčby čtyřkombinací u pacientů s HFrEF					
Zahájení podávání 4 léčiv během 4 týdnů					
Akutní HF		Chronické HF		De novo HF	
VYSADIT	ACEI • Blokátor AT ₁	VYSADIT	ACEI • Blokátor AT ₁	ZAHÁJIT	ARNI • BB
POKRAČOVAT	s BB	POKRAČOVAT	s BB	ZAHÁJIT po 2–4 týdnech	SGLT2i • MRA
ZAHÁJIT v nemocnici	ARNI • SGLT2i	ZAHÁJIT v nemocnici	ARNI • SGLT2i		
ZAHÁJIT při propuštění	MRA	ZAHÁJIT při propuštění	MRA		
Zahájit podávání ARNI/BB v nízkých dávkách • Postupně titrovat směrem nahoru až k dávkám uváděným v doporučených postupech nebo k maximálně tolerovaným dávkám po zahájení podávání všech 4 základních léčiv					
Předvídat možné nežádoucí účinky					
Hypotenze		Pokles eGFR		Hyperkalemie	
Vyšetřit objemový status a dávku diuretika Zvážit rozložení dávek v průběhu dne Vysadit léčiva bez KV účinků (např. BKK)		Předvídat časný pokles eGFR (–20 %), jejíž hodnota se časem vrátí k normálu a stabilizuje		Zvážit podávání vazáčů K ⁺ (např. patiomeru a cyklického křemičitanu sodno-zirkoničitého)	
Sharma A, et al. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science 2022;7:504–517.					
Tento obrázek shrnuje strategii provádění léčby čtyřkombinací u pacientů s akutním srdečním selháním (heart failure, HF), s chronickým HF a s de novo HF a odpověď na možné nežádoucí účinky. ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) = inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARNI (angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitor) = inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu; BKK = blokátor kalciových kanálů; blokátor AT ₁ = blokátor receptorů pro angiotenzin II; BB = beta-blokátor; KV = kardiovaskulární; eGFR (estimated glomerular filtration rate) = odhadovaná glomerulární filtrace; MRA (mineralocorticoid receptor agonist) = antagonist mineralokortikoidních receptorů; SGLT2i (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) = inhibitor sodíko-glukózoového kotransportéru 2.					

a MRA; nicméně zařazená populace zahrnovala poměrně velké podskupiny pacientů neužívajících výše uvedené lékové skupiny, což by podporovalo tvrzení, že přínos léčby s podáváním SGLT2i nezávisí na již užívaných léčivech. Výsledky studií hodnotících interakce základních léčiv se nicméně neliší; proto, i když jsou uvedená léčiva přínosná nezávisle na sobě, existuje pravděpodobně aditivní přínos užívání několika základních léčiv. Teprve další studie přímo srovnávající konkrétní léčiva však mohou poskytnout přesnější informace o optimálním užívání léčiv pacienty s HFrEF.

Existují další obavy ze strany samotných pacientů; jedná se o náklady v souvislosti s podáváním uvedených léčiv, které je nutno brát v úvahu. Zátěž předběžného schvalování a spoluúčasti může vést k tomu, že řadu novějších léčiv si mnozí pacienti s HFrEF nebudou moci dovolit užívat. Nicméně protože se v několika případech základních léčiv jedná o generika a u dalších vyprší patentová ochrana, bude snad možno náklady u významného procenta pacientů snížit. Kromě nákladů mohou i sami pacienti váhat – vzhledem k domnělému riziku nežádoucích účinků

a konzumace velkého počtu pilulek – než začnou několik léčiv užívat. Bude nutno vypracovat programy zvyšování kvality zaměřené na popsání nejružnějších obav ze strany pacientů a překážek v provádění GDMT při HFrEF.

Závěry

Vzhledem k vysokému riziku nežádoucích účinků u pacientů s HFrEF a vzhledem k tomu, že vysoké procento těchto pacientů, kteří nemají žádné klinické kontraindikace GDMT, dosud uvedená léčiva neužívá, je třeba důsledně podporovat zahájení a titraci GDMT s cílem snížit morbiditu a mortalitu. Novější aktualizované doporučené postupy pro klinickou praxi nyní zdůrazňují význam včasného a rychlého nasazení léků s příznivým účinkem na kardiovaskulární onemocnění s upozorněním, že rozhodování v tomto smyslu je nutno provádět po dohodě s pacientem a musí být individualizováno podle jeho hodnot a preferencí, již prováděné základní léčby a výsledků laboratorních testů (centrální ilustrace). Aby se zabráni-

lo polypragmazií a snížilo riziko nežádoucích účinků, je třeba zvážit vysazení léčiv bez jednoznačného příznivého vlivu na kardiovaskulární zdraví pacienta. Při stanovování frekvence kontrol a opakování laboratorních testů může pomoci předvídání poklesu hodnoty eGFR a vzestupu hodnot draslíku. Poskytovatelé zdravotní péče, kteří uznávají existenci řady překážek v zahájení a optimalizaci GDMT, musejí usilovat o zavedení čtyř pilířů lékové čtyřkombinace dnes uváděných ve většině doporučených postupů pro klinickou praxi. I když je nasazování dalších léčiv významné, je naprosto nezbytné dále usilovat o rozšíření dostupnosti léčby čtyřkombinací tak, aby všichni vhodní pacienti s HFrEF měli přístup k život zachraňující GDMT. Je třeba provádět další prospektivní studie zaměřené na optimální zavádění léčby čtyřkombinací s cílem snížit morbiditu a mortalitu pacientů s HFrEF.

Poděkování. Autoři oceňují redakční a vizuální pomoc, kterou jim při vypracování tohoto dokumentu poskytli Hwee Teoh, PhD, ze společnosti HTaq Biomedical Editorial and Education Services Inc.

Finanční podpora a případný střet zájmů autorů

Finanční podporu zasedání skupiny expertů (think tank) poskytly formou neomezených grantů společnosti AstraZeneca Canada a Boehringer Ingelheim. Dr. Sharma obdržel podporu z programu Fonds de Recherche Santé Quebec (FRSQ) Junior 1 clinician scholars program organizace Canada Institute for Health Research (CIHR grant #175095) a od společností Roche Diagnostics, Boehringer Ingelheim, Novartis, a Takeda. Dr. Verma působí ve funkci předsedy Tier 1 Canada Research Chair in Cardiovascular Surgery; a je příjemcem výzkumných grantů a/nebo honorářů za přednášky od společností Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, EOCI Pharmacomm Ltd, HLS Therapeutics, Janssen, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, PhaseBio, Sanofi, Sun Pharmaceuticals a od pracovní skupiny the Toronto Knowledge Translation Working Group. Je předsedou federální neziskové organizace lékařů Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group. Dr. Bhatt uvádí následující vztahy/vazby: dozorčí rada, Cardax, CellProthera, Cereno Scientific, Elsevier Practice Update Cardiology, Janssen, Level Ex, Medscape Cardiology, MyoKardia, NirvaMed, Novo Nordisk, PhaseBio, PLx Pharma, a Regado Biosciences; správní rada, Boston VA Research Institute, Society of Cardiovascular Patient Care a ToBeSoft; předseda a nastupující předseda komise pro dohled nad kvalitou American Heart Association Quality Oversight Committee; výbory pro monitorování údajů, Baim Institute for Clinical Research (dříve Harvard Clinical Research Institute, pro studii PORTICO, financovanou společností St. Jude Medical, nyní Abbott), Cleveland Clinic (včetně studie ExCEED, financovanou společností Edwards), Contego Medical (předseda, PERFORMANCE 2), Duke Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine (pro studii ENVISAGE, financovanou společností Daiichi Sankyo), Novartis, Population Health Research Institute; honoráře, American College of Cardiology (starší zástupce šéfredaktora, Clinical Trials and News, ACC.org; předseda, ACC Accreditation Oversight Committee), Baim Institute for Clinical Research

(dříve Harvard Clinical Research Institute; řídící výbor klinické studie RE-DUAL PCI financované společností Boehringer Ingelheim; AEGIS-II výkonný výbor financovaný společností CSL Behring), Belvoir Publications (šéfredaktor, Harvard Heart Letter), Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group (řídící výbory klinických studií), Duke Clinical Research Institute (řídící výbory klinických studií včetně studie PRONOUNCE, financované společností Ferring Pharmaceuticals), HMP Global (šéfredaktor, Journal of Invasive Cardiology), Journal of the American College of Cardiology (hostující editor; zástupce šéfredaktora), K2P (spolupředseda, mezioborový vzdělávací program), Level Ex, Medtelligence/ReachMD (řídící výbory pro CME), MJH Life Sciences, Population Health Research Institute (pro monitorovací výbor, výbor pro publikace, řídící výbor a spolu-leader studie COM-PASS pro USA, financováno společností Bayer), Slack Publications (hlavní redaktor pro medicínské otázky, Cardiology Today's Intervention), Society of Cardiovascular Patient Care (tajemník/pokladník), WebMD (řídící výbory pro CME); jiné, Clinical Cardiology (zástupce šéfredaktora), registr NCDR-ACTION řídící výbor (předseda), a VA CART Research and Publications Committee (předseda); financování výzkumu, Abbott, Afimmune, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Cardax, CellProthera, Cereno Scientific, Chiesi, CSL Behring, Eisai, Ethicon, Ferring Pharmaceuticals, Forest Laboratories, Fractyl, Garmin, HLS Therapeutics, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Janssen, Lexicon, Lilly, Medtronic, MyoKardia, NirvaMed, Novartis, Novo Nordisk, Owkin, Pfizer, PhaseBio, PLx Pharma, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic, The Medicines Company a 89Bio; autorské honoráře, Elsevier (redaktor, Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease); spoliinvestigátor, Abbott, Biotronik, Boston Scientific, CSI, St Jude Medical (nyní Abbott), Philips a Svelte; správce majetku, American College of Cardiology; a nefinancovaný výzkum, FlowCo, Merck a Takeda. Dr. Connelly je příjemcem výzkumných grantů pro svou instituci od společností AstraZeneca a Boehringer Ingelheim; obdržel podporu pro cestu na vědecký kongres od společnosti Boehringer Ingelheim a honoráře za přednášky a ad hoc účast v dozorčích radách společností AstraZeneca, Boehringer Ingelheim a Janssen. Dr. Swiggum je příjemcem výzkumných grantů od společností AstraZeneca, Boehringer Ingelheim a Novartis; honoráře za poradenské služby a konzultace od společností Akcea Therapeutics, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, the Boehringer Ingelheim–Lilly Alliance, Novartis, Pfizer a Servier. Dr. Vaduganathan obdržel podporu ve formě výzkumného grantu nebo byl členem dozorčích rad společností American Regent, Amgen, AstraZeneca, Bayer AG, Baxter Healthcare, Boehringer Ingelheim, Cytokinetics, Lexicon Pharmaceuticals a Relypsa; přednášel pro společnosti Novartis a Roche Diagnostics; a je členem výborů pro klinické cílové ukazatele ve studiích sponzorovaných společnostmi Galmed a Novartis. Dr. Zieroth obdržel podporu ve formě výzkumného grantu nebo byl členem dozorčích rad společností a přednášel pro společnosti Abbott, Akcea, AstraZeneca, Amgen, Alnylam, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, Merck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Servier a Vifor; a je členem řídícího výboru klinických studií nebo působí

jako národní koordinátor pro studie sponzorované společnostmi AstraZeneca, Boehringer Ingelheim a Novartis. Dr. Butler působí jako konzultant pro společnosti Abbott, Adrenomed, Amgen, Array, AstraZeneca, Bayer, Berlin Cures, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, CVRx, G3 Pharmaceutical, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, Liva-Nova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Relypsa, Roche, Sanofi a Vifor.

Adresa pro korespondenci: Dr. Javed Butler, Department of Medicine, L-605, University of Mississippi Medical Center, 2500 North State Street, Jackson, Mississippi 39216, USA. E-mail: Jbutler4@umc.edu.

Literatura

- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743.
- Sharma A, Zhao X, Hammill BG, et al. Trends in noncardiovascular comorbidities among patients hospitalized for heart failure. *Circ Heart Fail*. 2018;11(6):e004646.
- Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, 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(6):772–810.
- McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37:531–546.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121–128.
- Sharma A, Pagidipati NJ, Califf RM, et al. Impact of regulatory guidance on evaluating cardiovascular risk of new glucose-lowering therapies to treat type 2 diabetes mellitus: lessons learned and future directions. *Circulation*. 2020;141(10):843–862.
- Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1845–1855.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2018;380(6):539–548.
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):351–366.
- Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Contemporary treatment patterns and clinical outcomes of comorbid diabetes mellitus and HFrEF: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8(6):469–480.
- Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2365–2383.
- Sharma A, Wu J, Ezekowitz JA, et al. Eligibility of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among patients with diabetes mellitus admitted for heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):275–279.
- Vaduganathan M, Greene SJ, Zhang S, et al. Applicability of US Food and Drug Administration labeling for dapagliflozin to patients with heart failure with reduced ejection fraction in US clinical practice: the Get with the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) Registry. *JAMA Cardiol*. 2021;6(3):267–275.
- Ferreira JP, Rossignol P, Machu J-L, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1284–1293.
- Eberly LA, Yang L, Eneanya ND, et al. Association of race/ethnicity, gender, and socio-economic status with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use among patients with diabetes in the US. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e216139.
- Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895–1904.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883–1893.
- Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1499–1511.
- Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):882–894.
- Sharma A, Aziz H, Verma S, et al. Permission to prescribe: do cardiologists need permission to prescribe diabetes medications that afford cardiovascular benefit. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(5):672–681.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1495–1539.
- 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(10):1169–1186.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342–1433.
- McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction?: A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation*. 2021;875–877.
- Tay WT, Shimizu W, Anand I, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *Lancet Glob Heal*. 2018;6(9): e1008–e1018.
- DeFilippis EM, Butler J, Vaduganathan M. Waiting period before implantable cardioverter-defibrillator implantation in newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction: a window of opportunity. *Circ Heart Fail*. 2017;10(11):1–4.
- Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(5):499–507.
- Fonarow GC, Yancy CW. Expediting the benefits of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for heart failure—there is no time for delay. *JAMA Cardiol*. 2021;6(5):507–508.
- ClinicalTrials.gov. Efficacy, safety and tolerability of AZD9977 and dapagliflozin in participants with heart failure and chronic kidney disease. Accessed July 23, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595370>
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–1435.
- 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(3):286–296.

35. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2379–2392.
36. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy. *Circ Heart Fail*. 2016;9(9).
37. Krum H, Shi H, Pitt B, et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):711–718.
38. Packer M, Packer M. Are the benefits of SGLT2 inhibitors in heart failure and a reduced ejection fraction influenced by background therapy? Expectations and realities of a new standard of care. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2393–2396.
39. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. *Circulation*. 2005;112(16):2426–2435.
40. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685–691.
41. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302.
42. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999.
43. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–2007.
44. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21.
45. Ajam T, Ajam S, Devaraj S, Fudim M, Kamalesh M. Effect on mortality of higher versus lower b-blocker (metoprolol succinate or carvedilol) dose in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):994–998.
46. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JGF, et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):165–171.
47. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of High-Dose Versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840–1848.
48. Ferreira JP, Konstam MA, McMurray JJV, et al. Dosing of losartan in men versus women with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1477–1484.
49. Pitt B, Ferreira JP, Zannad F. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure: current experience and future perspectives. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):48–57.
50. Ferreira JP, Abreu P, McMurray JJV, et al. Renal function stratified dose comparisons of eplerenone versus placebo in the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):345–351.
51. Bhatt AS, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in heart failure therapies over time: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1518–1524.
52. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1397–1407.
53. Grant ADM, Chew DS, Howlett JG, Miller RJH. Cost-effectiveness of earlier transition to angiotensin receptor neprilysin inhibitor in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *CJC Open*. 2020;2(6):447–453.
54. McEwan P, Bennett H, Khunti K, et al. Assessing the cost-effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: a comprehensive economic evaluation using clinical trial and real-world evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2364–2374.
55. Isaza N, Calvachi P, Raber I, et al. Abstract 15981: cost-effectiveness of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2020;142(suppl 3).
56. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):926–935.
57. McMurray JJV, Trueman D, Hancock E, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*. 2018;104(12):1006–1013.
58. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872–881.
59. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A novel approach to medical management of heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37:632–643.
60. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure-optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol*. 2021;6(7):743–744.
61. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148–158.
62. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials: SGLT2i—Cardiovascular and Kidney Outcomes. *Am Heart J*. 2021;232:10–22.
63. Verma S, Anker SD, Butler J, Bhatt DL. Early initiation of SGLT2 inhibitors is important, irrespective of ejection fraction: SOLOIST-WHF in perspective. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3261–3267.
64. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–829.
65. Lim GB. Benefits of combination pharmacotherapy for HFrEF. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):455.
66. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505–1535.
67. DeVore AD, Granger BB, Fonarow GC, et al. Care optimization through patient and hospital engagement clinical trial for heart failure: rationale and design of CONNECT-HF. *Am Heart J*. 2020;220:41–50.

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)

Název přípravku: Ferinject 50 mg železa/ml injekční/infuzní roztok **Kvantitativní a kvalitativní složení:** jeden ml roztoku obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 50 mg železa. Jedna injekční lahvička o obsahu 10 ml obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 500 mg železa. **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 hypersenzitivity 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 dávek 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 nutné pokračovat v doplnění železa, je nutné potřebu železa znovu spočítat pomocí tabulky v SmPC. **Způsob podání:** přípravku 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 (nezahnuje objem roztoku carboxymaltosum ferricum). Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v SmPC v bodě 6.6. **Kontraindikace:** - hypersenzitivita na léčivou látku, na přípravek Ferinject nebo na kteroukoli pomocnou látku; - známá závažná hypersenzitivita na jiné parenterální přípravky s obsahem železa; - anémie, která není způsobena deficitem železa, např. jiné mikrocytární anémie; - prokázaný nadbytek železa nebo poruchy využití železa. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Hypersenzitivní reakce:** přípravky s obsahem železa podávané parenterálně mohou způsobit hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně fatálních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Byly hlášeny rovněž hypersenzitivní reakce po parenterálním podání přípravků s komplexy železa, které byly předtím bez problémů snášeny. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které se rozvinou 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 hypersenzitivní reakce na parenterální podání přípravků s komplexem železa je vyšší rovněž v případě pacientů s poruchou imunity nebo zářetých systémových onemocněních (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 hypersenzitivní 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. Doplňková léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby. **Hypofosfatemická osteomalacie:** Po uvedení na trh byla hlášena symptomatická hypofosfatemie, která vedla ke osteomalacii a zlomeninám, jež 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 železým komplexem carboxymaltosum. 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 předávání železem může situaci zhoršit, zvláště u porfyria cutanea tarda (PCT). Doporučuje se pečlivě 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 probíhající bakteriemií 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 hnědému zbarvení v místě podání. V případě paravenózního úniku musí být podávání přípravku Ferinject okamžitě ukončeno. **Pomocné látky:** přípravek Ferinject obsahuje až 5,5 mg (0,24 mmol) sodíku v jednom ml neředěného roztoku, což odpovídá 0,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g 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:** **Léhotenství:** 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 hypersenzitivní reakce u matky. 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 kojení dítěte. **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, závrát a hypertenze. Reakce v místě injekce/infuze sestávaly z různých nežádoucích účinků, které byly jednotlivě méně časté nebo vzácné. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaktická/anafylaktická reakce (vzácná); byla hlášena i úmrtí. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až < 1/10): hypofosfatemie, bolest hlavy, závrát, zrudnutí, hypertenze, nevolnost, reakce v místě injekce/infuze. Méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až < 1/100): hypersenzitivita, parestezie, dysgeuzie, 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 alaninaminotransferáz, aspartátaminotransferáz, gama-glutamyltransferáz a laktátdehydrogenáz v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi. Vzácné nežádoucí účinky ($\geq 1/10000$ až < 1/1000): anafylaktická/anafylaktická reakce, úzkost, fliebitida, synkopa, presynkopa, bronchospasmus, nadýmání, angioedém, bledost, vzdálená změna zbarvení kůže, malátnost, chřipce podobné onemocnění (může propuknout během několika hodin až dnů). Není známo: ztráta vědomí, Kounisův syndrom, edém obličje, hypofosfatemická osteomalacie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** 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, 110-101 Terrasse Boieldieu, tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, France. **Registrační číslo:** 12/747/07-C. **Datum revize:** 11/2021. URČENO PRO DOBROUVOLE VĚŘEJNOST. 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 (SUKL): <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 Souhrn údajů o přípravku, 6/2021



