



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 65 • Číslo | Number 3 • Červen/Červenec | June/July 2023

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

Cor et Vasa

Implantace bezesvodového stimulátoru (LP) Micra – zkušenosti jednoho centra

Endovaskulární léčba výdutí břišní aorty s angulovaným krčkem

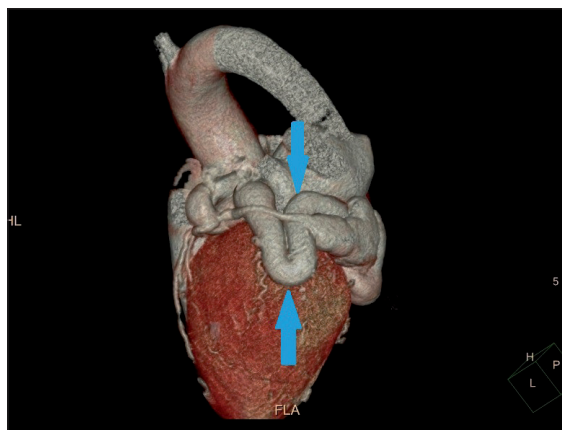
The impact of the CV risk factors on short-term in-hospital outcome

Mechanická trombektomie v léčbě akutního ischemického iktu

Současné možnosti měření cévní tuhosti

Cardiac surgery and COVID-19 pandemic

Humanin and Cardiovascular Diseases



CT angiografie znázorňující tortuózní pístěť odstupující z dilatovaného kmene ACS a ústící do sinus coronarius. (Komorová Z, Novák M, Seménka J, Feitová V, Němec P, Špínarová L. Levopravý zkrat u dospělé ženy mezi levou koronární tepnou a koronárním sinem způsobený gigantickou fistulí. Kazuistika, str. 550–554).

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 anebo v angličtině.

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

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine, 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-corevasa.cz/>. Příspěvky do *Kardia* můžete zasílat také na adresu vedoucího redaktora nebo odpovědné redaktorky.

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

Vydavatel neodpovídá za údaje a názory uvedené autory v jednotlivých příspěvcích ani za faktickou a jazykovou stránku 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 6× ročně (+ 1 suplementum)
Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2023, ČKS.

Vydavatel

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

Předseda

Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Odpovědná redaktorka

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

Inzerce

Mgr. 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 (+ 1 supplement)
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2023, ČKS.

Publisher

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

President

Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Managing Editor

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

Advertising information

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

Obsah | Contents

Svazek | Volume 65

Číslo | Number 3

Původní sdělení | Original research articles

Implantace bezesvodového stimulátoru (LP) Micra – zkušenosti jednoho centra J. Boček, M. Segetová, J. Beneš, H. Wünschová, K. Sedláček, V. Lánská, J. Kautzner	447
Endovaskulární léčba výdutí břišní aorty s angulovaným krčkem K. El Samman, P. Šedivý, H. Přindišová, A. Šnajdrová.	455
The impact of the cardiovascular risk factors on short-term in-hospital outcome of patients with COVID-19 N. H. Hanboly, S. Wadie, R. H. Diab, M. Omar	461
The clinical and angiographic impact of intravascular ultrasound guided stenting of unprotected left main and proximal left anterior descending coronary artery. A prospective randomized controlled study in Egypt N. H. Hanboly, Y. M. K. Baghdady, M. M. Mostafa, A. A. F. Hashad, Y. A. Sadek	468
The Drugs Used in the Treatment of Supraventricular Tachycardia in Pediatrics: A Systematic Review and Meta-Analysis H. T. Hashim, J. Shah, A. T. Hashim, O. A. A. I. Mohamed, M. S. Abdeljalil, J. Varney	477
Impact of invasively determined cardiac power index on survival in patients with advanced chronic heart failure A. Dogan, D. Mansuroglu, O. Konukoglu, E. Ozdemir, M. Sarilar, A. Guler, N. Kurtoglu	485
Gut microbiota changes in nonalcoholic fatty liver disease and concomitant coronary artery disease G. Fadieienco, O. Gridnyev, O. Kurinna, N. Chereliuk	489
Gender differences in epidemiology and risk factors of acute coronary syndrome in Algerian patients of the Oran city: descriptive cross-sectional study A. Amrani-Midoun, N. Laredj, T. Djebaili, A. Djelloul, L. Zouli, H. Aoumeur, F. Boukerche, M. Nachi	496
The relationship between the level of soluble CD40 ligand and angiographic extent and severity of coronary artery disease B. C. Elçioğlu, Ş. T. Şahin, E. Bozçalı, Ş. Himmetoğlu, H. Yüksel.	501
Periprocedural myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris: a tertiary center experience M. Sarilar, V. Oktay, G. Demirci, D. Oksen, V. Sansoy	508

Přehledové články | Review articles

Současná role mechanické trombektomie v léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody J. Křeček, B. Kožnar, J. Sulženko, Z. Stelmach, P. Wídimský, I. Štětkářová, T. Peisker, P. Vaško, P. Mikulénka, D. Lauer, D. Kučera.	514
Současné možnosti měření cévní tuhosti M. Rajčinova, D. Zemánek, L. Matera, V. Fabián	525

Cardiac surgery and the coronavirus disease 2019 pandemic	
M. Y. Al Mostafa, H. T. Hashim, Y. F. Abu Ruman, I. Ullah, A. T. Hashim.	529
Humanin and Cardiovascular Diseases	
L. Askin, O. Tanriverdi.	533

Kazuistiky | Case reports

Syndrom PRKAG2 jako vysoce arytmogenní varianta v diferenciální diagnostice hypertrofické kardiomyopatie – příklad dvou rodin s potvrzenou příčinnou variantou DNA	
M. Hodbořová, A. Krebsová, P. Peldová, R. Polášek, T. Roubíček	538
Infective endocarditis complicated by brain embolism: a case report	
P. Snopek, J. Hasilla, L. Patrovič, D. Juskanič	545
Levopravý zkrat u dospělé ženy mezi levou koronární tepnou a koronárním sinem způsobený gigantickou fistulí	
Z. Komorová, M. Novák, J. Seménka, V. Feitová, P. Němec, L. Špinarová.	550
Kompresivní syndrom arteria poplitea	
L. Petroušová, J. Sulženko	555
Anomalous origin of the left main coronary artery from the right coronary sinus of Valsalva	
R. Caminiti, G. Vetta, A. Parlavecchio, G. Dattilo, M. Magnocavallo, D. G. Della Rocca, M. Siviglia, F. A. Benedetto	558
A multimodality imaging approach to multifocal intracardiac masses	
V. D. Neto, J. M. Santos, L. F. Santos, J. M. Correia	560
Sino-atrial block due to Guillain-Barré syndrome: a rare case	
G. Pelaggi, A. Luongo, F. Parisi, P. Vinciguerra, A. Perna, F. Cocuzza, F. Campanella, A. Currò, L. Pistelli.	563

Kardio Příloha | Supplement

Ze života společnosti

Prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc., FESC, slaví 90. narozeniny	
J. Kautzner	568
Významné životní jubileum prof. MUDr. Vladimíra Staňky, CSc., FESC	
M. Aschermann	570

Osobnosti

Zemřel MUDr. Pavel Jebavý, CSc.	
J. F. Vojáček	571
Loučíme se s Pavlem Jebavým	
M. Aschermann	572

Dopis redakci

Cholesterolový paradox	
V. Staněk	573

Zprávy o knize

Radkin Honzák: Emoce od A do P	
J. Petrášek.	575
Radek Ptáček, Petr Bartůněk: Důstojnost v medicíně	
J. Petrášek.	576

Vyhlášení soutěže o nejlepší publikaci v roce 2023

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

výbor České kardiologické společnosti a redakční rada časopisu *Cor et Vasa* vyhláší pro rok 2023 soutěž o nejlepší publikaci mladých autorů v *Cor et Vasa*. Do soutěže budou zařazeny všechny typy článků – review, originální články, kazuistická sdělení – publikované v roce 2023, první autor pak musí být členem ČKS a pracovní skupiny Kardio 35 ve věku do 35 let. K rukopisu prosím přidejte informaci, že může být zařazen do této soutěže.

Publikované práce bude hodnotit sedmičlenná porota tvořená členy výboru ČKS. Nejlepší práce bude ohodno-

cena odměnou 40 000 Kč, druhé místo odměnou 20 000 Kč a třetí místo odměnou 10 000 Kč. Vyhodnocení všech publikovaných článků bude provedeno v lednu 2024.

*Za výbor ČKS a redakční radu Cor et Vasa
prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FACC, FESC,
vedoucí redaktor Cor et Vasa*

Seznam inzerentů



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



PRO.MED.CS Praha a.s.,
Telčská 377/1, 140 00 Praha 4
www.promed.cz



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

Implantace bezesvodového stimulátoru (LP) Micra – zkušenosti jednoho centra

(Implantation of leadless pacemaker (LP) Micra – single center experience)

Jan Boček^a, Markéta Segetová^a, Jan Beneš^a, Hanka Wünschová^a,
Kamil Sedláček^b, Věra Lánská^c, Josef Kautzner^a

^aKlinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^bI. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^cOddělení datových analýz, statistik a umělé inteligence, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 28. 7. 2022

Přepřeván: 22. 9. 2022

Přiját: 27. 9. 2022

Dostupný online: 5. 6. 2023

Klíčová slova:

Bezesvodový kardiostimulátor

Kardiostimulátor

Micra

SOUHRN

Úvod: Po celou historii kardiostimulace je řešen problém nejslabšího článku stimulační soustavy – elektrických svodů (pozn. v češtině se nesprávně nazývá svod elektrodou, přitom elektroda je pouze na samém konci vodiče, který spojuje implantovaný přístroj s myokardem). Stimulační svody měly historicky problémy s izolací nebo zevním potahem, dalším problémem je možnost naložení nebo zlomení spirály svodu.^{1,2} Nezanedbatelným problémem jsou i infekce stimulačních systémů.^{3,4} Ve snaze odstranit tyto problémy byl rozpracován koncept tzv. leadless nebo bezesvodové stimulace srdce, kdy je miniaturní kardiostimulátor implantován přímo do dutiny pravé komory a fixační mechanismus zajišťuje kontakt elektrody s myokardem a zabezpečuje stabilitu.^{5,6} Ze dvou systémů, které byly testovány a uvedeny na trh, se zatím v klinické praxi rutinně používá pouze systém Micra (Medtronic, Inc.). Implantace se provádí přes femorální žílu dlouhým, řiditelným zaváděčem.

Cíl: Zhodnotit výsledky implantací LP Micra (Medtronic, Inc.) v IKEM mezi 30. 3. 2017 a 12. 11. 2021.

Soubor a metodika: Soubor tvoří 60 pacientů, kterým byl implantován LP (průměrný věk v době implantace 73,7 roku, směrodatná odchylka [SD] $\pm 9,9$ roku; ženy tvořily 33,3 %). Byly hodnoceny implantační parametry, jako jsou implantační a skiaskopický čas, dávka rtg záření a výskyt komplikací. Dále byly sledovány stimulační parametry při implantaci, za měsíc a rok po implantaci. Data implantačního výkonu byla analyzována Spearmanovým testem a biviační analýzou. Stimulační parametry jsme analyzovali Friedmanovým testem.

Výsledky: Doba implantačního výkonu se ve sledovaném období nezměnila (průměr 63,5 min, SD $\pm 27,5$ min; $p = -0,0575$, $p = 0,6624$). Významný pokles jsme ale zaznamenali ve skiaskopickém čase (průměr 4,1 min, SD $\pm 3,6$ min; $p = -0,4817$, $p < 0,0001$) a v dávce rtg záření (průměr 1 396,8 $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$, SD $\pm 3 248,6 \mu\text{Gy}/\text{m}^2$; $p = -0,6454$, $p < 0,0001$). U posledních 40 pacientů byla v 37 případech implantace přístroje úspěšná ihned napoprvé a u tří pacientů vyžadovala pouze jedno přemístění.

Stimulační parametry (impedance, senzing a stimulační práh) zůstaly v příznivých hodnotách po měsíci i po roce od implantace LP Micra.

Celkem byly zaznamenány tři závažné komplikace výkonu (5 %), a to všechny v průběhu prvních 20 výkonů. U posledních 40 implantací jsme nezaznamenali žádnou vážnou komplikaci.

Do jednoho roku od implantace LP Micra zemřelo 13 (21,7 %) pacientů. Příčinná souvislost úmrtí s implantací LP Micra nebyla prokázána ani v jednom případě.

Závěr: Implantace bezesvodového stimulátoru Micra je bezpečná. Doba výkonu se s přibývajícím zkušenostmi významně nezkrátila, ale klesl skiaskopický čas i dávka rtg záření. Stimulační parametry zůstávají příznivé i rok po implantaci. Úmrtnost do roka od implantace je poměrně vysoká, ale nespojuje s implantační procedurou.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Since beginning of cardiac pacing, implanters have been facing problems related to the weakest part of pacing system – pacing leads. Historically, there were problems with lead insulation or coating; another problem is lead or fixating helix fracture.^{1,2} Infection of cardiac implantable electronic devices (CIEDs) is also a significant issue.^{3,4} As a reaction to these challenges, the concept of leadless pacing was developed. In this stimulation modality, miniature pacemaker is implanted directly into cavity of right

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Boček, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 142 00 Praha 4,
e-mail: bokj@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.104

ventricle, with fixation mechanism providing both stability and good electrode-myocardium contact.^{5,6} Originally, there were two systems designed, but only Micra (Medtronic, Inc.) is nowadays commercially available in the Czech Republic. Implantation is performed through femoral vein with long, steerable introducer.

Objective: To evaluate outcomes of implantation procedure of LP Micra (Medtronic, Inc.) in Institute of Clinical and Experimental Medicine, Prague, between 30th of March 2017 and 12th of November 2021.

Methods: We implanted LP in 60 patients (mean age at implantation 73.7 years, SD ± 9.9 ; 33.3% of patients were women). Parameters of implantation procedure, such as implantation and fluoroscopy time, dose of x-ray radiation and occurrence of complications were evaluated. Stimulation parameters during implantation and after one month and one year were recorded. Implantation procedure data were analyzed by Spearman's test and bivariate analysis. Friedman's test was used for stimulation parameters analysis.

Results: Implantation procedure duration didn't change significantly (mean 63.5 min, SD ± 27.5 min; Spearman's $p = -0.0575$, $p = 0.6624$), but a significant decrease was observed in fluoroscopy time (mean 4.1 min, SD ± 3.6 min; $p = -0.4817$, $p < 0.0001$) and x-ray dose (mean 1 396.8 $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$, SD $\pm 3 248.6$ $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$; $p = -0.6454$, $p < 0.0001$). During last 40 procedures, in 37 cases pacemaker implantation was successful in the first attempt and in three cases only one reposition of device was necessary.

Stimulation parameters (impedance, sensing, and pacing threshold) remained favorable after one month and one year after implant procedure.

In total, 3 serious complications of procedure were observed (5%), all of them during the first 20 implantations. In last 40 cases no serious complication was recorded.

In the first year after LP Micra implantation 13 (21.7%) patients died. Causal relation of any of deaths and implantation procedure wasn't demonstrated.

Conclusion: Implantation of leadless pacemaker Micra is safe. With increasing experience, procedure duration didn't change, but fluoroscopy time and x-ray radiation dose decreased. Stimulation parameters are favorable even after one year since implantation. Mortality in the first year after implantation is relatively high, but is not related to the procedure.

Keywords:

Leadless pacemaker

Micra

Pacemaker

Úvod

Již od doby implantace prvních kardiostimulátorů se základní koncept srdeční stimulace prakticky nezměnil: generátor proudu je umístěn v podkoží mimo krevní řečiště a srdce je stimulováno pomocí transvenózně zavedených elektrických svodů (pozn. v češtině se nesprávně nazývá svod elektrodou, přitom elektroda je pouze na samém konci vodiče, který spojuje implantovaný přístroj s myokardem). Historicky se právě stimulační svody ukázaly jako nejslabší článek celé soustavy. Měly problémy s izolací nebo zevním potahem, další komplikací je možnost nalomení nebo zlomení spirály svodu.^{1,2} Jinou častou komplikací je infekce kapsy konvenčního kardiostimulátoru, která může prostupovat podél svodů do krevního proudu. Nezávisle na infekci kapsy může dojít k infekční endokarditidě stimulačního systému.^{3,4}

Ve snaze odstranit tyto problémy byl rozpracován koncept tzv. leadless stimulace srdce (leadless pacemaker, LP), kdy je miniaturní kardiostimulátor implantován přímo do dutiny pravé komory a fixační mechanismus zajišťuje kontakt elektrody s myokardem a zabezpečuje stabilitu.^{5,6} Doslovný český překlad znamená bezesvodový, protože u klasické kardiostimulace se nazývá v angličtině vodič propojující přístroj s elektrodou na konci lead, český svod. V české terminologii se tento vodič poněkud nesprávně, leč tradičně označuje jako elektroda. Elektroda je přitom pouze na konci vodiče ve formě bipolu. Vrátime-li se k termínu leadless, někteří se snaží jej přeložit jako bezdrátový. Jiní navrhuji bezelektrodový. Problémem je, že LP stimulator samozřejmě elektrodu má, jinak by nemohl stimulovat. Označovat elektrický vodič ve formě dvou odizolovaných spirál s elastickým izolačním zevním krytem jako drát není také přesné. Anglický termín svod se zdá

výstižný, protože svádí jedním směrem signály a opačným elektrické impulsy mezi přístrojem a elektrodami na konci. Buď tedy změníme českou terminologii, nebo bude lepší označovat nové přístroje názvem „leadless“. My se přikláníme k první možnosti, protože podle nás český překlad slova „lead“ existuje a je výstižný.

Ze dvou systémů, které byly testovány a uvedeny na trh, se zatím v klinické praxi používá pouze systém Micra (Medtronic, Inc.). Tento stimulator umožňuje jednoduchou pravokomorovou stimulaci, dle typu přístroje buď v režimu VVI, nebo VDD. Implantace se provádí přes femorální žílu dlouhým, říditelným zaváděčem. Platné guidelines doporučují zvážit jeho užití především u dvou skupin pacientů. První jsou pacienti s limitovaným venózním přístupem a na druhém místě se jedná o pacienty s vysokým rizikem infekce kapsy (již prodělaná infekce stimulačního systému, hemodialýza etc.).⁷

Cílem této práce je zhodnotit implantace LP Micra v IKEM mezi 30. 3. 2017 a 12. 11. 2021. Na jedné straně hodnotíme data implantačního výkonu, dále sledujeme stimulační parametry po měsíci a po roce od implantace. V neposlední řadě hodnotíme komplikace a úmrtnost během prvního roku po implantaci.

Soubor a metodika

Jedná se o retrospektivní monocetrickou studii. Do našeho souboru bylo zařazeno 60 konsekutivních pacientů, kteří splňovali indikaci k jednoduché pravokomorové stimulaci a kterým byl v našem centru mezi 30. 3. 2017 a 12. 11. 2021 implantován bezesvodový kardiostimulátor MICRA firmy Medtronic. Z tohoto počtu bylo 40 (66,6 %) mužů a 20 (33,3 %) žen. Průměrný věk v době implantace

byl 73,7 roku ($SD \pm 9,9$ roku), věkový medián pak 72 let. Indikační spektrum ukazuje tabulka 1. Kardiální i nekar-diální komorbiditidy jsou uvedeny v tabulce 2.

Výkony prováděli dva operatři v poměru 21 a 39 konsekutivních implantací. Jeden implantující měl velmi dobré zkušenosti s implantacemi konvenčních přístrojů, druhý měl navíc zkušenosti s intervenčními výkony a kate-trizačními ablacemi. Při implantaci je punktována femo-rální žíla, zaveden 8F dilatátor a přes něj dlouhý drátěný tuhý vodič do horní duté žíly (Amplatz Extra-Stiff, Cook Medical LLC). Postupně je dilatován otvor v žíle až na 20 F. Poté je po vodiči zaveden zaváděcí systém Micra o prů-měru 22 F do oblasti ústění dolní duté žíly do pravé síně. Následně je zaveden přes pouzdro zaváděče samotný kar-diostimulátor, který je fixován vláknem na říditelném za-váděcím katéttru (obr. 1 a 2). Po zavedení do dutiny pravé komory je katétr přitlačen do kontaktu s tkáně v oblasti septa, resp. midseptu a je proveden nástřik kontrastní lát-ky k posouzení polohy a kontaktu (obr. 3 a 4). Následně je pomocí posunovacího mechanismu vysunuto nitinolové fixační zařízení, které pronikne do myokardu a fixuje díky zpětnému ohybu fixačních elementů přístroj (obr. 5). Po zkoušce tahem za kotvící vlákno jsou změřeny parametry

Tabulka 1 – Indikace k implantaci

Indikace	Počet	Procento
AVB III. stupně	24	40,0
Bradykardie	21	35,0
SSS	6	10,0
Rate control	5	8,3
Ostatní	4	6,7

AVB – atrioventrikulární blokáda; SSS – syndrom chorého sinu (sick sinus syndrome).

Tabulka 2 – Přidružená onemocnění

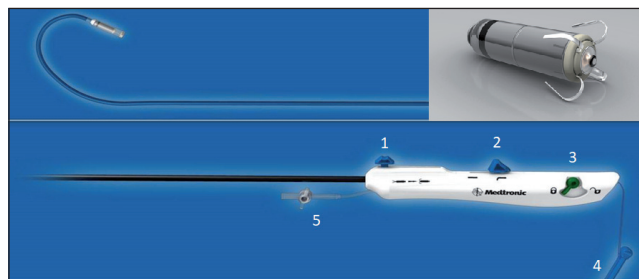
Přidružená onemocnění	Počet	Procento
Fibrilace síní	47	78,3
Chronická renální insuficience	30	50
ICHS	27	45
Diabetes mellitus	22	36,7
Aktivní infekt při implantaci	19	31,7
Plicní hypertenze	18	30
Hemodialýza	17	28,3
Imunosuprese	16	26,7
Transplantace ledviny/jater	15	25
Infekce CIED	12	20
EF < 40 %	8	13
CHOPN	8	13
TAVI	3	5

CIED – srdeční implantabilní elektronické zařízení (cardiac im-plantable electronic device); EF – ejekční frakce; ICHS – ischemická choroba srdeční; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; TAVI – transkatérová implantace aortální chlopně.

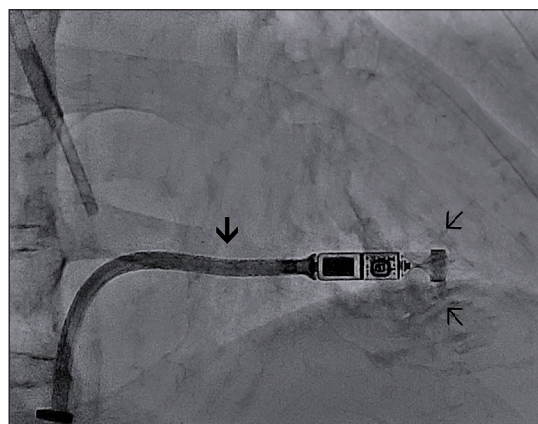
stimulace a v případě, že splňují kritéria, je přístroj od-poután stažením vlákna. Následně se odstraní zaváděcí systém i pouzdro a naloží se osmičkový steh na punkční kanál tak, aby byla zajištěna hemostáza.



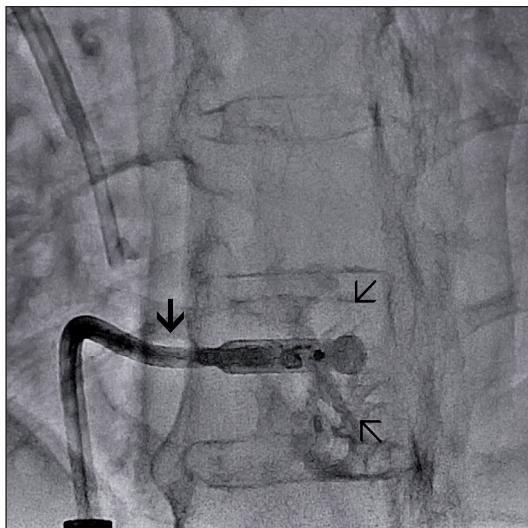
Obr. 1 – Sheath systému Micra. Špička dilatátoru (dole vlevo) přesa-huje vlastní sheath, aby bylo umožněno jeho bezpečné zavedení. V bazální části sheathu (dole vpravo) je kromě pracovního i propla-chový kanál s trojcestným kohoutem. Publikováno díky laskavosti Ing. Kateřiny Novotné, Medtronic Czechia s.r.o.



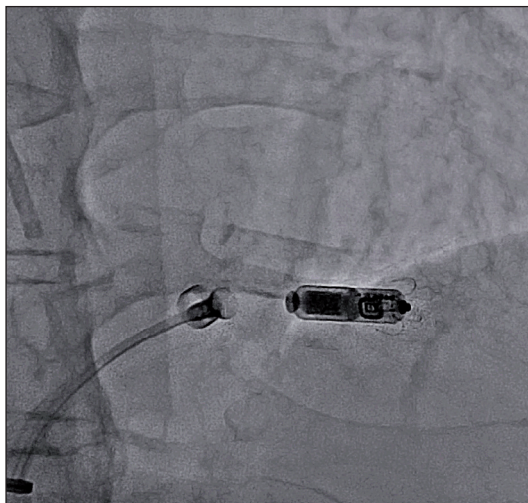
Obr. 2 – Kardiosimulátor Micra a jeho zaváděcí katétr. Vlastní kar-diostimulátor (výřez vpravo nahoře) se nachází v rozšířené části na špičce katéttru (nahoře vlevo). Na rukojeti najdeme tlačítko sloužící k uvolnění stimulatoru z katéttru (1) a další, které ovládá zahnutí katéttru (2). Kotvící vlákno lze uzamknout zvláštním mechanismem (3). Konec kotvícího vlákna je přichycen na kolíčku (4), který brání neúmyslnému odpoutání kardiosimulátoru. Katétr disponuje pro-plachovým portem (5). Publikováno díky laskavosti Ing. Kateřiny Novotné, Medtronic Czechia s.r.o.