SWIXX Biopharma s.r.o.
Hyberská 1034/5
110 00 Praha 1

SwiXX BioPharma
Modern Medicines for All



Entresto™
sacubitril/valsartan

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF¹

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.²⁻⁶

- 20 %

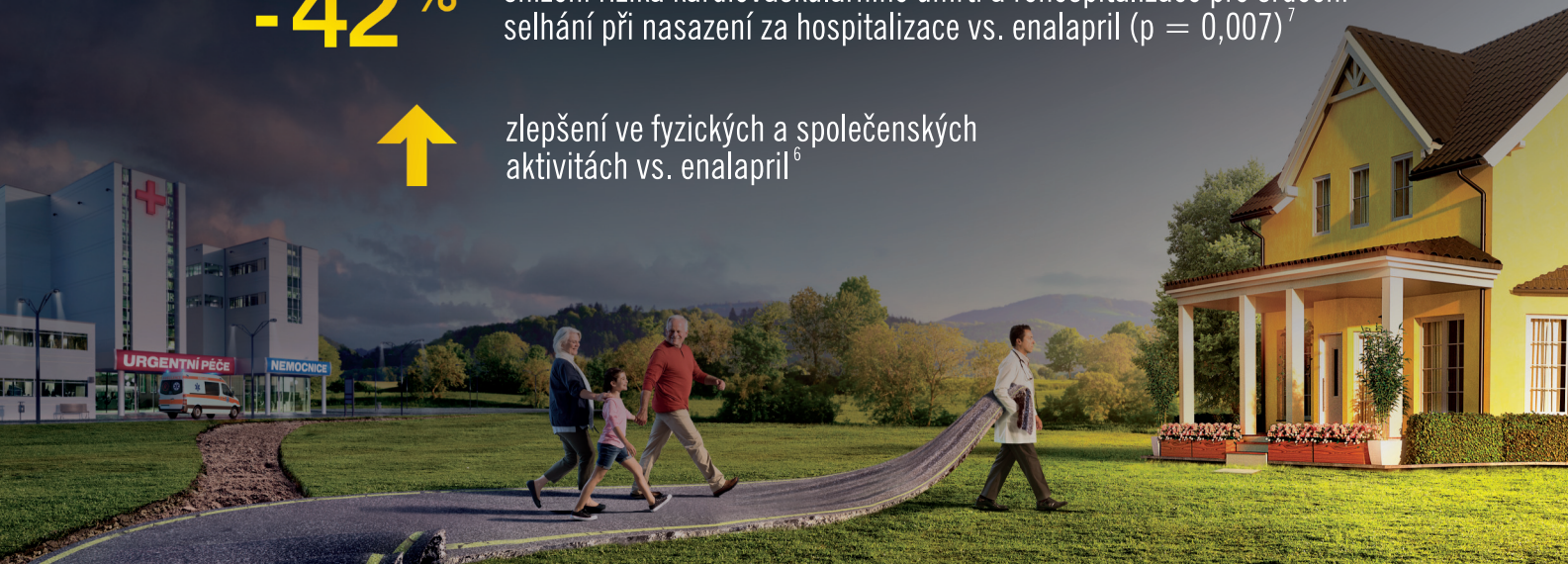
snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)³

- 42 %

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ($p = 0,007$)⁷



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril⁶



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

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek současných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitorem nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Závažná porucha funkce jater, bilární cirhóza a cholestáza.** Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dvojnásobná blokáda RAAS:** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze:** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin:** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie:** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou mírnost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie:** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater:** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolaktou, triamterem, amilorid), náhradami draslíku nebo soli s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykémie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1-128. 2. SPC přípravku Entresto. 3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 4. Packer M, McMurray JJV, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation. 2015;131:54-61. 5. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. 6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 7. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285-2288.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com



NOVARTIS

Reimagining Medicine

Anomalous Coronary Artery Presented with Typical Chest Pain: What is Define The Malignant from Benign Anomalous Coronary Artery (A Case Series)

Louisa Fadjri Kusuma Wardhani^{a,b}, Ivana Purnama Dewi^{a,b,c},
Arifita Devi Anggraeni^{a,b,d}, Meity Ardiana^{a,b}

^a Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya, Indonesia

^b Department of Cardiology and Vascular Medicine, Dr Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia

^c Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Yogyakarta, Indonesia

^d Gambiran General Hospital, Kediri, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 1. 6. 2021

Revised: 3. 8. 2021

Accepted: 6. 8. 2021

Available online: 17. 8. 2022

Klíčová slova:

Anomálie koronární tepny
Benigní varianta ACAOS
Interarteriální průběh
Maligní varianta ACAOS
Maligní varianta anomální koronární tepny s odstupem z protilehlého sinu
Vrozené anomálie koronárních tepen

Keywords:

Anomalous coronary artery
Benign ACAOS
Congenital coronary anomalies
Inter-arterial course
Malignant ACAOS
Malignant anomalous coronary artery arising from opposite sinus

SOUHRN

Kontext: Vrozené anomálie koronárních tepen (congenital coronary anomaly, CCA) představují významnou příčinu morbiditu a mortality v souvislosti s anginou pectoris nebo s náhlou srdeční smrtí. Fenomén CCA se dělí na dvě skupiny podle odstupu a průběhu dané koronární tepny. Termínem maligní CCA se označují tepny s ektopickým odstupem z protilehlé strany srdce a s následným interarteriálním průběhem.

Souhrn: Popisujeme dvě naprosto rozdílné varianty anomálií koronárních tepen s typickými projevy bolesti na hrudi. Fyzikální vyšetření obou pacientů přineslo fyziologické výsledky a neprokázalo žádné známky ischemie. V prvním případě prokázala CT koronarografie maligní variantu anomální pravé věnčité tepny z protilehlého sinu (right anomalous coronary artery from the opposite sinus, R-ACAOS) s interarteriálním průběhem. V druhém případě se jednalo o typický znak nestability plátu s tzv. napkin-ring sign, přítomnost smíšené formy plátů a postižení jedné koronární tepny po benigní variantě r. circumflexus a. coronaria sinistra s anomálií v podobě odstupu ze sinu pravé koronární tepny. U obou pacientů sice existovaly různé mechanismy vzniku anginy pectoris, avšak u obou bylo přítomno vysoké riziko fatální srdeční příhody. Vyšší riziko akutního koronárního syndromu a náhlé srdeční smrti bylo popsáno u pacientů s tzv. napkin-ring sign, což v druhém případě bylo pravděpodobně důsledkem ostrého úhlu odstupu, který pro interarteriální průběh ukazoval na označení „maligní“, a to i přes přítomnost několika dalších charakteristik.

Závěry: ACAOS je vzácná vrozená anomálie a z klinického hlediska není významná, i když někteří pacienti mohou vykazovat závažné symptomy. Námi popsáný případ ukazuje, že některé abnormality by mohly předefinovat termín „maligní“ i v případě takzvané benigního ACAOS. Kromě optimální farmakoterapie by pro snížení rizika fatálních srdečních příhod a náhlé srdeční smrti bylo možno uvažovat o chirurgickém řešení.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Background: Congenital coronary anomalies (CCA) are the important causes of morbidity and mortality associated with angina or SCD. CCA divided into two groups, depending on the origin and course of the coronary artery. Malignant CCA comprises arteries with ectopic origin from the contralateral side of the heart followed by an inter-arterial course.

Case summary: We presented two distinct characteristics of coronary anomalies with typical chest pain presentation. Both patients had a normal physical examination and no ischemia sign. Coronary CT-angiography showed a malignant type of right anomalous coronary artery from the opposite sinus (R-ACAOS) with an inter-arterial course in case 1. A napkin-ring sign mixed plaque single vessel disease following benign type LCx originating from right coronary sinus anomaly found in case 2. Both patients have different mechanisms causing angina presentation, but both are at high risk of fatal cardiac events. A higher acute coronary syndrome risk and sudden cardiac death were found in patients with the napkin-ring sign, which in case 2 were possibly caused by acute take-off angle features. These supported the term “malignant” caused by inter-arterial course features but followed by several other features.

Conclusions: ACAOS is a rare congenital abnormality and not clinically significant, but some have potentially severe symptoms. From the case presented, we could learn that some abnormalities could redefine the terms malignantly even in the so-called benign ACAOS. Surgery could be performed besides OMT in reducing the risk of fatal cardiac events and SCD.

Address: Meity Ardiana, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Airlangga University-Dr Soetomo General Hospital Surabaya, Jalan Mayjen Prof. Dr. Moestopo No.6-8, Surabaya 60286, Indonesia, e-mail: meitybagus@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2021.096

Introduction

Coronary arteries are the blood vessels that supply the heart muscle to maintain myocardial hemostasis and function. Anomalies of the coronary artery may present as a result of coronary development disruption during embryogenesis. These anomalies can affect the cardiovascular system by causing shunting and ischemia, thus resulted in hemodynamic impairment. Congenital coronary artery anomalies are rare and usually an incidental finding during elective coronary angiography. The incidence of coronary anomalies was reported to be 0.64–1.3% in a large registry of patients undergoing coronary angiogram, with a composition of 0.15% of the left coronary arteries originates in the right coronary sinus and 0.92% of the right coronary artery (RCA) originates from the left coronary sinus.^{1–4}

Most of the anomalous coronary artery arising from opposite sinus (ACAOS) is not clinically significant, but some have potentially severe symptoms. Left ACAOS (L-ACAOS) describing take-off of the left coronary artery from the right coronary sinus of Valsalva, Right ACAOS (R-ACAOS) is when the right coronary artery originating from the left coronary sinus of Valsalva. Differentiating coronary anomalies based on anatomical consideration seems to be an essential matter. R-ACAOS that travels between the aorta and pulmonary artery, a relatively rare congenital, is a malignant RCA anomaly. The disruption of blood flow due to coronary artery anomalies could lead to cardiac events or death through several mechanisms such as reduced coronary flow by acute kinking of the acute take-off or slit-like ostium, compression between aorta and pulmonary artery, intramural course under strenuous physical activity or exercise especially in young athletes. We present a case series of patients showing typical chest pain with different coronary anomalies origin characteristics.²

Case presentation

Case 1

A 60-year-old woman came to an outpatient unit with a complaint of typical chest pain that is often felt with moderate-to-heavy activity for the last five years. Chest pain was relieved by resting and sublingual nitrate administration. The previous history of diseases, such as diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), dyslipidemia, and stroke was refuted. From the vital examination, blood pressure (BP) was 130/80 mmHg, a regular heart rate

(HR) of 80 bpm, respiratory rate (RR) of 20 breaths per minute, and peripheral saturation (SpO₂) of 99% with free oxygen. Physical examination status was within normal limits. From the electrocardiography (ECG), the sinus rhythm 80 bpm and left atrial abnormalities were obtained. There were no signs of ischemia on the ECG. Chest X-ray (CXR) was within normal limits with a CTR of 50%. Laboratory tests were within normal limits. From echocardiography examination, the valves did not appear abnormal. The dimensions of the heart chambers were normal. It was found normal left ventricular (LV) systolic function with ejection fraction by Teich 68% normokinetic LV segmental analysis.

Further workup was needed to determine the underlying diagnosis since ECG, CXR, and echocardiography were within normal limits without a sign of ischemia. In addition, the pretest probability (PTP) of coronary artery disease (CAD) was 58%, which indicated for undergoing exercise stress test (EST). However, the patient refused to undergo an EST for personal reasons; thus, a cardiac computed tomography angiography (CCTA) examination was performed in the non-invasive unit.

From the evaluation of CCTA, we found no stenosis (Fig. 1), calcium score 0, with anomalous origin of right coronary artery (RCA) from left coronary sinus with subsequent coursing between the aorta and pulmonary trunk (Fig. 2).

The patient was given education about the diagnosis of rare congenital disorders. Management of the disease includes conservative strategies, intervention to surgery, and the disease's prognosis, where sudden death can occur during activity. However, patients still chose conservative therapy. She was given 5mg isosorbide dinitrate (ISDN) three times daily and bisoprolol 2.5 mg twice a day orally.

Case 2

A 60-year-old man, an active smoker with a CAD family history, presented to an outpatient unit with a chief complaint of typical chest pain. The pain was episodic and felt two years ago, precipitated with moderate-to-heavy activity, and relieved by rest. He had taken nitrate sublingual ever since to control his symptoms. There were no complaints of shortness of breath or palpitations during chest pain. He had a history of uncontrolled hypertension with a history of changing therapeutic prescriptions due to his remaining symptoms. He came to our clinic for a second opinion since previous medical records had only shown HT without any sign of heart ischemia. BP was 150/80 mmHg from vital sign examination, a regular



Fig. 1 – The CCTA showed no stenosis in (A) RCA, (B) left anterior descending (LAD), (C) left circumflex (LCx).

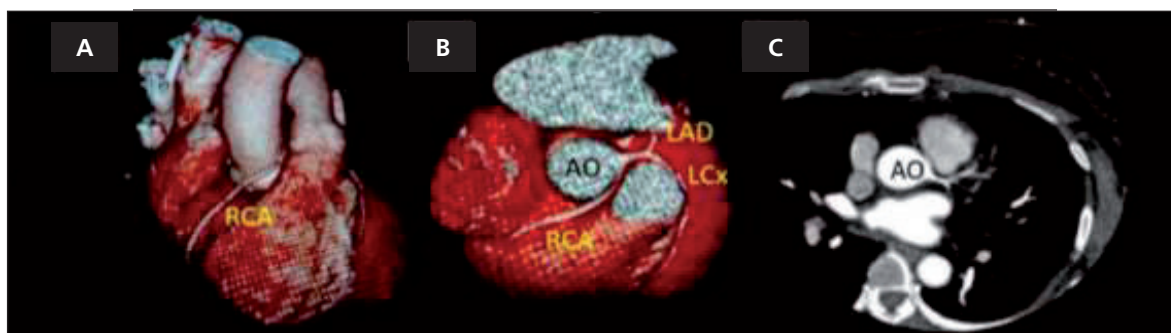


Fig. 2 – The 3D reconstruction CT showed (A) an anomalous origin of RCA from left coronary sinus (CS) with (B) subsequent coursing between the aorta and pulmonary trunk. (C) Multi-planar CT showed the anomalous origin of RCA from left CS with inter-aortic course.

HR of 90 bpm, RR of 20 breaths per minute, and SpO_2 of 99% with free oxygen. Physical examination status was within normal limits. ECG showed a normal sinus rhythm 90 bpm. Chest X-ray was within normal limits with a CTR of 50%. Laboratory tests were within normal limits. Echocardiography examination showed a normal cardiac chamber with normal left ventricular ejection fraction (LVEF) (Teich 68%). The PTP score was 84%. Hence non-invasive imaging should be done. He was then referred

to a non-invasive examination, and a CCTA examination was performed.

The CCTA (Fig. 3) showed RCA dominant with CAD single vessel disease (SVD) mixed plaque 50% at proximal RCA and mixed plaque 50% with “napkin ring sign” at distal RCA. It also showed minor disease at LAD as mixed plaque 30% in proximal LAD with the aneurysmatic part. The coronary characteristic is complicated by anomalous LCx origin from right coronary cusps (RCC) (Fig. 4).

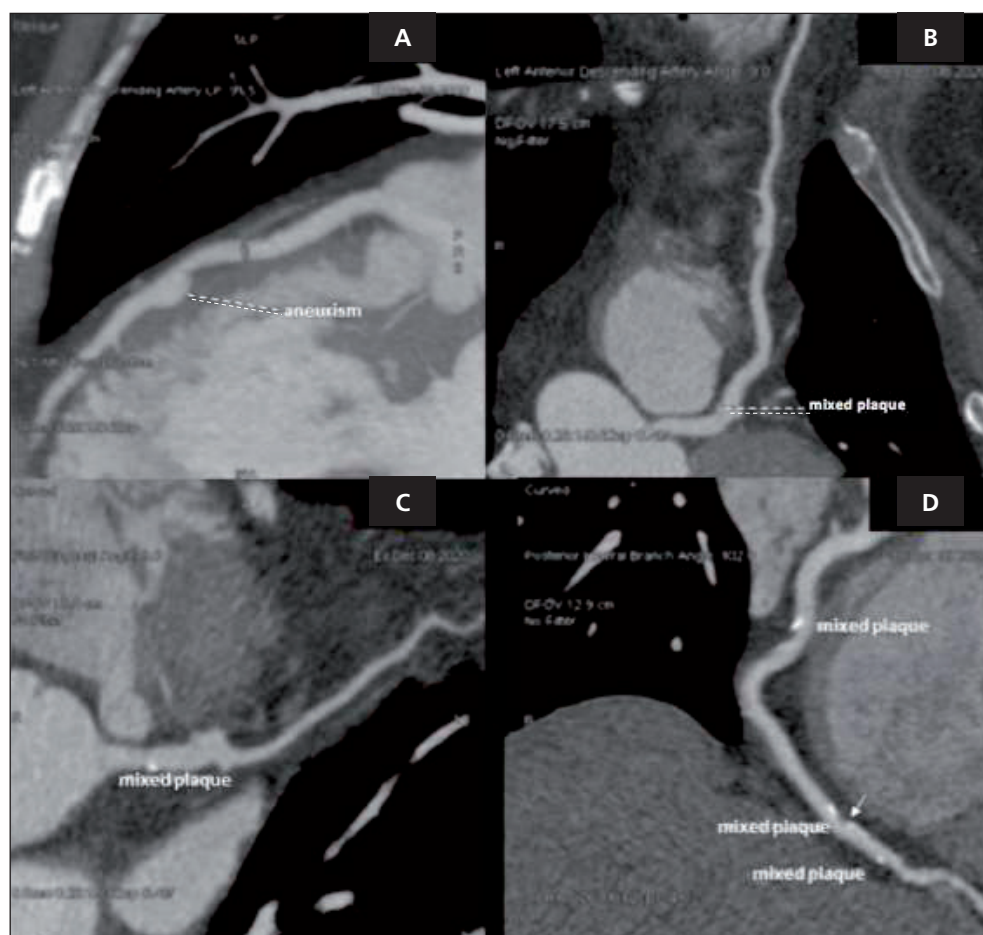


Fig. 3 – The CCTA imaging of the patient presented with (A) aneurysmatic part of the proximal LAD, (B) mixed plaque 30% in proximal LAD, (C) mixed plaque 50% in proximal RCA, and (D) mixed plaque 50% with the presence of “napkin ring sign” (white arrow) at distal RCA.

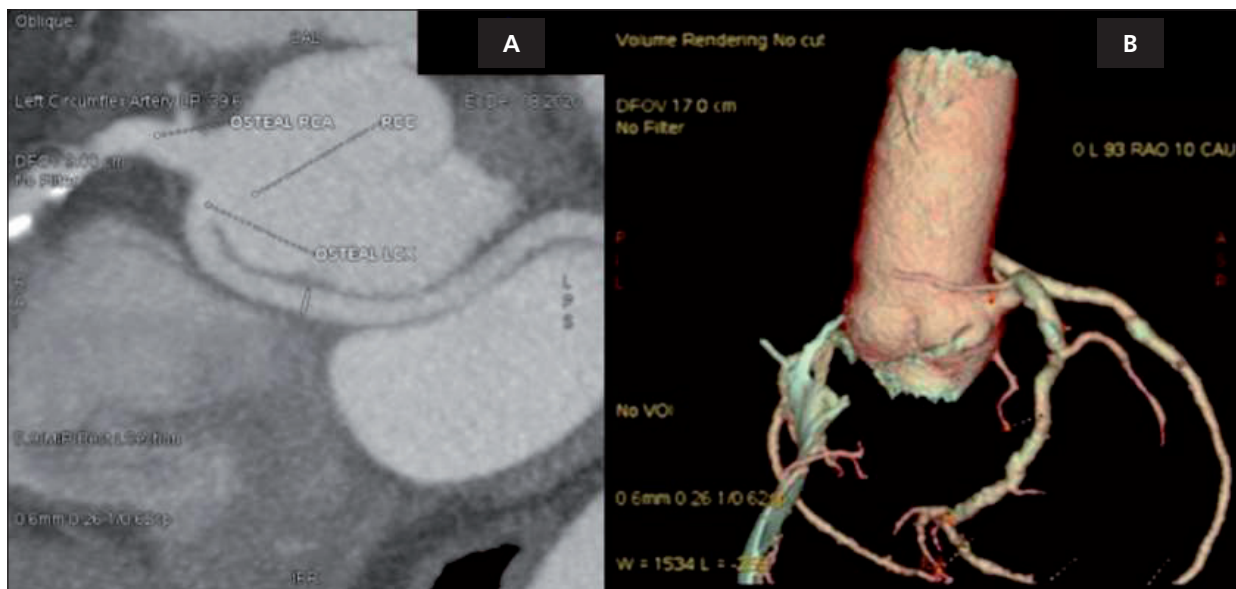


Fig. 4 – The CCTA showed (A) an anomalous origin of LCx from RCC (double ostium). (B) The 3D reconstruction CT.

The patient was given education about the diagnosis of atherosclerotic disease concomitant with his congenital disorder. Management of the disease includes revascularization through a heart-team discussion, whether by performing percutaneous coronary intervention or surgical procedure. However, patients still consider both options with the understanding of SCD risk. Routine atherosclerotic coronary therapies were given, i.e., double antiplatelets, ACE inhibitors, and statins. He was also given 5 mg ISDN three times daily and bisoprolol 5 mg once a day orally to control his symptoms.

Discussion

Intact coronary circulation is essential for myocardial homeostasis and function, enabling the rest of the body to function. A normal coronary artery is characterized by the LAD and LCx artery originating from an aortic aorta above the upper third of the left posterior sinus (left CS). In contrast, RCA originates from the upper third right CS. The anomalous coronary artery can affect hemodynamic status through disruption in the coronary circulation. The effect can be benign, even lethal. Therefore, the anatomical characteristic is one of the important factors affecting the outcomes of the patient. Multidetector CT (MDCT) is a diagnostic tool that is usually used to detect a coronary artery's anomalous origin and course. CT angiography has a higher advantage over catheter angiography in detecting coronary artery abnormalities.^{3,5,6}

Recent classification of the coronary anomalies is based on anatomical consideration, recognizing three categories, i.e., anomalies of the origin and course, anomalies of the intrinsic coronary artery anatomy, and anomalies of the termination. In the setting of ACAOS, the proximal anomalous coronary artery may run anterior to the pulmonary trunk (pre-pulmonic), posterior to the aorta (retro-aortic), septal (subpulmonic), or between the aorta and pulmonary artery itself (inter-arterial). Between these

characteristics, the inter-arterial type is regarded as a malignant condition at an increased risk of ischemia, arrhythmia, syncope, and even sudden cardiac death (SCD). Therefore, clinical guidelines recommend surgical correction for this type of anomaly.^{7,8}

Among all coronary artery abnormalities, anomalous origin of the LCx from the right coronary sinus (RCC) is the most common coronary anomaly reported, accounting for 0.37–0.7% of all patients. This anomaly is thought to be benign, even though several cases show the increased risk of ischemia due to accelerated atherosclerosis. The coronary angiography characteristic in this group consists of LCx originating from the left sinus Valsalva (55.5%), RCA (36.9%), and right sinus Valsalva (25.9%).^{2–4}

We presented serial cases showing two distinct characteristics of coronary artery abnormalities with angina presentation. Both patients were seen normal during ECG, chest X-ray, and echocardiography examination. No sign of ischemia was found, so that further evaluation using CT angiography was performed. Patient in case 1 showed no stenosis and malignant feature of anomaly origin of RCA from left CS with an inter-aortic course. In contrast, in case 2, the CCTA showed mixed plaque 50% SVD and benign feature of anomalous origin of LCx from right CS.

Typical angina could be presented among patients with coronary artery abnormality as an effect of numerous ischemia mechanism, i.e., (1) compression of the anomalous segment coursing inter-arterial during increased cardiac output (CO) and expansion of the great vessel; (2) acute angle take-off of the anomalous segment with further stretch during exercise, possibly accounting for a flap-like closure of the coronary ostium; (3) spasm or kinking of the abnormal vessels; and (4) the course within an aortic wall (intramural) of the proximal segment of the anomalous vessel.

From both cases, we found no sign of ischemia during echocardiography examination supported by Molajo et al.⁹ Only significant stenosis in the aberrant artery could impair myocardial perfusion. However, even in the pre-

sence of patent arteries, fatal cases have been reported. Interaortic course, which is presented in case 1, is at the highest risk for SCD. The increased risk of a fatal cardiac event of inter-arterial course is decreased coronary flow due to pressure between aorta and pulmonary trunk caused by increased CO. A fatal cardiac event in benign type, as presented in case 2, could be caused by repeated compression of the anomalous artery by unusual angle as a result of retro-aortic course of the LCx, which can compress the coronary ostium and restrict blood flow.^{3,10}

Although only 20% of coronary artery abnormalities have life-threatening symptoms, a comprehensive evaluation should be performed. Even in benign type, LCx abnormalities originating from the right sinus could have a high ischemic risk. The increased risk of SCD can be due to a slit-like ostium, a bend with acute take-off angles of the aberrant coronary arteries, or arterial compression between the aorta and pulmonary trunk when there is increased blood flow through the vessel with exercise and stress.^{5,6}

LCx abnormalities alone can become symptomatic and cause myocardial infarction in the sixth decade later in life. In the research comparing LCx abnormalities originating from RCC, those with retro-aortic course appeared to be the most predisposed to selective atherosclerosis. Case 2 showed a napkin ring sign, known as a predictor of an acute coronary event, including SCD. The napkin ring sign is the presence of a ring of high attenuation around a particular coronary artery plaque. This sign might be caused by both acute take-off angle and retro-aortic course feature in this patient. From several studies, as shown previously, a malignant type is at a higher fatal cardiac event risk, the presence of napkin ring sign in the benign type (case 2) showing an ACS risk of 41%.¹¹ Understanding the

anatomical and pathological reason of coronary artery abnormality feature will redefine the term “benign”, as Grani et al. suggested.¹² ACAOS can be considered malignant if inter-arterial course is present, acute take-off angle, intramural course, proximal elliptic vessel/proximal narrowing, anomalous vessel-induced ischemia, and scar.

Both patients were in terms of malignant course, so intervention should be performed besides optimal medical treatment using nitrate and beta-blocker. Exercise stress testing, though commonly employed for diagnosing coronary ischemia, is inadequate in predicting future risk of SCD in patients with anomalous coronaries. Surgical intervention in ACAOS patients is generally performed to prevent SCD and/or ischemia. Surgical recommendation in case of anomalous origin of left main from right coronary sinus and interarterial course is supported by ACC/AHA Guidelines for the management of adult with congenital heart disease.^{7,8} It ranges from reimplantation into appropriate coronary sinus, bypass (with/without native vessel ligation), pulmonary artery translocation, proximal coronary artery patch enlargement, and unroofing (in the event of intramural coronary course). The understanding of course and structure are the major determinants of successful intervention. The superiority of surgical intervention over percutaneous coronary intervention lies on higher instant re-stenosis rates, stent thrombosis, stent fractures, and risk of coronary artery dissection/rupture. Another guideline recommendation regarding SCD prevention among ACAOS patients secondary to ventricular arrhythmias is the ICD implantation. However, there are no guidelines for ICD implantation after surgical correction of anomalous coronary vessel, especially in patients with preserved ejection fraction. The option for performing intervention is listed in Table 1.^{2,12,13}

Table 1 – Options for performing intervention in ACAOS patient

Anatomic feature	Preferably imaging method to detect high-risk feature	Possible mechanism of ischemia	Interventional option
Inter-arterial course	CCTA/CMR>ICA(IVUS)>TTE	Dynamic compression	Re-implantation, pulmonary artery dislocation, unroofing (if intramural segment present)
Slit-like ostium	CCTA>ICA(IVUS)>CMR	Valve-like occlusion	Unroofing (if intramural segment present), re-implantation, potentially PCI
Acute take-off angle	CCTA>CMR>TTE>ICA	Kinking	
Intramural course	ICA(IVUS)>CCTA>CMR>TTE	Dynamic compression	
Intramural length	ICA(IVUS)>CCTA>CMR>TTE	Dynamic compression	Unroofing re-implantation, potentially PCI
Diastolic proximal narrowing/elliptic vessel shape	CCTA/ICA(IVUS)>CMR	Dynamic compression under stress	
Systolic proximal narrowing/elliptic vessel shape	ICA(IVUS)>CCTA>CMR	“Milking” and dynamic compression at rest and stress	
Arrhythmogenic substrate		Recurrent intermittent ischemia leading to myocardial scarring	Unclear, potentially medication (beta-blocker)

CCTA – coronary computed tomography angiography; CMR – cardiovascular magnetic resonance; ICA – invasive coronary angiography; IVUS – intravascular ultrasound; TTE – transthoracic echocardiogram.

Conclusion

ACAOS is a rare congenital abnormality and it is not clinically significant, but some have potentially severe symptoms. Malignant ACAOS was previously described in L-ACAOS and R-ACAOS with an inter-atrial course. We could learn from the cases presented that some abnormality features consisting of acute take-off angle, intramural course, proximal elliptic vessel/proximal narrowing, anomalous vessel-induced ischemia, and scar could increase the risk of fatal cardiac event, thus redefined the terms malignantly even in the so-called benign ACAOS. CCTA is superior non-invasive imaging technique in diagnosing coronary anomalies with high accuracy. It provide precise information regarding orifice location and vessel course. There is no precise consensus and recommendation regarding the interventional management of ACAOS. Moreover, the procedure of choice is uncertain, and its impact on long-term survival is unknown. The only clinical guidelines for cardiac surgery are in case of anomalous origin of left main from right coronary sinus and interarterial course.

Authors contribution

Louisa Fadji Kusuma Wardhani: conceptualization: lead; data curation: lead; formal analysis: lead; investigation: lead; methodology: lead; project administration: lead; resources: lead; validation: lead; visualization: lead; writing – original draft: lead; writing – review & editing: lead.

Ivana Purnama Dewi: conceptualization: equal; data curation: equal; formal analysis: equal; investigation: equal; resources: equal; software: equal; validation: equal; visualization: equal; writing – original draft: equal; writing – review & editing: equal.

Arifita Devi Anggraeni: conceptualization: equal; data curation: equal; formal analysis: equal; investigation: equal; resources: equal; software: equal; validation: equal; visualization: equal; writing – original draft: equal; writing – review & editing: equal.

Meity Ardiana: conceptualization: equal; data curation: equal; formal analysis: equal; investigation: equal; resources: equal; software: equal; validation: equal; visualization: equal; writing – original draft: equal; writing – review & editing: equal.

Conflict of interest

None declared.

Fundings

There has been no financial support for this work.

Acknowledgement

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

This paper already got ethics approval, and the patient/ the family sign the informed consent for publication.

Consent for publication

Written informed consent was taken from the patient to use medical data for academic and research purposes, including publication.

Availability of data and material

The datasets used are available from the corresponding author on reasonable request.

References

1. Yildirim E, Yuksel UC, Bugan B, et al. Malignant right coronary artery originating from left coronary sinus. *Int J Cardiovasc Acad.* 2016;2:49–51.
2. Plastiras SC, Kampessi OS, Gotzamanidou M, Kastanis P. Anomalous origin of the left circumflex artery from the right coronary artery: a case report. *Biomed Cent* 2008;1:1–3.
3. Lee YS, Lee JB, Kim KS. Anomalous origin of the left circumflex coronary artery from the right sinus of valsalva identified by imaging with multidetector computed tomography. *Korean Circ J* 2006;36:823–825.
4. Dursuno lu D, Özalp G, Taşköylü ÖÜ, Semiz E. Anomalous origin of the left circumflex coronary artery: A case report. *Exp Clin Cardiol* 2007;12:207–208.
5. Selcoki Y, Er O, Eryonucu B. Coexistence of myocardial infarction with normal coronary arteries and a left circumflex artery anomaly originating from the right coronary artery with a bridge in the left anterior descending artery. *Clinics* 2009;64:707–710.
6. Rissam HK, Garg L, Mittal UK, Singh S. Uncommon variants of left circumflex coronary artery (LCX): Evaluation with 256-slice dual source CT coronary angiography. *BMJ Case Rep* 2015;2015(Lcx):2–3.
7. Anantha Narayanan M, DeZorzi C, Akinapelli A, et al. Malignant Course of Anomalous Left Coronary Artery Causing Sudden Cardiac Arrest: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports Cardiol* 2015;2015:1–4.
8. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation* 2019;139:e698–e800.
9. Molajo AO, Bray CL, Prescott MC, Testa HJ. Thallium-201 myocardial imaging in patients with angina pectoris and anomalous aortic origin of the circumflex coronary artery. *Int J Cardiol* 1988;18:371–381.
10. Kaplanoglu H, Beton O, Dinc L, et al. Anomalous origin of the left main artery from right coronary sinus with a prepulmonic course. *J Belgian Soc Radiol* 2015;99:102–105.
11. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:448–457.
12. Gräni C, Kaufmann PA, Windecker S, Buechel RR. Diagnosis and Management of Anomalous Coronary Arteries with a Malignant Course. *Interv Cardiol Rev* 2019;14:83–88.
13. Warnes C, Williams R, Bashore T, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e143–e263.

Isolated Single Left Coronary Artery Anomalies as An Incidental Finding in ST-Elevation Myocardial Infarction: A Rare Case

Ivana Purnama Dewi^{a,b}, Kresna Nugraha Setia Putra^a,
Louisa Fadjri Kusuma Wardhani^a, Kristin Purnama Dewi^b, Rosi Amrilla Fagi^a

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

^b Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Yogyakarta, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 10. 8. 2021

Accepted: 6. 10. 2021

Available online: 17. 8. 2022

Klíčová slova:

Infarkt myokardu s elevací úseku ST
Solitární koronární tepna
Tomografická koronární
angiografie

Keywords:

Coronary computed tomography
angiography
Single coronary artery
ST-elevation myocardial infarction

SOUHRN

Úvod: Solitární koronární tepna (single coronary artery, SCA) bez přidruženého vrozeného srdečního onemocnění představuje vzácnou vrozenou anomálii. Ve většině případů, asymptomatických a zjištěných zcela náhodně, může být SCA příčinou ischemie, městnavého srdečního selhání a náhlé srdeční smrti.

Kazuistika: Čtyřiačtyřicetiletá žena byla přivezena na naše oddělení akutních příjmů s typickou bolestí na hrudi. Po vyšetření byla u ní stanovena diagnóza infarktu myokardu zadní stěny s elevací úseku ST. Pacientka následně podstoupila perkutánní koronární intervenci. Selektivní kanylaci pravé koronární tepny (right coronary artery, RCA) nebylo možno provést. Angiografické vyšetření levé koronární tepny prokázalo kritickou stenózu (99%) středního segmentu levé přední sestupné větve (RIA). Byla provedena perkutánní transluminální koronární angioplastika se zavedením stentu do středního segmentu RIA. Dva týdny po intervenci byla provedena tomografická koronární angiografie (coronary computed tomography angiography, CCTA), která potvrdila absenci pravé koronární tepny i stenózu RIA.

Závěr: Jednou z nejzávažnějších anomálií je solitární levá koronární tepna při vrozené absenci RCA. U některých pacientů je tato anomálie spojena s rozvojem ischemie; přitom může být život ohrožující. Pro stanovení diagnózy a stratifikaci rizika se přednostně používá metoda CCTA. Přestože si jsme vědomi mezer v našich znalostech o těchto anomáliích, mohou si některé případy vyžádat intervenci, aby se předešlo náhlé srdeční smrti a zvýšila se kvalita života.

ABSTRACT

Introduction: Single coronary artery (SCA) with no associated congenital heart disease is a rare congenital anomaly. SCA may cause ischemia, congestive heart failure, and accidental cardiac death in most cases, which are asymptomatic and unintentional.

Case report: A 44-year-old woman came to our emergency room with a typical chest pain. After work up in ER, the patient was diagnosed with inferior ST-elevation myocardial infarction. Then the patient underwent percutaneous coronary intervention. Selective cannulation of the right coronary artery (RCA) was not possible. We found critical stenosis 99% at the mid-left anterior descending artery (LAD) from left coronary artery angiography. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stent was done in mid LAD. Coronary computed tomography angiography (CCTA) was done two weeks after the PCI procedure. From CCTA, it was confirmed the absence of RCA and no coronary stenosis.

Conclusion: One of the rarest coronary artery anomalies is left SCA with congenital absence of the RCA. It is associated with ischemia in some patients and may be life-threatening. For diagnosis and risk stratification, CCTA is the preferred method. Despite our current understanding of such anomalies' shortcomings, action may be warranted in some cases to prevent sudden death and increase the quality of life.

Address: Rosi Amrilla Fagi, MD, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga-Dr. Soetomo General Hospital, Jalan Mayjen Prof. Dr. Moestopo No.6-8, Surabaya 60286, Indonesia, e-mail: rosiafagi@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.120

Introduction

Single coronary artery anomaly (SCA) is a coronary artery disorder in which only one coronary artery arises from one coronary ostium to supply the entire heart muscle.¹ SCA is usually associated with other heart disorders. It is uncommon for SCA to be an “isolated” disorder. SCA has a diverse clinical presentation, ranging from mild nonspecific symptoms to sudden cardiac death (SCD).¹

SCA is usually incidentally diagnosed during a coronary artery angiography or post mortem examination. The prevalence of SCA in the general population is approximately 0.024–0.044%.² The multiple SCA variations are difficult to comprehend. Lipton et al. listed the various forms of SCA in a systematic way. The majority of SCA cases are asymptomatic. The malignant type of SCA is when the coronary arteries run between the large blood vessels (aorta and pulmonary artery).

Case report

A woman, 51 years old, came to the emergency room with a typical chest pain complaint 17 hours ago. It is accompanied by nausea, vomiting, and cold sweat. The patient has a history of uncontrolled diabetes mellitus (DM) type 2 and hypertension from past medical history. The general condition was fair. The vital signs obtained blood pressure (BP) 131/76 mmHg, regular pulse 72 beats/minute (bpm), breath frequency (RR) 18 breaths/minute, and O₂ saturation (SaO₂) 98% with O₂ nasal 3 liters/minute. A physical examination heart and lungs are within normal limit. Examination of the head/neck, abdomen, and extremities were within normal limits. From electrocardiography (ECG), it was obtained sinus rhythm 72 bpm, normal frontal axis, the horizontal axis of CWR, ST elevation in the lead III, aVF, QS pattern in the lead III, aVF, V₁–V₃, T inversion in lead V₂–V₆, I, aVL with conclusion anterior inferior STEMI (Fig. 1A). The chest X-ray examination

found an impression of cardiomegaly, and the pulmo was within normal limits (Fig. 1B).

Our patient did a lab examination and obtained Hb 13.5, leukocyte 8940, platelet 416000, SGOT 115, SGPT 36, BUN 9, SK 0.8, albumin 3.5, Na 140, K 4.0, Cl 105, blood glucose 311, APTT 31.4, PPT 12.7, troponin I 1998, CKMB 54.8. Blood gas analysis results were normal; pH 7.44, pCO₂ 35, pO₂ 113, HCO₃ 23.8, BE –0.4, SaO₂ 99%, P/F ratio 538. From COVID-19 screening, negative antigen swabs, rapid IgG and IgM COVID-19 negative. The patient then performed echocardiography with results; trivial mitral regurgitation, LV dilatation (LVIDd 5.3 cm), decreased LV systolic function: decreased (EF by Teich 39%, by Biplane 42%), hypokinetic at inferoseptal (B-M), anteroseptal (B-M), inferior (B-M-A), and septal (A) from LV segmental analysis, and eccentric LVH (LVdMI 96.80 g/m²; RWT 0.380) with normal hemodynamic parameters.

The patient was then diagnosed with STEMI inferior Killip I late-onset and hyperglycemic DM type II. For initial management, we provide therapy; aspirin 300 mg then 1× 100 mg, clopidogrel 300mg then 1× 75 mg, atorvastatin 0-0-40 mg, lisinopril 1× 5 mg, bisoprolol 1× 2.5 mg, Novorapid insulin 3× 6 IU s.c, and Levemir insulin 0-0-10 IU s.c.

We observe the patient at the cardiovascular care unit. On day 4 of hospitalization, the patient was then performed PCI, resulting in a single coronary artery disease with critical stenosis 99% at mid-left anterior descending artery (LAD). Therefore, percutaneous transluminal angioplasty (PTCA) with stent was done in mid LAD with TIMI flow III (Fig. 2A). During the procedure, it was difficult to engage on right coronary artery (RCA) ostium. Therefore, the operator performed aortography to ensure the position of the RCA ostium. As a result, there is no RCA seen from the aortography (Fig. 2B). Then the patient is advised to undergo a CCTA for coronary arteries evaluation.

The patient was finally discharged from the hospital on day 7th of hospitalization. CCTA was performed two

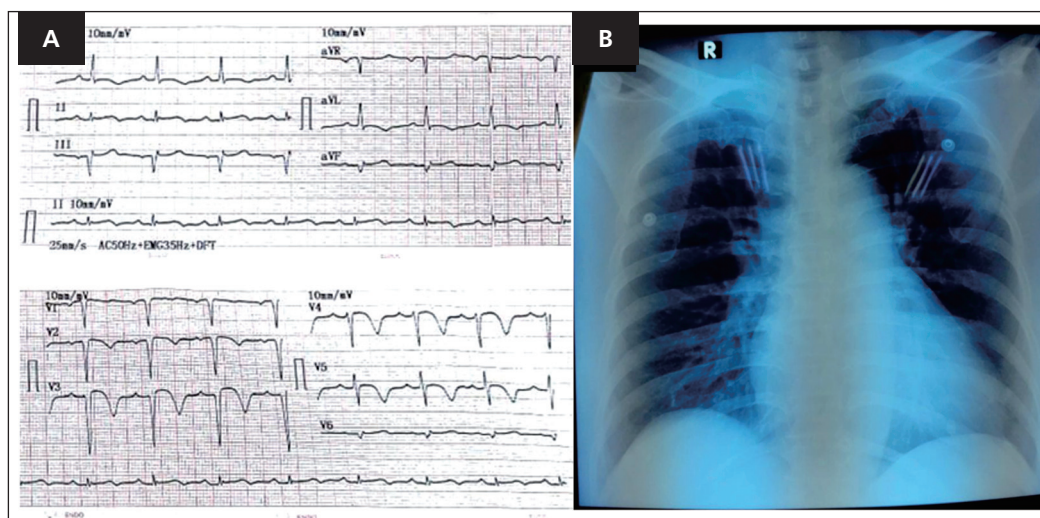


Fig. 1 – (A) EKG examination showed an anterior inferior STEMI. (B) From the CXR examination, cardiomegaly and normal lungs were found.