Obr. 3 – Kardiosimulátor Micra je v zaváděcím katéttru přitlačený do kontaktu s mezikomorovým septem, AP projekce. Známkou dobrého kontaktu s myokardem je charakteristické prohnutí za-váděcího katéttru (tučná šipka). Kontakt kardiosimulátoru Micra s myokardem je také ověřen nástřikem rtg kontrastní látky (tenké šipky).



Obr. 4 – Kardiostimulátor Micra je v zaváděcím katétru přitlačený do kontaktu s mezikomorovým septem, LAO projekce. Popis viz obrázek 3.



Obr. 5 – Kardiostimulátor Micra je vysunutý ze zaváděcího katétru a fixovaný v myokardu pomocí nitinolových fixačních elementů. V tuto chvíli je kardiostimulátor Micra stále fixován kotvicím vláknem, které bude odpoutáno po změření stimulačních parametrů a úspěšné tahové zkoušce.

V průběhu sledovaného období došlo k výměně angiografu, který je na implantačním sále. Nový angiograf je od jiného výrobce a má modernější nízkodávkový systém a dovoluje použití malého počtu obrazů za sekundu (Alphenix INFX-800V, Canon Medical Systems Corporation) oproti dříve používanému angiografu (Integris Allura 9F, Phillips Health Systems).

Hodnotili jsme parametry implantačního výkonu: implantační čas od punkce třísla po uzávěr pomocí osmičkového stehu, skiaskopický čas a dávku rtg záření. Dále byly sledovány stimulační parametry (impedance, senzing a stimulační práh) při implantaci a porovnány s hodnotami za měsíc a rok po implantaci. Stimulační parametry po měsíci od výkonu jsou k dispozici u 31 pacientů; po roce jsou data o impedanci, senzingu a stimulačním práhu k dispozici u 11, 12, respektive 13 pacientů.

Počet závažných periimplantačních komplikací jsme hodnotili procentuálně vzhledem k počtu výkonů. Závažnou periimplantační komplikací jsme definovali jako komplikaci, která vznikla v souvislosti s výkonem nebo do 30 dnů od výkonu a vedla k hospitalizaci, prodloužení hospitalizace nebo k nutnosti neplánovaného invazivního zákroku.

Nakonec jsme hodnotili úmrtnost v prvním roce po implantaci LP Micra.

Statistická analýza: Data implantačního výkonu byla analyzována Spearmanovým koeficientem pořadové korelace a bivariační analýzou. Záporná hodnota Spearmanova ρ značí pokles ve sledované veličině, kladná hodnota vzestup. Stimulační parametry jsme analyzovali Friedmanovým testem. Za statisticky významnou jsme ve všech případech považovali hodnotu $p < 0,05$.

Výsledky

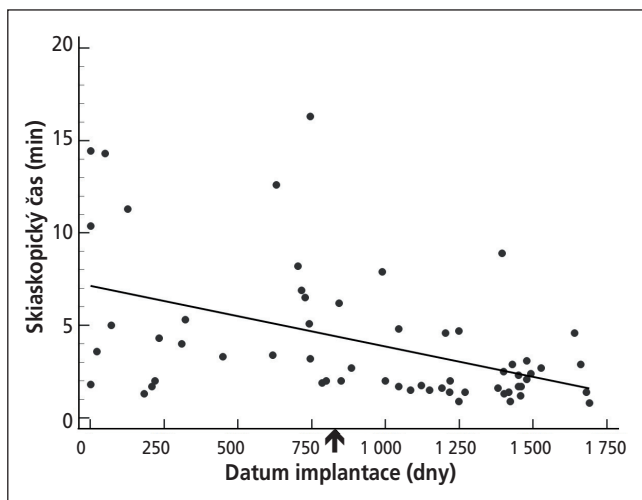
Implantační procedura byla úspěšná u všech našich pacientů (100 %). Doba trvání implantačního výkonu (od punkce třísla po uzávěr femorální žíly) se ve sledovaném období významně nezměnila (průměr 63,5 min, SD $\pm 27,5$ min; Spearmanovo $\rho = -0,0575$, $p = 0,6624$). Významně ale klesl skiaskopický čas (průměr 4,1 min, SD $\pm 3,6$ min; Spearmanovo $\rho = -0,4817$, $p < 0,0001$) a podobně významný pokles jsme zaznamenali i v dávce rentgenového záření (průměr 1 396,8 $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$, SD $\pm 3 248,6$ $\mu\text{Gy}/\text{m}^2$; Spearmanovo $\rho = -0,6454$, $p < 0,0001$). Tato zjištění potvrdila bivariační analýza, jejíž výsledky ukazuje obrázek 6 a 7. V průběhu října 2019, tj. asi 840 dní po prvním výkonu, byl na implantačním sále vyměněn angiograf, což na obrázcích 6 a 7 vyznačuje šipka na ose x.

Impedance v kontrolách po měsíci a po roce od implantace mírně klesala, ale stále v rozmezí hodnot příznivých pro bezpečnou stimulaci. Senzing se po měsíci od implantace zvýšil a po roce zůstal beze změny proti implantační hodnotě. Stimulační práh zůstal během celého sledovaného období bez podstatných změn. Podrobně stimulační parametry ukazuje tabulka 3 a obrázky 8–10.

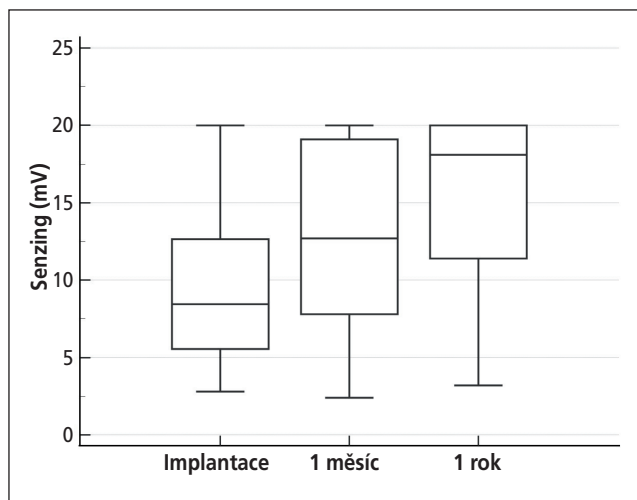
Co se týče komplikací, je možno náš soubor rozdělit na dvě období: prvních 20 a následujících 40 výkonů. Během prvních 20 výkonů došlo ke třem závažným komplikacím

Tabulka 3 – Vývoj stimulačních parametrů

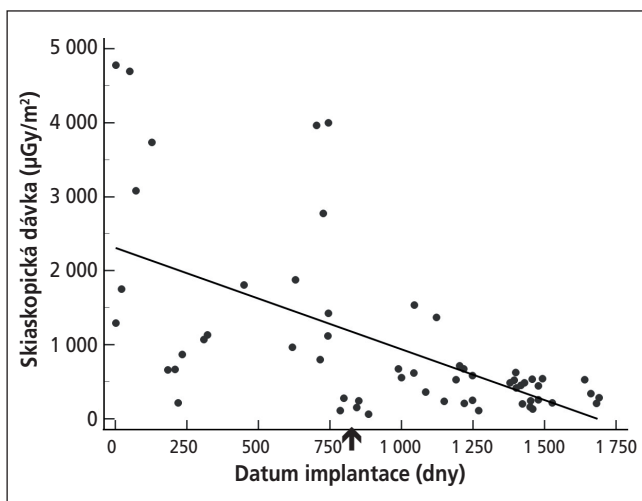
	Implantace		Jeden měsíc			Jeden rok		
	Medián	Min.–max.	Medián	Min.–max.	p	Medián	Min.–max.	p
Impedance (Ohm)	680	400–1 300	610	440–1 090	0,00009	560	450–860	0,00005
Senzing (mV)	8,3	3–20	12	5–20	$< 0,00001$	17	5–20	0,00363
Stimul. práh (V)	0,75	0,25–2,75	0,5	0,25–3,63	0,2	0,38	0,38–3,25	0,45



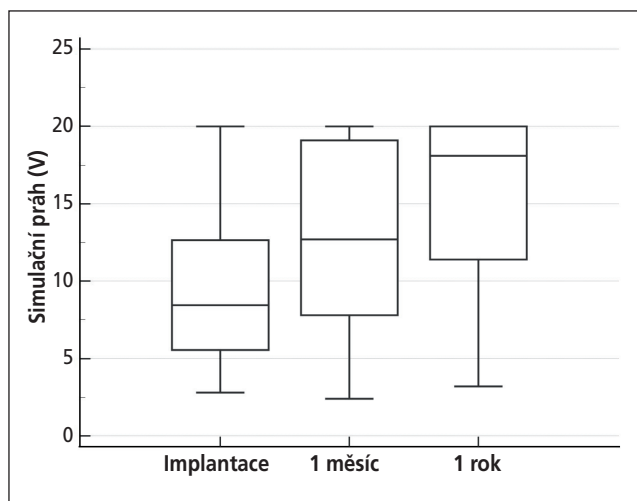
Obr. 6 – Bivariační analýza skiascopického času. Z grafu je patrný pokles skiascopického času ve sledovaném období. Tučná šipka na ose x označuje výměnu angiografu na implantačním sále.



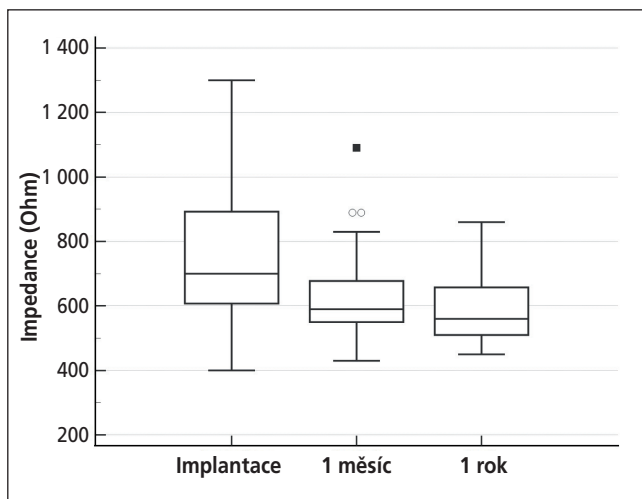
Obr. 9 – Vývoj senzingu v době implantace a za měsíc a za rok po implantaci



Obr. 7 – Bivariační analýza dávky rtg záření. Z grafu je patrný pokles dávky rtg záření ve sledovaném období. Tučná šipka na ose x označuje výměnu angiografu na implantačním sále.



Obr. 10 – Vývoj stimulačního prahu v době implantace a za měsíc a za rok po implantaci



Obr. 8 – Vývoj impedance v době implantace a za měsíc a za rok po implantaci

(5 % z celkového počtu výkonů). Jednou (1,7 %) se jednalo o závažné krvácení z místa vpichu, které vedlo k přerušení výkonu; implantace byla poté provedena další den z druhého třísla. Dále jsme zaznamenali jednu (1,7 %) srdeční tamponádu s nutností perikardiální punkce. V jednom případě (1,7 %) došlo po výkonu k dislokaci přístroje v rámci pravé komory; tento přístroj byl endovazálně extrahován a implantován byl přístroj nový.

Během posledních 40 výkonů jsme pouze jednou zaznamenali přechodnou asystolii při implantaci, což podle našich kritérií nesplňuje definici závažné komplikace. Během těchto 40 výkonů byla v 37 případech (92,5 %) implantace přístroje úspěšná napoprvé, ve třech případech bylo potřeba přístroj jednou přemístit.

Do jednoho roku od implantace LP Micra zemřelo 13 (21,7 %) pacientů. Průměrná doba mezi implantací a úmrtím dosáhla 102 dnů ($SD \pm 85$ dnů), průměrný věk v době úmrtí činil 69,7 roku ($SD \pm 14,1$ roku). Pouze dva

pacienti zemřeli v IKEM, a je tedy známá přesná příčina jejich úmrtí – v obou případech se jednalo o refrakterní septický šok u jinak polymorbidních pacientů. První pacient měl implantovanou mechanickou srdeční podporu pro pokročilé srdeční selhání a přírodní kabel se stal zdrojem infekce. Druhý pacient trpěl jaterní cirhózou a selháním ledvin, přičemž zdrojem infekce byla pneumonie. Ostatní pacienti zemřeli mimo IKEM, a tudíž přesnou příčinu jejich úmrtí neznáme. V jednom případě se jednalo o pacienta s generalizovanou malignitou, tři pacienti trpěli malnutricí, jeden pacient měl Fabryho chorobu. Šest pacientů trpělo kožními defekty nebo dekubity, jeden pacient měl osteomyelitidu, dva pacienti byli po transplantaci ledviny a dva pacienti měli v anamnéze předchozí kardiální operaci. Příčinnou souvislost úmrtí s implantací LP Micra jsme neprokázali ani v jednom případě.

Diskuse

Tato práce hodnotila výsledky implantací bezesvodového kardiostimulátoru Micra v jednom centru. V našem souboru pacientů jsme zaznamenali vysokou úspěšnost implantační procedury, což je ve shodě jak s preklinickými zkušenostmi, tak s následně publikovanými registry se systémem Micra, kde se ve všech případech úspěšnost implantace pohybovala nad 99 %.^{6,8,9} Ve studiích Micra IDE a Micra Real World Setting udávají autoři kratší dobu výkonu (průměr $34,8 \pm 24,1$ min, resp. medián 26 min), ale v obou případech byla měřena doba od zavedení zavaděče po jeho odstranění („Introducer in/Introducer out“).^{6,9} Naproti tomu my jsme sledovali celou dobu výkonu od punkce po uzávěr třísla. Dilatace punkčního místa a následný uzávěr žíly jsou signifikantním časovým příspěvkem. Při srovnání se zkušenostmi center z Indie a Polska, kde byla sledována celá doba výkonu, je náš implantační čas podobný nebo kratší ($1,05 \pm 0,07$ h, resp. 82 min).^{10,11}

Náš skiaskopický čas se jeví kratší než udávaný autory preklinické studie se systémem Micra (průměr $8,9 \pm 16,6$ min)⁶ a o něco delší, než udávají kolegové z Indie a Polska ($3,29 \pm 5,34$ min, resp. $3,5$ min).^{10,11} Pozorovaný pokles dávky rtg záření považujeme za benefit pro pacienta i pro ošetřující personál. Na poklesu obou veličin (skiaskopického času a dávky rtg záření) se může také podílet instalace modernějšího angiografu v průběhu sledovaného období. Dle bivariační analýzy ale pokles těchto veličin trvá i po výměně přístroje, jak ukazují obrázky 5 a 6. Zkrácení skiaskopického času a pokles dávky rtg záření v souvislosti s přibývajícím zkušenostmi navíc prokázala jiná studie s LP Micra,¹² což je také ve shodě s našimi výsledky.

Stabilní stimulační parametry v průběhu dlouhodobého sledování pacientů s LP Micra byly mnohokrát prokázány,^{6,8,9,12} a naše zjištění tedy nejsou překvapením.

Procento komplikací v našem souboru je vyšší, než udávají preklinická data či registry s LP Micra.^{6,8,9} Je ale nutno podotknout, že i námi pozorované procento komplikací je příznivější než u konvenčních srdečních implantabilních přístrojů.^{1,2} Vzhledem k tomu, že jde o intervenční výkon, lze považovat za optimální, aby jej prováděl operátor se zkušenostmi s katetizačními intervencemi. To dokumentuje i naše pozorování.

Studie Micra PAR a Micra IDE^{8,9} udávají méně než dvě přemístění přístroje při implantaci v 77,3 %, resp. v 83,8 % méně než tři přemístění. V jiné studii bylo pozorováno umístění LP Micra na první pokus v 63 %.¹² Pokud vezme v potaz druhých 40 procedur, pak je naše úspěšnost v umístění LP Micra na první pokus nadprůměrná.

Poměrně vysoká úmrtnost v našem souboru pacientů dle našeho názoru nesouvisí s implantací LP Micra. Je nutno brát v potaz, že se jedná převážně o pacienty vysokého věku, často se špatným stavem výživy. Všichni pacienti bez výjimky byli polymorbidní a měli alespoň jednu kontraindikaci k implantaci konvenčního pacemakeru. Nejčastěji šlo o vysoké riziko infekce konvenčního přístroje nebo vyčerpaný cévní přístup. Dva z našich zemřelých pacientů měli v době implantace probíhající sepsi a při vzniklé potřebě srdeční stimulace byla implantace LP Micra v podstatě jedinou možností. Ačkoli přesnou příčinu úmrtí většiny našich pacientů neznáme, neboť zemřeli mimo IKEM, ani v jednom případě jsme neprokázali souvislost úmrtí s implantací LP Micra.

Závěry

Implantace LP Micra je s výhodou použitelná u polymorbidních pacientů, kteří potřebují komorovou stimulaci, a konvenční stimulační systém je pro ně nevhodný z důvodu rizika infekce nebo limitovaného vaskulárního přístupu. Naše data ukazují, že implantační procedura je bezpečná. S přibývajícím zkušenostmi implantujících lékařů dochází k poklesu skiaskopického času a dávky rentgenového záření, ačkoli celková doba výkonu se významně nezkracuje. Stimulační parametry zůstávají v příznivých hodnotách i rok po implantaci. Jednorocní mortalita po implantaci LP Micra je poměrně vysoká, což odráží celkový stav nemocných, u nichž je v současnosti tento výkon indikován.

Literatura

1. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm* 2012;9:728–735.
2. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J* 2014;35:1186–1194.
3. Johansen BJ, Jørgensen OD, Møller M, et al. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J* 2011;32:991–998.
4. Usilan DZ, Sohail MR, St. Sauver JL, et al. Permanent Pacemaker and Implantable Cardioverter Defibrillator Infection: A Population-Based Study. *Arch Intern Med* 2007;167:669–675.
5. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, et al.; LEADLESS II Study Investigators. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. *N Engl J Med* 2015;373:1125–1135.
6. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al.; Micra Transcatheter Pacing Study Group. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. *N Engl J Med* 2016;374:533–541.
7. 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.
8. Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, et al. A leadless pacemaker in the real-world setting: the Micra Transcatheter

- Pacing System Post-Approval Registry. *Heart Rhythm* 2017;14:1375–1379.
9. El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, et al. Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: a comparison to the investigational study and a transvenous historical control. *Heart Rhythm* 2018;15:1800–1807.
 10. Kumar V, Agarwal R, Singh Yadav M, et al. Implantation of the Micra transcatheter pacing system: A single center North India experience. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2021;21:19–24.
 11. Grabowski M, Michalak M, Gawalko M, et al. Implantation of the Micra transcatheter pacing system: Single Polish center experience with the real costs of hospitalization analysis. *Cardiol J* 2020;27:47–53.
 12. Haeberlin A, Kozhuharov N, Knecht S, et al. Leadless pacemaker implantation quality: importance of the operator's experience. *EP Europace* 2020;22:939–946.

Inzerce



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg



LEQVIO®

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

První a jediná siRNA terapie v léčbě dyslipidemií^{1,2}

**NOVĚ
S ÚHRADOU³**

Jediné hypolipidemikum v ambulanci kardiologa a internisty s dávkováním **2x ročně**^{1,2*}

- ✓ Efektivní a dlouhodobé snížení LDL-C až o 55 %¹
- ✓ Příznivý bezpečnostní profil¹



*Po počáteční dávce je další dávka za 3 měsíce a další vždy po 6 měsících.



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Zkrácená informace • **LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce** • **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje inkisiranum natrium odpovídající inkisiranu 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inkisiranu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce: počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inkisiran podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inkisiranu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inkisiran lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inkisiranu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inkisiran je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inkisiranu. **Interakce:** Inkisiran není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie in vitro, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inkisiran není inhibitorem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inkisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inkisiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inkisiranu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inkisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Předplněná injekční stříkačka 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pistovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou a pevným krytem jehly. Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka. *Předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdem jehly 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pistovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou, pevným krytem jehly a s ochranným pouzdem jehly. Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdem jehly. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** *EU/1/20/1494/001-002 * **Datum registrace:** 9.12.2020 **Datum poslední revize textu SPC:** 24.03.2022 **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 hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 01.04.2023.

REFERENCE: 1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize 24.03.2022. 2. SUKL, www.sukl.cz. 3. https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_1fspis. Spisová značka: SUKL231417/2021, sukl62130/2023.

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

CZ2303273276/03/2023

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Endovaskulární léčba výdutí břišní aorty s angulovaným krčkem

(Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm with angulated neck)

Khaled El Samman^{a,b}, Petr Šedivý^c, Helena Přindišová^d, Alena Šnajdrová^d

^a Klinika jednodenní chirurgie Palas Athena, Praha

^b EUC Klinika Praha – Šustova, Praha

^c Oddělení cévní chirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

^d Oddělení radiodiagnostiky, Nemocnice Na Homolce, Praha

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 1. 11. 2022

Revised: 24. 1. 2023

Accepted: 4. 3. 2023

Available online: 18. 5. 2023

Klíčová slova:

Aneurysma abdominální aorty

Angulace krčku

EVAR

Stentgraft

SOUHRN

Cíl: Zhodnotit technickou a klinickou úspěšnost implantace stentgraftu do aneurysmatu abdominální aorty (AAA) s krčkem angulovaným více než 60 stupňů.

Metodika: Od roku 2013 do roku 2021 jsme retrospektivně analyzovali výsledky endovaskulární léčby výdutě subrenální aorty (EVAR) provedené u pacientů s krčkem AAA angulovaným více než 60 stupňů. Soubor tvoří 27 pacientů s angulací krčku 65–95 stupňů.

Výsledky: Průměrná doba sledování činila 60 měsíců (8–77 měsíců). U všech nemocných se podařilo stentgraft (SG) správně implantovat stejným endovaskulárním týmem. Endoleak I. typu byl přítomný u dvou pacientů. V prvním případě jsme endoleak řešili proximální extenzí, ve druhém případě jsme postupovali konzervativně vzhledem ke komorbiditám nemocného. Během doby sledování jsme nezaznamenali žádnou rupturu výdutě ani úmrtí v souvislosti s operací. Kontrolní sonografická vyšetření provedená s odstupem šesti měsíců prokázala zmenšování vaku AAA u 15 (55,5 %) pacientů a u 11 (40,7 %) pacientů bylo prokázáno zastavení růstu vaku aneurysmatu.

Závěr: EVAR u krčků angulovaných více než 60 stupňů je technicky možná a úspěšná, ovšem za předpokladu, že délka krčku je dostatečná pro ukotvení SG. Jakmile se jeden nebo více nepříznivých faktorů vyskytuje současně, stoupá riziko proximálního endoleaku (typ Ia) a šance na úspěšnou a trvalou exkluzi výdutě z oběhu výrazně klesá.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the technical and clinical success of stent graft implantation in abdominal aortic aneurysm (AAA) with neck angulated more than 60 degrees.

Methods: We retrospectively analyzed the outcomes of endovascular treatment of subrenal aortic aneurysm (EVAR) performed from 2013 to 2021 in patients with AAA neck angulation greater than 60 degrees. The cohort consists of 27 patients with neck angulation of 65–95 degrees.

Results: In all 27 cases the stent graft (SG) was correctly implanted by the same endovascular team. Type I endoleak was present in 2 patients. In the first case, we managed the endoleak with proximal SG extension, in the second case, surgery was not indicated due to the patient's comorbidities. During the follow-up period, we did not observe any aneurysm rupture or death related to the procedures. Follow-up sonographic examinations performed 6 months apart showed AAA sac shrinkage in 15 (55.5%) patients and 11 (40.7%) patients did not show progression of aneurysm sac diameter.

Conclusion: EVAR in necks angulated more than 60 degrees is technically possible and successful, however, only provided that the neck length of the aneurysm is sufficient to anchor the SG. Once one or more adverse factors are present simultaneously, the risk of proximal endoleak (type Ia) increases and the chance of successful and permanent exclusion of the aneurysm from the circulation decreases significantly.