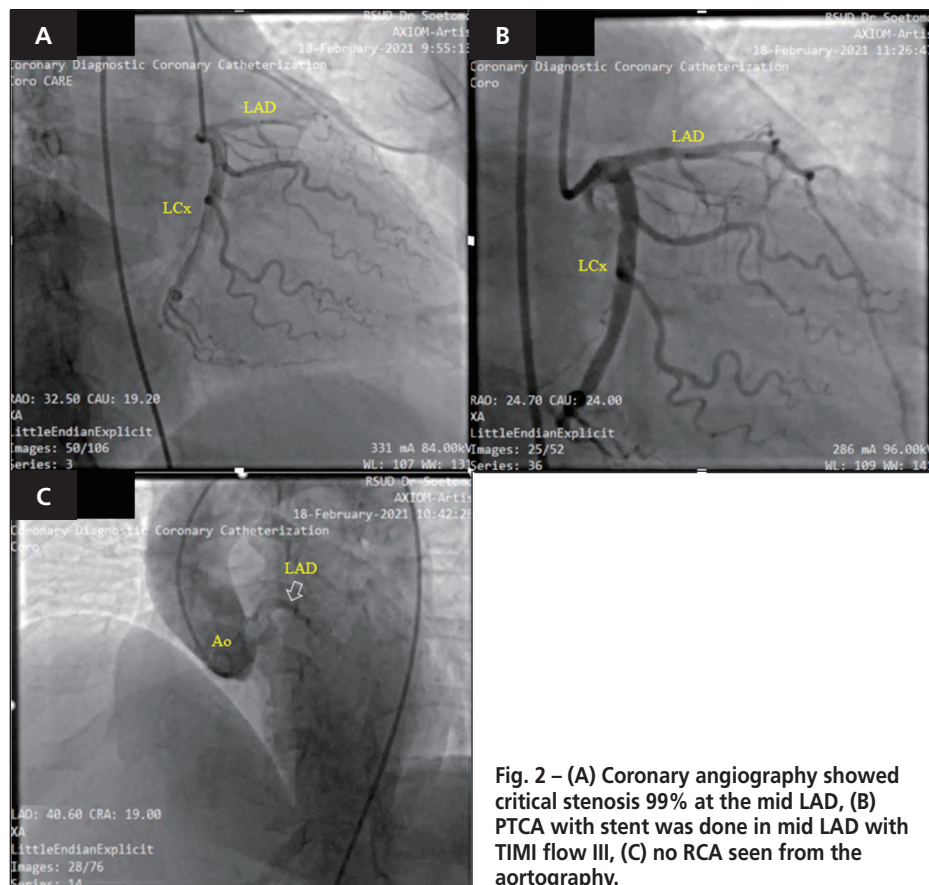


Fig. 2 – (A) Coronary angiography showed critical stenosis 99% at the mid LAD, (B) PTCA with stent was done in mid LAD with TIMI flow III, (C) no RCA seen from the aortography.

weeks later with results of SCA with the left circumflex artery (LCx) running posterior, RCA atresia, and good stenting without any coronary thrombus (Fig. 3). Then we educate the patient regarding the condition, and the patient asked to continue her optimal medical therapy.

Discussion

SCA is a condition where only one coronary artery originates from the aortic sinus (right or left), which supplies the entire coronary circulation. SCA may not be associated with congenital heart disease (isolated). Isolated SCA is as-

sociated with normal heart structures.³ SCA was found in 0.019% of 126,595 patients in a serial case study. However, congenital heart conditions such as tetralogy of Fallot, truncus arteriosus, and transposition of the great arteries account for 40% of these conditions.³

SCA has many different classification systems based on necropsy and conventional coronary angiography findings in some literature. Lipton et al. (1979) classified SCA into two main types: left (L) and right (R) type, which indicate SCA origin in the left or right coronary sinus. Furthermore, based on the anatomy of the SCA is divided into three subtypes:

- Type I: SCA is originating from the left or right coronary sinus. LM can continue into LCx and LAD,

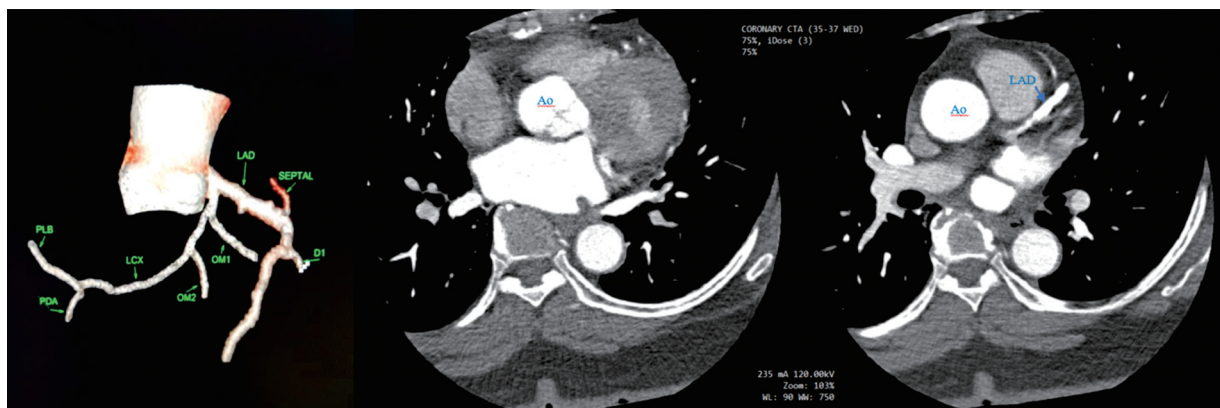


Fig. 3 – The CCTA results in the SCA of LAD. LCx was running posterior interventricular sulcus to the apex.

whereas LCx can end up as RCA. RCA can progress down the left atrioventricular pathway to become LCx and end up as LAD.

- Type II: SCA originates from the left or right coronary sinus. In the SCA's proximal segment, an arterial anomaly can cross the heart base before adhering to another normal coronary anatomy.
- Type III: LCx, and LAD arise separately from the proximal portion of the normal RCA.⁴

Based on the relationship between SCA, the aorta, and pulmonary arteries, Lipton et al. categorized SCA into three categories:

- Category A, artery anomaly passes anterior to the main pulmonary artery.
- Category B, artery anomaly passes anteriorly between the ascending aorta and the main pulmonary artery.
- Category P, artery anomaly passing posterior to the ascending aorta.⁴

Moreover, in 1990, Yamanaka and Hobbs entered two new categories:

- Category S indicates the presence of transeptal and transeptal anomalous arteries.
- Category C indicates an arterial anomaly that passes through more than 1 section.²

In 2005, Rigatelli et al. classified coronary artery anomalies based on the level of the clinical condition related to the location of large blood vessels and atherosclerosis in coronary heart disease (CHD). SCA is not included in the benign category (class I). The presence of SCA with persistent myocardial ischemia is included in the class II category. Subtypes L or R, I-II-III, A-P can be categorized as class III, related to an increased risk of sudden cardiac death (SCD). Subtypes L or R, I-II-III B can be categorized in class IV, where SCD can be caused by CHD.⁵

Most patients with an SCA are asymptomatic or with nonspecific symptoms, but several variants have typical chest pain, syncope, ventricular tachycardia, and sudden cardiac arrest.⁶ In addition, an SCA can contribute to typical angina pectoris if there is a narrowing of the proximal arteries, which can cause a decrease blood flow to the heart.

An SCA can be diagnosed with various modalities, including conventional coronary angiography, CCTA, and cardiac MRI. Conventional coronary angiography has become one of the modalities evaluating coronary arteries, although it is invasive. In contrast, the CCTA procedure is a non-invasive diagnostic tool with a high spatial and temporal resolution to detect and characterize coronary artery abnormalities. CCTA can accurately describe arterial deformities and other cardiovascular structures [7]. Meanwhile, MRI is a non-ionizing diagnostic tool used to detect an SCA. It can describe the coronary artery and assess the myocardium's viability. However, MRI has a lower spatial and temporal resolution compared to CCTA. Moreover, MRI is difficult to provide in general health facilities and is contraindicated in patients with a permanent pacemaker.⁸

The prognosis in patients with an SCA can vary. The presence of an SCA event without other congenital abnormalities does not usually result in abnormal heart function. However, a change in ostium anatomy usually results

in the progression of atherosclerosis.⁶ SCD can happen due to the narrowing of coronary arteries between the two large blood vessels, the aorta, and the pulmonary artery. This compression usually occurs during moderate-to-heavy activities such as sports. Kinking can also be the most likely cause of SCD.⁹ Awareness of coronary artery abnormalities and their characteristics is critical to avoid potential complications such as PCI or CABG during coronary intervention. A multidisciplinary approach involving cardiac interventionists and cardiothoracic surgeons is required to decide the best treatment options. In most asymptomatic patients with the absence of atherosclerosis, no invasive intervention is recommended.^{9,10}

Conclusions

The incidence rate of a single left coronary artery without an RCA is one of the rarest coronary artery anomalies. An SCA can be classified into several different subtypes. CCTA is a non-invasive diagnostic tool that has an essential role in determining several variants of an SCA. The presence of significant symptomatic symptoms can be treated with the following options: 1. drug therapy/observation, 2. coronary angioplasty, 3. surgery, where intervention is preferred to prevent SCD and can improve quality of life.

Authors' contributions

IPD and KNSP have given substantial contributions to the conception of the design of the manuscript and were major contributors in writing the manuscript. IPD and KPD were editing the manuscript for publications. RAF was the physician who was attending the coronary angiography. IPD and LFKW were the physicians who were done the CCTA. All authors have participated in drafting the manuscript, A revised it critically. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Competing interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate

This paper already get ethical approval, and the patient/ the family sign the informed consent for publication.

Funding

The authors report no involvement in the research by the sponsor that could have influenced the outcome of this work.

Consent for publication

Written informed consent was taken from the patient to use medical data for academic and research purposes, including publication.

Availability of data and material

The datasets used are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgements

Not applicable.

References

1. Desmet W, Vanhaecke J, Vrolix M, et al. Isolated single coronary artery: a review of 50,000 consecutive coronary angiographies. *Eur Heart J* 1992;13:1637–1640.
2. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1990;21:28–40.
3. Braun MU, Stolte D, Rauwolf T, Strasser RH. Single coronary artery with anomalous origin from the right sinus valsalva. *Clin Res Cardiol* 2006;95:119–121.
4. Lipton MJ, Barry WH, Obrez I, et al. Isolated single coronary artery: diagnosis, angiographic classification, and clinical significance. *Radiology* 1979;130:39–47.
5. Rigatelli G, Docali G, Rossi P, et al. Validation of a clinical significance-based classification of coronary artery anomalies. *Angiology* 2005;56:25–34.
6. Said SAM, De Voogt WG, Bulut S, et al. Coronary artery disease in congenital single coronary artery in adults: a Dutch case series. *World J Cardiol* 2014;6:196–204.
7. Al Umairi RS, Al Kindi F, Al Busaidi F. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: the role of multislice computed tomography (MSCT). *Oman Med J* 2016;31:387–389.
8. Mavrogeni S, Spargias K, Karagiannis S, et al. Anomalous origin of right coronary artery: magnetic resonance angiography and viability study. *Int J Cardiol* 2006;109:195–200.
9. Elbadawi A, Baig B, Elgendy IY, et al. Single coronary artery anomaly: a case report and review of literature. *Cardiol Ther* 2018;7:119–123.
10. Ong CS, Cameron CS, Jacobs ML. Surgical management of anomalous coronary arteries. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:604–610.

Fukutinopatie jako vzácná příčina dilatační kardiomyopatie a frustní myopatie kosterního svalu – kazuistika a rozbor problematiky srdečního postižení v rámci svalových onemocnění

(Fukutinopathy as a rare cause of dilated cardiomyopathy and subclinical skeletal myopathy – a case report and review of cardiac involvement in skeletal muscle disease)

Kateřina Bouzková^a, Miloš Kubánek^a, Alice Krebsová^a, Lenka Piherová^b, Petr Ridzoň^c, Tomáš Roubíček^d, Stanislav Kmoch^b, Vojtěch Melenovský^a, Josef Kautzner^a

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

^b Laboratoř lékařské genomiky a bioinformatiky, Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^c Klinika neurologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 24. 7. 2021

Přepřacován: 28. 9. 2021

Přijat: 16. 10. 2021

Dostupný online: 3. 8. 2022

Klíčová slova:

Fukutin

Kardiomyopatie

Neuromuskulární onemocnění

Svalová dystrofie

SOUHRN

Fukutinopatie patří do skupiny α -dystroglykanopatií, autosomálně recesivně dědičných myopatií kosterního svalu s variabilním postižením srdce. Onemocnění bylo objeveno v Japonsku, kde se endemicky vyskytuje ve formě Fukuyamovy vrozené svalové dystrofie. Vzácně se však vyskytuje také v jiných zemích s odlišnou genetickou architekturou. Prezentujeme případ fukutinopatie diagnostikovaný u mladého muže českého původu s dilatační kardiomyopatií, elevací kreatinkinázy a frustními známkami myopatie kosterního svalu při neurologickém vyšetření. Celoxomová sekvenace identifikovala na jedné alele patogenní variantu fukutinu (*FKTN*) His172Leu, která při rozsáhlé deleci exonů 1-9 na druhé alele *FKTN* působila jako homozygotní varianta. Kardiální i neurologický stav pacienta zůstává po čtyřech letech sledování stabilní. Recentně byla u pacienta na magnetické rezonanci (MR) mozku náhodně zjištěna rozsáhlá epidermoidní cysta čtvrté komory s útlakem mozkového kmene vyžadující neurochirurgický zákrok, která by mohla zapadat do vývojových anomálií mozku pacientů s fukutinopatiemi. V kontextu tohoto vzácného onemocnění rozebíráme diagnostiku a léčbu kardiomyopatií doprovázených onemocněním kosterního svalu.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Fukutinopathy belongs to α -dystroglycanopathies, autosomal recessive inherited skeletal muscle myopathies with a variable cardiac involvement. The disease was discovered in Japan with endemic occurrence as Fukuyama congenital skeletal dystrophy. However, it can be rarely diagnosed also in other countries with a different genetic architecture. We present a case of fukutinopathy in a young male of Czech origin with dilated cardiomyopathy and elevation of creatine phosphokinase. Neurologic assessment revealed just borderline signs of skeletal muscle myopathy. Whole-exome sequencing revealed in one allele a pathogenic missense variant of fukutin (*FKTN*) His172Leu, which was accompanied by a large deletion of exons 1-9 in the second allele of *FKTN* acting as a homozygous variant. Cardiac and neurologic status of the patient remained stable in the last four years. Recently, the patient has been diagnosed with a large epidermoid cyst of the fourth brain chamber causing a brainstem compression, which required a neurosurgical intervention. The finding could be related to congenital cerebral abnormalities seen in patients with fukutinopathies. In the context of this rare disease, we discuss diagnostics and management of cardiomyopathies associated with a skeletal muscle myopathy.

Keywords:

Cardiomyopathy

Fukutin

Neuromuscular disease

Skeletal muscle dystrophy

Adresa pro korespondenci: MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: milos.kubanek@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.119

Úvod

Postižení srdce patří spolu s respiračním selháním mezi hlavní příčiny morbidity a mortality u neuromuskulárních onemocnění.¹ Jedná se o značně heterogenní skupinu onemocnění, mezi kterými převažují geneticky podmíněné myopatie kosterního svalu. Od prvních popisů postižení srdce u Duchenneovy nemoci v 60. letech² došlo k významnému pokroku v diagnostice neuromuskulárních onemocnění a zlepšily se také znalosti ohledně srdečního postižení u jednotlivých klinických jednotek. Byla identifikována onemocnění s vysokým výskytem srdečního selhání většinou pod obrazem dilatační kardiomyopatie (dystrofinopatie, laminopatie, sarkoglykanopatie α - γ atd.) a také s vysokou prevalencí maligních komorových arytmií (laminopatie) a atrioventrikulárních bloků (emerinopatie, laminopatie, myotonická dystrofie, desminopatie atd.).¹ U některých jednotek jako např. dystrofinopatií, laminopatií a myotonické dystrofie byly vypracovány specifické strategie k prevenci kardiálních komplikací.

V této práci chceme prezentovat případ fukutinopatie diagnostikovaný u mladého pacienta s nedávným záchytem dilatační kardiomyopatie, jenž byl provázen frustrujícím postižením kosterního svalu. V kontextu tohoto vzácného onemocnění rozebereme diagnostiku a léčbu kardiomyopatií doprovázených onemocněním kosterního svalu.

Popis případu

Dvaadvacetiletý obézní muž s BMI 35, doposud kardiálně i interně zdravý, byl v prosinci 2016 přijat do nemocnice Liberec pro záchyt srdečního selhání s anamnézou námaňové dušnosti progredující do klidové v posledních třech měsících. Rodinná anamnéza u rodičů byla němá stran kardiiovaskulární anamnézy, otec matky zemřel náhle na infarkt myokardu před 50. rokem, otec otce léčen pro ICHS, po PCI, dále sledován v IKEM po transplantaci ledviny pro dědičnou formu glomerulonefritidy. U pacienta byly při přijetí přítomny známky levostranné kardiální insuficience, EKG s nálezem levého předního hemibloku, laboratorně zvýšená hodnota natriuretického peptidu typu B 1 127 ng/l, mírně alterované renální parametry, jaterní enzymy a kreatinkináza (CK) 8,3 μ kat/l. Sérologie kardiotropních virů byla negativní. Echokardiografické vyšetření zachytilo těžkou dilataci levé komory (LVEDD 69 mm) s významnou systolickou dysfunkcí LK – EF 20 % při difuzní hypokinezi, dilatovanou PK se středně omezenou systolickou funkcí, bez nálezů významné valvulopatie, bez zn. plicní hypertenze. Na spádovém pracovišti doplněno koronarografické vyšetření, kde nebylo přítomno aterosklerotické postižení, současně i MR srdce, která potvrdila dilatovanou těžce dysfunkční LK s EF 17 %, zn. pozdního syčení septa, spodní a laterální stěny. Pacient byl posléze odeslán na naše pracoviště k provedení endomyokardiální biopsie. V biopsii nebyly prokázány známky myokarditidy, ani přítomnost amyloidu, nález byl histologicky kompatibilní s diagnózou dilatační kardiomyopatie. Vzhledem k elevaci kreatinkinázy byla v biopsii cíleně testována exprese dystrofinu, která byla v normě. Po kompenzaci srdečního selhání došlo laboratorně k úpravě jaterních parametrů i renální funkce, přetrvávala však

zvýšená hodnota CK. Z tohoto důvodu bylo doplněno neurologické vyšetření s normálním nálezem a elektro-myografie se záchytem myogenních potenciálů, vzhledem ke klinickým projevům nebyla svalová biopsie indikována. Pacient byl nastaven na léčbu srdečního selhání a propuštěn do ambulantního sledování.

Při ambulantních kontrolách byla dále titrována terapie kardiální insuficience, EKG holterovské vyšetření bylo kromě sklonu k noční bradykardii bez arytmií. Docházelo k postupnému zlepšení klinického stavu až na NYHA I, i systolické funkce LK (poslední hodnota 5/2021 EF 40 %, GLS –13,2 %, EDD 67 mm), a zároveň poklesu hodnoty BNP, která je od r. 2017 normalizována. S klesajícím BNP však disproporčně docházelo k další elevaci CK (maximální hodnota 47 μ kat/l) bez klinických známek myopatie (tabulka 1).