Keywords:

AAA

EVAR

Neck angulation

Stent graft

Adresa pro korespondenci: MUDr. Khaled El Samman, Klinika jednodenní chirurgie Palas Athena, Hvězdoslavova 509/25, 149 00 Praha 11,

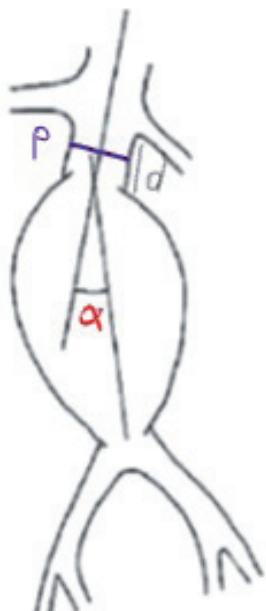
e-mail: samman@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.017

Úvod

Endovaskulární léčba subrenální výdutě břišní aorty je nyní považována za metodu volby u starších a polymorbidních pacientů, kde riziko otevřené chirurgické léčby přesahuje její přínos.¹

Hlavní limitací endovaskulární léčby aneurysmatu (EVAR) je morfologie tepenného řečiště, která se hodnotí na základě měření vybraných parametrů podle zobrazovacích vyšetření, nejčastěji výpočetní tomografie (CT angiografie, CTAG). Se současně dostupnými stentgrafty je anatomicky vhodných subrenálních výdutí k EVAR (vzhledem k doporučeným postupům výrobců) asi 60–80 %.² U zbylých 20–40 % je nejčastější limitací této léčby nevhodná anatomie cévního řečiště, například příliš krátký a široký proximální krček aneurysmatu, výskyt nástěnného trombu v krčku, výrazná kalcifikace stěny aorty více než 50 % obvodu, široký průměr krčku nebo tortuozita pánevních tepen.³ Avšak nejvýznamnějšími parametry ovlivňujícími možnost



Obr. 1 – Angulace krčku AAA
(α) = úhel mezi podélnou osou
proximálního krčku a podélnou
osou aneurysmatu

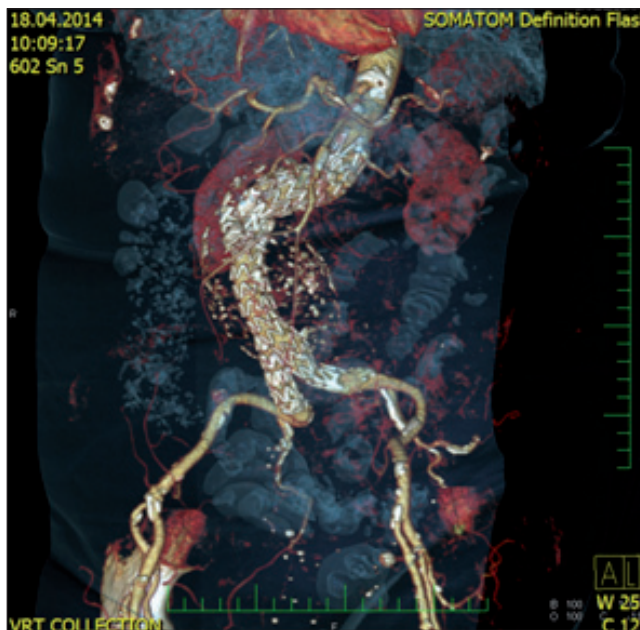
endovaskulární léčby z technického hlediska podle většiny autorů jsou délka proximálního krčku a jeho angulace, jde o tzv. nepříznivý krček.⁴ Doporučené anatomické parametry krčku výdutě vhodného k EVAR podle dnešních kritérií jsou angulace (α) < 60 stupňů, délka (d) $\geq$ 15 mm a průměr (p) < 32 mm (obr. 1).^{1–3} Nepříznivý krček a riziko endoleaku jsou Achillovou patou EVAR, ale zároveň i hnacím motorem rozvoje endovaskulární technologie. Dnešní generace stentgraftů do subrenální aorty je flexibilnější, některé stentgrafty mají suprarenální kotvení nekrytým stentem, jiné mají možnost repozice proximálního hrdla pro přesnější subrenální kotvení. Proto se v některých případech, kdy je otevřená operace u pacienta kontraindikována z důvodu polymorbidity, stentgraft zavádí i do výdutě s větším úhlem v krčku. Týká se to hlavně situace, kdy je angulace krčku větší než 60 stupňů a délka rovného krčku > 10 mm, ale < 15 mm. V těchto situacích (kdy je anatomie krčku nepříznivá) se však zvyšuje riziko vzniku endoleaku, i když je výkon proveden zkušeným operátérem. Odhaduje se, že až 30 % implantací stentgraftů je provedeno mimo doporučené parametry.^{2,5}

Materiál a metodika

Od ledna 2013 do dubna 2021 jsme plánovaně zavedli na našem pracovišti stentgraft (SG) do aneurysmatu abdominální aorty (AAA) u 512 pacientů s průměrným věkem 72 let (62–89 let) a průměrnou velikostí AAA 68 mm (57–91 mm). Z celého souboru všech plánovaných zavedených SG jsme vyhledali a retrospektivně sledovali výskyt endoleaku I. typu u krčku s náročnou anatomíí. Dvacet sedm pacientů mělo nepříznivý krček – proximální krček měl angulaci více než 60 stupňů (65–95 stupňů) s difúzní kalcifikací ve stěně (obr. 2–4). Tito pacienti tvoří sledovaný soubor.



Obr. 2 – Dvojitě angulovaný krček výdutě subrenální aorty. Příklad krčku s anatomíí náročnou pro EVAR.



Obr. 3 – Stejný pacient (obr. 2): CTAG po měsíci od EVAR ukazuje příznivý nálezu.



Obr. 4 – Další AAA s náročným krčkem (angulace 95 stupňů), CTAG po EVAR ukazuje příznivý náález.



Obr. 5 – Časný endoleak I. typu po implantaci SG

Všichni pacienti v tomto souboru měli velké AAA nad 72 mm a velmi vysoké riziko pro otevřenou chirurgickou operaci. Dvacet čtyři pacientů mělo vysoký věk a významné komorbidity, z této podskupiny byla výduť palpačně citlivá v osmi případech a otevřená chirurgická operace byla kontraindikována anesteziologem v šesti případech pro těžkou chronickou obstrukční plicní nemoc. Dále dva pacienti z celého souboru měli břicho zajižené po dřívějších střevních operacích a po ozařování a jeden pacient měl v osobní anamnéze prodělanou pankreatitidu s peritonitidou. Otevřená chirurgická operace by tedy u všech pacientů neúnosně zvyšovala riziko komplikací výkonu, proto jsme se nad rámec „doporučených parametrů“ rozhodli pro zavedení SG do AAA. Před operací pacienti byli řádně informováni o všech možnostech léčby a eventuálním možném riziku každé léčby. Všichni pacienti operační řešení AAA chtěli a odmítli otevřený chirurgický výkon. Souhlasili s endovaskulární léčbou i s tím rizikem, že při neúspěchu se znovu budou muset rozhodnout, zda půjdou na další operační výkon.

Údaje o morfologii krčku byly získány z předoperačního měření anatomických poměrů na CTAG při plánování EVAR. Naměřené úhly krčku byly v rozmezí 65–95 stupňů, průměry subrenálního úseku aorty byly menší než 32 mm a délky subrenálního krčku byly 15 mm a více. Peroperační průběh se nelišil od jiných subrenálních EVAR.

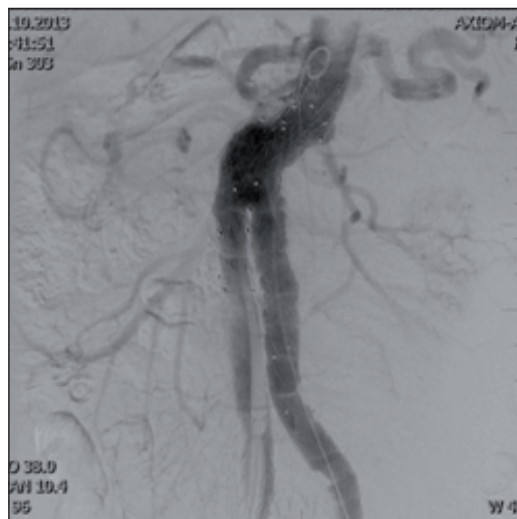
Výsledky

U všech 27 nemocných se podařilo stentgraft správně implantovat. Morbidita nebyla odlišná od jiných plánovaných stentgraftů v oblasti subrenální aorty. Žádný z pacientů v tomto souboru nezemřel v souvislosti s AAA. Průměrná doba sledování souboru byla 60 měsíců (8–77 měsíců).

Endoleak I. typu vznikl ve dvou případech. V prvním případě jsme zjistili časný endoleak I. typu (obr. 5) u pacienta s chronickou renální insuficiencí v hemodialyzačním programu a funkční pravou ledvinou s téměř nulovou diurézou.

Na předoperačním CT byla aorta těžce kalcifikovaná (tzv. porcelánová aorta) s angulací krčku 74 stupňů, délka a průměr krčku byly 19 a 26 mm. Pro získání lepší kotvicí zóny jsme použili proximální extenzi pomocí tubulárního stentgraftu se záměrným překrytím níže odstupující pravé renální tepny (vzhledem k atrofii a dysfunkci ledviny) s příznivým nálesem (obr. 6). Po překrytí pravé renální tepny byl pacient nadále bez symptomatologie.

Ve druhém případě byla angulace krčku 76 stupňů, délka a průměr krčku 20 mm a 28 mm. Krček byl sice bez výrazné kalcifikace, ale měl kónický tvar. Endoleak I.



Obr. 6 – Řešení endoleaku I. typu proximální extenzí

typu se objevil po dvou letech od implantace, byl zjištěn náhodně při kontrolním sonografickém vyšetření. Proximální extenze nebyla technicky možná. Klasická chirurgická operace výdutě byla kontraindikována anesteziologem vzhledem k přidruženým onemocněním a vysokému operačnímu riziku. Z těchto důvodů jsme zvolili konzervativní postup. Pacient poté přestal chodit na kontroly.

Během doby sledování jsme v našem souboru neznamenali žádnou rupturu výdutě ani úmrtí v souvislosti s AAA. Kontrolní ultrazvuková vyšetření břišní aorty prokázala zmenšování vaku AAA u 15 (55,5 %) pacientů a u 11 (40,7 %) pacientů bylo prokázáno zastavení růstu vaku aneurysmatu.

Diskuse

Pomineme-li relativně nové možnosti endovaskulární léčby AAA fenestrovanými či větvicími se stentgrafty, které rozšiřují možnosti i při limitaci anatomicky nepříznivým krčkem, stále platí, že minimální délka proximálního krčku by měla být alespoň 15 mm a angulace subrenální aorty u určitých SG do 60 stupňů.^{6,7}

Nedávné studie však ukázaly, že i pacienti s anatomicky suboptimálním krčkem mohou mít úspěšně implantovaný SG.⁶ Jsou kazuistiky o úspěšném zavedení bifurkačního SG do kratších krčků (10–15 mm).^{8–11}

Dnešní generace stentgraftů představuje vhodnou alternativu i u nemocných, kteří se dříve zdáli být nevhodnými kandidáty k endovaskulární léčbě pro nepříznivé anatomické poměry na aortě nebo pánevních tepnách. SG jsou vybaveny háčky a ostny na jejich proximálním úseku pro lepší ukotvení. Jsou ohebné, aby se přizpůsobily anatomickému tvaru krčku. Problémy s přístupem přes sklerotické pánevní tepny se staly menší překážkou se zavedením hydrofilního povrchu zaváděcího zařízení a použitím nízkoprofilového SG.^{2,6} Rentgen-kontrastní značka na začátku úpletu nám pomáhají využít každého milimetru z krčku výdutě k přesnému ukotvení SG v požadované pozici. K dispozici jsou i pomocné metody ke zlepšení těsnosti stentgraftu v oblasti proximálního krčku, jako například implantace stentu Palmaz¹² nebo transmuralní fixace SG pomocí minišroubků Heli-Fix EndoAnchor System (Medtronic, Minneapolis, USA).¹³

Angulace krčku není jediným určujícím faktorem pro přesné ukotvení a dlouhodobý úspěch endovaskulární léčby. Kvalita krčku má také velký vliv na proximální těsnění SG. Je zřejmé, že přítomnost trombu nebo kalcifikace v krčku může přispět ke špatným výsledkům. Například EVAR u pacienta s angulovaným a 15 mm dlouhým krčkem má větší pravděpodobnost úspěšné léčby než EVAR u rovného 15 mm dlouhého krčku s kónickým tvarem, s přítomností trombu či s kalcifikovanou aortální stěnou. Kónický tvar krčku, přítomnost trombu a kalcifikace stěny pravděpodobnost úspěchu snižují.^{11,14}

I když mnoho krčků s náročnou anatomií by bylo technicky vhodných k implantaci fenestrovaných nebo větvených SG, ty nejsou zatím rutinně používány na všech pracovištích. Navíc je známo, že fenestrované SG mají větší počet komplikací než standardní EVAR.¹⁰ Proto subrenální EVAR zůstává zlatým standardem pro většinu pacientů s AAA s angulovaným krčkem.

Ve stejném období jsme zavedli v akutní indikaci u symptomatických pacientů 34 abdominálních stentgraftů, z toho 22 bifurkačních, 11 aorto-uniiliacických a jeden tubulární. Důvodem pro akutní operaci byly bolesti způsobené velikostí výdutě u 16 pacientů, symptomatické aneurysma infekčního původu u devíti osob, krvácení u šesti pacientů, bolestivost zánětlivé neinfekční výdutě u dvou pacientů a nepravá neinfekční narůstající výduť u jednoho pacienta. V akutních indikacích je cílem výkonu co nejrychlejší vyřazení výdutě z krevního oběhu a zamezení rizika ruptury, která může nastat kdykoli. Taktika výkonu je zaměřená na jistotu, že první zakotvení těla stentgraftu do proximálního krčku bude těsnit bez rizika proximálního endoleaku a bez případné potřeby re-pozice nebo další proximální extenze. Abychom předešli zdržení při kanylaci kontralaterální nožky, u výdutí s prostorným vakem volíme častěji aorto-uniiliacický stentgraft. U infekčních výdutí s převažujícím postižením jedné pánevní tepny volíme aorto-uniiliacický stentgraft zavedený opačnou stranou. Pacientům s anatomicky nevhodným krčkem se ve výše uvedených indikacích tedy spíše vyhýbáme. Relativně malý počet implantací z indikace krvácející AAA je zdůvodněný tím, že u těchto, často oběhově nestabilních pacientů indikujeme na našem primárně chirurgickém pracovišti spíše urgentní otevřený výkon.

Ve shodnou dobu v souboru pacientů s neangulovaným krčkem (n = 485) jsme zaznamenali proximální endoleak typu Ia pouze u tří pacientů. Ve dvou případech jsme situaci vyřešili proximální extenzí, u jednoho pacienta jsme vzhledem k celkovému stavu postupovali konzervativně a endoleak spontánně regredoval.

Závěr

Implantace stentgraftu u AAA s proximálním krčkem angulovaným více než 60 stupňů je technicky možná s dobrým dlouhodobým výsledkem u vhodně zvolených pacientů za předpokladu, že kvalita krčku je vhodná pro ukotvení SG. Výskyt dalšího nepříznivého faktoru (kratší krček než 15 mm, kónický tvar krčku, nález kalcifikace nebo trombu v krčku aneurysmatu) zhoršuje výsledek EVAR; stoupá riziko vzniku proximálního endoleaku (typ Ia), šance na úspěšné a trvalé vyřazení výdutě z oběhu výrazně klesá.

Financování

Tato práce byla podpořena interním grantem MZČR-RVO (NNH, 00023884), IG 150 102.

Literatura

1. Taufelsbauer H, Prusa AM, Wolff K, et al. Endovascular stent-grafting versus open surgical operation in patients with infrarenal aortic aneurysms. A propensity score-adjusted analysis. *Circulation* 2002;106:782–787.
2. Hinchliffe RJ, Hopkinson BR. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: current status. *J R Col Surg Edinb* 2002;47:523–527.
3. Sakalihasan M, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2005;365:1577–1589.

4. Rhee RY. Challenges of EVAR in highly angulated and short infrarenal neck anatomy. *Suppl. to Endovascular Today*, Feb.2014, 20-22.
5. Schanzer A, Greenberg R, Hevelone N, et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. *Circulation* 2011;123:2848–2855.
6. Aburahma AF, Campbell JE, Mousa AY, et al. Clinical outcomes for hostile versus favorable aortic neck anatomy in endovascular aortic aneurysm repair using modular device. *J Vasc Surg* 2011;54:13–21.
7. Kocher M, Utíkal P. Endovaskulární léčba aneurysmat břišní aorty. In: Krajina A, Peregrin JH. *Intervenční radiologie*, Olga Čermáková, Hradec Králové, 2005:281–294.
8. Antoniou GA, Geogiadis GS, Antoniou SA, et al. A meta-analysis of outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair in patients with hostile and friendly neck anatomy. *J Vasc Surg* 2013;57:527–538.
9. Stather PW, Sayers RD, Cheah A, et al. Outcomes of endovascular aneurysm repair in patients with hostile neck anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:556–561.
10. Raux M, Patel VI, Cochennec F, et al. A propensity-matched comparison of fenestrated EVAR and open surgical repair of complex abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2014;60:858–863; discussion 863–864.
11. Hager ES, Cho JS, Makaroun MS, et al. Endografts with suprarenal fixation do not perform better than those with infrarenal fixation in the treatment of patients with short straight proximal aortic necks. *J Vasc Surg* 2012;55:1242–1246.
12. Jason K. Kim, Robert E, et al. A technique for increased accuracy in the placement of the “Giant” Palmaz stent for treatment of type IA endoleak after abdominal repair. *J Vasc Surg* 2008;48:755–757.
13. Gloviczki P. ESVS Volodos Lecture: Innovations and the Hippocratic Oath. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:605–613.
14. Georgiadis GS, Trellopoulos G, Antoniou GA, et al. Early results of the Endurant endograft system in patients with friendly and hostile infrarenal aortic aneurysm anatomy. *J Vasc Surg* 2011;54:616–627.

ELIQUIS®

BEZPEČNOST A ÚČINNOST, KTEROU BYCH VOLIL¹

Eliquis®

apixaban



PRO SEBE

MOU RODINU

MÉ PŘÁTELE

MÉ PACIENTY

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. **Složení:** Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známým účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (trída 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 užitá 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 užívat jednorázovou nasycovací dávku 10 mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní, poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulanciem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablečném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulancii vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou vanamnéze, 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 EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4,9,11,13,14. **Datum poslední revize textu:** 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.

1. Souhrn informací o přípravku ELIQUIS®

Pfizer, spol. s r. o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-ELHCZE-0579



The impact of the cardiovascular risk factors on short-term in-hospital outcome of patients with COVID-19

Noha Hassanin Hanboly, Sameh Wadie, Reda Hussain Diab, Mohamed Omar

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 7. 2022

Accepted: 22. 8. 2022

Available online: 22. 5. 2023

Klíčová slova:

Covid-19

Diabetes mellitus

Systémová hypertenze

SOUHRN

Kontext: Infekční onemocnění covid-19 bylo spojeno s významnou morbiditou a mortalitou. Nepostihuje přitom pouze dýchací systém, ale byly pozorovány i četné systémové účinky jako myokarditida, arytmie a žilní tromboembolická nemoc.

Cíl studie: Naším cílem bylo zjistit frekvenci výskytu rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s onemocněním covid-19 a dopady uvedených rizikových faktorů na krátkodobý výsledek nemocniční léčby pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním covid-19.

Materiály a metody: Byla provedena průřezová analytická studie s 200 pacienty (průměrný věk $44,2 \pm 12,7$ roku) s onemocněním covid-19, prokázaným PCR testem, přijatými na izolační oddělení různých nemocnic v Egyptě. Pacientům byla odebrána anamnéza a byla provedena fyzikální vyšetření a vyšetření srdce. U zařazených pacientů se hodnotil profil kardiovaskulárního rizika. U všech pacientů byl natočen 12svodový elektrokardiogram, byly provedeny běžné laboratorní testy a vyšetření hrudníku výpočetní tomografií. Následně byli účastníci studie rozděleni do dvou skupin (A přežili a B zemřeli). Údaje byly analyzovány statistickým softwarem pro sociální vědy verze 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Výsledky: Do studie bylo řazeno 200 pacientů ve věku 20 až 79 let, většinou mužů. Ve studii přežilo 181 účastníků (90,5 %; skupina A), 19 pacientů (9,5 %; skupina B) zemřelo. Multivariační analýza zjistila, že významnými prediktory úmrtní byly věk nad 60 let, systémová hypertenze, diabetes mellitus, obezita a dyslipidemie.

Závěry: U nepřeživších účastníků studie s onemocněním covid-19 byly častěji přítomny systémová hypertenze, diabetes mellitus, obezita a dyslipidemie.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: Coronavirus disease (COVID-19) has caused significant morbidity and mortality. COVID-19 is more than a respiratory illness, it had multiple systemic effects such as myocarditis, arrhythmias, and venous thromboembolism.

Aim of the study: We aimed to study the frequency of cardiovascular risk factors in patients with COVID-19 and the impact of these risk factors on short-term in-hospital outcome of patients newly discovered with COVID-19.

Materials and methods: Cross-sectional analytic study conducted in Egypt on 200 patients (mean age of 44.2 ± 12.7 years old) with positive polymerase chain reaction for COVID-19 recruited from different isolation hospitals. Patients were subjected to history taking, physical examination, and cardiac examination. The cardiovascular risk profile was studied among the enrolled patients. Twelve-lead electrocardiogram, routine laboratory tests, and computed tomography chest study were done for all patients. Patients were grouped into two groups A and B for survivors and non-survivors, respectively. Data were entered using the statistical package for social sciences, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results: The study was conducted on two hundred patients aged 20 to 79 years with male predominance. The study found that 181 patients (90.5%) survived (Group A) and 19 patients (9.5%) died (Group B). Multivariate analysis revealed that significant predictors of death were age above 60 years old, systemic hypertension, diabetes mellitus, obesity and dyslipidemia.

Conclusions: Systemic hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia were more prevalent in non-survivor patients with COVID-19.

Keywords:

COVID-19

Diabetes mellitus

Systemic hypertension

Adresa pro korespondenci: Ass. Prof. Noha Hassanin Hanboly, Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt,

e-mail: Noha.Ali@kasralainy.edu.eg

DOI: 10.33678/cor.2022.095

Introduction

Coronaviruses which belong to the Corona viridae family are characterized by having crown-like spikes on the outer surface of the virus. These small sized viruses (65–125 nm in diameter) contain a single-stranded RNA as a nucleic material whose length ranges from 26 to 32 kbs in length (Fig. 1).¹

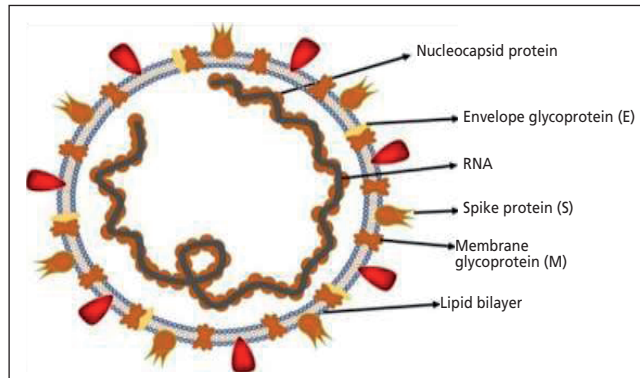


Fig. 1 – Structure of the human coronavirus causing respiratory syndrome.¹

At the end of 2019 an outbreak of coronavirus that killed more than eighteen hundred and infected over seventy thousand individuals within the first fifty days of the epidemic happened in Wuhan, China. This virus was found to be a member of the coronaviruses β group. The Chinese researchers named it as 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). The International Committee on Taxonomy of Viruses called the virus as SARS-CoV-2 and the disease as COVID-19.²⁻⁴

Coronaviruses family subgroups are alpha (α), beta (β), gamma (γ), and delta (δ) coronavirus. Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), H5N1 influenza A, H1N1 2009 and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) cause acute lung injury and respiratory distress syndrome which leads to respiratory failure.¹

Seventeen mutations in the viral genome are found in the alpha variant. Eight mutations (Δ 69–70 deletion, Δ 144 deletion, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, and D1118H) are in the spike (S) protein. N501Y shows an increased affinity of the spike protein to angiotensin-converting enzyme 2 receptors, which facilitates the viral attachment and the subsequent entry into host cells.⁵

Compared to other SARS-CoV-2 variants, alpha variant was associated with increased mortality.⁶ A second wave of COVID-19 infections was first detected in South Africa in October 2020. This wave was caused by Beta variant with multiple spike mutations.⁷

In December 2020, Gamma variant was found in Brazil and was first detected in United States in January 2021.⁸ Delta variant was initially identified in December 2020 in India and was responsible for the second wave of COVID-19 infections in April 2021 in India. On the 23rd November 2021, Omicron variant was found in South Africa after a small increase in the number of cases of COVID-19.⁹ Omicron caused a 13-fold increase in viral infectivity and

was found to be 2.8 times more infectious than the Delta variant.¹⁰ The virus had incubation period ranged from 0 to 24 days, with an average of 5–7 days.¹¹

Individuals of any age were susceptible to the infection. Most of the patients presented with mild to moderate symptoms. It was found that the most common symptoms were fever, fatigue, dry cough, and upper respiratory tract symptoms. However, one report described patients with gastrointestinal symptoms in children and adolescents.¹²

It was found that the overall case-fatality rate of COVID-19 was 2.3% with approximately 20% of patients having developed severe respiratory illness. Moreover, fever, dry cough, dyspnea, and bilateral pulmonary infiltrates on chest imaging were found in patients with severe disease. Complications of COVID-19 included respiratory failure, acute myocardial injury, acute kidney injury, liver injury, septic shock, and multiple organ failure. Moreover, severe symptoms were likely to occur in the elderly males and in those with underlying co-morbidities.¹³ Lymphopenia was frequently found in COVID-19 patients.¹⁴

Chest computed tomography (CT) early findings in patients with COVID-19 included single or multiple limited patchy shadows with interstitial changes, located at the peripheral lung fields just inside the pleura. Moreover, positive bronchus signs and thickening of the blood vessels could be detected. Ultimately, lesions might progress to multiple ground glass opacities bilaterally (Fig. 2).¹⁵

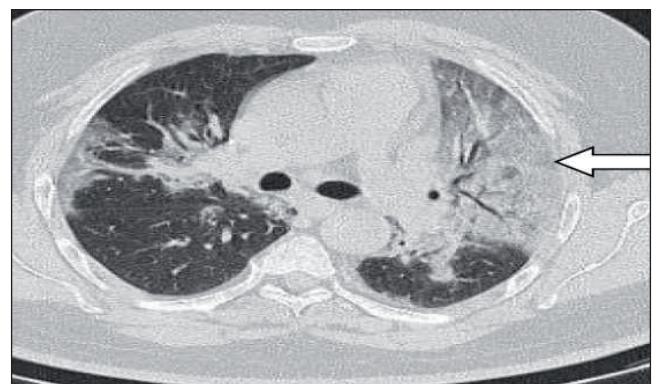


Fig. 2 – Ground glass infiltration with air bronchogram of a patient with COVID-19.¹⁵

Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) is a diagnostic test that uses nasal swab, tracheal aspirate or bronchoalveolar lavage specimens. The preferred method for diagnosis is the collection of upper respiratory samples using nasopharyngeal and oropharyngeal swabs.¹⁶

Although there might be false positive results due to swab contamination especially in asymptomatic patients, it was found that the specificity of the RT-PCR test was very high. The sensitivity rate was not clear, but was found to be around 66–80%.¹⁷ Moreover, it was found that single negative test did not rule out SARS-CoV-2 infection, especially if the nasopharyngeal swab specimen was taken from highly exposed persons at the beginning of the infection.¹⁷

Cardiovascular risk factors and COVID-19

SARS-CoV-2 was reported to directly infect the endothelium and possibly the heart which could precipitate cardiovascular complications. Isolated cases of fulminant myocarditis or pericarditis were attributed to COVID-19.¹⁸

It was found that in diabetic patients, the natural immunity is compromised due to elevated blood glucose levels, so glycosylation of cytokines will affect the function of cytokines dependent on type I helper T lymphocytes. Pulmonary microangiopathy and tissue damage caused by oxidative stress in hyperglycemia predispose the patients to COVID-19.¹⁹

By binding angiotensin-converting enzyme 2 receptors, SARS-CoV-2 could destroy pancreas islet cells. High blood glucose in patients may decrease immune response to SARS-CoV-2 and inhibit neutrophil chemotaxis, phagocytosis, and intracellular killing, resulting in more drastic and prolonged disease.²⁰

SARS-CoV-2 enters cells through angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors therefore medication with angiotensin-receptor blockers (ARBs) may be associated with increased ACE2 expression and susceptibility to COVID-19.²¹

High prevalence of systemic hypertension among hospitalized COVID-19 patients as well as patients with severe illness were reported.²²

Despite these observations, the association between hypertension and COVID-19 was still unclear. Although, overrepresentation of systemic hypertension was seen in patients admitted to hospitals with COVID-19, it was unclear whether this association was due to the older age of these patients, presence of other comorbidities or just a simple random association.²³

It was found that considerable energy was used by the obese patients to overcome the reduction in chest wall compliance. Moreover, considerable energy must be spent to overcome the air flow limitation and the airway resistance. Taken all together, the respiratory system of obese subjects can be severely affected by any respiratory insults like COVID-19.²⁴

It was found that abnormal blood lipids (dyslipidemia) could affect the outcome of COVID-19 patients. Since cholesterol is the major neutral lipid of pulmonary surfactant so hypercholesterolemia can disrupt the protective features of surfactant in alveolar spaces. Moreover, since cholesterol is a major structural component of immune cell membranes, elevated cholesterol levels can affect pulmonary immune responses and exacerbate pulmonary inflammation response.²⁵

The current study aims to study not only the frequency of cardiovascular risk factors in patients with COVID-19 but also the impact of cardiovascular risk factors on the short-term in-hospital outcome of patients newly discovered with COVID-19.

Patients and methods

This cross-sectional analytic study was carried out at different isolation hospitals, Cairo, Egypt during the period extending from January 2021 to September 2021. The

study protocol was approved by the local ethical committee and was given an approval number (142-2021). This study was carried out on 200 patients above 18 years old admitted with positive polymerase chain reaction for COVID-19 with at least one of the cardiovascular risk factors.

Patients were subjected to history taking, physical examination, and cardiac examination. The cardiovascular risk profile was studied among the enrolled patients. Systemic hypertension was diagnosed if the systolic blood pressure was ≥ 140 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or if the patient was on antihypertensive medication.²⁶

Diabetes mellitus was diagnosed by measuring HbA_{1c} if equal or more than 6.5%, fasting blood glucose level equal or more than 126 mg/dl, post prandial blood glucose level equal or more than 200 mg/dl or if the patient was on antidiabetic medications.²⁷

Dyslipidemia was diagnosed by measuring low-density lipoprotein if equal or more than 100 mg/dl, high-density lipoprotein equal or lower than 40 mg/dl in females or 50 mg/dl in males, triglycerides level equal or more 200 mg/dl or if the patient was on lipid lowering medications.²⁸

Obesity was diagnosed by measuring body mass index if more than 30 kg/m² which was obtained by dividing the patient weight by the square of his height.²⁹

The short in-hospital course of the enrolled patients was followed clinically, using standard twelve-lead electrocardiogram, laboratory investigations and by computed tomography chest study. Patients were grouped to survivors and non-survivors.

The short-term in-hospital course of the patients was followed regarding the decline in oxygen saturation, the need for continuous positive airway pressure, and invasive versus non-invasive mechanical ventilation.

Administration of ventilatory support without using an invasive artificial airway (endotracheal tube or tracheostomy tube) was defined as noninvasive ventilation.³⁰

The invasive mechanical ventilation defined as the use of endotracheal tubes and mechanical ventilators³¹ not only protects the airway but also helps suctioning of respiratory secretions and stabilizes patients with hypoxemic and hypercapnic respiratory failure.³²

Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy utilizes machines designed to deliver a flow of constant pressure. CPAP can be administered as nasal, nasopharyngeal using the nasopharyngeal tube or via face mask.³³

Statistical analysis

Data were coded and entered using the statistical package for social sciences, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Quantitative data were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD).

Qualitative data were expressed as frequency and percentage. Comparison between groups with qualitative data was done using **Chi-square test** and **Fisher's exact test** instead of Chi-square test only when the expected count in any cell less than 5.

Multivariate logistic regression analysis: Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals were computed to assess the overall association between each possible risk factor and the outcome. The confidence interval was set

to 95% and the margin of error accepted was set to 5%. P -value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

This cross-sectional analytic study was carried out in different isolation hospitals in Cairo, Egypt during the period extending from January 2021 to September 2021.

The study was done on 200 patients with positive polymerase chain reaction for COVID-19 with at least one of the well-known cardiovascular risk factors, e.g. systemic hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity or smoking. A written consent was taken from all the enrolled patients to participate in the study. The enrolled patients aged from 20 to 79 years old (mean age of 44.3 ± 12.7 years). The study included 181 patients (90.5%) younger than 60 years and 19 patients (9.5%) older than 60 years. Moreover, 104 patients (52%) were males and 96 patients (48%) were females. The demographic data of the enrolled patients are demonstrated in Table 1.

One hundred and twenty one patients (60.5%) were hypertensive, 98 patients (49.0%) were diabetics, 106 patients (53.0%) were smokers, 54 patients (27.0%) were obese and 42 patients (21.0%) had dyslipidemias. Table 2 illustrates the cardiovascular risk profile of the enrolled patients.

The short-term in-hospital course of the patients was followed. Patients were grouped to survivors and non-survivors (group A and B, respectively). The study found

Table 1 – Demographic data distribution among patients with COVID-19

Demographic data	Number of patients (n = 200)	Percentage
Age (years)		
<60 years	181	90.5%
≥ 60 years	19	9.5%
Gender		
Female	96	48.0%
Male	104	52.0%

that among COVID-19 patients 121 (60.5%) had oxygen saturation $>90\%$ and 79 patients (39.5%) had oxygen saturation $<90\%$ (Fig. 3).

Invasive mechanical ventilation (MV) was required in 54 patients (27%) with COVID-19. Fifty-six patients (28%) were treated with continuous positive airway pressure (CPAP) and 180 patients used nasal cannulas and oxygen masks. Most of the patients who did not survive were above 60 years old (89.5%) which indicated bad outcome of elderly COVID-19 patients older than 60 years (Table 3).

Systemic hypertension was more prevalent in non-survivor group (100%) compared to survivor group (56.4%). Diabetes mellitus was prevalent in non-survivor group (100%) compared to survivor group (43.6%) (Fig. 4).

Table 4 illustrates the short-term in-hospital outcome of the study groups regarding the oxygen saturation, the need for invasive mechanical ventilation, continuous positive airway pressure or oxygen therapy.

Table 2 – Cardiovascular risk profile of the enrolled patients

Cardiovascular risk factors	Number of patients	Percentage
HTN		
No	79	39.5%
Yes	121	60.5%
DM		
No	102	51.0%
Yes	98	49.0%
Smoking		
No	94	47.0%
Yes	106	53.0%
Obesity		
No	146	73.0%
Yes	54	27.0%
Dyslipidemia		
No	158	79.0%
Yes	42	21.0%

DM – diabetes mellitus; HTN – systemic hypertension.

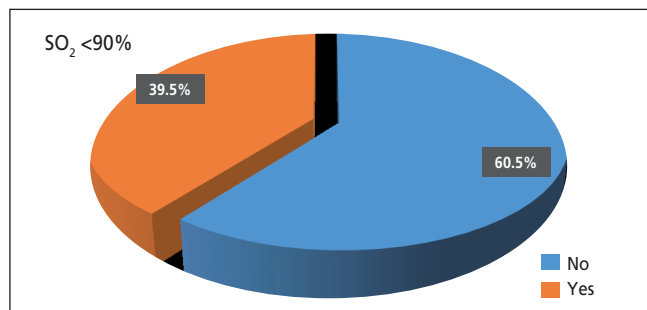


Fig. 3 – Oxygen saturation (SO₂) $<90\%$ distribution among patients with COVID-19.

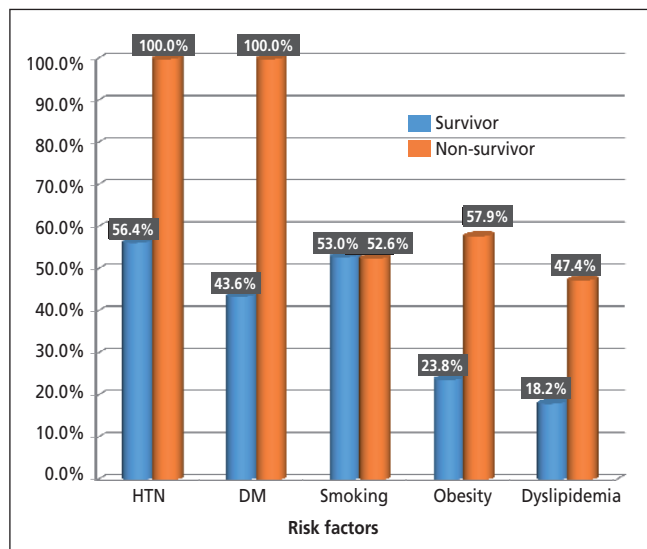


Fig. 4 – The cardiovascular risk factors among the study groups. DM – diabetes mellitus; HTN – hypertension.

Table 3 – The demographic data of the study groups

Demographic data	In-hospital outcome				Total		P-value
	Survivor (n = 181)		Non-survivor (n = 19)				
	N	%	N	%	N	%	
Age (years)							
<60 years	179	98.9%	2	10.5%	181	90.5%	<0.001**
≥60 years	2	1.1%	17	89.5%	19	9.5%	
Gender							
Female	87	48.1%	9	47.4%	96	48.0%	0.954
Male	94	51.9%	10	52.6%	104	52.0%	

P-value >0.05 non-significant.

** P-value <0.001 highly significant.

Table 4 – Oxygen saturation, the need for invasive MV, CPAP, and oxygen therapy among the study groups

	Outcome				Total		P-value
	Survivor (n = 181)		Non-survivor (n = 19)				
	N	%	N	%	N	%	
SO ₂ <90%							
No	121	66.9%	0	0.0%	121	60.5%	<0.001**
Yes	60	33.1%	19	100.0%	79	39.5%	
Invasive MV							
Non-invasive MV	146	80.7%	0	0.0%	146	73.0%	<0.001**
Invasive MV	35	19.3%	19	100.0%	54	27.0%	
CPAP							
No	125	69.1%	19	100.0%	144	72.0%	0.004*
Yes	56	30.9%	0	0.0%	56	28.0%	
O ₂ mask & nasal							
No	1	0.6%	19	100.0%	20	10.0%	<0.001**
Yes	180	99.4%	0	0.0%	180	90.0%	

* P-value <0.05 significant; ** p-value <0.001 highly significant. CPAP – continuous positive airway pressure; MV – mechanical ventilation; O₂ – oxygen; SO₂ – oxygen saturation.

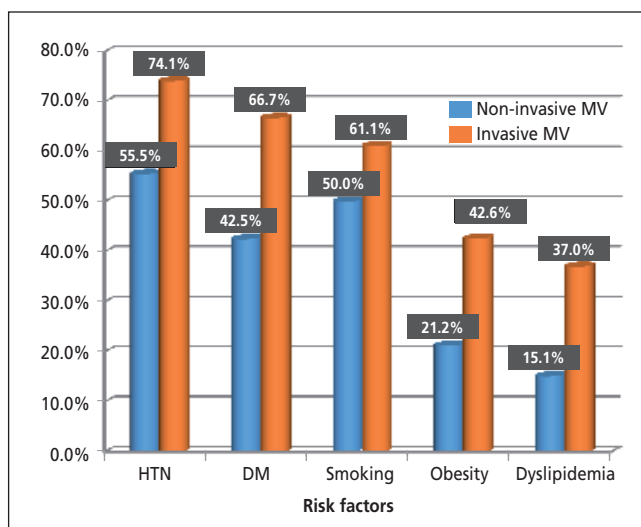


Fig. 5 – The cardiovascular risk profile of the invasive and noninvasive mechanically ventilated patients. DM – diabetes mellitus; HTN – systemic hypertension; MV – mechanical ventilation.

Systemic hypertension was found in 74.1% of the invasive MV group patients versus 55.5% of the non-invasive MV group. Diabetes mellitus was more prevalent in the invasive mechanically ventilated group versus the non-invasive group (66.7% versus 42.5%).

Figure 5 presents the cardiovascular risk profile of the mechanically ventilated patients. Moreover, multivariate analysis revealed that significant predictors of mortality were age above 60 years, systemic hypertension, diabetes mellitus and obesity (p-value <0.001, 0.003, 0.002, and 0.038, respectively).

Discussion

This was a cross-sectional analytic study conducted on 200 COVID-19 patients aimed to study the cardiovascular risk factors and outcomes in COVID-19 hospitalized patients.

The enrolled patients were admitted with positive polymerase chain reaction for COVID-19 from different

isolation hospitals in Egypt with at least one of the risk factors as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, and smoking.

The study was conducted on a wide age group ranging from 20 to 79 years, (mean age of 44.3 ± 12.7 years). There were 181 patients (90.5%) below 60 years old and 19 patients (9.5%) above 60 years old. Concordant with other studies,^{34,35} most of the patients were males (56.8%).

A recent prospective cohort study identified risk factors for in-hospital mortality and major adverse cardiovascular events among hospitalized adults with COVID-19 and found that 60.2% were hypertensive, 39.8% were diabetics and 38.6% had hyperlipidemia.³⁶

We found that 121 patients (60.5%) were hypertensive; 98 patients (49.0%) were diabetics; 106 patients (53.0%) were smokers; 54 patients (27.0%) were obese and 42 patients (21.0%) had dyslipidemias.

It was found that among approximately 9000 patients hospitalized for COVID-19 in North America, Europe, and Asia, 30.5% had hyperlipidemia, 26.3% had arterial hypertension, 14.3% had diabetes mellitus, 16.8% were former smokers, and 5.5% were current smokers.³⁷ In agreement with other studies,³⁸ we found that among the enrolled COVID-19 patients, 181 patients (90.5%) survived.

Collard et al.³⁸ observed a stronger association between hypertension, diabetes, dyslipidemia, and mortality in COVID-19 patients compared with previous studies on community-acquired pneumonia, despite a similar prevalence of cardiovascular risk factors risk factor.

Nicholson et al.³⁴ reported that, among the 1042 patients admitted to hospital, 832 (79.8%) were discharged and 210 (20.2%) died in hospital. The patients in our study were grouped to survivors and non-survivors. Elderly patients older than 60 years were more prevalent in non-survivor group (89.5%) compared to survivor group (1.1%).

In agreement with Collard et al.,³⁸ we found that systemic hypertension, diabetes mellitus, obesity and dyslipidemia were more prevalent in non-survivors compared to survivors (100% versus 56.4% p -value < 0.001 , 100% versus 43.6% p -value < 0.001 , 57.9% versus 23.8% p -value < 0.001 , and 47.4% versus 18.2% p -value = 0.003, respectively).

Oxygen dropped below $< 90\%$ in all the non-survivors versus 33.1% of the survivors. Invasive MV was needed in all the non-survivors versus (19.3%) of survivors.

The objectives of the mechanical ventilation are the maintenance of exchange gas, correction of hypoxemia and respiratory acidosis, avoid fatigue of the respiratory muscles and reduce oxygen consumption.

Patel et al.³⁹ aimed to identify risk factors associated with poor outcomes (invasive mechanical ventilation and mortality) of COVID-19 hospitalized patients. They found that COVID-19 patients with coexisting comorbidities such as cardiovascular disease, cerebrovascular disease, and chronic liver disease had poor outcomes like death and the need for invasive mechanical ventilation compared with those without comorbidities. They recommended good medical history taking as this will help in identification of high-risk patients who are prone to develop adverse outcomes of COVID-19.

Noninvasive ventilation defined as a ventilation modality that supports breathing by delivering mechanically assisted

breaths without the need for intubation or surgical airway was found in 146 patients (73%) of the current study.

Invasive MV defined as the delivery of positive pressure to the lungs via an endotracheal or tracheostomy tube was needed in 27% of our population. Moreover, oxygen saturation dropped below 90% in all non-survivor patients versus 33.1% of the survivors.

The current study found that elderly patients older than 60 years were more prevalent in invasively mechanically ventilated patients versus non-invasive mechanically ventilated (33.3% versus 0.7%).

A multicenter prospective observational study that enrolled 391 patients from fifteen COVID-19 dedicated Italian intensive care units underwent invasive mechanical ventilation for COVID-19 pneumonia and found that age, the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score at ICU admission, respiratory system compliance, renal and cardiovascular complications and late-onset ventilator-associated pneumonia were independent risk factors for prolonged mechanical ventilation in patients with COVID-19.⁴⁰

Increasing age was significantly associated with a higher duration of MV and intensive care unit mortality and this is in line with recent literature on COVID-19 patients.⁴¹

The current study found that systemic hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia were more prevalent in invasive MV compared to noninvasive MV (74.1% versus 55.5% p -value = 0.017, 66.7% versus 42.5% p -value = 0.002, 42.6% versus 21.2% p -value = 0.003 and 37% versus 15.1% p -value < 0.001 , respectively).

Nicholson et al., 2021³⁴ reported certain variables that were associated with the need for mechanical ventilation in patients with COVID-19. These variables included diabetes mellitus (p -value = 0.001), $\text{SpO}_2 : \text{FiO}_2$ ratio, C-reactive protein and lactate dehydrogenase.

On the other hand, Jewbali et al., 2021⁴² reported that they could not conclude which cardiovascular risk factors, cardiovascular diseases or cardiovascular history can predict hospital admission or mortality in COVID-19 patients due to a lack of studies on multivariable models taking age into account.

Concordant with our findings, it was found that obesity is a risk factor of poor outcome of COVID-19. Body mass index is an important routine procedure that should be assessed in COVID-19 patients and special attention should be given to patients with obesity.⁴³

In agreement with other studies,⁴⁰ continuous positive air way pressure was used frequently in invasive MV versus non-invasive MV (64.8% versus 14.4% $p < 0.001$). On the other hand, oxygen therapy by mask was used frequently in non-invasive MV group (99.3%) compared to invasive MV group (64.8%) (p -value < 0.001).

Conclusion

The accumulation of traditional cardiovascular risk factors leads to a stepwise increased risk for short-term mortality in hospitalized COVID-19 patients. Hospitalized COVID-19 patients with underlying cardiovascular risk factors appear to be at risk of poor outcome. Further studies investigating how these risk factors disproportionately affect COVID-19 patients are needed.

Acknowledgements

The authors are grateful to the medical staff at intensive care units in different isolation hospitals for their cooperation and sincere work.

Conflict of interest

None declared.

References

- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020;24:91–98.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181–192.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105924.
- Organization WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization 2020.
- Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States – Challenges and Opportunities. *JAMA* 2021;325:1037–1038.
- Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* 2021;593:270–274.
- Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* 2021;592:438–443.
- Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* 2021;372:815–821.
- Vaughan A. Omicron emerges. *New Sci* 2021;252:7.
- Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *J Chem Inf Model* 2022;62:412–422.
- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000062.
- Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:CD013665.
- Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* 2020;45:100618.
- Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett* 2020;225:31–32.
- Hefeda MM. CT chest findings in patients infected with COVID-19: review of literature. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2020;51:239.
- Torretta S, Zuccotti G, Cristofaro V, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 by RT-PCR Using Different Sample Sources: Review of the Literature. *Ear Nose Throat J* 2021;100:1315–1385.
- Clerici B, Muscatello A, Bai F, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 Detection with Nasopharyngeal Swabs. *Front Public Health* 2021;8:593491.
- Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020;17:1463–1471.
- Graves DT, Kayal RA. Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci* 2008;13:1227–1239.
- Sen S, Chakraborty R, Kalita P, Pathak MP. Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World J Clin Cases* 2021;9:8327–8339.
- Mackey K, King VJ, Gurley S, et al. Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med* 2020;173:195–203.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052–2059.
- Wei ZY, Qiao R, Chen J, et al. The influence of pre-existing hypertension on coronavirus disease 2019 patients. *Epidemiol Infect* 2021;149:e4.
- Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med (Lond)* 2020;20:e109–e113.
- Sharifi Y, Payab M, Mohammadi-Vajari E, et al. Association between cardiometabolic risk factors and COVID-19 susceptibility, severity and mortality: a review. *J Diabetes Metab Disord* 2021;20:1743–1765.
- Bergler-Klein J. What's new in the ESC 2018 guidelines for arterial hypertension: The ten most important messages. *Wien Klin Wochenschr* 2019;131:180–185.
- Florkowski C. HbA1c as a Diagnostic Test for Diabetes Mellitus – Reviewing the Evidence. *Clin Biochem Rev* 2013;34:75–83.
- Ahmed SM, Clasen ME, Donnelly JE. Management of dyslipidemia in adults. *Am Fam Physician* 1998;57:2192–2204, 2207–2208.
- Freedman DS, Horlick M, Berenson GS. A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1417–1424.
- Popat B, Jones AT. Invasive and non-invasive mechanical ventilation. *Medicine (Abingdon)* 2012;40:298–304.
- Walter JM, Corbridge TC, Singer BD. Invasive Mechanical Ventilation. *South Med J* 2018;111:746–753.
- Kapitan KS. Ventilatory failure. Can you sustain what you need? *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:396–399.
- Brown LK, Javaheri S. Positive Airway Pressure Device Technology Past and Present: What's in the "Black Box"? *Sleep Med Clin* 2017;12:501–515.
- Nicholson CJ, Wooster L, Sigurslid HH, et al. Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham: The VICE and DICE scores. *EClinicalMedicine* 2021;33:100765.
- Polimeni A, Leo I, Spaccarotella C, et al. Differences in coagulopathy indices in patients with severe versus non-severe COVID-19: a meta-analysis of 35 studies and 6427 patients. *Sci Rep* 2021;11:10464.
- Pareek M, Singh A, Vadamani L, et al. Relation of Cardiovascular Risk Factors to Mortality and Cardiovascular Events in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (from the Yale COVID-19 Cardiovascular Registry). *Am J Cardiol* 2021;146:99–106.
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020;141:1930–1936.
- Collard D, Nurmohehid NS, Kaiser Y, et al. Cardiovascular risk factors and COVID-19 outcomes in hospitalised patients: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2021;11:e045482.
- Patel U, Malik P, Usman MS, et al. Age-Adjusted Risk Factors Associated with Mortality and Mechanical Ventilation Utilization amongst COVID-19 Hospitalizations – a Systematic Review and Meta-Analysis. *SN comprehensive clinical medicine* 2020;2:1740–1749.
- Gamberini L, Tonetti T, Spadaro S, et al. Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: multicenter observational study in fifteen Italian ICUs. *J Intensive Care* 2020;8:80.
- de Oliveira Lima H, da Silva LM, de Campos Vieira Abib A, et al. Coronavirus disease-related in-hospital mortality: a cohort study in a private healthcare network in Brazil. *Sci Rep* 2022;12:6371.
- Jewbali LSD, Hoogervorst-Schilp J, Belfroid E, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in hospitalised COVID-19 patients. *Neth Heart J* 2021;29:13–19.
- Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, et al. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:1897–1904.

The clinical and angiographic impact of intravascular ultrasound guided stenting of unprotected left main and proximal left anterior descending coronary artery. A prospective randomized controlled study in Egypt

Noha Hassanin Hanboly^a, Yasser Mohamed Kamel Baghdady^a, Mostafa Mokhtar Mostafa^a, Assem Abdelaziz Fahmy Hashad^a, Yasser Ahmed Sadek^b

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

^b Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Helwan University, Egypt

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 28. 7. 2022

Revised: 24. 8. 2022

Accepted: 22. 9. 2022

Available online: 29. 5. 2023

Klíčová slova:

Implantace stentu do koronární tepny

Intravaskulární ultrazvuk

Nechráněný kmen levé věnčité tepny

Proximální levá přední sestupná větev

větev

SOUHRN

Kontext: Koronarografické vyšetření má pro řádné vyhodnocení lézí na koronárních tepnách jisté limity. Použití intravaskulárního ultrazvuku (intravascular ultrasound, IVUS) před perkutánní koronární intervencí (PCI) může odhalit významné stenózy, pomáhat zvolit vhodný stent a může upozornit na možné komplikace. Cílem studie bylo hodnotit důsledky použití IVUS na klinické a angiograficky potvrzené výsledky revaskularizace nechráněného kmene levé věnčité tepny (unprotected left main, ULM) nebo proximální levé přední sestupné větve (left anterior descending, LAD) pomocí stentu při ischemické chorobě srdeční (ICHS).