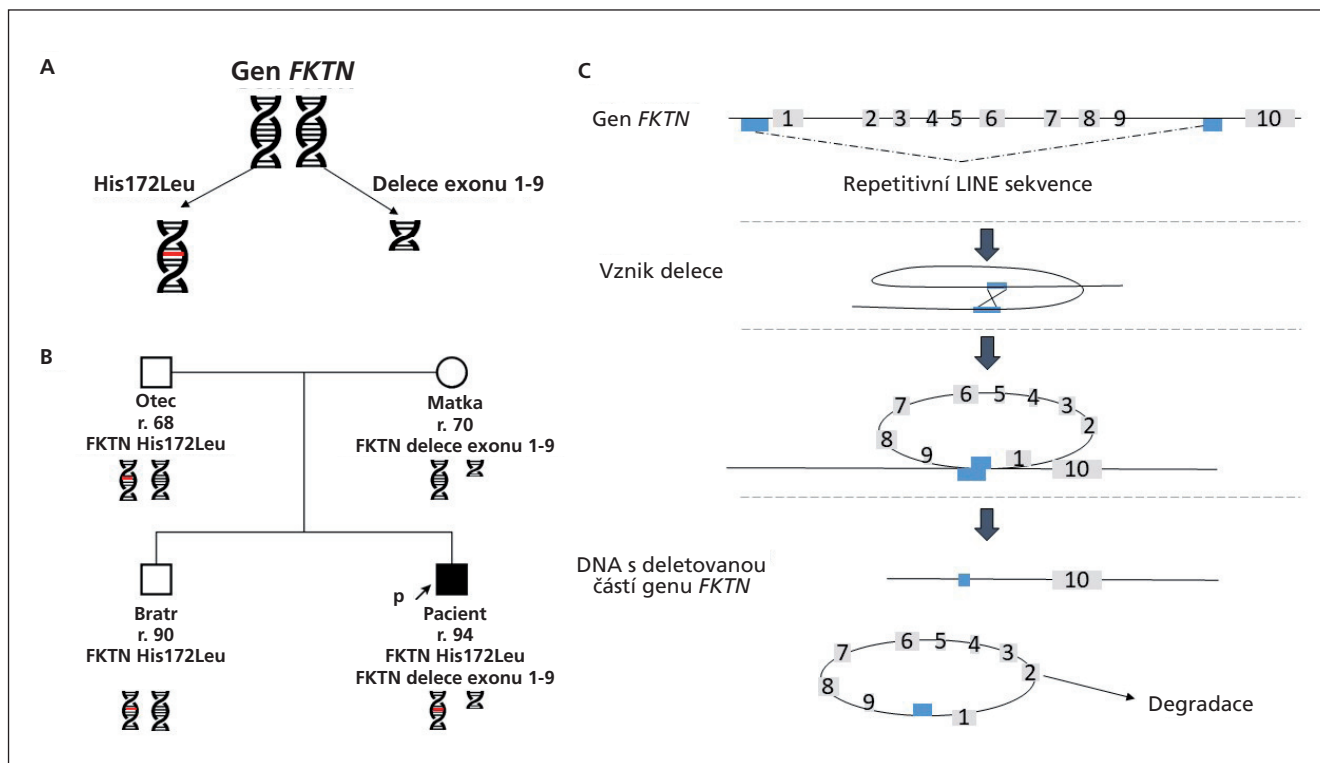
K objasnění příčiny onemocnění bylo provedeno molekulárně-genetické vyšetření pomocí celoexomové sekvenace (SeqCap EZ MedExome Probes, Roche, Madison, USA) na přístroji Illumina HiSeq 2500 systém. Na jedné alele byla zjištěna patogenní varianta fukutinu (*FKTN*) His172Leu, která při rozsáhlé deleci exonů 1-9 na druhé alele *FKTN* působila jako homozygotní varianta (obr. 1), nález odpovídal autosomálně recesivní dědičnosti fukutinopatií. Podle klasifikace American College of Medical Genetics and Genomics se jednalo o variantu třídy 4. Byl proveden klinický a genetický screening u rodičů a bratra pacienta s normálním kardiologickým nálezem. Rozložení genotypů v rodině ukazuje rodokmen, bodová mutace *FKTN* pocházela od otce, delece části genu pro *FKTN* pocházela od matky (obr. 1). Genetické vyšetření probíhalo v rámci klinické studie schválené institucionální etikou komisi, nemocný projevil souhlas s anonymním zveřejněním případu.

V dubnu 2021 pacient podstoupil neurologickou kontrolu, kde nebyla zjištěna významnější progresie myopatie kosterního svalu, nadále jen lehkého stupně s mírnou progresí myogenního nálezu při elektromyografii. Byly konstatovány normální kognitivní funkce. Vzhledem k výskytu malformací centrálního nervového systému (CNS) u fukutinopatií byla na doporučení neurologa doplněna MR mozku, která odhalila velkou epidermoidní cystu IV. komory s počínajícím útlakem mozku kmene. Nález byl úspěšně řešen neurochirurgickým zákrokem. Vzhledem k převažující kardiální manifestaci onemocnění a minimálním projevům svalového onemocnění předpokládáme, že i do budoucna bude pro prognózu pacienta rozhodující tíže srdečního onemocnění a jeho léčba.

Diskuse

Fukutinopatie – klinický obraz a srovnání s předchozími publikacemi

Fukutin se spolu s dalšími proteiny a glykoproteiny podílí na glykosylaci α -dystroglykanu, který je převážně extracelulárním proteinem, interaguje k lamininem-2 a podílí se na ukotvení buněčného cytoskeletu k extracelulární matrix. Směrem do buňky α -dystroglykan interaguje s β -dystroglykanem a dystrofinovým komplexem, který je napojen na aktinová filamenta.³ Správná funkce α -dystroglykanu je zásadní pro integritu kardiomyocytů a rhabdomyocytů, je důležitá také pro řízení migrace neuronů



Obr. 1 – Rodokmen vyšetřované rodiny a schematické znázornění patogenní varianty fukutinu (*FKTN*) u našeho pacienta včetně pravděpodobného mechanismu vzniku delece v genu *FKTN*. Panel A – Genotyp pacienta, záměna His172Leu *FKTN* a současně delece exonů 1-9 *FKTN*. Panel B – Rodokmen rodiny, včetně znázornění genotypu u jednotlivých členů rodiny. Kromě probanda měli ostatní členové rodiny normální EKG a echokardiografický nále. Panel C – Pravděpodobný vznik delece v genu *FKTN*: chromosom vytvoří smyčku a velmi podobné fragmenty DNA (sekvence LINE) se mohou vzájemně párovat. Rekombinace mezi takto spárovanými chromosomy vede k deleci smyčky, která následně podléhá degradaci a chromosom dále zůstává bez toho úseku DNA.

během vývoje mozku a vývoje oka. Patogenní varianty fukutinu (*FKTN*) a dalších pěti genů (*LARGE*, *POMGNT1*, *POMT1*, *POMT2* a *FKRP*) vedou k poruchám glykosylace α -dystroglykanu, které byly asociovány s recesivně dědičnými svalovými dystrofiemi, strukturálními mozkovými změnami a očním postižením.⁴ Rozvoj kardiomyopatie byl dokumentován u myšího modelu po eliminaci genu (knockout) pro *FKTN*.⁵

První případy fukutinopatie byly popsány v roce 1960 v Japonsku skupinou okolo doktora Fukuyamy.⁶ Fenotyp Fukuyamovy svalové dystrofie se skládá z triády mentální retardace, mozková malformace a vrozená svalová dystrofie. Jejím nejčastějším molekulárním podkladem je v japonské populaci homozygotní 3-kb retrotranspoziční inserce v 3' nekódující oblasti genu *FKTN*. Onemocnění je v Japonsku endemické s prevalencí 1–2/50 000 narozených dětí, je zde patrný efekt zakladatele. Choroba je fatální během dětství a adolescence, příčinou úmrtí bývá srdeční selhání.^{5,6} Do obrazu postižení CNS u Fukuyamovy svalové dystrofie patří dysplazie mozkové kůry (polymikrogyrie nebo pachygyrie), mozečkové cysty, dysplazie kůry mozečku, abnormality bílé hmoty a hypoplazie mozkového kmene.⁷ Homozygotní nonsense mutace *FKTN* v kódující oblasti vedou kromě těžké svalové dystrofie k závažnému postižení CNS (lisencefalie, dilatace mozkových komor) a očním malformacím popsaným jako Walkerův-Warburgův syndrom s přežíváním jen několik měsíců postnatálně.^{8,9} Na druhé straně klinického spektra stojí fukutinopatie s projevy pletencové svalové dystrofie bez projevů

mentální retardace⁸⁻⁹ nebo s projevy dilatační kardiomyopatie a subklinickou myopatií.¹⁰ Tyto mírnější formy fukutinopatie bývají většinou podmíněny homozygotními missense mutacemi *FKTN* nebo kombinací bodové mutace a delece části genu *FKTN* jako v našem případě. Vzhledem k významu fukutinu pro správnou diferenciaci CNS můžeme spekulovat o vztahu genetického defektu k zjištěnému epidermoidnímu tumoru čtvrté komory u našeho pacienta, který pochází z ostrůvků ektodermální tkáně zbylých po vývoji neurální trubice v embryogenezi.

Nervosvalová onemocnění se zvýšeným výskytem postižení srdce

Tabulka 2 ukazuje přehled nejčastějších svalových onemocnění se zvýšeným výskytem postižení srdce, které zahrnuje rozvoj srdečního selhání, výskyt tachyarytmií a atrioventrikulární blokády. Tam, kde je riziko srdečního postižení zvýšené, je vhodné u pacientů s myopatií periodicky provádět kardiologické vyšetření.¹ Na druhou stranu, na přítomnost myopatie je třeba pomýšlet u všech pacientů s novým záchytem kardiomyopatie, vyšetření koncentrace kreatinkinázy (CK) v séru patří mezi základní vstupní vyšetření u pacientů s kardiomyopatiemi (tabulka 3).¹¹ Důvodem pro toto testování je skutečnost, že u některých nervosvalových onemocnění může být kardiomyopatie dominující manifestací a postižení kosterních svalů je subklinické. V tabulce 3 jsou uvedeny také nejčastějších příčiny hypertrofické, dilatační a restriktivní kardiomyopatie se zvýšením CK.¹¹ Přítomnost myopatie

Tabulka 1 – Přehled klinických nálezů pacienta s fukutinopatií

Sledovaný znak	1. měsíc (leden 2017)	5. měsíc	12. měsíc	18. měsíc	52. měsíc (duben 2021)
NYHA	IV	I	I	I–II	I–II
Hospitalizace	LSI				
BNP (ng/l)	1 127,0	132,8	17,1	17,1	17,8
CK (μkat/l)	8,3	18,0	31,4	46,9	30,0
EKG	SR	SR	SR	SR	SR
EF LK (%)	20	35	40–45	40–45	40
LVEDD (mm)	71	70	67	62	68
Funkce PK	Středně omezená	Normální	Lehce omezená	Normální	Normální
Mitrální regurgitace	Střední 2–3/4	Malá 1/4	Malá 1/4	Malá 1/4	Malá 1–2/4

BNP – natriuretický peptid typu B; CK – kreatinkináza; EF LK – ejekční frakce levé komory; LSI – levostranná srdeční insuficience; LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory; NYHA – New York Heart Association; PK – pravá komora.

Tabulka 2 – Přehled nejčastějších myopatií a výskytu postižení srdce u jednotlivých onemocnění. Upraveno podle citace^{1,22,27}

Myopatie	Gen	Srdeční postižení	Výskyt srdečního postižení	Komorové arytmie	Síňové arytmie	Náhlá srdeční smrt	Poruchy převodu
Myopatie vázaná na X-chromosom							
Duchenneova	Dystrofin	DKMP	Běžně (90 %)	KES	V pozdní fázi	Ano	Vzácné
Beckerova	Dystrofin	DKMP	60–75 %	KT asociované s DKMP	Asociované s DKMP	Ano	Vzácné
Emeryho–Dreifussova	Emerin, lamin A a C	Převodní poruchy a DKMP	90 %	KT	Běžné	Ano, 30 % úmrtí	Běžné
Pletencové dystrofie							
LGMD 1B	Lamin A a C	Převodní poruchy a DKMP	90 %	KT	Málo časté	Ano	Běžné
LGMD 2C	γ-sarcoglykan	DKMP	Běžně	Vzácné	Vzácné		Vzácné
LGMD 2D	α-sarcoglykan	DKMP	Běžně	Vzácné	Vzácné		Vzácné
LGMD 2E	β-sarcoglykan	DKMP	Běžně	Běžné	Běžné		Běžné
LGMD 2I	Fukutin-related protein	DKMP	20–80 %	Málo časté	Vzácné	Vzácně	Vzácné
Myotonické dystrofie							
Typ 1	Expanze CGT repetit genu <i>DMPK</i>	Převodní poruchy a DKMP, HKMP	60–80 %	KT	V závislosti na věku	Ano	Běžné
Typ 2	Expanze CCGT repetit genu <i>ZNF9</i>	Převodní poruchy	10–25 %	Málo časté	Málo časté	Ano	Vzácné v dětství
Asociované s mitochondriální dysfunkcí							
Barthův syndrom	Tafazzin	LVNC, DKMP, HKMP	Běžně	Ojedinelé	Ojedinelé		Není známo
Friedreichova ataxie	Frataxin	HKMP	Běžně	Běžné	Běžné		Vzácné

DKMP – dilatační kardiomyopatie; HKMP – hypertrofická kardiomyopatie; KES – komorové extrasystoly; KT – komorové tachykardie; LVNC – non-kompaktní kardiomyopatie levé komory.

a její charakter nám mohou pomoci při diagnostice příčiny kardiomyopatie. Při opakovaném zvýšení koncentrace CK v séru je vhodné doplnit neurologické vyšetření a elektro-myografií. Pacienty s podezřením na nervosvalové onemocnění je třeba referovat do neuromuskulárních center,

kteří mohou indikovat další laboratorní vyšetření a na-směrovat pacienta ke genetickému vyšetření. Přítomnost myopatie zvyšuje výtěžnost molekulárně-genetického vyšetření u pacienta s kardiomyopatií,¹² většinou se používají panely desítek genů nebo exomová sekvenace metodou

Tabulka 3 – Doporučená laboratorní vyšetření u jednotlivých typů kardiomyopatií a diferenciální diagnóza při zvýšení kreatinkinázy

Srdeční fenotyp		Doporučená vyšetření		Dif. dg. při ↑ kreatinkinázy
Hypertrofická kardiomyopatie	→	Kreatinkináza	→	Mitochondriální onemocnění
		Renální funkce, proteinurie		Glykogenózy
		Jaterní testy		Danonova choroba
Dilatační kardiomyopatie	→	Kreatinkináza	→	Dystrofinopatie
		Renální funkce, proteinurie		Sarkoglykanopatie
		Jaterní testy		Laminopatie
		Krevní obraz		Myotonická dystrofie
		Sérové železo, feritin		Mutace <i>FKTN</i>
		Kalcium, fosfor, TSH		Desminopatie
				Myofibrilární myopatie
Restriktivní kardiomyopatie	→	Kreatinkináza	→	Desminopatie
		Renální funkce, proteinurie		
		Jaterní testy		
		Krevní obraz, železo, feritin		
		Imunofixace bílkovin séra a moči, volné lehké řetězce		

TSH – tyreotropní hormon.

next generation sequencing. V indikovaných případech lze doplnit svalovou biopsií, např. při negativním nebo nejasném výsledku genetického vyšetření.

Specifické strategie k prevenci kardiálního postižení a komplikací u vybraných svalových onemocnění

První práce zaměřené na specifickou léčbu nervosvalových onemocnění se objevily u pacientů s nejtěžší formou dystrofinopatie – Duchenneovou svalovou dystrofií. Pro toto onemocnění je charakteristická progresivně se zhoršující svalová slabost a ztráta schopnosti chůze v druhé dekádě života. Randomizované studie z 90. let minulého století prokázaly, že kortikoterapie prodlouží schopnost chůze skoro o tři roky.¹³ Později byly publikovány menší randomizované studie ukazující u chlapců s Duchenneovou svalovou dystrofií se zachovanou ejekční frakcí levé komory srdeční (LKS) bez známek postižení srdce, že podávání perindoprilu vedlo ve srovnání s placebem po pěti a deseti letech^{14,15} k nižšímu výskytu systolické dysfunkce LKS. Po deseti letech sledování bylo při preventivním podávání perindoprilu dokonce pozorováno snížení celkové mortality o 27 %.¹⁵ Metaanalýza provedených prací (s perindopilem, lisinopilem, losartanem a eplerenonem)¹⁶ poukázala na malou spolehlivost těchto malých studií.¹⁷ Stala se východiskem pro uspořádání DMD Heart Protection Study, která od roku 2018 zkoumá přínos preventivního podání perindoprilu a bisoprololu u chlapců s Duchenneovou svalovou dystrofií.¹⁸

Další významnou skupinou svalových onemocnění, která vyžadují odlišné preventivní a léčebné strategie, jsou laminopatie. Jsou spojeny s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti při maligní arytmií nebo převodní poruše a také se zvýšeným rizikem progresu srdečního selhání. Nejčastějšími klinickými fenotypy laminopatií jsou Emeryho–Dreifussova svalová dystrofie, pletencová svalová

dystrofie nebo izolovaná dilatační kardiomyopatie.¹⁹ Již přítomnost dvou ze čtyř následujících rizikových faktorů zvyšuje u nosičů patogenních mutací laminu A/C riziko náhlé srdeční smrti.²⁰ Těmito rizikovými faktory jsou: mužské pohlaví, non-missense mutace (tedy trunkující varianta, porucha splicingu nebo stop mutace), záchyt nesetrválé komorové tachykardie a ejekční frakce levé komory srdeční pod 45 %. Dokonalejší rizikovou stratifikaci pacientů s laminopatií přinesl nový algoritmus, který používá čtyři výše zmíněné prediktory s kvantitativně hodnocenou ejekční frakcí LKS a přidává k nim přítomnost atrioventrikulární blokády prvního a vyššího stupně. Algoritmus je dostupný online: <https://lmna-risk-vta.fr/>.²¹ Podle guidelines Evropské kardiologické společnosti má být u rizikových pacientů s laminopatií a dilatační kardiomyopatií indikována časná implantace kardioverteru-defibrilátoru, a to s třídou doporučení IIa.²²

Důležitou skupinou myopatií, která vyžaduje specifický kardiologický management, je také myotonická svalová dystrofie, především její I. typ, morbus Steinert. Kardiální příčiny úmrtí jsou u tohoto onemocnění časté s významným výskytem náhlé srdeční smrti při progredující atrioventrikulární blokádě nebo maligní komorové arytmií.²³ Neinvazivními prediktory bradykardické formy náhlé srdeční smrti jsou výskyt supraventrikulárních arytmií, interval PR ≥ 240 ms, trvání QRS ≥ 120 ms a záchyt atrioventrikulární blokády druhého až třetího stupně.²⁴ Hraniční nálezy lze upřesnit pomocí elektrofyziologického vyšetření, interval HV ≥ 70 ms predikuje s vysokou pravděpodobností rozvoj kompletní atrioventrikulární blokády.²⁵ Kromě klasických indikací lze implantaci kardiostimulátoru zvážit také u výše zmíněných převodních poruch. Kardioverter-defibrilátor je vhodný kromě obvyklých indikací také u pacientů s indikací k implantaci kardiostimulátoru se záchytem nesetrválé komorové tachykardie.^{26,27}

Závěr

Známky léze kosterního svalu při záhytu kardiomyopatie mohou významně modifikovat naše diagnostické úvahy a u vybraných onemocnění mohou vést k specifickým postupům při sledování a léčbě nemocných. Na tuto možnost je třeba myslet při klinickém vyšetření, a stanovení hodnoty kreatinkinázy je proto doporučeno u každého nového záhytu kardiomyopatie.

Financování

Podporováno výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky pro rozvoj výzkumné organizace 00023001 (IKEM, Praha, ČR) – institucionální podpora a dále grantem AZV [NV19-08-00122]. Všechna práva vyhrazena.

Literatura

- Feingold B., Mahle W., Auerbach S., et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e200–e231.
- Gilroy J, Cahalan JL, Berman R, Newman M. Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* 1963;27(4 Pt 1):484–493.
- Barresi R, Campbell KP. Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease. *J Cell Sci* 2006;119(Pt 2):199–207.
- Murakami T, Nishino I. [Fukuyama congenital muscular dystrophy and related alpha-dystroglycanopathies]. *Brain Nerve* 2008;60:1159–1164.
- Ujihara Y, Kanagawa M, Mohri S, et al. Elimination of fukutin reveals cellular and molecular pathomechanisms in muscular dystrophy-associated heart failure. *Nat Commun* 2019;10:5754.
- Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H. A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy: report of fifteen cases. *Paediatr. Univ Tokyo* 1960;4:5–8.
- Hirasawa-Inoue A, Sato N, Shigemoto Y, et al. New MRI Findings in Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy: Brain Stem and Venous System Anomalies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:1094–1098.
- Vuillaumier-Barrot S, Quijano-Roy S, Bouchet-Seraphin C, et al. Four Caucasian patients with mutations in the fukutin gene and variable clinical phenotype. *Neuromuscul Disord* 2009;19:182–188.
- Yis U, Uyanik G, Heck PB, et al. Fukutin mutations in non-Japanese patients with congenital muscular dystrophy: less severe mutations predominate in patients with a non-Walker-Warburg phenotype. *Neuromuscul Disord* 2011;21:20–30.
- Arimura T, Hayashi YK, Murakami T, et al. Mutational analysis of fukutin gene in dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2009;73:158–161.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–1458.
- van Spaendonck-Zwarts KY, van Rijsingen IA, van den Berg MP, et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur J Heart Fail* 2013;15:628–636.
- Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Prednisone in Duchenne dystrophy: a randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch Neurol* 1991;48:383–388.
- Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:855–857.
- Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007;154:596–602.
- Lowe J, Roble SL, Cripe LH. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14:153–161.
- Bourke JP, Bueser T, Quinlivan R. Interventions for preventing and treating cardiac complications in Duchenne and Becker muscular dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD009068.
- Bourke JP, Watson G, Muntoni F, et al. DMD Heart Protection study group. Randomised placebo-controlled trial of combination ACE inhibitor and beta-blocker therapy to prevent cardiomyopathy in children with Duchenne muscular dystrophy? (DMD Heart Protection Study): a protocol study. *BMJ Open* 2018;8:e022572.
- Hromaníková K, Kubánek M, Krebsová A, et al. Záhyt laminopatie s převažujícím postižením srdce v rámci předtransplantační diagnostiky – kazuistika, rozbor rizikové stratifikace a kardiologického managementu pacientů s laminopatií. *Cor Vasa* 2022;64:67–71.
- van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk Factors of Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers. A European Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:493–500.
- Wahbi K, Yaou RB, Gandjbakhch E, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation* 2019;140:293–302.
- Priori AG, 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. *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
- Wahbi K, Furling D. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30:232–238.
- Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358:2688–2697.
- Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012;307:1292–1301.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e51–e156.
- Čihák R, Haman L, Tábořský M. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016;58:e636–e683.