Materiály a metody: Byla provedena prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie s 60 pacienty se stabilní anginou pectoris nebo s akutním koronárním syndromem bez elevací úseku ST. Koronarografické vyšetření provedené na katetrizačním pracovišti egyptského Národního ústavu zdraví odhalilo významné ischemické postižení kmene levé věnčité tepny nebo proximální LAD. U pacientů byla indikována revaskularizace formou PCI. Perkutánní koronární intervence navigovaná koronárním IVUS byla provedena u 30 pacientů (skupina A), zatímco ve skupině B nebyl při PCI koronární IVUS použit. Účastníci studie byli sledováni po dobu šesti měsíců s cílem analyzovat primární nebo sekundární sledované parametry.

Výsledky: Navigace pomocí IVUS byla spojena se statisticky významně větším minimálním průsvitem cév po implantaci stentu potvrzeným kvantitativní koronarografií (quantitative coronary angiography, QCA) ($p = 0,001$), větším průměrem stentu ($p = 0,001$) a další dilatací ($p = 0,02$). Srovnání obou skupin prokázalo, že navigace pomocí IVUS byla spojena se statisticky významně nižším výskytem trombózy stentu v cílových lézích, nefatálního infarktu myokardu ve vztahu k počtu cílových lézí, s nižšími počty revaskularizačních výkonů na cílových lézích i s nižšími celkovými počty závažných nežádoucích srdečních příhod (major adverse cardiac events, MACE) během šestiměsíčního sledování ($p = 0,038$ pro všechny uvedené parametry).

Závěry: Provádění PCI s implantací stentu do ULM a proximální LAD, navigované pomocí IVUS, zlepšuje klinický výsledný stav se statisticky významně nižším výskytem MACE do 6 měsíců díky významně nižšímu riziku revaskularizace cílové léze a trombózy stentu. U pacientů s ischemickým postižením ULM nebo proximální LAD doporučujeme rutinní používání navigace pomocí IVUS při revaskularizaci implantací stentu.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: Coronary angiography has some limitations in the proper assessment of coronary artery lesions. Intravascular ultrasound (IVUS) before percutaneous coronary intervention (PCI) can identify significant stenosis, select the appropriate stent and detect complications.

The study aimed to evaluate the impact of intravascular ultrasound on clinical and angiographic outcomes after revascularization by stenting for patients with unprotected left main (ULM) or proximal left anterior descending (LAD) coronary artery disease (CAD).

Materials and methods: A prospective randomized controlled study that was carried on sixty patients presented with stable angina or non-ST elevation acute coronary syndrome. Coronary angiography that was carried out at cardiac catheterization laboratory at the National Heart Institute in Egypt revealed significant left main or proximal LAD coronary artery disease. Patients were scheduled for revascularization by PCI.

Adresa pro korespondenci: Ass. Prof. Noha Hassanin, Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt, e-mail: Noha.Ali@kasralainy.edu.eg

DOI: 10.33678/cor.2022.101

Please cite this article as: Hanboly NH, Baghdady YMK, Mostafa MM, et al. The clinical and angiographic impact of intravascular ultrasound guided stenting of unprotected left main and proximal left anterior descending coronary artery. A prospective randomized controlled study in Egypt. Cor Vasa 2023;65:468–476.

Keywords:

Coronary artery stenting
Intravascular ultrasound
Proximal left anterior descending artery
Unprotected left main coronary artery

Percutaneous coronary intervention guided by coronary IVUS was done in thirty patients (Group A). Whereas, Group B included 30 patients in which PCI was not guided by IVUS. The patients were followed for six months to detect any primary or secondary endpoints.

Results: IVUS guidance was associated with a significant higher post-stent minimal lumen diameter as found by quantitative coronary angiography (QCA) ($p = 0.001$), stent diameter ($p = 0.001$), and adjunct post-dilatation ($p = 0.02$). By comparing both study groups it was found that IVUS guidance was associated with significant lower rates of stent thrombosis in target lesions, non-fatal myocardial infarction related to target lesions, target lesion revascularization and all cause major adverse cardiac events (MACE) within 6 months of follow-up (p -value 0.038, for all).

Conclusions: IVUS guided PCI during ULM and proximal LAD coronary artery stenting improves clinical outcome with significant lower rates of MACE at 6 months which is due to significant lower risk of target lesion revascularization and stent thrombosis. We recommended routine use of IVUS during revascularization by stenting in cases of ULM or proximal LAD CAD.

Introduction

Contrast angiography is the most important imaging method used to diagnose and guide therapy for coronary artery disease (CAD). Recently, intravascular ultrasound (IVUS) evolved as important adjunctive to coronary angiography in diagnosis and management of CAD. IVUS was developed not only for informative and geometrical imaging of atherosclerotic plaque but also for detailed study of histology, morphology, and pathology of CAD.¹⁻³

The images of IVUS systems are produced by performing a series of pulse sequences or vectors in which an acoustic pulse is emitted and the subsequent reflections from the tissue are detected.⁴ Properties of the ultrasound image, such as the resolution, depth of penetration and attenuation of the acoustic pulse by tissue are dependent on the geometric and frequency properties of the transducer. Frequencies used by IVUS catheters ranged from 20 MHz to 40 MHz.⁴

After the routine administration of heparin and intracoronary nitroglycerin, the coronary artery is cannulated selectively. The operator advances or retracts the imaging device over the wire, recording images on videotape or CD for further analysis. Although many centers use a motorized pullback device to withdraw the catheter at a constant speed (between 0.25 and 1 mm/s; most frequently 0.5 mm/s) a single pullback, even when controlled by a motor, may be insufficient for a complete diagnostic examination.⁵

Although it was postulated that IVUS use was limited by its cost, a recent study in Australia evaluated the cost-effectiveness of PCI guided by IVUS compared with angiography-guided PCI in patients undergoing drug-eluting stent implantation. The study compared costs, life-expectancy, and quality-adjusted life years for both treatment groups.

The study found that cost-effectiveness of IVUS may be greatest among patients with left main and complex coronary lesions.⁶

Moreover, according to the latest guidelines IVUS or optical coherence tomography (OCT) should be considered in selected patients to improve stent implantation.⁷

It was found that left main coronary artery disease (LMCAD) constituted higher prognostic risk as a result of the large myocardial territory at risk, ranging from 75% to 100%, depending on the dominance of the left coronary circulation.⁸ Regardless of the symptomatic status or

the associated ischemic burden the current guidelines recommended revascularization for all patients with $\geq 50\%$ stenosis of the LMCAD.⁹

Functional assessment of lesion severity using the coronary pressure-derived fractional flow reserve (FFR) is the standard of care for patients with intermediate LM stenosis.¹⁰

Many studies demonstrated a survival benefit of coronary artery bypass graft surgery (CABG) in patients with CAD and LM or three-vessel disease, particularly when the proximal LAD was involved.¹¹

The **NOBLE** (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study) trial compared CABG with percutaneous coronary intervention (PCI) in 1201 patients with significant LM disease and SYNTAX score of 23. At a median follow-up of 3.1 years, the study found that the primary endpoint of death, non-procedural myocardial infarction, stroke and repeat revascularization happened more frequently in the PCI than the CABG group.¹²

On the other side, CABG for noncritical LM lesions may be deleterious because of low graft patency rates and enhanced obstruction of bypassed native coronary vessels, which makes the subsequent PCI of native vessels technically difficult if needed for relief of symptoms.¹³

Noninvasive high-risk features suggestive of significant LM disease are Duke treadmill score ≤ 11 , stress-induced sustained ventricular tachyarrhythmia, exercise LV ejection fraction $\leq 35\%$, large reversible anterior perfusion defect, stress-induced LV dilation or increased lung uptake in the setting of moderate perfusion defect or large fixed perfusion defect and echocardiographic wall motion abnormality involving more than two segments developing at a low-dose dobutamine.¹⁴

The hemodynamic significance of clinically ambiguous LM lesions can be obtained invasively by IVUS imaging or physiologically with pressure wire assessment of FFR. In the multicenter **LITRO** study of intermediate LM stenosis between 25% and 60%, postponing revascularization of LM lesions with minimal luminal area (MLA) of $\geq 6 \text{ mm}^2$ was safe and associated with better outcomes at 2 years of follow-up.¹⁵ According to the latest guidelines IVUS may be considered for the risk stratification of patients with intermediate LM stenosis.¹⁶ In patients with distal LM lesions IVUS can ensure adequate expansion and apposition of stents after LM PCI (Fig. 1).¹⁷

Although current guidelines continued to recommend CABG surgery as class I indication for myocardial revascu-

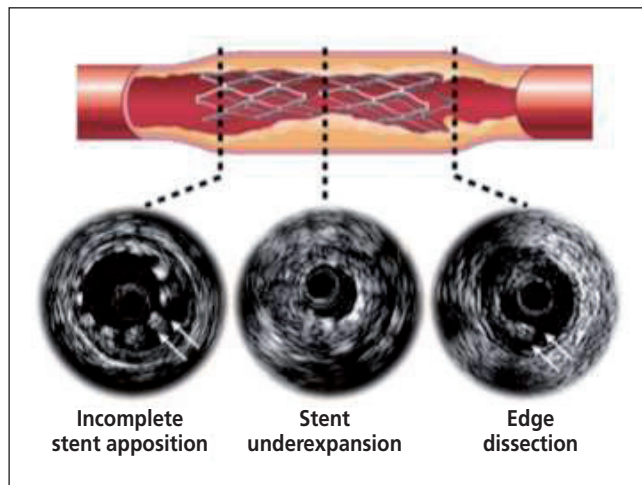


Fig. 1 – Stent-related complications after stent deployment.¹⁸

larization, recent trials and registry studies in LM CAD support PCI as a reasonable alternative in patients with less complex LM anatomy.⁸

The current guidelines are against PCI in patients who are good candidates for surgical bypass with coexisting complex multivessel disease defined by high SYNTAX score ≥ 33 .¹⁰ The SYNTAX score is used to grade the complexity of coronary artery disease.¹⁹

Comparing double kissing (DK) crush technique with provisional stenting for LM distal bifurcation lesions, lower rates of target lesion failure and stent thrombosis with DK crush technique was found.²⁰

Proximal LAD coronary artery disease is considered as a high-risk feature because of the large area of myocardium it supplies. Patients with stable CAD and isolated proximal LAD disease have similar survival rates whether treated with CABG or PCI.^{21,22}

A heart team discussion in patients with stable CAD and proximal LAD disease is recommended by the current revascularization guidelines and conferred a class I indication level of evidence A to both percutaneous and surgical treatment strategies.¹⁰

Although PCI can be performed with good results in proximal LAD CAD, in the presence of complex bifurcation lesions involving a large first diagonal branch, involvement of the distal LM coronary artery, ostial location or adjacent circumflex ostial disease, CABG should be considered. The current guidelines recommended revascularization to improve the prognosis for significant proximal LAD disease described as any lesion with more than 50 percent stenosis and documented ischemia or fractional flow reserve ≤ 0.80 for angiographic diameter stenoses < 90 percent.²³

Heart team approach is recommended to discuss the options of PCI versus CABG as well as a preference for CABG if SYNTAX score is above 22 with low surgical risk.²³

We aimed to study the clinical and angiographic results of IVUS guided revascularization in patients with ULM or proximal LAD coronary artery disease by following the patients after the procedure for 6 months to detect the occurrence of any major adverse cardiac events (MACE).

Materials and methods

A prospective study lasted for two years and included sixty patients presented with stable angina or non-ST elevation acute coronary syndrome. Coronary angiography study was done for all patients and revealed significant LM or proximal LAD CAD eligible for revascularization by PCI.

A written consent was taken from all participants. The study protocol was approved by the local ethics committee at the Faculty of Medicine Cairo University and was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

The study included two groups. PCI guided by coronary IVUS was done in thirty patients (Group A). Whereas, Group B included 30 patients in which PCI was not guided by IVUS.

The patients with severe left ventricular dysfunction defined as ejection fraction less than 30%, cardiogenic shock, ST elevation myocardial infarction, prior CABG and those who refuse to participate in the study were excluded.

All patients were subjected to history taking and risk factor assessment. Diabetes mellitus was defined as fasting blood glucose ≥ 126 mg/dl or a two-hour post glucose challenge value ≥ 200 mg/dl.²⁴

Systemic hypertension was diagnosed if the average of two or more properly measured readings as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic ≥ 90 mmHg. Patients who were taking antihypertensive medications were defined as having hypertension regardless of their observed blood pressure.²⁵

Dyslipidemia was defined as elevation of cholesterol level (≥ 200 mg/dl) and triglycerides level (LDL ≥ 150 mg/dl, HDL ≤ 40 mg/dl) or within normal level on statin therapy.²⁶

Body mass index (BMI) was used as a measure of body fat in adult men and women based on height and weight. $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$.²⁷

General, cardiac examination, twelve leads surface electrocardiogram and laboratory tests including cardiac enzymes, kidney function tests and lipid profile were done for all patients.

Coronary angiography was done to all patients. Femoral sheath was introduced. CAD was defined as the presence of at least more than 50% stenosis of major coronary arteries (left anterior descending, left circumflex, or right coronary arteries) or their major branches (diagonal, obtuse marginal, posterior descending, or posterior left ventricular arteries).

Visual assessment of lesions severity: Operators visually assessed the percent diameter stenosis and determined their severity. Detected stenosis was viewed in two orthogonal projections.

Quantitative coronary analysis (QCA) was performed by validated and automated edge-detection CAAS software (Cardiovascular Angiography Analysis System, Pie Medical Imaging) in all patients in two orthogonal views. Using the contrast-filled catheter for calibration, measured parameters were calculated as the mean of the values obtained from the 2 projections in end diastolic images.

Parameters obtained through QCA were defined as minimal lumen diameter (defined as the smallest dia-

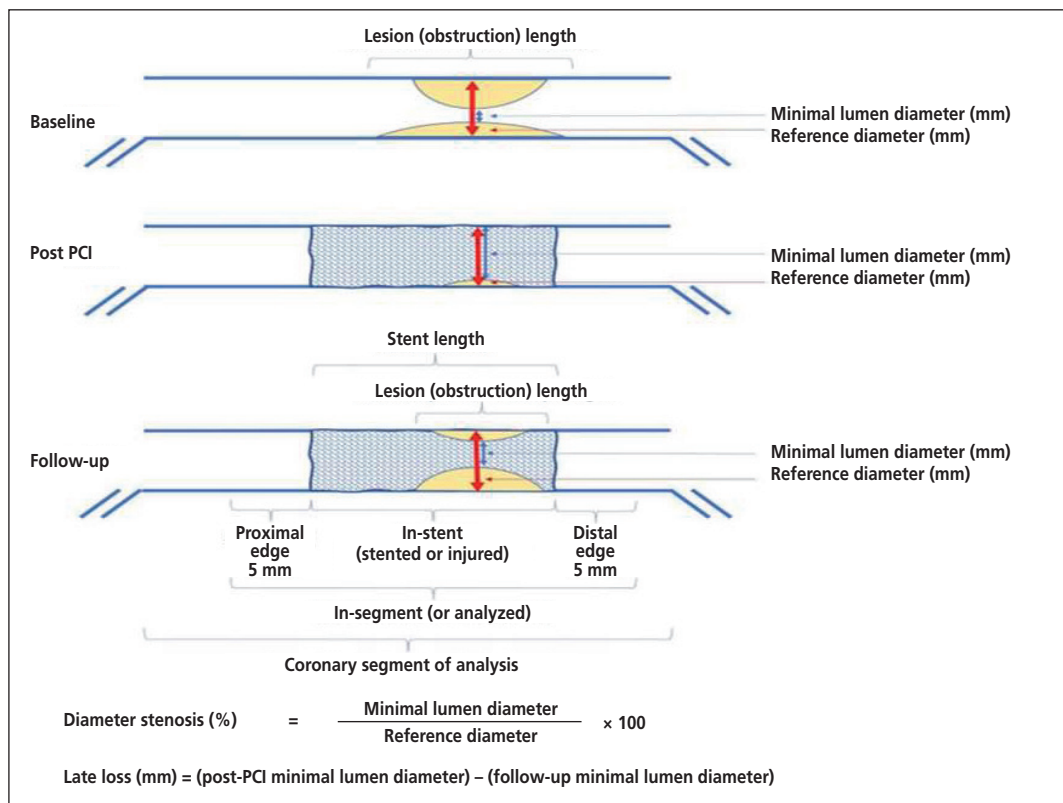


Fig. 2 – Standard scheme of measurement data.²⁸ PCI – percutaneous coronary intervention.

meter of the lumen), reference diameter (defined as the average diameter of the lumen assumed without atherosclerotic disease), obstruction length (the QCA software automatically recognized the two borders between the normal and diseased vessel by detecting the directional change in the contour of the coronary artery).²⁸

Moreover certain formulas were used to study the outcome of interventional procedure, e.g. acute gain defined as post-PCI minimal lumen diameter – baseline minimal lumen diameter, late loss defined as post-PCI minimal lumen diameter – follow-up minimal lumen diameter (Fig. 2).²⁸

Patients were randomized into two groups: Group A (IVUS guided group) which included 30 patients in which PCI was guided by the IVUS findings in addition to the standard angiography and Group B (non-IVUS guided group) which included 30 patients in which PCI was guided by the angiography findings only.

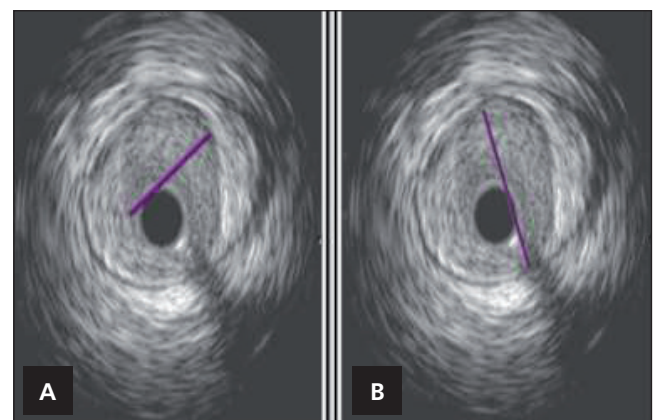
IVUS technique: Both iLab™ System 1.2 Ultrasound Imaging System Boston Scientific Corporation–USA and VOLCANO S5™ System PHILIPS–USA were used. Imaging was performed using a 40 MHz, 6 F compatible catheters (ATLANTIS SR Pro) and a 20 MHz, 5 F compatible catheters (Eagle Eye). Probes were inspected for fractures or kinks that may affect the image quality. Flushing was done using heparinized saline for the ATLANTIS SR Pro catheters. Probes were connected to console and motor drive unit.

Intracoronary infusion of nitroglycerine to minimize vasospasm was done and then the rapid exchange IVUS catheter was introduced in the coronary over a standard 0.014" guide wire. The IVUS catheter was advanced guided by the fluoroscopy for approximately 10 mm distal

to the anatomical landmark (i.e., side branch) and then retracted slowly to straighten the catheter shaft.²⁹

After imaging acquisition the lumen-intima and media-adventitia interfaces were traced at the point of worst stenosis of the lesion. IVUS analysis was performed by 2 independent observers blinded to the QCA information. Minimal luminal area was defined as the area bounded by the luminal border while the maximal luminal diameter was defined as the longest diameter through the center point of the lumen (Fig. 3).³⁰

Other qualitative and quantitative IVUS analyses were performed. Lumen cross-sectional area (CSA) was quantified by tracing the leading edge of the blood-intima acoustic interface. The outer vessel border (external elas-



A) Minimal luminal diameter B) Maximal luminal diameter

Fig. 3 – Minimal and maximal luminal diameter by IVUS.³¹

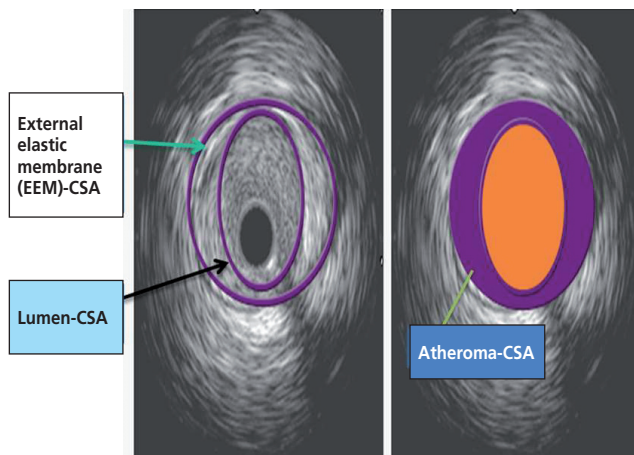


Fig. 4 – Atheroma-CSA (area in purple) was calculated as the difference between EEM-CSA and lumen-CSA.

tic membrane [EEM] CSA) was detected as the interface between media and adventitia. Atheroma-CSA was calculated as the difference between EEM-CSA and lumen-CSA.³² Plaque burden was defined as atheroma CSA divided by the EEM CSA (Fig. 4).³³

If EEM area increases during atheroma development, the process is termed positive remodeling. If the EEM decreases, the process is termed negative remodeling.³²

Remodeling was assessed by the remodeling index expressed as lesion site EEM area divided by the reference EEM area. Positive remodeling was defined as remodeling index ≥ 1.05 and negative remodeling if the index was ≤ 0.95 .³⁴

Moreover, plaques were classified by IVUS to soft plaque with lesion echogenicity less than the surrounding adventitia, fibrous plaque with intermediate echogenicity between soft plaque and highly echogenic plaques and calcified plaque which had higher echogenicity than the adventitia.³

Percutaneous coronary intervention was done according to latest guidelines.¹⁰ Floppy guide wire was passed and positioned distally in the diseased vessel. Single or multiple dilatations were done at the lesion site. A suitable sized stent was deployed at the lesi-

on site at adequate pressures. Control injections were done after stenting to assess the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow and possible complications. Good stent apposition was defined as close contact to prevent blood flow between the strut and the underlying vessel wall.³⁵

The standard medications were given according to the patient condition including nitroglycerin, dual anti-platelet therapy (DAPT), anticoagulation, statins, and beta blockers unless contraindicated. Patients were followed up for six months to detect any primary or secondary endpoints. Target lesion revascularization was defined as any repeated intervention (by coronary artery bypass graft or PCI) performed to treat a stenosis or thrombosis inside the implanted stent or within the 5mm segments adjacent to the stent.¹⁰

Statistical analysis was performed using a commercially available software program (SPSS 19; SPSS, Chicago, IL, USA). Qualitative values were presented as number and percentages. Chi-square test was used to compare categorical data. For outcome results the hazard ratio, its 95% confidence interval, and the value of risk reduction were also calculated. Numerical data were presented at mean and standard deviation. Independent t test was used for comparison of numerical data between both groups. The level of significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

A prospective randomized controlled study that was carried on sixty patients presented with stable angina or non-ST elevation acute coronary syndrome. Coronary angiography was carried out at cardiac catheterization laboratory National Heart Institute, Egypt.

Patients were randomized into two groups, Group A (IVUS guided group) included 30 patients in which PCI was guided by the IVUS findings in addition to the standard angiography and Group B (non-IVUS guided group) that included 30 patients in which PCI was guided by the angiography findings only. Table 1 showed the baseline characteristics of the study groups.

Table 1 – Baseline characteristics of the study groups

	IVUS guided (n = 30)	Non-IVUS guided (n = 30)	P-value
Age (years)	64.6 $\pm$ 7.6	64.5 $\pm$ 7.2	0.958
Gender	Male: 26 (86.7%) Female: 4 (13.3%)	Male: 23 (76.7%) Female: 7 (23.3%)	0.317
Hypertension	20 (66.7%)	18 (60.0%)	0.592
Diabetes mellitus	11 (36.7%)	13 (43.3%)	0.598
Current smoking	15 (50%)	14 (46.7%)	0.796
Dyslipidemia	17 (56.7%)	14 (46.7%)	0.483
Family history of CAD	5 (16.7%)	8 (26.7%)	0.347
Renal insufficiency	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1
Previous PCI	5 (16.7%)	7 (23.3%)	0.519

Age was expressed as mean $\pm$ standard deviation. CAD – coronary artery disease; IVUS – intravascular ultrasound; n – number; PCI – percutaneous coronary intervention.

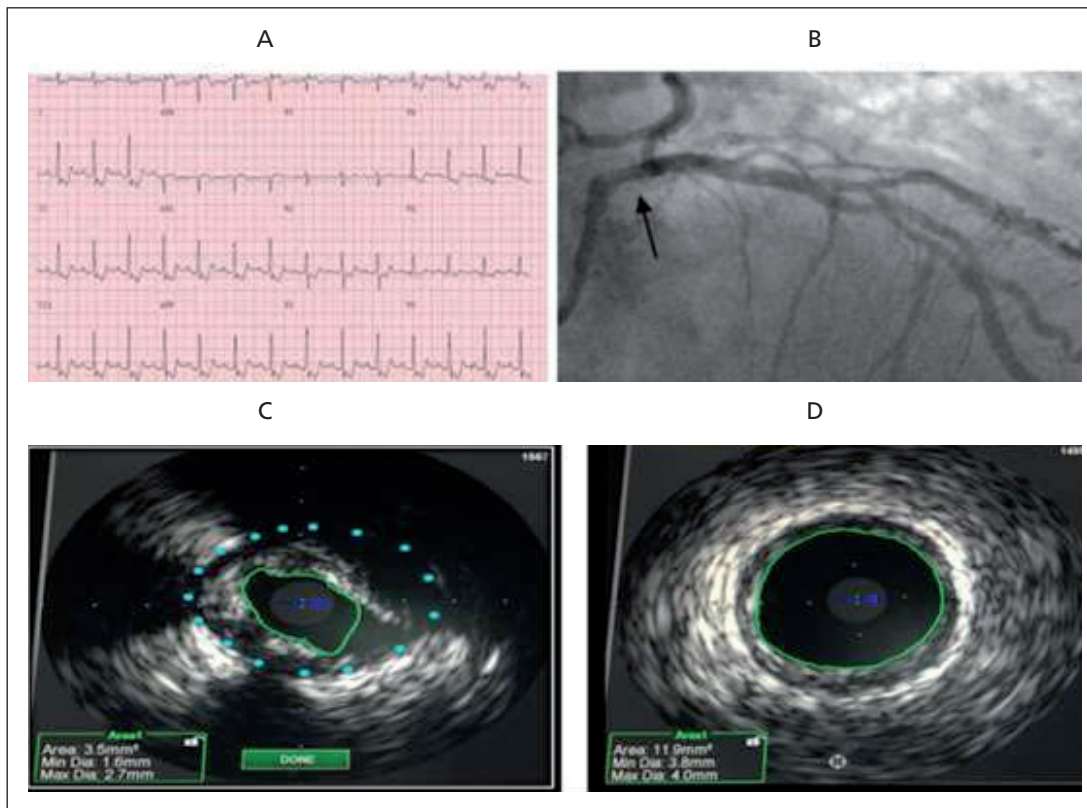


Fig. 5 – A 68-year-old male patient, hypertensive, smoker presented with prolonged typical chest pain. (A) Twelve lead electrocardiogram of the patient, (B) coronary angiogram showed left main coronary artery disease, intra-vascular ultrasound guided pre- (C) and post-procedure (D). Procedure was successful with no complications.

Moreover, there was no statistically significant difference between both groups regarding the clinical presentations (Table 2).

Table 3 showed the coronary angiographic data of the study groups including number of diseased vessels, number of significant lesions, percentage of diameter stenosis, pre- and post-stent minimal lumen diameter, stent diameter, stent length, percentage of complete revascularization and medical treatment used during and after the procedure. IVUS guidance was associated with a significant higher post-stent minimal lumen diameter (MLD) by QCA ($p = 0.001$), stent diameter ($p = 0.001$) and adjunct post-dilatation ($p = 0.02$).

Table 4 showed the IVUS findings in Group A. Fibrotic lesion was seen in 100% of patients, while calcific lesions occurred in 30% of patients. Mean minimal lumen area (MLA)

(mm²) was 3.7 ± 1.1 and mean external elastic membrane cross section area (EEM CSA) (mm²) was 16.5 ± 5.01 . Mean plaque burden (%) was 12.8 ± 4.4 , while mean percent area stenosis (%) was 64.6 ± 9.1 . Positive remodeling occurred in 36.7%, while negative remodeling occurred in 63.3%.

Comparing Group A to Group B, it was found that IVUS guidance was associated with significant lower rates of stent thrombosis in target lesions, non-fatal myocardial infarction related to target lesions, target lesion revascularization and all cause major adverse cardiac events within 6 months of follow up (none in Group A versus 13.3% in Group B, p -value = 0.038 for all). Figure 5 illustrates the angiographic and IVUS findings of one of the enrolled patients in Group A.

Discussion

IVUS because of its good imaging quality provided important information that is supportive to the conventional coronary angiography regarding lumen and vessel dimensions, plaque burden, and composition.³⁶ Moreover, IVUS identified the lesions in which revascularization can safely be deferred, guided therapeutic strategy in lesions requiring PCI and assessed the stent deployment.³⁶

This study aimed to investigate the impact of IVUS guided revascularization by stenting for patients with ULM or LAD coronary artery disease. This study was carried out on sixty patients admitted with stable angina or non-ST elevation acute coronary syndrome. The coronary angiography revealed significant LM or proximal LAD coronary artery

Table 2 – The clinical presentation of the study groups

	Group A (n = 30)	Group B (n = 30)	P-value
Stable angina	9 (30%)	10 (33.3%)	0.781
NSTE-ACS	21 (70%)	20 (66.7%)	0.781
Heart failure	2 (6.67%)	2 (6.67%)	1
LVEF (%)	49.4±9.5	52.3±10.5	0.272

LVEF% was expressed as mean $\pm$ standard deviation. LVEF – left ventricle ejection fraction; n – number; NSTE-ACS – non-ST elevation acute coronary syndrome.

Table 3 – The angiographic and procedural characteristics in both study groups

		Group A (n = 30)	Group B (n = 30)	P-value
Number of diseased vessels	1	3 (10%)	3 (10%)	0.422
	2	14 (46.7%)	10 (33.3%)	
	3	13 (43.3%)	15 (50%)	
	4	0 (0%)	2 (6.7%)	
Number of significant lesions	1	8 (26.7%)	9 (30%)	0.750
	2	14 (46.7%)	12 (40%)	
	3	8 (26.7%)	8 (26.7%)	
	4	0 (0%)	1 (3.3%)	
Ostial LM lesion		2 (6.7%)	2 (6.7%)	1
Mid-segment LM lesion		4 (13.3%)	1 (3.3%)	0.161
Distal LM lesion		10 (33.3%)	5 (16.7%)	0.136
Proximal LAD lesion		29 (96.7%)	30 (100%)	0.313
Pre-stent minimum lumen diameter by QCA (mm)		0.84±0.35	0.68±0.34	0.165
Reference lumen diameter by QCA (mm)		3.17±0.36	3.09±0.37	0.127
Percentage of diameter stenosis by QCA (%)		73.8±9.85	81.53±10.87	0.359
Length of lesion by QCA (mm)		23.47±8.91	25.5±9.13	0.386
Post-stent MLD by QCA		3.65±0.32	3.27±0.33	0.001*
Diffuse morphology lesion (without IVUS)		13 (43.3%)	16 (53.3%)	0.438
Stent length (mm)		27.4±9.2	27.4±8.27	1
Stent diameter (mm)		3.54±0.35	3.27±0.33	0.003*
Direct stenting		12 (40%)	12 (40%)	1
Pre-dilatation		18(60%)	18(60%)	1
Adjunct post-dilatation		28 (93.3%)	21 (70%)	0.02*
Successful PCI		30 (100%)	30 (100%)	1
Unsuccessful PCI		0 (0%)	0 (0%)	1
Complete revascularization		23 (76.7%)	18 (60%)	0.165
GpIIb/IIIa inhibitor		4 (13.3%)	6 (20%)	0.488
DAPT in the whole follow-up duration		30 (100%)	30 (100%)	1

DAPT – dual antiplatelet therapy; GpIIb/IIIa – glycoprotein IIb/IIIa; IVUS – intravascular ultrasound; LAD – left anterior descending; LM – left main; MLD – minimal lumen diameter; PCI – percutaneous coronary intervention; QCA – quantitative coronary analysis. * Significant p -value ≤ 0.05 .

Table 4 – IVUS findings in Group A

Variable	Value
Fibrotic lesion (with IVUS)	30 (100%)
Calcific lesion (with IVUS)	9 (30%)
EEM CSA (mm ²)	16.55±5.01
MLA (mm ²)	3.70±1.14
Plaque burden (%)	12.8±4.5
Percent area stenosis (%)	64.6±9.1
Positive remodeling	11 (36.7%)
Negative remodeling	19 (63.3%)

EEM CSA – external elastic membrane cross section area in mm²; MLA – mean minimal lumen area in mm².

disease eligible for PCI. The patients were divided into two groups according to the IVUS guidance during PCI.

The main finding in this study was that IVUS guidance significantly decreases incidence of adverse events in patients undergoing unprotected LM or proximal LAD stenting compared to conventional angiography guidance alone.

In our study, we found that IVUS guidance was associated with a significant 13.3% reduction in incidence of major adverse cardiac events (MACE) compared to non-IVUS guidance within 6 months of follow up ($p = 0.038$). This effect was driven by a significant (13.3%) reduction in incidence of stent thrombosis ($p = 0.038$) that led to a significant (13.3%) reduction in incidence of both non-fatal myocardial infarction and target vessel revascularization ($p = 0.038$).

No cardiac death, in-stent restenosis or new signs of heart failure occurred in both groups (p -value = 1). As for the angiographic findings, IVUS guidance was asso-

ciated with a significant higher post-stent MLD by QCA ($p = 0.001$), stent diameter ($p = 0.001$), and adjunct post-dilatation ($p = 0.02$).

Although our study was limited by small study population, our results were concordant with the meta-analysis named Intravascular Ultrasound-Guided Implantation of Drug-Eluting Stents to Improve Outcome, which included 24,849 patients (11,793 IVUS-guided and 13,056 angiography-guided).

The study found that IVUS-guided PCI was associated with significantly lower rates of myocardial infarction ($p < 0.001$), target vessel revascularization ($p = 0.01$) and stent thrombosis ($p = 0.002$). But in addition to our study, IVUS-guided PCI was also associated with significantly lower rates of mortality.³⁷

Moreover, another study found that among patients requiring long coronary stent implantation, the use of IVUS-guided everolimus-eluting stent implantation compared with angiography-guided stent implantation resulted in a significantly lower rate of major adverse cardiac events at one year primarily due to lower risk of target lesion revascularization.³⁸

On the other side, the **MAIN-COMPARE** registry which included patients with LM coronary artery stenosis who underwent elective stenting under the guidance of IVUS (756 patients) versus the conventional angiography (219 patients) found that IVUS guidance was significantly associated with a lower three-year death incidence compared to angiography guidance while the risk of myocardial infarction or target vessel revascularization was not associated with the use of IVUS guidance.³⁹

In the same way, in a pooled analysis of four registries named Clinical Impact of Intravascular Ultrasound Guidance in Drug-Eluting Stent Implantation for Unprotected Left Main Coronary Disease in which a total of 1,670 patients were included with 505 patients (30.2%) underwent drug eluting stent implantation under IVUS guidance, found that IVUS-guided revascularization was an independent predictor for MACE in the overall population of this study with a lower incidence rate of MACE in the IVUS group compared to the non-IVUS group ($p = 0.04$). But in contrast to our study, there was a reduced incidence of death ($p = 0.01$). However, the incidence of myocardial infarction and target vessel revascularization was not significantly different between the two groups ($p = 0.4$) and ($p = 0.7$), respectively.¹⁷

Reduction in stent thrombosis with IVUS guidance may be due to a better resolution of IVUS (100 microns) compared to coronary angiography (150–200 microns), its ability to identify stent edge dissections and incomplete stent apposition which cannot be detected by conventional coronary angiography.⁴⁰

Many studies showed a better outcome and a reduction of MACE with IVUS guided PCI. But the differences between them were in the effect of IVUS on the different components of MACE. IVUS evaluations of stent under-expansion, incomplete lesion coverage, small stent area, and large residual plaque have been found to predict stent thrombosis.¹⁸

In our study, the reduction in MACE in the IVUS-guided group was attributed mainly to the reduction in stent thrombosis which led to a reduction in non-fatal myocardial infarction and target vessel revascularization.

Another trial showed that the clinical benefit of IVUS-guided drug eluting stent implantation was due to the post-procedural larger minimal lumen diameter and the more frequent adjunct post-dilation in the IVUS-guided group.³⁸

Same findings were found in our study in which IVUS guided group showed larger mean post-stent minimal lumen diameter (3.65 ± 0.32 versus 3.27 ± 0.33 mm in Group B; p -value: 0.001), higher incidence of adjunct post-dilation (93.3% versus 70% in Group B; p -value: 0.02) and larger stents diameter (3.54 ± 0.35 versus 3.27 ± 0.33 mm in Group B; p -value: 0.003). Accordingly our study found better outcome in IVUS guided group due to these findings.

Recent study revealed that pre-stent IVUS assessment in chronic total occlusion PCI provides important information on vessel morphology and size. Angiography-based stent size prediction for the proximal and distal vessels was frequently underestimated, IVUS use demonstrated larger vessel diameter, resulting in a significantly larger implanted stent diameter.⁴¹

Since our study was limited by a small population we recommended many multi-center studies with a larger sample size and a longer period of follow up to investigate the benefit of IVUS guided PCI.

Conclusions

IVUS guidance during unprotected LM and proximal LAD coronary artery stenting improves clinical outcome with significant lower rates of MACE at 6 months which is primarily due to a significant lower risk of target lesion revascularization and stent thrombosis. The study recommended routine use of IVUS during stenting of ULM and proximal LAD coronary artery.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors are grateful to the staff at the catheterization laboratory National Heart Institute, Egypt for their cooperation.

References

1. Hodgson JM, Graham SP, Savakus AD, et al. Clinical percutaneous imaging of coronary anatomy using an over-the-wire ultrasound catheter system. *Int J Card Imaging* 1989; 4:187-193.
2. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:1087-1099.
3. Honda S, Kataoka Y, Kanaya T, et al. Characterization of coronary atherosclerosis by intravascular imaging modalities. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:368-381.
4. Bech GJ, Pijls NH, De Bruyne B, et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999;99:883-888.
5. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-616.
6. Zhou J, Liew D, Duffy SJ, et al. Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: A Health Economic Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2021;14:e006789.

7. Maehara A, Ben-Yehuda O, Ali Z, et al. Comparison of Stent Expansion Guided by Optical Coherence Tomography Versus Intravascular Ultrasound: The ILUMIEN II Study (Observational Study of Optical Coherence Tomography [OCT] in Patients Undergoing Fractional Flow Reserve [FFR] and Percutaneous Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1704–1714.
8. Ramadan R, Boden WE, Kinlay S. Management of Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008151.
9. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:e574–e651.
10. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
11. Spadaccio C, Benedetto U. Coronary artery bypass grafting (CABG) vs. percutaneous coronary intervention (PCI) in the treatment of multivessel coronary disease: quo vadis? – a review of the evidences on coronary artery disease. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:506–515.
12. Mäkilä T, Holm NR, Lindsay M, et al. NOBLE study investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2743–2752.
13. Hwang MH, Meadows WR, Palac RT, et al. Progression of native coronary artery disease at 10 years: insights from a randomized study of medical versus surgical therapy for angina. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1066–1070.
14. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 1999;99:2345–2357.
15. De la Torre Hernandez JM, Hernández Hernandez F, Alfonso F, et al. LITRO Study Group (Spanish Working Group on Interventional Cardiology). Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:351–358.
16. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:407–477.
17. De la Torre HJM, Baz AJA, Gómez HJA, et al. IVUS-TRONCO-ICP Spanish study. Clinical impact of intravascular ultrasound guidance in drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary disease: pooled analysis at the patient-level of 4 registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:244–254.
18. Yoon HJ, Hur SH. Optimization of stent deployment by intravascular ultrasound. *The Korean J Intern Med* 2012;27:30–38.
19. Hassanin N, Sharaf Y, Al-Anany M, Faisal E. Serum chemerin correlated to the SYNTAX score in obese Egyptian patients with coronary artery disease. *Cor Vasa* 2020;62:257–266.
20. Chen SL, Zhang JJ, Han Y, et al. Double Kissing Crush versus Provisional Stenting for Left Main Distal Bifurcation Lesions: DKCRUSH-V Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2605–2617.
21. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:483–491.
22. Kinnaird T, Kwok CS, Narain A, et al. Meta-Analysis of Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Isolated Proximal Left Anterior Descending Coronary Disease. *Am J Cardiol* 2016;118:1171–1177.
23. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:S11–S61.
25. Bryan W, Giuseppe M, Wilko S, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
26. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. *Korean J Intern Med* 2019;34:1171.
27. Steinberger J, Jacobs DR, Raatz S, et al. Comparison of body fatness measurements by BMI and skinfolds vs dual energy X-ray absorptiometry and their relation to cardiovascular risk factors in adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1346–1352.
28. Suzuki N, Asano T, Nakazawa G, et al. Clinical expert consensus document on quantitative coronary angiography from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther* 2020;35:105–116.
29. Dash D, Li L. Intravascular Ultrasound Guided Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion. *Curr Cardiol Rev* 2015;11:323–327.
30. Saito Y, Kobayashi Y, Fujii K, et al. Clinical expert consensus document on intravascular ultrasound from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther* 2022;37:40–51.
31. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:868–874.
32. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478–1492.
33. Laimoud M, Faris F, Elghawaby H. Intravascular evaluation of coronary atherosclerotic lesions among Egyptian diabetic patients with acute coronary syndromes. *Egypt Heart J* 2018;70:237–241.
34. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598–603.
35. Attizzani GF, Capodanno D, Ohno Y, Tamburino C. Mechanisms, pathophysiology, and clinical aspects of incomplete stent apposition. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1355–1367.
36. McDaniel MC, Eshtehardi P, Sawaya FJ, Douglas JS Jr, Samady H. Contemporary clinical applications of coronary intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1155–1167.
37. Jang JS, Song YJ, Kang W, Jin HY, Seo JS, Yang TH, et al. Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:233–243.
38. Hong SJ, Kim BK, Shin DH, et al. IVUS-XPL Investigators Effect of Intravascular Ultrasound-Guided vs Angiography-Guided Everolimus-Eluting Stent Implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:2155–2163.
39. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. MAIN-COMPARE Investigators. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:167–177.
40. Lee CH, Hur SH. Optimization of Percutaneous Coronary Intervention Using Optical Coherence Tomography. *Korean Circ J* 2019;49:771–793.
41. Blessing R, Buono A, Ahoopai M, et al. Use of intravascular ultrasound for optimal vessel sizing in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:922366.

The Drugs Used in the Treatment of Supraventricular Tachycardia in Pediatrics: A Systematic Review and Meta-Analysis

Hashim Talib Hashim^a, Jaffer Shah^b, Ali Talib Hashim^c,
Omar Abdelnasser Abdelmonem Ismail Mohamed^d,
Mahmoud Shaban Abdeljalil^d, Joseph Varney^e

^a University of Baghdad, College of Medicine, Baghdad, Iraq

^b Drexel University College of Medicine, USA

^c Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

^d Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt

^e American University of the Caribbean, School of Medicine, Dutch Part

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 7. 2022

Revised: 16. 8. 2022

Accepted: 2. 11. 2022

Available online: 7. 6. 2023

Klíčová slova:

Léčba

Léčiva

Nežádoucí účinky

Pediatric

Supraventrikulární tachykardie

SOUHRN

Kontext: Termínem supraventrikulární tachykardie (SVT) se označuje abnormálně rychlý srdeční rytmus v důsledku poruchy elektrické aktivity v horních segmentech srdce. Akutní léčba dětských pacientů se SVT může představovat náročný úkol, protože přesný mechanismus vzniku tachykardie často není znám. Volba léčebné strategie závisí na projevech a na klinickém stavu pacienta.

Metodologie: Byla provedena systematická rešerše literatury s cílem vyhledat a vybrat zprávy a články o originálním výzkumu na téma farmakologické léčby SVT u dětí a kojenců bez strukturálního onemocnění srdce (všichni od první hodiny života až do 17 let věku) v souladu s doporučenými postupy PRISMA. Údaje byly analyzovány s použitím softwaru Review Manager version 5.4. Statistická významnost rozdílů se vyjadřovala hodnotou p a heterogenita/homogenita analyzovaných studií indexem I^2 .

Výsledky: Do přehledu bylo zařazeno 26 studií z celkem původně vybraných 65 studií hodnocených z hlediska vhodnosti a splnění zadaných kritérií. Údaje se týkaly 8 103 pacientů se SVT ze 13 zemí, léčených různými antiarytmiky včetně adenosinu a dexmedetomidinu v akutních případech, a podáváním amiodaronu, beta-blokátorů, flekainidu, digoxinu a ivabradinu pacientům sloužícím jako chronické kontroly. Byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi pacienty užívajícími uvedená léčiva a pacienty, kteří na léčivo reagovali ($p < 0,005$ a $I^2 = 72\%$).

Závěr: V pediatrii neexistuje léčba SVT první nebo druhé linie a účinnost léčiv se může mezi jednotlivými pacienty značně lišit; pro léčbu je nutno zvážit všechny možnosti. Na rozdíl od podávání jednotlivých léčiv jsou jejich kombinace účinnější při menším počtu nežádoucích účinků. Podle tohoto přehledu závisí léčba SVT u kojenců na anamnéze pacienta; přitom je třeba mít na paměti možné nežádoucí účinky některých léčiv.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: Supraventricular tachycardia (SVT) is an abnormally rapid heart rhythm that results from improper electrical activity in the upper part of the heart. Acute management of children presenting with SVT may be a challenge, as the exact tachycardia mechanism is often unknown. The strategy for treatment depends on the presentation and clinical status of the patient.

Methodology: A systematic literature review was conducted to identify and select original research reports on supraventricular tachycardia management drugs in children and infants with no structural heart disease (all children from 1 hour to 17 years of age) in accordance with the PRISMA guidelines. Data were analyzed with Review manager version 5.4. P -value and I^2 were used to test the significance difference.

Results: 26 studies out of 65 total studies assessed for eligibility were included in the review by fulfilling the inclusion criteria. There were 8103 patients from 13 countries with SVT who were treated with different antiarrhythmic drugs including (Adenosine, Dexmedetomidine) as acute management and (Amiodarone, Beta-Blockers, Flecainide, Digoxin and Ivabradine) as chronic control. There was a significant difference between the patients who took the drugs and the patients who responded to the drugs, with P -value < 0.005 and $I^2 = 72\%$.

Address: Hashim Talib Hashim, Thi Qar, Nassiriyah, 400 street, 64001, Iraq, e-mail: hashim.h.t.h@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.097

Keywords:

Adverse effects

Drugs

Pediatrics

Supraventricular tachycardia

Treatment

Conclusion: There is not a first line treatment or second line treatment for SVT in pediatrics, and drug effectiveness can vary greatly between patients; all choices should be considered during the treatment protocol. The combination of drugs, as opposed to a single drug, is more efficient with less side effects in these patients. According to this review, the management of SVT in infants is highly dependent on the history of the patient and the probable side effects of some treatments that must be avoided.

Introduction

Supraventricular tachycardia (SVT) is an abnormally rapid heart rhythm that results from improper electrical activity in the upper part of the heart.¹

It originates above the ventricles, and frequently (but not always) presents with a narrow QRS complex; atrial flutter and atrial fibrillation are conventionally omitted.²

Other names such as paroxysmal (start and stop without warning) atrial tachycardia (PAT) and paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) are sometimes used for SVT. Wolff–Parkinson–White Syndrome (WPW) is a variant of SVT, and is the most common form of SVT in young people.^{1,2}

SVT is almost never life-threatening and the outcomes of treatment are outstanding. SVT causes irregular heart pounding symptoms, which can lead to chest pain, shortness of breath, lightheadedness, and/or fainting. The episodes can be related to exercise. Even though the SVT configuration is often present at birth, symptoms can begin at any time.³ A 50% risk then exists that the SVT will recur as an older child.⁴

SVT may be diagnosed in infants as a result of symptoms of congestive heart failure. Babies can tolerate a very fast heart rate for many hours without showing any symptoms. If the episode lasts for more than 24–36 hours, the heart muscle tires slowly and pumps with less and less force.⁵

During this time, symptoms include inadequate eating, excessive sleepiness, irritability, diarrhea, fast breathing, and/or light skin color.⁵

Acute management of the child presenting with SVT may be a challenge, as the exact tachycardia mechanism is often unknown. The strategy for the treatment depends on the presentation and clinical status of the patient (hemodynamically stable or unstable), which is why SVT is very important and must be addressed.⁶

For most babies, the natural history of SVT requires resolution of the tachycardia by one year of age. Pharmacological treatment is usually used to eliminate tachycardia before spontaneous resolution occurs, but often conventional first-line therapy like digoxin or propranolol does not lead to SVT control.⁷

Drugs that are commonly used for SVT in children are digoxin, propranolol, flecainide, and amiodarone. Although different types of SVT may vary in pathophysiology, we use the same medications.

In this review, the aim is to compare the efficacy and the frequency of drug use in the management of SVT to find out the most beneficial and the safest drug for treatment.

Methodology

Selection of studies

A systematic literature review was conducted to identify and select original research reports on supraventricular tachycardia management drugs in children and infants (all children from hour to 17 years of age) in accordance with the PRISMA guidelines.⁸

The online databases Google Scholar, PubMed, Medline, and Cochrane were searched from January 2000 to June 2020. Keywords used in the search included (Supraventricular tachycardia in children OR Supraventricular tachycardia in infants OR Supraventricular tachycardia in pediatric) AND (Treatment of supraventricular tachycardia in infant / Children / Pediatric OR Management of Supraventricular tachycardia in infant / Children / Pediatric). The references of each study were manually checked for additional relating studies. Only peer-reviewed journal articles that documented initial investigations, case reports, case series, and clinical trials of the drugs used to treat SVT in pediatric patients with no structural heart disease aged from hour to 17 years were included. We excluded the following: 1) studies involving pediatric patients with structural heart disease; 2) studies having inadequate or inaccurate data for extraction; 3) reviews, book chapters, theses, editorials, letters, and conference papers; 4) non-English research; 5) animal or *in vitro* studies; 6) non-clinical studies, systematic reviews of the literature, meta-analyses, and research for which only an abstract is available. We did not deviate from the defined inclusion criteria and thoroughly evaluated related research, including existing literature reviews, to be sure that bias was minimized within the systematic review.

An analysis of the funnel plot was carried out to determine the possibility of bias in the publication.