PaceMaker lead and atrial thrombosis, a rare event but of high clinical importance

Lorenzo Pistelli^a, Francesca Parisi^a, Alessio Currò^b, Elisabetta Demurtas^a,
Rosalba De Sarro^a, Lorenzo Gurioli^c, Walter Grosso Marra^d

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

^b Cardiac Intensive Care, Piemonte-Papardo Hospital, Messina, Italy

^c Operative Unit of Internal Medicine, Hospital of Ivrea, ASLTO4 – Piazza Credenza 2, Ivrea, Italy

^d Operative Unit of ICCU and Cardiology, Hospital of Ivrea, ASLTO4 – Piazza Credenza 2, Ivrea, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 7. 5. 2022

Accepted: 29. 5. 2022

Available online: 18. 8. 2022

Klíčová slova:

Antagonisté vitamínu K

Atriální trombus

Hluboká žilní trombóza

Kardiostimulátor

Plicní embolie

Přímá perorální antikoagulancia

Srdeční implantabilní přístroje

Srdeční selhání

Transezofageální echokardiografie

Transtorakální echokardiografie

Keywords:

Atrial thrombosis

Cardiac implantable devices

Deep vein thrombosis

Direct oral anticoagulants

Heart failure

Pace maker

Pulmonary embolism

Transesophageal echocardiography

Transthoracic echocardiography

Vitamin K antagonists

SOUHRN

Kontext: Vznik trombózy po zavedení transvenózní elektrody představuje podceňovaný problém. Přes její vysokou incidenci zůstává většina případů nediagnostikovaných, protože je klinicky němá. Byla popsána řada rizikových faktorů predisponujících k tvorbě sraženin na elektrodách přístroje. Protože nejsou k dispozici žádné doporučené postupy (guidelines) ani důkazy ohledně optimální léčby, záleží způsob odstraňování endokavitárních sraženin z elektrod kardiostimulátoru na individuální volbě mezi chirurgickou extrakcí katétrem, trombolýzou nebo antikoagulační léčbou. U některých pacientů může léčbu dále komplikovat křehká rovnováha mezi krvácivými a trombotickými příhodami.

Popis případu: Popisujeme případ 86letého muže se srdečním selháním a silně sníženou ejekční frakcí v důsledku chronické ischemické kardiomyopatie. Bylo u něj zjištěno několik komorbidit a v anamnéze měl hlubokou žilní trombózu i závažné krvácení. U pacienta došlo k rozvoji plicní embolie: v místě vzniku tromboembolie visela na elektrodě kardiostimulátoru sraženina.

Závěr: Antikoagulace s antagonisty vitamínu K umožnila poměrně bezpečné řešení problému s trombózou (nebo tromboembolií) a krvácením.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Background: Trans-venous lead-related thrombosis is an undervalued issue. Despite its large incidence, the majority of cases remain undiagnosed because clinically silent. Many risk factors are described as predisposing to clot formation on device leads. Since the lack of guidelines or evidences regarding the best therapeutic option, treatment of endocavitary clots on pacemaker wire is left to individual decision between surgical catheter extraction, thrombolysis or anticoagulation therapy. In some patients, the labile equilibrium between hemorrhagic and thrombotic events may further complicate management.

Case presentation: We report the case of a 86-y-o man with HF severely reduced EF due to chronic ischemic cardiomyopathy. He had several co-morbidities and both history of DVT and major bleeding. He developed PE: a clot hanging the PM wire was identified as the site of origin of thrombo-embolism.

Conclusion: Anticoagulation with VKA allowed a relatively safe control of either thrombotic (and thrombo-embolic) and bleeding issue.

Address: Alessio Currò, MD, Cardiac Intensive Care, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Papardo Piemonte, Viale Europa n. 45, 98123, Messina, Italy,
e-mail: alessio.corro.ac@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.062

Introduction

Trans-venous lead-related thrombosis is undervalued. It is estimated to occur up to 45% among patients underwent device implant. Cumulative incidence of wire-related thrombosis was estimated around 23% at 1 year from implant with the majority of events occurred within the first three months after procedure without clinical sequelae.¹⁻⁸ Mostly events remain undiagnosed because clinically silent. Symptoms, which are generally related to deep vein thrombosis (DVT) in the electro-catheter (E-C) insertion site, occurs in only 1–3% of cases and sometimes appear lately, revealing a severe condition with congestive heart failure (CHF), shock and finally death.^{2,9-13} Female sex, age >71 y-o, major surgery/immobilization, active cancer, high Body Mass Index (BMI), personal history of thrombosis, coagulation disorders and the absence of anticoagulant therapy are well known risk factors for DVT and, so long, for device lead-related thrombosis. According to Ata Soleimani Rahbar et al., patients with atrial fibrillation (AF) have 8 times higher (OR 8) risk to develop thrombus on endocavitary leads.¹⁴⁻¹⁷ CHF and either pacemaker leads number and material have been described as important predisposing factors in clot formation on device leads.^{3,14,18,19} Diagnosis is echocardiographic: classical Echo-Color-Doppler (ECD) may be sufficient, but in case of endocavitary thrombus trans-esophageal echocardiography (TEE) is required.^{20,21} Sometimes differential diagnosis between thrombus and vegetation can be challenging. Positron emission tomography (PET) with fluorodeoxyglucose (FDG) or single photon emission, computed tomography (SPECT) can be helpful in making the correct diagnosis in these situations.^{18,22-24} Since the lack of evidence about the better choice in terms of mortality, treatment of endocavitary clots on pacemaker wire is left on individual decision. Clot size and site and symptoms gravity are the main determinants of therapeutic approach. Surgical extraction is a suitable option for “fit” patients with big thrombus. Other possibilities are percutaneous intervention or medical therapy. Either anticoagulation or thrombolysis are reported in literature as effective in dissolving endocavitary clots.^{2,9,14,25,26} Aim of

this case report is to share our experience of pace maker (PM) wire-related thrombosis in order to add one more step, albeit very little, in the clinical management of similar situations.

Case report

A 86-year-old smoker, chronic kidney disease (stadium IIIa), BMI 28 and from ten years a history of psoriasis.²⁷⁻³¹ A 86-year-old patient was referred to our emergency department for atypical chest pain and dyspnoea. He had history of CHF with reduced ejection fraction (EF) (25%, New York Heart Association [NYHA] class II) secondary to chronic coronary artery disease (age-indeterminate silent inferior acute myocardial infarction, stenting of anterior descendens in 2007 and critical occlusion of obtuse marginal branch and first diagonal branch with no indication to treat).^{5,6} In October 2019 he had a re-acutization of heart failure (HF) requiring hospitalization due to new-onset atrial flutter. Sinus rhythm was restored with intravenous Amiodarone infusion and he was successively discharged without oral anticoagulation. In the light of severe bradycardia episodes recorded during telemetry monitoring, he underwent single-lead PM implantation before discharge. One month later, at ambulatory evaluation, PM interrogation showed permanent AF and rivaroxaban 110 mg BID was than prescribed.^{17,32,33} Three days later he came back with edema and pain at superior left limb, which was also warm and blushed. Patient reported to have started anticoagulation therapy just the day before. ECD demonstrated DVT *in situ* of PM electro catheter insertion.

He was discharged with indication to continue rivaroxaban. At three days, the ECD evaluation reported an improvement, either clinical and echocardiographic, of DVT.

In March he was hospitalized again, this time because of severe anemization (hemoglobin 6.4 g/dl) requiring transfusion. EGDS was performed without significant findings. At colonoscopy hyper-plastic bleeding polyps with no surgical indication were found. Due to his high bleeding risk profile, he was discharged with indication to

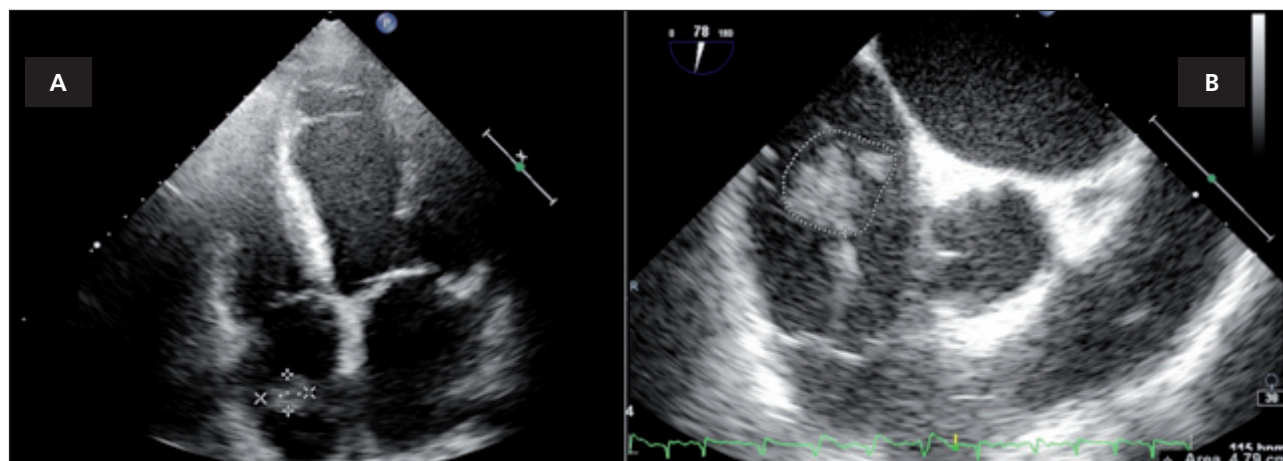


Fig. 1 – Right atrial thrombus seen in apical 4 chambers at transthoracic echocardiography (A) and at transesophageal echocardiography (B) at first presentation.

dismiss Rivaroxaban. 20 days later, dyspnoea and atypical chest pain led him to hospital again. 12-lead ECG showed AF with PM-induced ventricular rhythm. Hemoglobin was 12.6, C-reactive protein 8.1, NT-pro brain natriuretic peptide 30.000, glomerular filtration rate 46, troponin I was negative and thyroid function normal. Pulmonary angio computed tomography (CT) was performed with diagnosis of massive pulmonary embolism (PE). Trans thoracic echocardiography (TTE) enlightened a severe reduction in right ventricle function (tricuspidal anular plane systolic excursion [TAPSE]¹¹) and a mass in right atrium hanging the wire. TEE was then performed showing hyper-reflective material with numerous "arborizations" (maximum cross-sectional size: 3 cm; area 5 cm²). The mass had high excursion and motility. He never had fever at home (neither he had during hospitalization). No endocarditis-suggestive signs were enlightened at physical examination and PM pouch was clean, showing no signs of infection. Intravenous heparin (with activated partial thromboplastin time monitoring) was started as pulmonary embolism therapy.^{34–36} In order to rule out endocarditis, PET with FDG and blood cultures were both performed and found negative. Infection was definitively excluded. Suspecting a paraneoplastic origin of the thrombus, patient underwent total body computer tomography, which showed meningioma and a primitive formation with evolutive nature in the right kidney (diameter: 14 mm).

Collegial discussion with cardiac surgeons excluded catheter extraction due to patient's multiple co-morbidities which made him too frail to undergo cardiac surgery. Thrombolysis was also excluded because of the intracranial neoplasm and the recent anemization. Oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists (VKA) was then started (international normalized ratio [INR] target 2.5–3.5).

Pre-discharge echocardiography reported an improvement in right ventricle longitudinal function (TAPSE 16) in comparison to admission. At 1-month follow-up no further embolic neither hemorrhagic events were reported. Blood chemistry showed stable hemoglobin (12 g/dl) and INR was 2.9. Echocardiography showed a partially reduction in mass dimension (cross-sectional size 2.5 cm, area 4 cm²).

Discussion

In clinical practice borders between thrombotic and bleeding risk is often blurred, making the decision challenging despite scores and guidelines. Particularly in elderly people with numerous co-morbidities, risk factors for thrombotic and hemorrhagic events are usually co-existing. This makes the choice to whether or not prescribe anticoagulant extremely difficult since it means substantially which event to risk: hemorrhagic or thrombotic. Sometimes there is no right or wrong answer, but consequences can still be severe. The case reported showed both sides of the coin: at first, therapy with direct oral anticoagulants (DOAC) led to a severe anemization requiring transfusion; then, interruption of anticoagulation therapy led to clot formation on PM wire, reflecting the labile balance between these two entities.

In this context, the evidence of a clot hanging the PM lead can be even more complex to manage. Despite the lack of guidelines, in clinical practice symptoms and thrombus dimensions are common criteria in choosing or not E-C surgical extraction. However, co-morbidities and advanced age made our patient not suitable for surgery.

Thrombolysis could be a valid option, but age and recent major bleeding (occurred less than four weeks before) and intracranial neoplasm (meningioma) were respectively relative and absolute contraindications to the procedure.³⁷ VKA were the only option available. In fact, despite their effectiveness in DVT and PE is well established, DOAC have demonstrated less efficacy in preventing embolization from endocavitary thrombi compared to VKA.^{38–40} Moreover, if, in one hand, DOAC have been shown to be burdened with a lower bleeding risk than VKA, on the other hand the presence of an effective, cheap and simply available antidote to VKA allows an easier management of future possible bleeding episodes. Even more, as weekly INR monitoring is required during coumadin treatment, a closer follow up is possible with VKA and this aspect can earn much more relevance in those patients who are neglected and more prone to not assume therapy correctly.

Conclusion

According to our experience, and in accordance to what is reported in some clinical cases, VKA can be an effective option in case of lead-related thrombosis, especially when surgery is not suitable due to patient performance status or thrombus characteristics and criteria for thrombolysis are not met or the bleeding risk is assessed as too high. Further studies are needed to establish the real effectiveness of VKA in this setting and to draw up the most correct guidelines for management of E-C-related endocavitary thrombi.

References

1. Barakat K, Robinson NM, Spurrell RA. Transvenous Pacing Lead-Induced Thrombosis: A Series of Cases with a Review of the Literature. *Cardiology* 2000;93:142–148.
2. Feuchter AC, Katz KD. Right atrial thrombus secondary to pacemaker wires. *J Emerg Med* 2012;43:e185–e187.
3. van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, et al. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1258–1262.
4. Casale M, Quattrocchi S, Bitto R, et al. Cardiac implantable devices and Takotsubo syndrome. A rare but potential eventuality. *Cor Vasa* 2018;60:e500–e502.
5. Casale M, Correale M, Laterra G, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in Patients with High Arrhythmic Risk and an ICD: A Longitudinal Study. *Clin Drug Investig* 2021;41:169–176.
6. Casale M, Mezzetti M, De Fazio MG, 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.
7. Dattilo G, Lamari A, Crosca S, et al. Correlation between insulin resistance and endothelial dysfunction assessed by flow-mediated dilation. *Recent Prog Med* 2012;103:328–332.
8. Morabito C, De Fazio MG, Scarano M, et al. Sacubitril/valsartan and implantable cardioverter-defibrillators: evolving therapeutic strategies. A case report. *Cor Vasa* 2020;62:479–482.

9. Carda R, Almería C, Lennie V, et al. What to do with an atrial thrombus? *Eur J Echocardiogr* 2008;9:204–205.
10. Imbalzano E, Saitta A, Lamari A, et al. Echo-Doppler evaluation of recent onset chronic venous insufficiency in elderly patients: does the heart have a role? *Recenti Prog Med* 2013;104:569–573.
11. Oginosawa Y, Abe H, Nakashima Y. The incidence and risk factors for venous obstruction after implantation of transvenous pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1605–1611.
12. Spittell PC, Hayes DL. Venous Complications After Insertion of a Transvenous Pacemaker. *Mayo Clin Proc* 1992;67:258–265.
13. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245–2251.
14. Rahbar AS, Azadani PN, Thatipelli S, et al. Risk factors and prognosis for clot formation on cardiac device leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:1294–1300.
15. Patanè S, Marte F, Sturiale M, et al. Atrial flutter, ventricular tachycardia and changing axis deviation associated with scleroderma. *Int J Cardiol* 2011;153:e25–e28.
16. Tulino V, Cacace C, Tulino D, et al. Clinical variants in Ebstein's anomaly. *Int J Cardiol* 2013;168:4969–4970.
17. Morabito C, Casale M, Crea P, et al. Atrial fibrillation and thrombophilia. DOAC as a valid alternative? A clinical case. *Cor Vasa* 2020;62:470–472.
18. Panagiotis MN, Nikolaos MP, St Georgia G, et al. Case report: Recurrent thrombosis of an old lead of a DDDR pacemaker mimicking lead infection. *Eur Heart J Case Rep* 2018;2(2):yty063.
19. Pescetelli I, Genovesi E, Renda G, et al. Intracardiac thrombi during warfarin anticoagulation – A case report and a brief literature review. *Cor Vasa* 2017;59:e277–e281.
20. Turhan S, Ozcan OU, Erol C. Imaging of intracardiac thrombus. *Cor Vasa* 2013;55:e176–e183.
21. 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.
22. Ercan S, Altunbas G, Yavuz F, et al. Permanent pacemaker lead endocarditis due to *Staphylococcus hominis* and review of the literature. *Cor Vasa* 2012;54:e336–e338.
23. Dattilo G, Carerj S, Lamari A, et al. The chance finding at multislice computed tomography coronary angiography of myocardial bridging. *Int J Cardiol* 2012;154:e21–e23.
24. 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.
25. Chartier L, Béra J, Delomez M, et al. Free-Floating Thrombi in the Right Heart. *Circulation* 1999;99:2779–2783.
26. Shah CP, Thakur RK, Ip JH, et al. Management of mobile right atrial thrombi: A therapeutic dilemma. *J Card Surg* 1996;11:428–431.
27. Dattilo G, Imbalzano E, Casale M, et al. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Correlation Between Psoriasis and Cardiovascular Functional Indices. *Angiology* 2018;69:31–37.
28. Dattilo G, Lamari A, Scarano M, et al. Coronary artery disease and psoriasis. *Minerva Cardioangiol* 2014;62:119–121.
29. Imbalzano E, Casale M, D'Angelo M, et al. Cardiovascular risk and psoriasis: a role in clinical cardiology? *Angiology* 2015;66:101–103.
30. Dattilo G, Borgia F, Guarneri C, et al. Cardiovascular Risk in Psoriasis: Current State of the Art. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:85–91.
31. Lo Gullo A, Rodríguez-Carrio J, Aragona CO, et al. Subclinical impairment of myocardial and endothelial functionality in very early psoriatic and rheumatoid arthritis patients: Association with vitamin D and inflammation. *Atherosclerosis* 2018;271:214–222.
32. Dattilo G, Falanga G, Casale M, et al. Oral anticoagulants: old and new therapy. In: Berhardt LV, ed. *Advances in Medicine and Biology*. 86. Nova Science Publishers, 2015:13–71.
33. Scarano M, Casale M, Mantini C, et al. Rivaroxaban as an effective alternative to warfarin in a patient with atrial fibrillation, thrombophilia, and left atrial appendage thrombus: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11:97.
34. 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.
35. 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.
36. Roswell RO, Greet B, Shah S, et al. Intravenous Heparin Dosing Strategy in Hospitalized Patients With Atrial Dysrhythmias. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42:179–185.
37. Kohi MP, Kohlbrenner R, Kolli KP, et al. Catheter directed interventions for acute deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:599–611.
38. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018;39:4208–4218.
39. 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.
40. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared with Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol* 2020;5:685–692.

Feochromocytom jako vzácná příčina fatálního srdečního selhání

(Pheochromocytoma as a rare cause of fatal heart failure)

Matej Strýček^a, Jiří Seiner^{a,b}, Jan Štros^a, Pavol Tomašov^{a,b}, Rostislav Polášek^{a,b}

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

^b Fakulta zdravotních studií, Technická univerzita v Liberci, Liberec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 11. 2021

Přepřacován: 5. 11. 2021

Přijat: 23. 11. 2021

Dostupný online: 12. 8. 2022

Klíčová slova:

Akutní srdeční selhání

Feochromocytom

Kardiogenní šok

Stresová kardiomyopatie

Keywords:

Acute heart failure

Cardiogenic shock

Pheochromocytoma

Stressed cardiomyopathy

SOUHRN

Feochromocytom je nádor vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledvin. Jedná se společně se sympatickými paragangliomy o nádory produkující katecholaminy, které jsou relativně vzácné. Jsou jednou z méně častých příčin sekundární hypertenze. Klinická prezentace feochromocytomu je značně variabilní, nejtypičtější je triáda příznaků zahrnující paroxysmální bolesti hlavy, pocení a palpitace. V naší kazuistice prezentujeme případ pacienta, u kterého se feochromocytom manifestoval primárně jako fatální srdeční selhání.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Pheochromocytoma is a tumor that arises from chromaffin cells of the adrenal medulla. Together with sympathetic paragangliomas, these are relatively rare catecholamine-secreting tumors. They are one of the less common causes of secondary hypertension. The clinical presentation of pheochromocytoma is very variable. The classic triad of symptoms in patients with a pheochromocytoma consists of paroxysmal episodic headache, sweating, and palpitations. In our case report, we present a patient in whom pheochromocytoma manifested primarily as a fatal heart failure.

Úvod

Feochromocytom je nádor vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledvin. Jedná se společně se sympatickými paragangliomy (nádory vycházející z paraganglií mimo dřeň nadledviny) o relativně vzácné nádory produkující katecholaminy. Jsou jednou z méně častých příčin sekundární hypertenze s odhadovaným výskytem u pacientů s arteriální hypertenzí kolem 0,2 %^{1,2} a předpokládanou roční incidencí 0,8 případu na 100 000 obyvatel.³ Většina nádorů je sporadických, ale přibližně u 40 % pacientů se jedná o součást familiární poruchy (hlavně autosomálně dominantní), jako je von Hippel-Lindauův syndrom nebo syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie 2. typu. Klinická prezentace feochromocytomu je značně variabilní od asymptomatických případů přes literárně nejtypičtější triádu příznaků, jež zahrnuje paroxysmální bolesti hlavy, pocení a palpitace, až po případy akutního srdečního selhání či kardiogenního šoku.^{1,4}

Popis případu

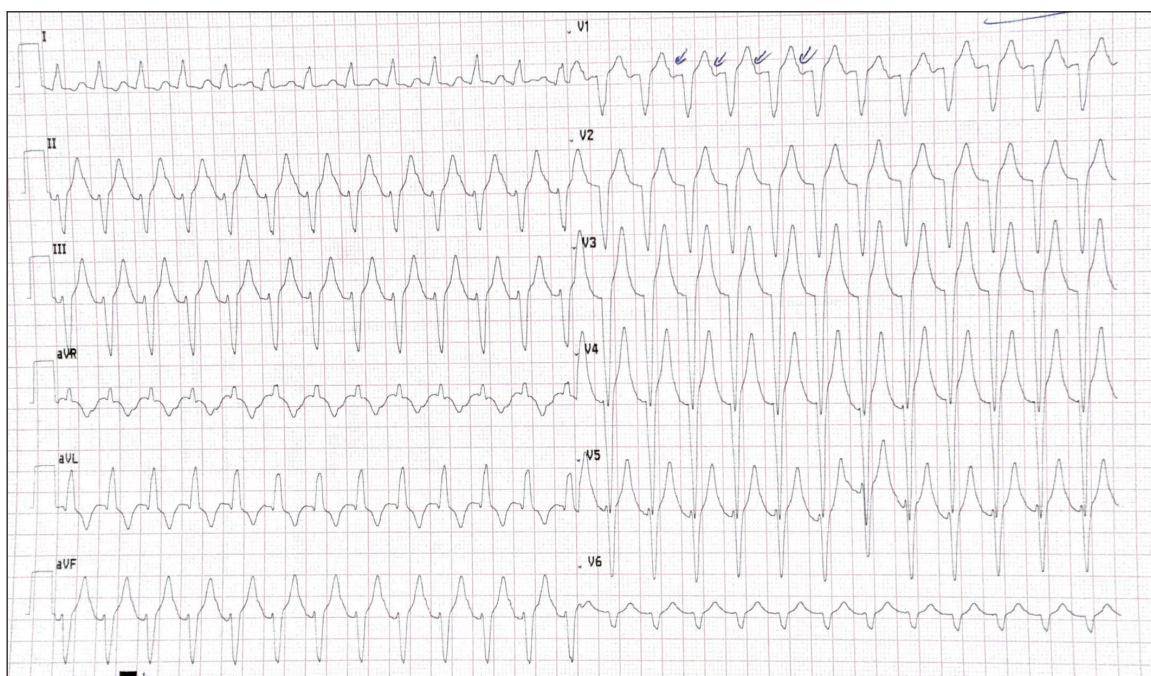
Třiapadesátiletý pacient bez relevantní předchozí anamnézy byl dopraven na naše pracoviště leteckou záchrannou službou pro podezření na infarkt myokardu s elevací úseku ST (STEMI) přední stěny komplikovaný plicním edémem. Původní avízo pro rychlou zdravotnickou pomoc (RZP) byl stav po kolapsu u lyžaře, bolesti na hrudi a celodenní nevolnost (podrobnější anamnestické údaje nebyly zjištěny, ani zpětně při komunikaci s manželkou, která negovala jakékoliv předchozí onemocnění, obtíže či užívání medikace pacienta). Na místě zásahu byla pro progredující respirační insuficienci nutná orotracheální intubace a umělá plicní ventilace (UPV). U nás byl pacient vstupně dle základních životních funkcí hypertenzní (neinvazivně měřený tlak krve 156/101 mm Hg), tachykardický se srdeční frekvencí (SF) kolem 140/min a hypoxemický se saturací O₂ kolem 87 % (při agresivní ventilaci 100% frakcí O₂ a pozitivním end-expiračním tlakem 11 cm H₂O), hypertenze

Adresa pro korespondenci: MUDr. Matej Strýček, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Husova 357/10, 460 63 Liberec, e-mail: m.strycek@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.134

nebyla farmakologicky korigována. Na vstupním EKG byla zjištěna blokáda levého Tawarova raménka (nejasného stáří) a sinusová tachykardie (obr. 1). Dle doplněné akutní selektivní koronarografie (SKG) byla prokázána jen neoblitující ateroskleróza věnčitých tepen (obr. 2 a 3). Pro nález na věnčitých tepnách nevysvětlující prudký plicní edém byla provedena i ventrikulografie, která prokázala typický obraz korespondující s diagnózou stresové (takotsubo) kardiomyopatie (KMP) (obr. 4) s ejekční frakcí levé komory (EF LK) 19 %. Dle invazivně měřené hemodynamiky bez významného tlakového gradientu ve výtokovém traktu levé komory srdeční (LVOT), ale s extrémně zvýšeným end-diastolickým tlakem 173/20/48 mm Hg (obr. 5). Echokardiograficky (TTE) byla zjištěna rozsáhlá akineze hrotu a přilehlých apikálních a středních segmentů všech stěn LK a hyperkontraktilní bazální segmenty LK, chlopně bez zřejmé významné vady a bez obstrukce v LVOT. Ejekční frakce LK činila odhadem 15 %. Po příjezdu na koronár-

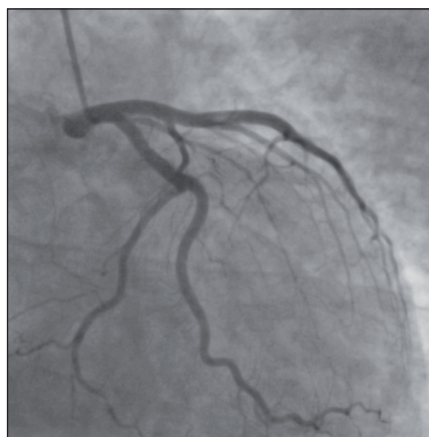
ní jednotku (KJ) pokračuje těžký plicní edém i přes agresivní ventilaci a nově dochází k rozvoji arteriální hypotenze se středním arteriálním tlakem (MAP) kolem 50 mm Hg, která byla korigována malou dávkou noradrenalinu. Laboratorní vyšetření byla bez minerálové dysbalance, anémie či jiné významné patologie (vysoce senzitivní troponin T [hsTNT] 1 377 ng/l a mozkový natriuretický peptid [BNP] 963 pg/ml). Krátce po příjmu na KJ dochází k náhle zástavě oběhu (NZO) pod obrazem bezpulsové elektrické aktivity (PEA), ihned zahájena kardiopulmonální resuscitace (KPR) včetně nepřímé mechanické srdeční masáže přístrojem LUCAS (Lund University Cardiopulmonary Assist System; Physio-Control Inc./Jolife AB, Lund, Švédsko). Kontrolní transtorakální echokardiografie (TTE) při KPR bez rozvoje tamponády či jiné akutně odstranitelné patologie. Byla zahájena příprava (priming) přístroje na venoarteriální extrakorporální membránovou oxygenaci (VA-ECMO) a svolán ECMO tým. Noradrenalin byl podáván ve vysoké dávce



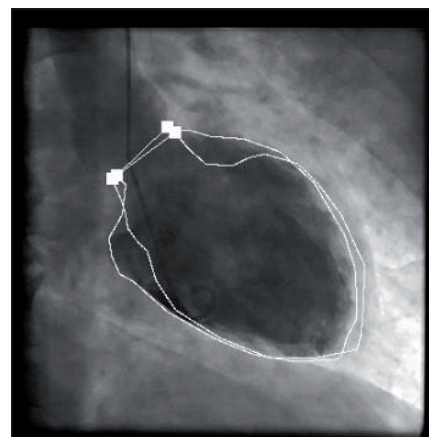
Obr. 1 – EKG při příjmu do nemocnice



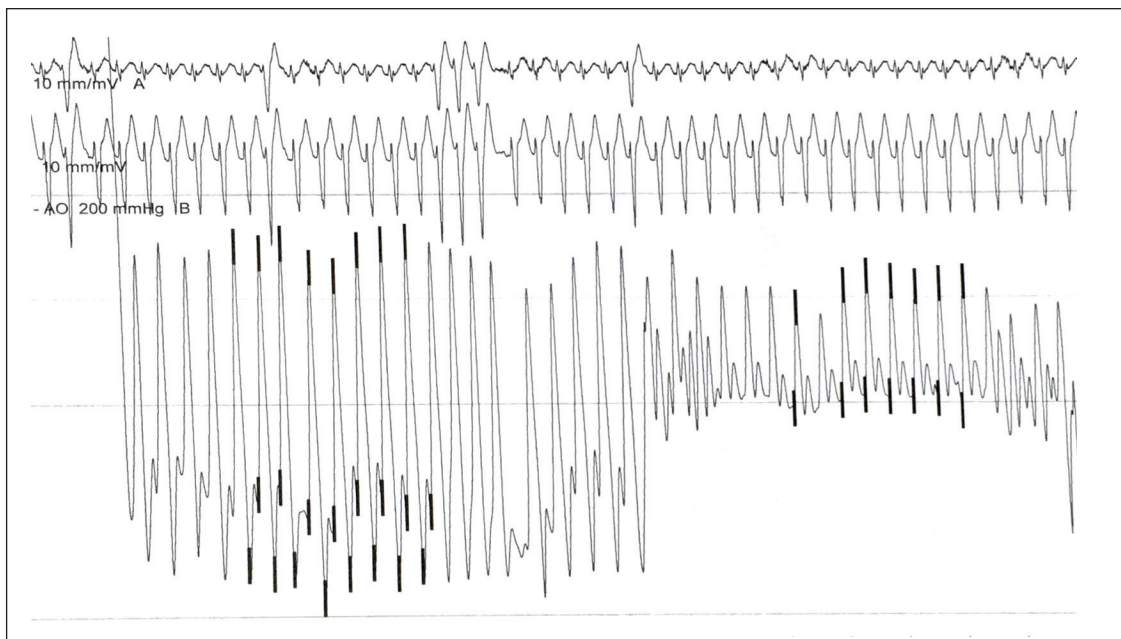
Obr. 2 – Selektivní koronarografie pravé věnčité tepny



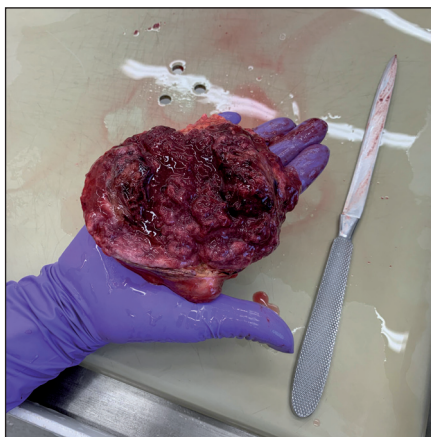
Obr. 3 – Selektivní koronarografie levé věnčité tepny



Obr. 4 – Ventrikulografie levé komory s obrazem stresové kardiomyopatie



Obr. 5 – Invazivní hemodynamické vyšetření levé komory, respektive „pull back“ do aorty



Obr. 6 – Fotografie z pitvy. Příčný řez kulovitého ložiska levé nadledviny (feochromocytom).

včetně bolusů, dále byly podávány bolusy adrenalinu, vše bez efektu. Po více než 40 minutách resuscitace je rytmus asystolie, výrazná mydriáza zornic, dle oxymetrie pomocí spektrometrie v blízké infračervené oblasti (NIRS) prokázané nedostatečné okysličení mozku, dle další kontrolní TTE stojící srdce (ventricular standstill). Pro futilitu jsme nepřistoupili k extrakorporální kardiopulmonální resuscitaci, KPR byla ukončena a byl konstatován exitus letalis. Zdravotní pitvou byl zjištěn ostře ohraničený kulovitý útvar levé nadledviny velikosti 6 × 9 × 5 cm (obr. 6) a následným histologickým rozbohem byla definitivně stanovena diagnóza feochromocytomu (solidní tumor, bez průkazu metastáz).

Diskuse

Vzhledem k velmi vzácnému výskytu feochromocytomu a jeho různorodé klinické manifestaci je diagnóza

tohoto onemocnění mnohdy velmi náročná a nezřídka stanovena až při pitvě.⁵ Základem diagnózy je soubor typických příznaků, a to paroxysmální bolesti hlavy, pocení, palpitace a anxieta, dále laboratorní stanovení metanefrinů (optimálně při záchvatu příznaků), normetanefrinů v plasmě nebo v moči a morfologické vyšetření (výpočetní tomografie [CT], magnetická rezonance [MR] a v některých případech i pozitronová emisní tomografie). Ve specifických situacích, hlavně těch akutních, jako je akutní srdeční selhání, hypertenzní krize, kardiogenní šok bez jiné vysvětlitelné příčiny a podezření na feochromocytom, přistupujeme v rámci diagnostiky přímo k zobrazovacím metodám, a to zejména ze dvou důvodů.⁶ V akutní fázi onemocnění mohou být falešně zvýšené metabolity katecholaminů přirozenou reakcí organismu a/nebo podávanou medikací ke zvládnutí akutního stavu, který nám mimo jiné většinou nedává dostatek času k přesnému měření. Druhým důvodem je, že většina feochromocytomů je v čase stanovení diagnózy dostatečně velkých (v průměru 4–6 cm) na to, abychom je zachytily pomocí zobrazovacích metod (CT/MR).^{7–9} Definitivní kauzální léčba spočívá v chirurgickém odstranění feochromocytomu v expertním centru po předchozí přípravě alfa-blokátory, eventuálně v kombinaci s beta-blokátory po dobu minimálně 14 dnů.

Fechochromocytom a s ním spojené nadměrné uvolňování katecholaminů je vzácně asociován s KMP s podobným mechanismem vzniku jako při stresové KMP. Předpokládaným patofyziologickým mechanismem vedoucím k poškození funkce LK vlivem nadměrného uvolnění katecholaminů je kombinace vazospasmu (mikrocirkulace), který vede k omráčení srdečního svalu,¹⁰ a přímého toxického účinku katecholaminů na srdeční sval.¹¹ I přes podobný patofyziologický základ se pacienti s feochromocytomem indukovanou KMP liší od pacientů se stresovou KMP. Dle malé observační práce jsou pacienti s feochromocytomem indukovanou KMP mladší (v průměru o 20 let), mívají čas-

těži postiženou bazální část LK, respektive globální systolickou dysfunkci LK a mají častěji komplikovaný průběh, ale neliší se v mortalitě proti pacientům se stresovou KMP.¹²

U pacientů, u kterých dojde vlivem feochromocytomem indukované KMP k rozvoji refrakterního kardiogenního šoku, je vhodné vzhledem ke kauzálně odstranitelné příčině šoku zvážit indikaci k napojení mechanické srdeční podpory (MSP). Pro možnost kombinované podpory perfuze (selhávající LK) a oxygenace (těžký refrakterní plicní edém) se jeví jako nejvhodnější MSP pro tyto pacienty VA ECMO. Nezřídka je nutné VA ECMO kombinovat s jinou MSP, jako jsou intraaortální balonková kontrapulsace (IABP) nebo Impella, které ulehčují vyprázdnění (venting) LK (do dostatečného obnovení její funkce – recovery).¹³ Dle systematického přehledu jednotlivých kazuistik (celkem 40 pacientů) refrakterního kardiogenního šoku na podkladě feochromocytomu s nutností napojení na MSP (nejčastěji VA ECMO v kombinaci s IABP) bylo dosaženo 97% přežívání (výborné výsledky jsou jistě modifikované kazuistickým charakterem daných publikací).⁴ MSP umožní překlenout akutní fázi onemocnění, snížit dávku vazopresorů a inotropik, které hrají významnou roli v patofyziologii tohoto onemocnění. V naší kazuistice nám velmi krátké časové okno od hypertenzní krize po rozvoj kardiogenního šoku na KJ, který byl rychle následován NZO pod obrazem PEA, respektive asystolie (vše v horizontu přibližně 15–20 minut), neumožnilo použít agresivnější terapeutický přístup ve smyslu napojení na MSP, která by nám jako jediná dala teoretickou šanci zvrátit fatální trajektorii našeho pacienta.

Závěr

Feochromocytom je velmi vzácným onemocněním s pestrými klinickými manifestacemi, která se neomezuje jen na typické paroxysmální příznaky, ale prvním projevem feochromocytomu mohou být akutní, život ohrožující, až fatální kardiiovaskulární komplikace. I přes povědomí a veškerou terapeutickou snahu včetně MSP je často diagnóza feochromocytomu stanovena až *post mortem* při pitvě.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Nenastal žádný střet zájmů.

Literatura

1. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1443–1456.
2. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315–329.
3. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983;58:802–804.
4. Hekimian G, Kharcha F, Bréchet N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pheochromocytoma-induced cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* 2016;6:117.
5. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981;56:354–360.
6. Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing pheochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with critical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:298–302.
7. Jacques AE, Sahdev A, Sandrasagara M, et al. Adrenal pheochromocytoma: Correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur Radiol* 2008;18:2885–2892.
8. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *Am J Roentgenol* 2005;185:684–688.
9. Čtvrtlík F, Heřman M, Študent V, et al. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. *Eur J Radiol* 2009;69:243–252.
10. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523–1529.
11. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007;28:2456–2464.
12. Y-Hassan S. Clinical Features and Outcome of Pheochromocytoma-Induced Takotsubo Syndrome: Analysis of 80 Published Cases. *Am J Cardiol* 2016;117:1836–1844.
13. Santos JR, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res* 2019;51:458–469.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Osobnosti

Ze života společnosti

Zprávy o knize

Za MUDr. Janem Škovránkem, CSc.

V pondělí 13. 5. 2022 zemřel ve věku nedožitých 75 let dětský kardiolog a dlouholetý primář Dětského kardiocentra Fakultní nemocnice v Motole MUDr. Jan Škovrámek, CSc.

Jan Škovrámek se narodil 8. srpna 1947 v Praze. V roce 1972 absolvoval Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze a nastoupil jako sekundární lékař na dětské oddělení v Kladně. Již v roce 1973 se stal odborným asistentem II. dětské kliniky FN v Motole, kde se poprvé dostal v tamní kardiopulmonální laboratoři do kontaktu s tehdy se rozvíjícím oborem dětské kardiologie. Zájem o kardiologii ho dovedl v roce 1977 do tehdy vzniklého Dětského kardiocentra, založeného profesorem Milanem Šamánkem. V Dětském kardiocentru se věnuje především neinvazivní kardiologii. Začátkem 80. let pak začíná velmi dynamicky rozvíjet obor dětské echokardiografie, a stává se tak prakticky prvním českým dětským echokardiografistou (obr. 1). Jeho obrovskou zásluhou je rychlé zavedení ul-



Obr. 1 – Jan Škovrámek s prvním echokardiografickým přístrojem v 80. letech

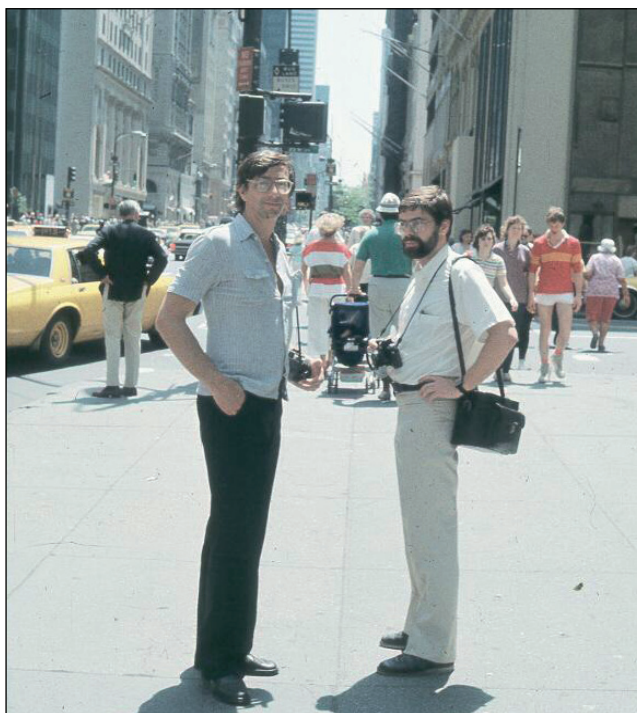
trazvukové diagnostiky jako základní metody strukturnální a funkční diagnostiky dětských kardiovaskulárních onemocnění. Díky své preciznosti a také díky rychlému technologickému rozvoji dovádí ultrazvukovou diagnostiku velmi rychle do situace, kdy podává stejné nebo lepší informace než do té doby používaná diagnostická katetrizace. Kvalitou svých vyšetření brzy přesvědčuje chirurgy Dětského kardiocentra o tom, že mohou operovat ve většině případů jen na základě ultrazvukové diagnózy. Ve druhé polovině 80. let jsme již takovou situaci v Dětském kardiocentru považovali za samozřejmou, kdy více než 80 % dětí bylo operováno pouze na základě echokardiografického vyšetření bez diagnostické katetrizace. Vzpomínám si, s jakým překvapením jsme se v roce 1990 vraceli ze společného semináře s mnichovským kardiocentrem, kde jsme zažili situaci, kdy se tamní chirurg nebyl na ultrazvukový záznam vůbec ochoten ani podívat.