Data extraction

Mean, standard deviation, and sample size were extracted for each variable. The authors were kindly contacted to provide numbers if the data were presented in statistics and not in specific values. We excluded any studies without an electrocardiogram (ECG). The drugs used in the treatment were extracted with their details of dose, onset of action, duration, and efficacy.

Analysis

A meta-analysis of comparable data was performed using version 5.4 of the Review Manager software.

Using the I^2 statistics, statistical heterogeneity among studies was assessed. Pronounced heterogeneity was seen with a p -value ≤ 0.05 and an I^2 -value $\geq 50\%$. A p -value ≥ 0.05 and $I^2 \leq 50\%$ indicated no obvious heterogeneity be-

tween the studies, and the meta-analysis was based on a fixed effect model.

Generic Inverse Variance data are described as weighted mean differences, and odd ratios (ORs) for dichotomy were determined (95% for confidence interval). Egger's test was conducted to determine the possibility of a bias in publishing.

Furthermore, a sensitivity analysis was conducted to determine the reliability of the findings when the study included low-quality and extremely heterogeneous studies.

Results

The database search retrieved 490 results as seen in Figure 1: 475 from Google Scholar, PubMed, Medline, and Cochrane, and 15 from additional records found via other sources. Duplicates were removed from the 490 records. Following the removal of duplicates, there were 263 results to screen. The studies were checked for eligibility in the title and abstract, leaving 65 records to be evaluated. Thirty-nine records, however, were excluded for the following reasons: 1) non-English studies; 2) only abstracts and reviews; 3) incomplete data or results. Twenty-six publications were chosen for data extraction.

Table 1 shows the characteristics of individual studies

The ages of the patients in Table 1 are shown in mean for some studies and median for others. Two studies did not mention the age data.

Some of the studies depended on gestation age, so we showed them as weeks (w).

For the years of the studies, some studies take data for several years behind and analyze them, so those are shown as a range. Studies that depended on the data of a single year are shown as a single value.

Table 2 shows the drugs used and studies results.

Figure 2 shows the risk of biases among the studies, organized as high risk, low risk, and unclear risk.

Table 3 shows the studies that recorded side effects during drug administration and the number of patients who experienced them.

Only the studies classified in Table 3 recorded significant adverse effects of the administered drugs, while the other studies did not mention any side effect.

Figure 3 is a forest plot of the dichotomy variables testing the efficacy of the drugs used in each study depending on the number of patients who received these drugs with the number of patients who successfully responded to the drugs.

A p -value ≥ 0.05 and $I^2 \leq 50\%$ indicated no obvious heterogeneity between the studies, and the meta-analysis was based on a fixed effect model.

There was a significant difference between the patients who took the drugs and the patients who responded to the drugs, with p -value < 0.005 and $I^2 = 72\%$.

A comparison between the number of patients who received the drugs and the number of patients who experienced adverse effects is clarified in Figures 4 and 5 as a forest plot and a funnel plot using heterogeneity, with $I^2 = 94\%$ and p -value < 0.005 .

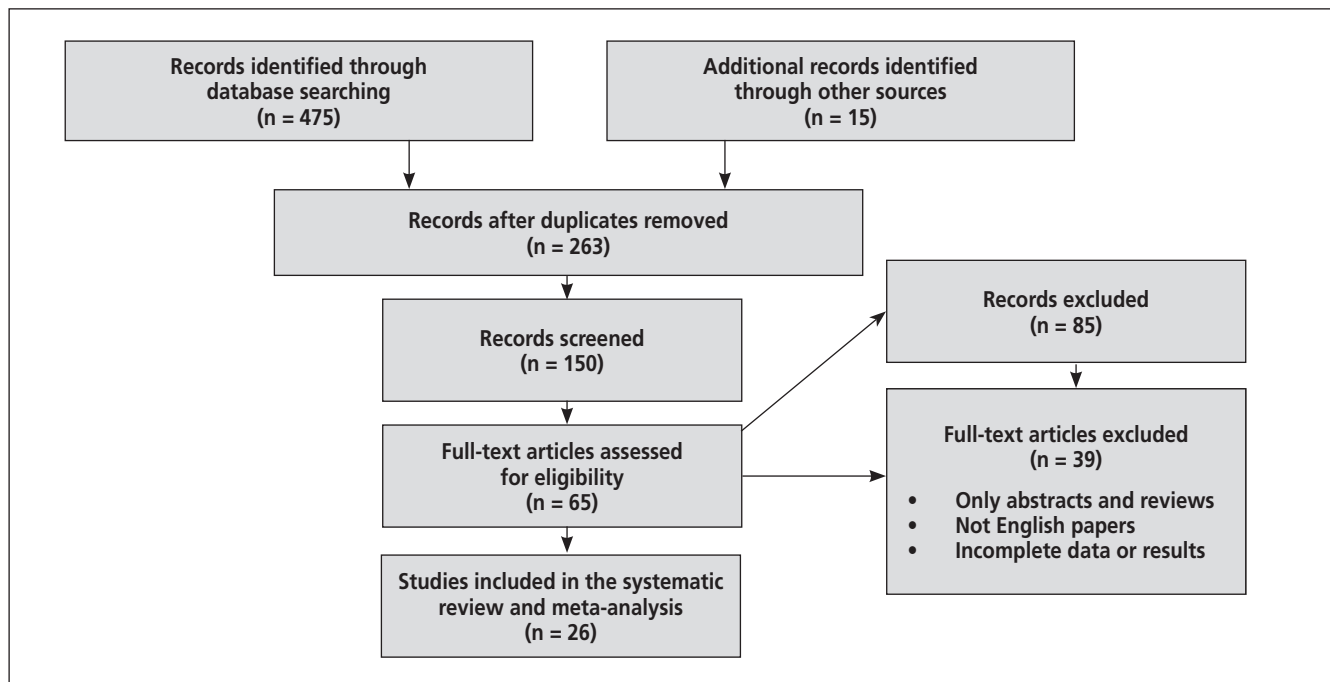
Table 1 – The characteristics of the included studies

The study	Drugs	Year	Country	Study design	Patients No.	Mean age	Ref.
Qureshi	Adenosine	2008–2012	Pakistan	Experimental	85	27.9 m	9
Diaz-Parra	Adenosine	2014	Spain	Retrospective	39	3.1 y	11
Dixon	Adenosine	2005	UK	Retrospective	23	–	33
Lewis	Adenosine	2003–2012	USA	Retrospective cohort	174	7.4 y	29
Chu	Adenosine, amiodarone, esmolol, procainamide, beta-blocker, digoxin, flecainide	2015	USA	Retrospective	2481	34.38 w	18
Epcacan	Adenosine, amiodarone, esmolol, procainamide, beta-blocker, digoxin, flecainide	2014–2018	Turkey	Retrospective	46	38.04 w	21
Sadoh	Adenosine, beta-blockers, digoxin	2018	Nigeria	Descriptive	29	4 m	14
Burri	Amiodarone	2003	Switzerland	Retrospective	23	8 d	17
Yildirim	Amiodarone	2005	Turkey	Case report	1	7 hours	10
Dilber	Amiodarone, digoxin	2005–2007	Turkey	Retrospective	9	15 d	22
Chang	Amiodarone, procainamide	2004–2006	USA	Retrospective	208	34 d	19
Etheridge	Amiodarone, propranolol	2001	USA	Retrospective	50	1 m	23
Hultin	Dexmedetomidine	2018	Sweden	Case report	2	1.5 y	28
Sanatani	Digoxin and propranolol	2006–2010	Canada and USA	Randomized, double-blind, multicenter	72	11.75 d	20
Venugopalan	Digoxin, amiodarone, adenosine	2000	Oman	Case reports	3	6.16 y	32

Continue

Table 1 – The characteristics of the included studies

The study	Drugs	Year	Country	Study design	Patients No.	Mean age	Ref.
Ferlini	Flecainide	2004–2006	Italy	Retrospective	20	11.5 d	24
Hill	Flecainide, amiodarone	2006–2015	USA	Retrospective	74	46 d	27
Price	Flecainide, sotalol	2002	USA	Retrospective	10	24 d	12
Taduri	Ivabradine	2019	India	Case report	1	15 d	13
von Alvensleben	Nadolol	2017	USA	Retrospective	20	18 d	34
Barton	Propranolol	2015	USA	Retrospective	287	29 d	15
Nicastro	Propranolol	2001–2018	Argentina	Observation	107	190 d	25
Bolin	Propranolol, digoxin	2004–2015	USA	Retrospective	2657	37 w	16
Hornik	Propranolol, digoxin	1998–2012	USA	Retrospective cohort	457	7–9 d	31
Moffett	Propranolol, digoxin	2015	USA	Retrospective cohort	374	33 d	30
Guerrier	Propranolol, digoxin, amiodarone	2003–2013	USA	Retrospective	851	–	26

**Fig. 1 – Flow chart of the study selection process.****Table 2 – The data of the drugs used and their outcomes among studies**

	The drug	Doses	Administration	Outcomes	Ref.
Acute management of SVT	Adenosine	100, 200, 300	Rapid boluses	Mean effective dose was 185.3±81.0 µg/kg with median effective dose of 200 µg/kg (range 75–300 µg/kg)	9
	Adenosine	112, 118, 249, 300 µg/kg	Rapid boluses	The administration of adenosine in childhood is effective in the cessation of the SVT in 70% to 85% of cases	11
	Dexmedetomidine	4 µg/kg	Intranasal	Spontaneous conversions of SVT to sinus rhythm in children	28
	Adenosine	0.05–0.25 mg/kg 0.1–0.48 mg/kg	Infusion	Overall, adenosine was effective for the successful termination of SVT: 79% of episodes converted to sinus rhythm after 1 or 2 doses of adenosine	29
	Adenosine	115 µg/kg	Infusion	The minimum dose to be effective should be no less than 100 µg/kg in children and 150 or 200 µg/kg in infancy	33
	Adenosine, beta-blockers, digoxin	–	Rapid boluses	Of the 29 children 18 (62.1%) survived and were discharged home while 11 (37.9%) died	14

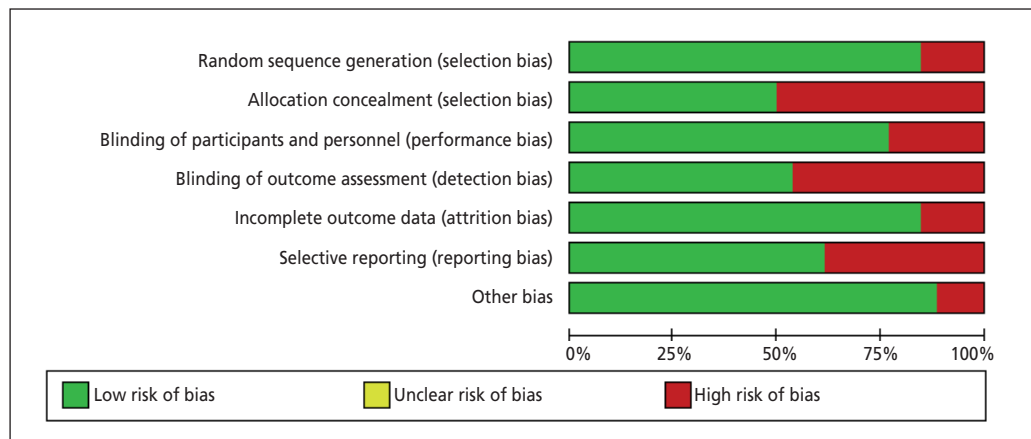
Continue

Table 2 – The data of the drugs used and their outcomes among studies

	The drug	Doses	Administration	Outcomes	Ref.
Chronic control of SVT	Amiodarone	10 mg/kg administered in 1 hour	Infusion	After 30 minutes, the patient converted to normal sinus rhythm with a heart rate of 130 beats/min	10
	Flecainide + sotalol	100 mg/m ² /day + 175 mg/m ² /day (twice daily)	Infusion	Generally, normal sinus rhythm was observed by telemetry within 2 to 5 days, and efficacy was documented by Holter within 3 days to 90 days (median: 12 days)	12
	Ivabradine	0.05 mg/kg/day	Infusion	It ameliorated the atrial tachycardia and the heart rate was normalized	13
	Propranolol	3.6±1.0 mg/kg/day	–	Propranolol was successful in controlling arrhythmias throughout the inpatient stay in 67.3% (n = 193) of patients overall	15
	Propranolol, digoxin	–	–	After matching, there was 1.7% mortality in the propranolol group versus 6.1% mortality in the digoxin group for all patients	16
	Amiodarone	12.2±4.6 µg/kg	Intravenous	Intravenous amiodarone is a safe and effective therapy for life-threatening incessant tachycardia in infants	17
	Amiodarone, procainamide	5 µg/kg/min, 20 µg/kg/min	Continuous infusion	Procainamide achieved greater success compared with amiodarone in the management of recurrent SVT without statistically significant differences in adverse event frequency	19
	Digoxin, propranolol	–	–	There was no difference in SVT recurrence in infants treated with digoxin versus propranolol	20
	Adenosine, amiodarone, flecainide	100–500 µ/kg	Continuous infusion	Higher doses of adenosine (300–500 µg/kg) is very effective. Amiodarone alone and in combination with flecainide seems safe and effective, too.	21
	Amiodarone, digoxin	2.5–30 µg/kg/min	Intravenous	Intravenous amiodarone alone or in combination with digoxin was found to be safe and effective therapy in controlling refractory and life-threatening SVT in neonates and small infants	22
	Amiodarone, propranolol	14±5 mg/kg/day in 2 doses	Intravenous	Amiodarone is an effective and safe therapy for tachycardia control in infancy	23
	Flecainide	1 mg/kg 2 mg/kg/day	Intravenous Orally	Flecainide is well tolerated and effective as first-line treatment for paroxysmal SVT in newborns without structural heart disease	24
	Propranolol	3±0.5 mg/kg/day	Orally	Propranolol prevented SVT recurrence in 70% of patients	25
	Propranolol, digoxin, amiodarone	–	–	No difference in patient outcomes with different drugs	26
	Flecainide, amiodarone	92 mg/m ² /day, 4.9 mg/kg/day	Orally	Oral flecainide and amiodarone achieved meaningful arrhythmia control in 81% and 78% of pediatric patients with recurrent SVT, respectively. Those who failed amiodarone had encouraging outcomes when changed to flecainide.	27
	Propranolol, digoxin	4 mg/kg/day, 10 µg/kg/day, divided every 12 h	Infusion	Digoxin or propranolol may have similar efficacy in the inpatient treatment of infant SVT. The effects of medication dosing strategies and patient pathophysiology may need to be considered for antiarrhythmic selection to attain best possible patient outcomes.	30
	Propranolol, digoxin	≥3 mg/kg/day, 4–12 µg/kg/day	Infusion	Digoxin was associated with fewer episodes of SVT recurrence but more frequent hypotension in hospitalized infants relative to propranolol	31
	Amiodarone, adenosine	0.1 mg/kg, 3 doses	Intravenous	Adenosine was effective to suppress the SVT as well as amiodarone	32
	Nadolol	1 mg/kg/day	Orally	Nadolol monotherapy can be used successfully in the treatment of SVT in infants and young children with minimal side effects	34

Table 3 – The side effects' characteristics shown in the studies

The drug	Ref.	The side effect	No. of patients
Amiodarone	10	Hyperglycemia, pulmonary fibrosis, thyroid dysfunction, and hepatic failure	1
Intravenous amiodarone	17	Electrophysiological side effects necessitating dose reduction comprised of sinus bradycardia in two patients. Hypotension in one patient resolved after dose diminution. Neurological side effects consisted of choreatic movements in one infant, which resolved over time. Amiodarone administration was stopped in one patient with elevated liver enzymes.	5
Amiodarone, procainamide	19	Hypotension, bradycardia, QRS prolongation, and QT prolongation	50
Digoxin, beta-blockers, amiodarone, flecainide, sotalol	18	Hypotension, hyperkalemia, hypoglycemia, elevated liver enzymes, and bradycardia	669
Amiodarone	23	There were no side effects necessitating drug withdrawal. Acute hypotension occurred in 2 patients during intravenous amiodarone infusion and resolved with volume administration.	2
Propranolol	25	Sensory deficit and vomiting, and symptomatic hypoglycemia (blood glucose below 50 mg/dL) was detected in the context of concurrent viral infections	2
Flecainide and amiodarone	27	BBB, bradycardia, ventricular dysfunction, inadvertent overdose, hypothyroidism, and leukopenia	10
Digoxin and propranolol	31	Hypotension was more frequent during exposure to digoxin versus propranolol	457

**Fig. 2 – The risk of biases among studies**

Discussion

There were 8103 pediatric patients from 13 countries with SVT who were treated with different antiarrhythmic drugs including adenosine and dexmedetomidine for acute management and amiodarone, beta-blockers, flecainide, digoxin, and ivabradine for chronic control.

SVT in pediatrics can be fatal and acute management is very important in order to restore normal sinus rhythm, so selecting the most appropriate drug for the case is essential and time-saving. Proper drug selection should also reduce the adverse effects that can be produced by the drugs in certain patients.

The 26 studies that were included in this review depended on data from the registration offices of the hospitals and healthcare centers, as well as observational data and randomized clinical trials.

Some centers select a first line and second line treatment for SVT in pediatrics, but according to this review

and based on the data extracted from the studies, no appropriate first- or second-line treatment was found; for example, if we take adenosine, which is commonly used along with digoxin, as a first line treatment for SVT in pediatrics, it may be tolerated by some infants while also being useless in many patients.

Some centers used a combination of two or more drugs to control SVT in pediatrics.

The dosage is a very important factor in the efficacy of the drugs, and this was shown in almost all the studies included. Increasing the dose can bring about more problems to the child, including adverse effects, toxicity, and heart problems such as bradycardia.

Adverse effects were observed in 8 studies (Table 3) and they were most commonly associated with amiodarone.

Using the statistical testing results, we found that there was a strong association between the number of patients who received the drugs and the number of patients who experienced adverse effects. There was a significant difference

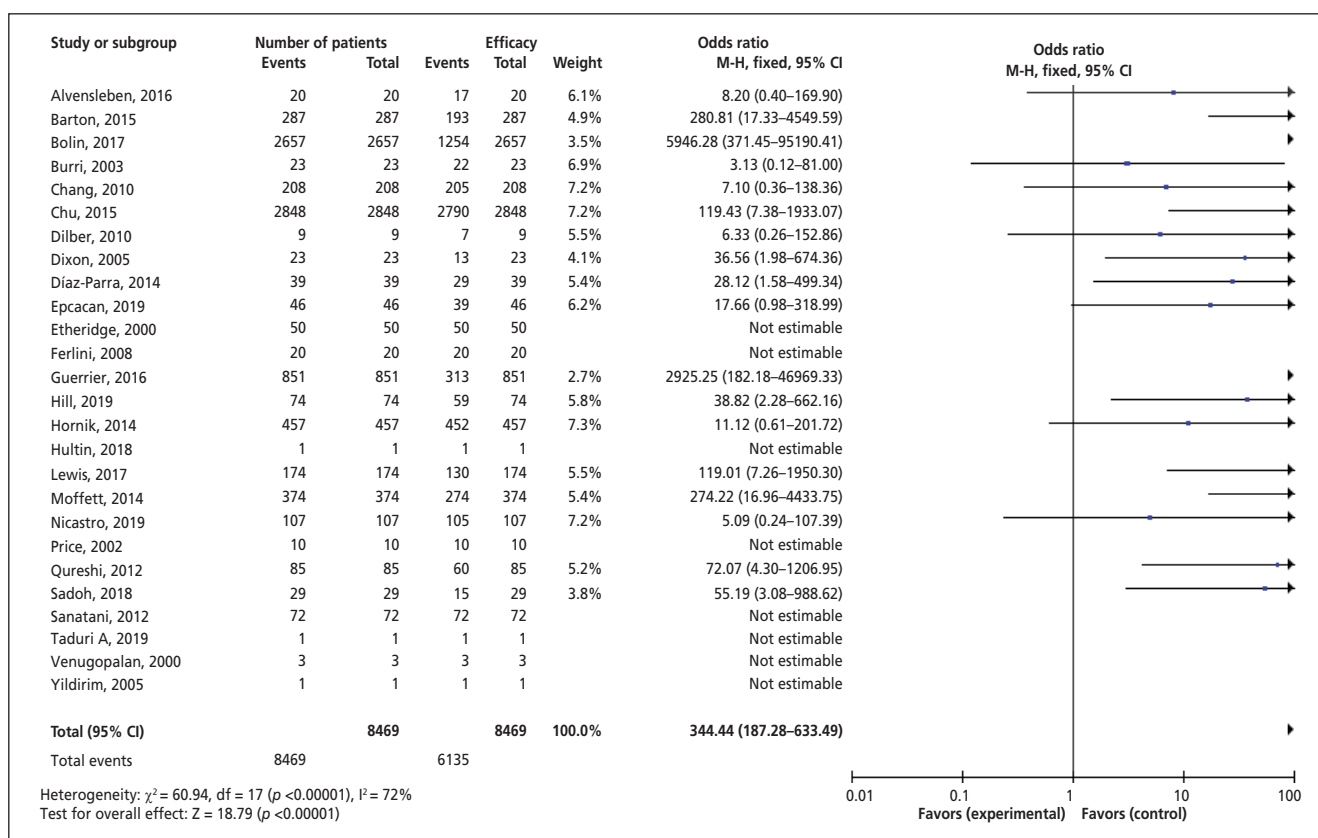


Fig. 3 – Forest plot of the dichotomy variables.

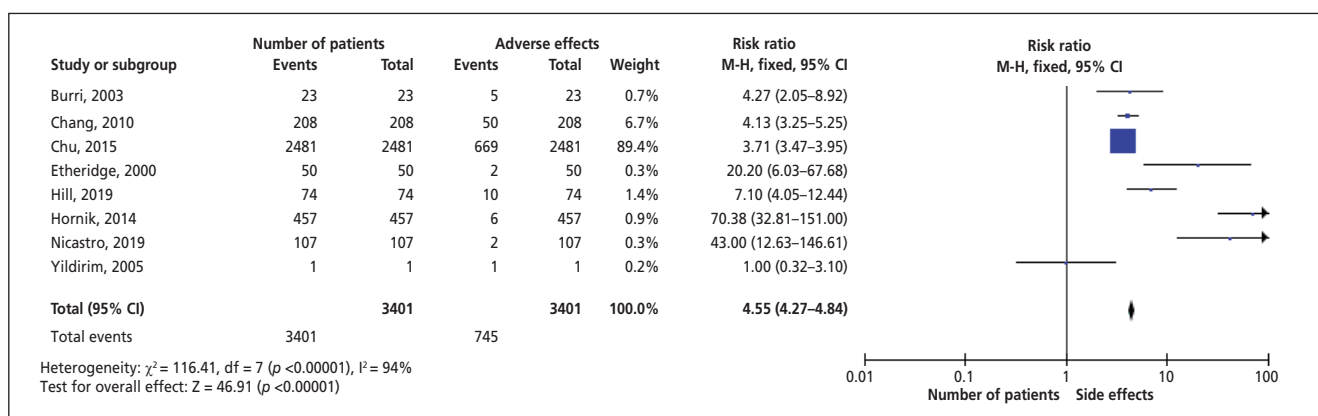


Fig. 4 – Forest plot of comparison between the number of patients who received the drugs and the number of patients who experienced side effects.

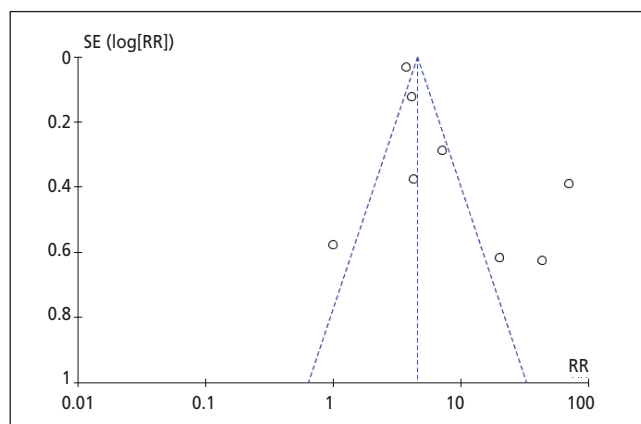


Fig. 5 – Funnel plot of the same comparison in Figure 4.

between the number of patients who received the drugs and the patients who recovered from SVT successfully.

The route of administration has no specific or effective role in increasing the drugs' efficacy or effectiveness, and the dosage was the only factor that controlled the efficacy among the patients (the combination therapy also played a role, but can be considered a line of treatment rather than a factor).

Flecainide and digoxin were effective in many cases, and can be recognized as a first line treatment in emergencies for pediatric patients.

Two unpopular drugs that produced an effective role in treating SVT in pediatrics included ivabradine and dexmedetomidine.^{35,36}

Conclusion

SVT is a common manifestation in pediatrics, and should be treated with less adverse effects. This review presents the most common drugs used in the treatment of SVT in children from 2000 to 2020, including their efficacy and any associated adverse effects.

There is not a first-line treatment or second-line treatment of SVT in pediatrics, since an effective drug can be ineffective in other patients; all choices should be considered during the treatment protocol, keeping in mind that a combination of drugs is often more efficient and with less side effects.

According to this review, the management of SVT in infants is highly dependent on the history of the patient and the probable side effects of some treatments that must be avoided.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

The authors declare that they haven't got any source of funding.