Jan Škovrámek v té době buduje v Praze robustní echokardiografickou laboratoř (obr. 2), školí další odborníky, z nichž lze kromě několika generací ambulantních kar-



Obr. 2 – S týmem echokardiografické laboratoře v 90. letech

diologů jmenovat především MUDr. Tomáše Firsta, Jana Marka a Viktora Tomka. Profesor Jan Marek, pracující již od roku 2005 v Great Ormond Street Hospital v Londýně, se posléze stává světově uznávaným odborníkem v dětské a fetální echokardiografii. Současně se Jan Škovrámek účastní světového odborného života (obr. 3) a pomáhá budovat Dětské kardiocentrum v Havaně na Kubě (obr.



Obr. 3 – Spolu s Olegem Reichem na světovém kongresu dětské kardiologie a kardiochirurgie v New Yorku v roce 1985



Obr. 4 – Chvilka oddechu při budování dětského kardiocentra v Havaně



Obr. 6 – Při sportu v házenkářské reprezentaci a na svém oblíbeném tenise



Obr. 5 – Při sympoziu ke 40. výročí Dětského kardiocentra v roce 2017



4). Podporován vizionářskou duší prof. Šamánka začíná Jan Škovránek ve druhé polovině 80. let také rozvíjet obor fetální echokardiografie a plošného prenatalního screeningu vrozených srdečních vad v ČR, který brzy přináší světové výsledky.

V letech 1993 až 2011 působí jako primář Dětského kardiocentra FN v Motole. Za jeho éry dochází k zásadnímu snížení časné mortality po operacích vrozených srdečních vad. Podporuje další subspecializaci na pracovišti a nechává vedle sebe růst mladší kolegy. Nikdy nebrání fundované odborné diskusi. Jeho přínosem je hluboký vhled do patofyziologie srdečních onemocnění u dětí, jakož i snaha o maximálně efektivní a racionální péči snižující jak mortalitu, tak i morbiditu. V letech 2005–2011 pak provádí Dětské kardiocentrum složitou etapou přestavby dětské části motolské nemocnice, aby následně předal žezlo svému následovníkovi.

MUDr. Jan Škovránek byl logicky spjat s Českou kardiologickou společností. Působil dvakrát jako člen jejího výboru, kde byl důležitým hlasem pro dětskou kardiologii. Současně byl i dvakrát předsedou výboru Pracovní skupiny pediatrické kardiologie ČKS. Dlouhodobě působil jako člen redakční rady *Česko-slovenské pediatrie*.

Na Honzu budeme vzpomínat nejen jako na skvělého dětského kardiologa, ale také jako na kamaráda se smyslem pro humor (obr. 5), který si nepotrpěl na oficiality a dovedl vždy přímočaře říci svůj názor. Byl zapáleným sportovcem (obr. 6), jakož i přítelem příjemných stránek života. Svůj osud držel vždy pevně v rukou a nedal se zlomit ani dlouhým zákeřným onemocněním, které mu nakonec vzalo život.

Čest jeho památce!

Jan Janoušek, Jan Marek,
Václav Chaloupecký, Oleg Reich

Opustil nás MUDr. Tomáš Klíma

Z Houstonu v USA přišla velmi smutná zpráva – 7. 7. 2022 v klidu zemřel v nedožitých 91 letech MUDr. Tomáš Klíma, zakladatel a podporovatel mnohaletého programu: Texas-Czech Physician Exchange Program.

Tomáš Klíma byl americký lékař českého původu, přední odborník v oblasti transplantační medicíny, narodil se 10. září 1931 v USA – v Baltimore ve státě Maryland, jeho rodiče byli v té době na pracovním pobytu v USA. V roce 1991 zahájil Tomáš Klíma program výměnných stipendijních stáží mezi Texas Medical Center a 1. a 2. lékařskou fakultou UK v Praze, který umožňoval českým lékařům seznamovat se s nejmodernějšími léčebnými postupy a aplikovat je v českém zdravotnictví. V rámci tohoto programu prošlo mnoha pracovišti v Texas Medical Center v Houstonu více než 160 českých lékařů. Program významně přispěl ke zvýšení kvality a úrovně mnoha lékařských oborů v Česku, je charakteristické, že tímto programem prošla celá řada pozdějších přednostů klinik různých oborů, od vnitřního lékařství přes kardiologii, otorinolaryngologii, oftalmologii po obecnou chirurgii a další. Aktivita Tomáše Klímy především v počátcích fungování tohoto programu umožnila financování programu ze sponzorských darů lékařů z Houstonu, později byla získávána podpora i ze zdrojů v České republice. Výměnný program po-

jmenoval Klíma po svém otci Jaroslavovi. Ten na začátku 30. let díky stipendiu Rockefellerovy nadace získával zkušenosti v Johns Hopkins Hospital v Baltimore a poté pracoval ve Státním zdravotním ústavu. Byl popraven během heydrichiády v červenci 1942.

Tomáš Klíma získal za svou dlouholetou nesmírnou podporu české medicíny řadu ocenění, k nimž patří především medaile Za zásluhy I. stupně, udělená v roce 2001 prezidentem Václavem Havlem, dále Pamětní medaile Karlovy univerzity (1998), medaile 1. a 2. LF UK Praha, je také laureátem Ceny Neuron za přínos světové vědě za rok 2011 v oboru medicína.

Na Tomáše Klímu budeme vždy vzpomínat jako na skromného altruistu, který svou neutuchající pracovitostí a činorodostí přispěl velkoryse ve výchově a vzdělávání českých lékařů mnoha oborů. Patří mu za to trvalý dík. Zůstává v našich srdcích jako „malý velký muž“ z ulice MacAlister v Houstonu.

Milý Tomáši, velký dík za všechny, které jsi s ženou Marcelou a dcerou Evou přijímal u Vás doma jako přátele.

Loučíme se se smutkem v duši,

*Michael Aschermann, Jan Starý
(koordinátoři programu za ČR)*



Profesor MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC, slaví životní jubileum



Koncem srpna – přesně 29. 8. 2022 – oslaví pan profesor Jaromír Hradec sedmdesáté páté narozeniny. Ze svého rodiště v Čestíně u Kutné Hory odešel na studia do Prahy a studoval medicínu na 1. LF UK v Praze a promoval v roce 1971. Jeho cesta ke kardiologii nebyla přímá, první roky po promoci prožil jako aspirant v Ústavu lékařské biochemie 1. LF UK v Praze, současně však také pracoval jako sekundární lékař na III. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze. V roce 1975 složil atestaci z interny I. stupně a v roce 1977 obhájil kandidátskou disertační práci v oboru lékařská chemie a biochemie na téma „Melanocyty stimulující hormony – klinická a laboratorní studie“. To již působil na plný úvazek na III. interní klinice 1. LF UK v Praze, v nynější Všeobecné fakultní nemocnici, tomuto pracovišti zůstal věrný až do současné doby, působí zde tedy 51 let! Postupně dále složil atestaci z vnitřního lékařství II. stupně (1978) a z kardiologie (1987). Habilitoval v roce 1987 a jmenován profesorem v oboru vnitřního lékařství byl v roce 2004. Na III. interní klinice 1. LF UK a VFN působí i v současné době jako konzultant.

Jeho hlavní výzkumné zájmy představovaly hormonálně podmíněné kardiomyopatie, chronické srdeční selhání, kardiovaskulární farmakoterapie, v Československu patřil mezi první kardiology, kteří zavedli do klinické praxe echokardiografii, spolu s profesorem Janem Petráškem sepsali první skripta echokardiografie v roce 1980 (Státní

pedagogické nakladatelství) a v této vyšetřovací technice se stal významným expertem, který se dlouhá léta podílel na rozšíření echokardiografie a publikoval řadu zásadních prací s touto problematikou. Celkem to je kolem 600 publikací, z toho 320 odborných (původních prací a přehledových článků), 30 kapitol v učebnicích a monografiích, 3 monografie.

Jeho aktivita v České kardiologické společnosti (ČKS) nejspíše začala prvním místem v soutěži mladých kardiologů v roce 1979, později se stal členem výboru ČKS a v letech 1999–2005 byl předsedou České kardiologické společnosti. V letech 2000–2002 byl i členem výboru Evropské kardiologické společnosti (ESC), předsedou Fellowships Committee, členem Guidelines Committee, na domácím poli byl také předsedou České asociace srdečního selhání ČKS (ČASS), dodnes je členem výboru Pracovní skupiny kardiovaskulární farmakoterapie, předsedou oborové rady pro kardiologii VR ČLK. V roce 2015 byl oceněn zlatou medailí profesora Libenského a v roce 2017 pak získal Cenu za celoživotní přínos kardiologii ČKS.

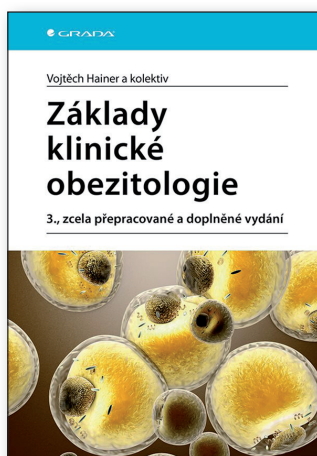
Od roku 2000 je Fellow of the ESC (FESC), v roce 2002 pak získal i mimořádné ocenění ESC – stříbrnou medaili této společnosti. Je čestným členem ČKS, Slovenské kardiologické společnosti a Společnosti všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP.

S Mirkem Hradcem nás pojí dlouholeté přátelství, kdy jsem mnohokrát mohl obdivovat jeho ohromné profesionální kvality, výjimečnou schopnost rozvahy v situacích, kdy se řešily komplikované situace, a to jak přímo v kardiologii, ale také v diplomacii společnosti. Vždy kolem sebe vytvářel přátelské prostředí pro odborné diskuse, hezky umí vyprávět o mnoha cestách, které podnikal vždy rád s milou ženou Martou, otorinolaryngoložkou. Má dvě děti – dceru Martinu, která vystudovala biologii na Jihočeské univerzitě v Českých Budějovicích a v současnosti pracuje jako cytogenetička v laboratořích Gennet, a syna Aleše, který je specialistou v IT a pracuje u firmy Autocont. Dnes je již i pyšný děda čtyř vnoučat.

Milý Mirku, jistě víš, že jsi v české kardiologii zanechal významnou stopu, a dovoluji si Ti za výbor ČKS, celou kardiologickou veřejnost a za sebe srdečně popřát dobré zdraví a abys byl ještě řadu let obklopen těmi, kdo Tě mají rádi.

Srdečně,

Michael Aschermann



Vojtěch Hainer a kolektiv: Základy klinické obezitologie

Praha: Grada Publishing, a.s., 2021, 519 s.

Třetí, zcela přepracované a doplněné vydání, formát 242 × 167 mm, měkká vazba, omyvatelné desky, 21 stran barevné přílohy.

ISBN: P78-80-271-4715-1 (ePub).

ISBN: 978-80-2714714-4 (pdf).

ISBN: 78-80-2711302-6 (print).

Cena: 719 Kč.

Hlavní autor, doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc., náleží k našim předním obezitologům. Problematice obezity se věnuje celý svůj odborný život, nejprve na IV. interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, nyní jako pracovník Endokrinologického ústavu v Praze. Tato kniha je jeho stěžejní publikací; jde již o třetí vydání tohoto titulu. Týká se závažné problematiky, napříč všemi obory medicíny. Pro nemocné s chronickou ischemickou chorobou srdeční je obezita jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů jejího vzniku. Proto o ní přinášíme zprávu v našem časopise.

K napsání této učebnice přizval docent Vojtěch Hainer 19 spoluautorů, významných obezitologů z experimentálních pracovišť i klinické praxe. K významnosti knihy přispěla mezinárodně uznávaná osobnost v problematice obezitologie, profesor Albert Stunkard z Univerzity v Pensylvánii, který napsal k prvnímu i druhému vydání knihy pochvalnou předmluvu, podobně jako MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD., MPH, ředitelka Obezitologického ústavu v Bratislavě. Rozsáhlá kniha, která si stále ponechává označení „základy“, má přes 500 stran. Tvoří ji 20 kapitol uvedených v tomto pořadí: 1. Obezita v historii lidstva, 2. Epidemiologie a zdravotní rizika obezity, 3. Obezita a diabetes, 4. Etiopatogeneze obezity, 5. Studium genetických příčin obezity – současnost a perspektivy, 6. Tkáňový metabolismus a obezita, 7. Tuková tkáň a hormonální sekrece, 8. Endokrinopatie a obezita, 9. Vyšetření v obezitologii, 10. Léčba obezity dietou, 11. Velmi přísné nízkonoenergetické diety, 12. Pohybová aktivita v prevenci a léčbě obezity, 13. Kognitivně-behaviorální přístupy k léčbě nadváhy a obezity, 14. Úloha psychologa v péči o obézního pacienta, 15. Farmakoterapie obezity, 16. Léčba diabetu obézního jedince, 17. Chirurgická léčba obezity, 18. Obezita v dětství a dospívání, 19. Poruchy příjmu potravy. Poslední kapitolou je 20. Prevence obezity – základní strategie současných preventivních programů boje s obezitou. Následují závěrečné kapitoly: přehled použitých zkratk (plných 19 stran), kvalitní

dvousloupcový rejstřík, český souhrn a anglické summary. Literatura je uváděna za jednotlivými kapitolami, s posledním vročením v roce 2021. Text je doplněn přehlednými tabulkami a několika černobílými obrázky.

Kniha, kterou profesor Albert Stunkard označoval jako učebnici, se týká velké řady aspektů obezity. Monografie přináší aktuální přehled ve velmi širokém záběru, od historie přes epidemiologii, etiopatogenezi, genetiku až k možnostem její léčby. Oproti předešlým vydáním – poslední bylo před deseti lety – je její rozsah větší, protože byly zařazeny nové kapitoly, které rozsah rozšířily, např. Kardiometabolická rizika, Studie genetických příčin, nová antidiabetika ad. Jednotlivé kapitoly jsou proporcionální a jsou psány dobrou češtinou. Literatura je aktuální, na české autory se nezapomnělo.

Co napsat závěrem?

Docent Vojtěch Hainer se spoluautory napsali velmi kvalitní monografii, jež poskytuje ucelený a aktuální pohled na řadu významných aspektů obezity. Kniha v současnosti nemá v českém písemnictví konkurenci. Nakladatelství Grada Publishing ji redakčně zpracovalo velmi kvalitním způsobem. A tak se k českému obezitologovi dostává (po několika letech) velmi kvalitní monografie.

Komu monografii doporučit?

V rozsahu i úrovni je psána především pro obezitology, jak klinické, tak ambulantní. Číst by ji měli také endokrinologové, k nimž často přicházejí nemocní s nadváhou nebo obezitou s otázkou jejich příčiny při některé endokrinopatii. A určitě bude vhodnou literaturou pro lékaře před atestací z interny a endokrinologie. Ale i lékaři jiných oborů v ní naleznou tu „svou“ kapitolu.

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



Karel Lukáš, Josef Kautzner, Jiří Hoch a kolektiv: Bolest na hrudi

Praha, Grada Publishing a.s., 2022, 642 s.

Vydání první, formát 260 × 185 mm, pevná vazba (vázaná), barevný výtisk.

ISBN: 798-80-271-4834-9 (pdf).

ISBN: 798-80-271-3099-4 (print).

Cena: 1 349 Kč.

Recenzovaná kniha má tři editory: MUDr. Karla Lukáše, CSc., ze IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN, prof. MUDr. Josefa Kautznera, CSc., z Kliniky kardiologie IKEM a prof. MUDr. Jiřího Hocha, CSc., z 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol. Tato trojice přizvala k participaci na knize 60 (!) dalších autorů. Jde o typickou monografii, ústředním tématem je tentokrát příznak – bolest na hrudi. Zajímavá je koncepce knihy: pohled na tento příznak očima různých odborníků, praktickým lékařem počínaje a fyzioterapeutem konče.

Vlastní odborný text je věcně rozdělen do dvou částí. Prvních šest kapitol je věnováno základním údajům: klasifikaci, anatomii, fyziologii a patofyziologii, propedeutice a vyšetřovacím metodám (celkem 152 stran). Druhá část v 28 samostatných kapitolách přináší informace o bolesti na hrudi tak, jak se jeví lékařům jednotlivých specializací (celkem 471 stran).

Jednotlivé kapitoly jsou uvedeny v tomto pořadí (v závorce rozsah stran): 1. Základní údaje o bolesti (6 s.), 2. Klasifikace bolesti (2 s.), 3. Anatomie (14 s.), 4. Fyziologie a patofyziologie (6 s.), 5. Propedeutika (38 s.), 6. Vyšetřovací metody (86 s.), 7. Všeobecný lékař (6 s.), 8. Praktický dětský lékař (6 s.), 9. Kardiolog (64 s.), 10. Dětský kardiolog (22 s.), 11. Angiolog (14 s.), 12. Kardiovaskulární chirurg (22 s.), 13. Interveníční radiolog (10 s.), 14. Pneumolog (14 s.), 15. Dětský pneumolog (10 s.), 16. Hematolog (14 s.), 17. Onkolog (14 s.), 18. Gastroenterolog (38 s.), 19. Dětský gastroenterolog (18 s.), 20. Cizí tělesa (6 s.), 21. Onemocnění bránice (6 s.), 22. Poranění hrudníku (19 s.), 23. Poranění srdce (4 s.), 24. Tyreopatie (8 s.), 25. Revmatolog (16 s.), 26. Ortoped (21 s.), 27. Spondylochirurg (24 s.), 28. Osteolog (16 s.), 29. Neurolog (18 s.), 30. Psychiatr (10 s.), 31. Gerontolog (10 s.), 32. Infektolog (16 s.), 33. Dermatovenerolog (4 s.), 34. Mammolog (4 s.) a 35. Fyzioterapeut (24 s.). Následují: český a anglický souhrn, dvousloupcový seznam zkratk (4 s.), dvouřádkový epilog a dvousloupcový rejstřík (10 s.). Tisk je dvoubarevný, text oživuje velký počet obrázků a vícebarevných ilustrací, k jejich vysoce kvalitní reprodukci přispěla mj. i kvalita použitého papíru. Náročnější pasáže jsou doprovázeny přehledovými tabulkami. Literatura následuje za každou

kapitolou, je rozsahem přiměřená i aktuální. Naše čtenáře budou nejvíce asi zajímat kapitoly týkající se kardiologie a angiologie. Jejich autory jsou prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., prof. MUDr. Jaroslav Hruša, CSc., doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., doc. MUDr. Vilém Rohn, CSc., významní a známí pracovníci v daných oborech.

Téma této monografie nepatří ani v zahraniční literatuře mezi časté, ačkoliv je (bylo i bude) důležité a velmi aktuální. Bolest na hrudi je velmi častým důvodem, pro který přichází nemocný k lékaři. Domnívám se, že snad každý člověk „nějakou“ bolest na hrudi v životě měl. Je zvláštní, že v naší moderní literatuře nebyla dosud tato problematika zpracována. Zvláště proto je nutné iniciátory jejího napsání za tento počín pochválit. Vždyť její znalost, diagnostika, diferenciální diagnostika i léčba jsou prakticky velmi významné.

Kapitoly se rozsahově sice různí, ale vzhledem k jejich klinickému významu jsou rozsahově proporcionální. Význam jednotlivých kapitol se bude v praxi uplatňovat různou četností příčiny bolesti, do diferenciálně-diagnostické rozvahy náležejí i méně časté a méně nebezpečné příčiny bolesti. Informačně je text na (velmi) vysoké odborné úrovni, je psán dobrou češtinou a čte se lehce. Redakční zpracování je bezchybné a příkladné

Komu knihu doporučit?

Každý lékař, bez rozdílu specializace, v ní najde tu „svoji kapitolu“, a navíc poučení v kapitolách jiných oborů. Bolest na hrudi byla – jest a bude – významným příznakem jak pro nemocné, tak i pro lékaře všech specializací. Proto i já, spolu s oběma editory a se všemi autory věřím, že zkušenosti i méně zkušenosti najdou v knize poučení, že jim pomůže rozšířit vědomosti za hranice jejich oborů a že se jim bude dobře číst (prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.).

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



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

echodny 2022

23.–24. září 2022 | Hotel NH Collection Olomouc

Programovou náplní bude optimální využití jednotlivých zobrazovacích metod v diagnostice a léčbě nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění, které reflektují recentní doporučení Evropské kardiologické společnosti. Letos to bude například problematika plicní hypertenze, viability myokardu a srdečních zdrojů embolizace. Program obsahuje i hands-on sekce, volná původní sdělení a edukativní kazuistiky. Těšíme se na setkání s Vámi v nádherné Olomouci!

Registrujte se na www.cksonline.cz