References

- Kantoch M. Supraventricular tachycardia in children. *Indian J Pediatr* 2005;72:609–619.
- Salerno J, Seslar S. Supraventricular Tachycardia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:268–274.
- Doniger S, Sharieff G. Pediatric Dysrhythmias. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:85–105.
- Van Hare G, Javitz H, Carmelli D, et al. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation: recurrence at 1 year after initially successful ablation of supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2004;1:188–196.
- Sharieff G, Rao S. The Pediatric ECG. *Emerg Med Clin North Am* 2006;24:195–208.
- Manole M, Saladino R. Emergency Department Management of the Pediatric Patient With Supraventricular Tachycardia. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:176–185.
- Escudero C, Carr R, Sanatani S. Overview of antiarrhythmic drug therapy for supraventricular tachycardia in children. *Progress in Pediatric Cardiology* 2013;35:55–63.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Qureshi AU, Hyder SN, Sheikh AM, Sadiq M. Optimal dose of adenosine effective for supraventricular tachycardia in children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22: 648–651.
- Yıldırım S, Tiker F, Cengiz N, Kılıçdağ H. Recurrent Supraventricular Tachycardia in a Newborn Treated with Amiodarone: Is Hyperkalemia the Apparent Cause? *Pediatr Cardiol* 2005;26:879–880.
- Díaz-Parra S, Sánchez-Yañez P, Zabala-Argüelles I, et al. Use of Adenosine in the Treatment of Supraventricular Tachycardia in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2014;30:388–393.
- Price J, Kertesz N, Snyder C, et al. Flecainide and sotalol: a new combination therapy for refractory supraventricular tachycardia in children <1 year of age. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:517–520.
- Taduri A, Kotha R, Singh T. Use of ivabradine in supraventricular tachycardia caused by refractory focal atrial tachycardia in neonates to avoid radiofrequency ablation. *Indian Journal of Child Health* 2019;6:572–574.
- Sadov W, Olubor O, Osueni G, Daniel Q. Management and outcome of children with supraventricular tachycardia presenting to the emergency room of a tertiary centre in Nigeria. *Sri Lanka Journal of Child Health* 2018;47:228.
- Barton A, Moffett B, Valdes S, et al. Efficacy and Safety of High-Dose Propranolol for the Management of Infant Supraventricular Tachyarrhythmias. *J Pediatr* 2015;166:115–118.
- Bolin E, Lang S, Tang X, Collins R. Propranolol Versus Digoxin in the Neonate for Supraventricular Tachycardia (from the Pediatric Health Information System). *Am J Cardiol* 2017;119:1605–1610.
- Burri S, Hug M, Bauersfeld U. Efficacy and safety of intravenous amiodarone for incessant tachycardias in infants. *Eur J Pediatr* 2003;162:880–884.
- Chu P, Hill K, Clark R, et al. Treatment of supraventricular tachycardia in infants: Analysis of a large multicenter database. *Early Hum Dev* 2015;91:345–350.
- Chang P, Silka M, Moromisato D, Bar-Cohen Y. Amiodarone Versus Procainamide for the Acute Treatment of Recurrent Supraventricular Tachycardia in Pediatric Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:134–140.
- Sanatani S, Potts J, Reed J, et al. The Study of Antiarrhythmic Medications in Infancy (SAMIS). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:984–991.
- Epcacan S. Management of neonatal supraventricular tachycardias: A single center experience. *Eurasian Journal of Medical Investigation* 2019.
- Dilber E, Mutlu M, Dilber B, et al. Intravenous Amiodarone Used Alone or in Combination With Digoxin for Life-Threatening Supraventricular Tachyarrhythmia in Neonates and Small Infants. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:82–84.
- Etheridge S, Craig J, Compton S. Amiodarone is safe and highly effective therapy for supraventricular tachycardia in infants. *Am Heart J* 2001;141:105–110.
- Ferlini M, Colli A, Bonanomi C, et al. Flecainide as first-line treatment for supraventricular tachycardia in newborns. *J Cardiovasc Med* 2009;10:372–375.
- Nicastro, Eliana S., et al. Experience using propranolol for the management of supraventricular tachycardia in patients younger than 1 year. *Arch Argent Pediatr* 2020;118:273–276.
- Guerrier K, Shamszad P, Czosek R, et al. Variation in Antiarrhythmic Management of Infants Hospitalized with Supraventricular Tachycardia: A Multi-Institutional Analysis. *Pediatr Cardiol* 2016;37:946–952.
- Hill A, Silka M, Bar-Cohen Y. A comparison of oral flecainide and amiodarone for the treatment of recurrent supraventricular tachycardia in children. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:670–677.
- Hultin M, Sundberg E. Spontaneous Conversions of Supraventricular Tachycardia to Sinus Rhythm in Children After Premedication With Intranasal Dexmedetomidine. *A A Pract* 2018;11:219–220.
- Lewis J, Arora G, Tudorascu D, et al. Acute Management of Refractory and Unstable Pediatric Supraventricular Tachycardia. *J Pediatr* 2017;181:177–182.e2.
- Moffett B, Lupo P, delaUz C, et al. Efficacy of digoxin in comparison with propranolol for treatment of infant supraventricular tachycardia: analysis of a large, national database. *Cardiol Young*. 2014;25:1080–1085.
- Hornik C, Chu P, Li J, et al. Comparative Effectiveness of Digoxin and Propranolol for Supraventricular Tachycardia in Infants. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:839–845.
- Venugopalan P, Shakeel A, Al Amry A, Jaya S. Supraventricular tachycardia in children: a report of three cases, diagnosis and current management. *J Sci Res Med Sci* 2000;2:59–64.
- Dixon J, Foster K, Wyllie J, Wren C. Guidelines and adenosine dosing in supraventricular tachycardia. *Arch Dis Child* 2005;90:1190–1191.
- von Alvensleben J, LaPage M, Caruthers R, Bradley D. Nadolol for Treatment of Supraventricular Tachycardia in Infants and Young Children. *Pediatr Cardiol* 2016;38:525–530.
- Koruth J, Lala A, Pinney S, et al. The Clinical Use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1777–1784.
- Weerink M, Struys M, Hannivoort L, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:893–913.

Impact of invasively determined cardiac power index on survival in patients with advanced chronic heart failure

Ali Dogan^a, Denyan Mansuroglu^b, Oguz Konukoglu^b, Emrah Ozdemir^c, Mert Sarilar^a, Ayda Guler^d, Nuri Kurtoglu^e

^a Faculty of Medicine, Istanbul Yeni Yuzyil University, Department of Cardiology, Gaziosmanpasa Hospital, Istanbul, Turkey

^b Heart Transplantation and Artificial Heart Support Systems Center, Gaziosmanpasa Hospital, Faculty of Medicine, Istanbul, Yeni Yuzyil University, Istanbul, Turkey

^c Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Biruni University, Istanbul, Turkey

^d Istanbul Tuzla State Hospital, Istanbul, Turkey

^e Department of Cardiology, Istanbul Medicana Atasehir Hospital, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 31. 7. 2022

Accepted: 12. 9. 2023

Available online: 1. 6. 2023

Klíčová slova:

Index srdeční síly

Mortalita ze srdečních příčin

Pokročilé srdeční selhání

Prognóza

SOUHRN

Kontext: Pro stratifikaci rizika pacientů se srdečním selháním se začaly používat hemodynamické parametry. Srdeční výkon (cardiac power output, CPO) je ukazatelem výkonnosti srdce. Index srdeční síly (cardiac power index, CPI) vyjadřuje vztah srdečního výkonu a plochy tělesného povrchu. Cílem studie bylo prokázat prognostickou úlohu klidového CPI u pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním.

Metody: Do studie byli zařazeni pacienti v pokročilém stadiu chronického srdečního selhání, s ejekční frakcí levé komory < 30 % a ve funkčních třídách III a IV, u nichž byla provedena katetrizace pravostranných i levostranných srdečních oddílů. Vyšetřeno bylo celkem 99 pacientů; jedinci, jimž byla implantována centrifugální pumpa k podpoře funkce levé komory (left ventricular assist device, LVAD) nebo u nichž byla provedena transplantace srdce (heart transplantation, HTx), byli ze studie vyloučeni, aby bylo možno stanovit délku přežití bez LVAD a HTx.

Výsledky: Z 99 vyšetřených pacientů byl chirurgický výkon v souvislosti s LVAD nebo HTx proveden u 43 pacientů. Ze zbývajících 56 pacientů jich během sledování s mediánem délky 16 měsíců zemřelo 19 (33,9 %). Hodnota CPI byla spojena s úmrtím ze srdečních příčin (0,32 vs. 0,42, $p = 0,003$). Mezní hodnota CPI z hlediska mortality byla 0,41 (senzitivita 89,5 % a specifita 56,8 %). Snížená hodnota CPI (< 0,41 W/m²) byla rovněž spojena s vysokým tlakem v pravé síni ($p = 0,016$) a s plicní cévní rezistencí ($p = 0,012$). Kaplanova–Meierova analýza přežití prokázala, že dlouhodobé přežití je statisticky významně kratší u pacientů s CPI < 0,41.

Závěr: Klidový CPI je u pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním spojen s úmrtím ze srdečních příčin.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: Hemodynamic parameters have recently emerged as tools for risk stratification of heart failure patients. Cardiac power output (CPO) is an indicator of cardiac performance. Cardiac power index (CPI) is calculated by indexing CPO to body surface area. The study aimed to demonstrate the prognostic role of resting CPI in advanced chronic heart failure patients.

Methods: The study included patients with advanced chronic heart failure, ejection fraction below 30%, and classes III and IV functional capacity who had had right and left heart catheterization. A total of 99 patients were enrolled, with those having left ventricular assist device (LVAD) implantation or heart transplantation (HTx) excluded to determine LVAD- and HTx-free survival.

Results: Of the 99 patients, 43 patients underwent LVAD and HTx surgery. Of the remaining 56 patients, 19 died (33.9%) over a period of 16 months (median). The value of CPI was associated with cardiac mortality (0.32 vs 0.42, $p = 0.003$). The cut-off level of CPI for mortality was 0.41 (89.5% sensitivity and 56.8% specificity). A diminished CPI (<0.41 W/m²) was also associated with high right atrial pressure ($p = 0.016$) and pulmonary vascular resistance ($p = 0.012$). A Kaplan–Meier survival analysis indicated that long-term survival was significantly reduced in patients with CPI < 0.41.

Conclusion: Cardiac power index at rest is associated with cardiac mortality in patients with advanced chronic heart failure.

Keywords:

Advanced chronic heart failure

Cardiac mortality

Cardiac power index

Prognosis

Address: Ali Dogan, MD, Faculty of Medicine, Istanbul Yeni Yuzyil University, Department of Cardiology, Gaziosmanpasa Hospital, Gaziosmanpasa, Istanbul, Turkey, e-mail: drdali@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.100

Introduction

The heart can be considered a muscular hydraulic pump that can create both flow and pressure.¹ Cardiac output (CO) is the cardiovascular flow through blood vessels and reflects not just cardiac contractility, but, also, vascular compliance, intravascular volume and cardiac filling pressures. The hydraulic function of the heart is identified by cardiac power. The ability of cardiac pumping can be represented by cardiac power output (CPO). CPO is the product of mean arterial pressure (MAP) and CO.² Resting CPO is found to be associated with mortality in acute heart failure (HF), especially in cardiogenic shock.³ Cardiac power index (CPI) is CPO indexed to body surface area (BSA). The term advanced chronic HF refers to the progressive deterioration of HF symptoms with a reduced ejection fraction and biochemical and clinical signs of heart failure.⁴ The current study aimed to investigate the effect of resting cardiac power index on the survival of advanced chronic HF patients.

Methods

Included in our study were 99 patients undergoing right and left heart catheterization due to advanced chronic HF between January 2017 and March 2020. The 99 patients were evaluated by a heart team consisting of a cardiologist and cardiovascular surgeons. Of this number, 43 patients who had left ventricular assist device (LVAD) implantation and heart transplantation (HTx) were excluded from the study. The remaining group included 56 patients with advanced chronic HF. All patients had left ventricular ejection fraction (LVEF) <30% and were classes III and IV functional capacity. The patients were followed from catheterization to June 2020. Follow-up duration was defined as the period from catheterization to either cardiac death or June 2020 (in survivors). Informed consent was obtained from all patients and the study protocol was approved by the Institutional Review Board.

Hemodynamic measurements were performed via the femoral artery and vein. Mean arterial pressure was measured using a catheter placed in the ascending aorta. Another catheter was advanced into the pulmonary artery until wedge position to measure pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). Pulmonary artery pressure and right atrial pressure (RAP) were also determined. Cardiac output was calculated using Fick's equation.

Cardiac power output [W] was calculated as follows: $CPO = CO \times \text{mean arterial pressure} \times K$ ($K = 0.0022$, conversion factor). Cardiac power index (CPI) was calculated by dividing CPO by body surface area (BSA). $CPI [W/m^2] = CPO [W] / (BSA [m^2])$.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software (version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was performed to assess normality of distribution. Continuous variables were indicated as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (25–75 percentiles). An independent t test was used for parametric assumptions. The Mann–Whitney U test was used for non-parametric assumptions.

Frequencies and percentages were defined for categorical data. Comparisons of categorical variables were conducted using the Pearson chi square or Fisher's exact test.

A receiver operating characteristic (ROC) curve was generated for discriminative ability of CPI to predict mortality in advanced patients with chronic HF. Results were presented as the area under the curve (AUC) and 95% confidence intervals (CI). A cut-off level of CPI was determined with sensitivity and specificity. A Kaplan–Meier survival analysis was also performed to demonstrate the effect of CPI according to the determined cut-off level. A p -value less than 0.05 was accepted to indicate statistical significance.

Results

Of the 56 patients, 19 patients died (33.9%) over a period of 16 months (median). CPI was associated with cardiac mortality (0.32 [0.26–0.38] vs 0.42 [0.31 vs 0.52], $p = 0.003$). In terms of ROC analysis, the cut-off level of CPI for mortality was 0.41 (89.5% sensitivity and 56.8% specificity; AUC = 0.745, $p = 0.003$; 95% CI [0.616–0.875]) (Fig. 1). According to this cut-off level, the study group was stratified into two groups. No significant difference was found in baseline clinical and laboratory features (Table 1). Of the catheterization findings, reduced CPI ($<0.41 W/m^2$) was also related with high right atrial pressure ($p = 0.016$) and pulmonary vascular resistance ($p = 0.012$), apart from cardiac output and index (Table 2). A Kaplan–Meier survival analysis indicated that long-term survival was significantly reduced in patients with CPI <0.41 (log rank $p = 0.003$) (Fig. 2).

Reduced CPI ($<0.41 W/m^2$) was also found to be associated with high right atrial pressure (RAP) and pulmonary vascular resistance other than cardiac output and index in our study. As expected, these markers might be related in advanced heart failure patients.

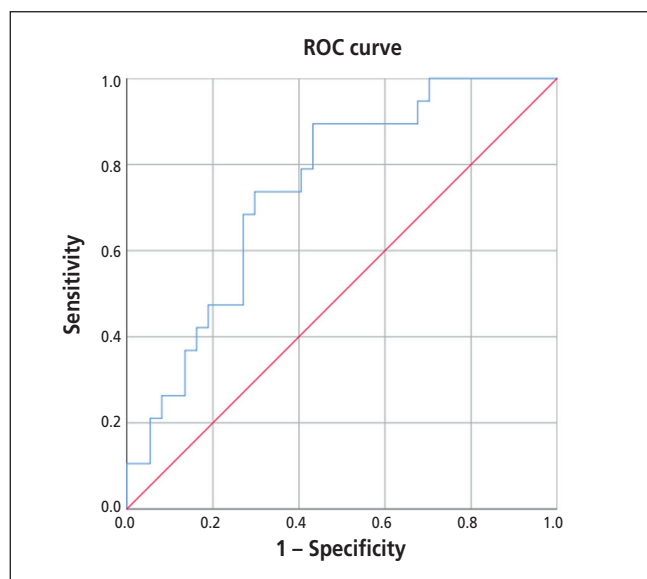


Fig. 1 – ROC analysis of CPI and cardiac mortality.

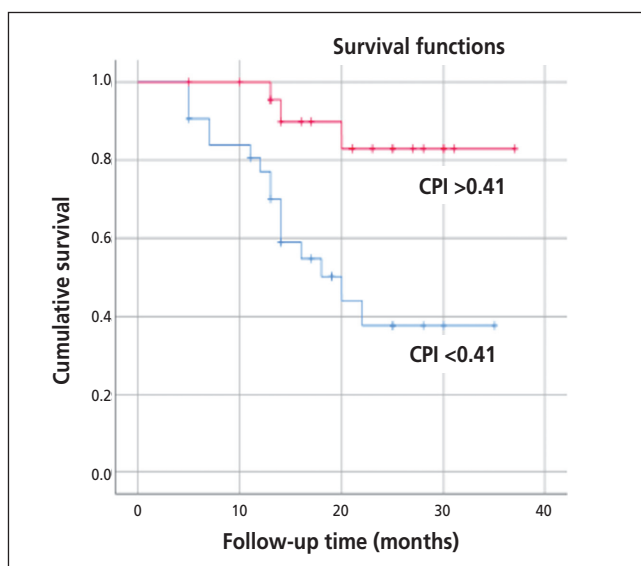


Fig. 2 – Kaplan–Meier survival curves for low and high CPI (according to cut-off level of 0.41).

Discussion

This study demonstrated that resting CPI was significantly related to cardiac mortality. CPI was associated with LVAD- and HTx-free survival.

A sub-analysis of the SHOCK study by Fincke et al shows that CPO has the strongest hemodynamic correlation as a result of cardiogenic shock.³ This hemodynamic parameter is gaining importance as a measure of cardiac pumping ability. Resting CPO, maximal CPO, and reserve CPO (maximal CPO – resting CPO) are power outputs of the heart. As a result of pump malfunction, the maximal CPO falls with matching decreases in reserve CPO; and, if severe, this is followed by decreases in resting CPO.⁵ Lang et al demonstrated that noninvasively recorded maximal CPO is an independent predictor of outcome.⁶ The impact of resting CPO on prognosis in chronic HF was evaluated by Yildiz et al who concluded it was an independent predictor of adverse outcomes. They enrolled 161 patients and indicated that resting CPO below <0.54 W was associated with worse outcomes.² Another study, by Grodin et al, evaluated resting CPI with 495 ambulatory patients with advanced HF who had invasive hemodynamic testing and were followed up for unfavorable outcomes (all-cause mortality, HTx, or left ventricular assist device implantation). CPI was 0.44 W/m² (interquartile range 0.37, 0.52), there were 117 deaths, 104 HTx and 20 LVAD implantation procedures over a median of 3.3 years.¹ In our study with 99 patients, 19 patients died, 43 patients underwent LVAD implantation or HTx procedures over a period of 16 months. The cut-off CPI value for mortality was 0.41 W/m² with 89.5% sensitivity and 56.8% specificity.

A diminished resting CPI was linked to frequent indicators of advanced heart failure.⁷ In our study, higher values of PVR and RAP were found to be associated with CPI below 0.41 W/m². It is not unexpected that these parameters are increased secondary to heart failure.

Our study group included patients with LVEF $<30\%$ and classes III and IV functional capacity. Morimoto et al showed that, in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy, less severe systolic dysfunction (EF $<45\%$) and a functional class II or III, CPI is also effective in predicting cardiac events. Yet, this prognostic value depends on the mean arterial pressure.⁸

We evaluated patients with systolic heart failure. However, a recently published article by Harada et al investigated HF with preserved ejection fraction. In the study, the primary end point was defined as cardiovascular death and hospitalization for heart failure. It was concluded that other measures of heart performance were not linked to negative outcomes, although CPO was.⁹

Resting CPO and CPI were primarily focused on left ventricular function. A recent study investigated right ventricular CPO in advanced HF patients. The authors concluded that a higher resting RV CPO was an independent predictor of adverse clinical endpoints.¹⁰

Our study has the following limitations: First, it was a single-center, retrospective study and, as a result, it was prone to bias. The study enrolled a relatively modest number of patients. There was no serial measurement of CPI; it was only done once; hence, changes in CPI values were not considered. Another interesting point is the definition of CPO. It was stated in an article that CPO should be calculated as $CO \times (MAP - RAP) \times K$ ($K = 0.0022$). The author emphasized the importance of RAP and suggested that future studies should include RAP in the calculation of CPO.¹¹ Moreover, B-type natriuretic peptide (BNP) level was not measured in our study. Lastly, donor availability and LVAD selection criteria may have caused bias due to the fact that the study aimed to show LVAD- and HTx-free survival.

Conclusion

Resting cardiac power index is related to cardiac mortality in patients with advanced chronic heart failure. A CPI below the 0.41 level is associated with worse survival rates. CPI is a reliable prognostic indicator and should be used for risk stratification in advanced heart failure patients.

Conflicts of interest

None.

Funding

None.

References

1. Grodin JL, Mullens W, Dupont M, et al. Prognostic role of cardiac power index in ambulatory patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:689–696.
2. Yildiz O, Aslan G, Demirozu ZT, et al. Evaluation of Resting Cardiac Power Output as a Prognostic Factor in Patients with Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol* 2017;120:973–979.
3. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, et al; SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:340–348.

4. Kalmanovich E, Audurier Y, Akodad M, et al. Management of advanced heart failure: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16:775–794.
5. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, et al. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:443–451.
6. Lang CC, Karlin P, Haythe J, et al. Peak cardiac power output, measured noninvasively, is a powerful predictor of outcome in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:33–38.
7. Drazner MH, Velez-Martinez M, Ayers CR, et al. Relationship of right- to left-sided ventricular filling pressures in advanced heart failure: insights from the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:264–270.
8. Morimoto R, Mizutani T, Araki T, et al. Prognostic value of resting cardiac power index depends on mean arterial pressure in dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2021;8:3206–3213.
9. Harada T, Yamaguchi M, Omote K, et al. Cardiac Power Output Is Independently and Incrementally Associated With Adverse Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;15:e013495.
10. Yildiz O, Yenigun CD. Prognostic Value of Right Ventricular Cardiac Power Output at Rest in Patients with Advanced Heart Failure. *Acta Cardiol Sin* 2021;37:404–411.
11. Lim HS. Cardiac Power Output Revisited. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007393.

Gut microbiota changes in nonalcoholic fatty liver disease and concomitant coronary artery disease

Galyna Fadieienko, Oleksiy Gridnyev, Olena Kurinna, Nataliia Cherehliuk

Study of GIS Diseases and their Comorbidity with Non-Communicable Diseases Department, Governmental Institution "L.T. Malaya National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 11. 2022

Revised: 21. 11. 2022

Accepted: 26. 11. 2022

Available online: 30. 5. 2023

Klíčová slova:

Ischemická choroba srdeční
Kardiovaskulární onemocnění
Nealkoholické ztukovatění jater
Střevní mikrobiota

SOUHRN

Kontext a cíl výzkumu: Nealkoholické ztukovatění jater (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) má závažné ekonomické dopady na zdravotnictví celosvětově a na Ukrajině obzvláště. Hlavní příčinou mortality pacientů s NAFLD jsou kardiovaskulární onemocnění (KVO). Za potenciální mechanismus rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS) u pacientů s NAFLD lze považovat změny ve složení střevní mikrobioty. **Cílem našeho výzkumu** bylo zjistit změny koncentrací hlavních fylogrup střevní mikrobioty, kmenů *Bacteroidetes*, *Firmicutes* a *Actinobacteria*, a kvantifikovat koncentrace kmenů *Firmicutes/Bacteroidetes* u pacientů s NAFLD a současně s ICHS.

Materiál a metody: Do studie bylo zařazeno 109 jedinců s NAFLD (25 současně s arteriální hypertenzí [AH] a 24 současně s ICHS). Složení střevní mikrobioty bylo hodnoceno metodou qPCR.

Výsledky a závěry: U obou podskupin, s ICHS a s AH jako komorbiditami, byl pozorován výrazný trend ke zvyšování koncentrací *Bacteroidetes* (o 37,11 %, resp. 21,30 %) a snižování koncentrací kmene *Firmicutes* (o 7,38 %, resp. 7,77 %), přičemž nalezené změny nedosahovaly statistické významnosti. Ve srovnání s pacienty pouze s NAFLD bylo u nemocných s NAFLD plus ICHS zaznamenáno statisticky významné snížení koncentrací kmene *Actinobacteria* o 41,37 % ($p < 0,05$). U pacientů s NAFLD plus AH byly koncentrace kmene *Actinobacteria* nižší o 12,35 % (statisticky nevýznamný rozdíl). Byly nalezeny změny ve složení střevní mikrobioty, konkrétně nižší koncentrace kmene *Actinobacteria* u pacientů s ICHS; toto zjištění si vyžádá další výzkum.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background and the research aim: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) bears serious economic consequences for the health care system worldwide and Ukraine, in particular. Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of mortality in NAFLD patients. Changes in the gut microbiota composition can be regarded as a potential mechanism of CVD in NAFLD patients. The **research aim** was the investigation changes in major gut microbiota phylotypes, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, and *Actinobacteria* with quantification of *Firmicutes/Bacteroidetes* in NAFLD patients with concomitant CVD.

Materials and methods: There were 109 NAFLD subjects (25 with concomitant arterial hypertension [AH] and 24 with coronary artery disease [CAD]) enrolled. The gut microbiota composition was assessed by qPCR.

Results and conclusions: There was a marked tendency towards an increase in the concentration of *Bacteroidetes* (by 37.11% and 21.30%, respectively) with a decrease in *Firmicutes* (by 7.38% and 7.77%, respectively) found in both groups with comorbid CAD and AH with the identified changes not reaching a statistical significance. A statistically significant decrease in the concentration of *Actinobacteria* was revealed in patients with NAFLD with concomitant CAD at 41.37% ($p < 0.05$) as compared with those with an isolated NAFLD. In patients with concomitant AH, the content of *Actinobacteria* dropped by 12.35%, which was statistically insignificant. There were changes found in the intestinal microbiota composition, namely decrease in *Actinobacteria* in patients with CAD, which requires further research.

Keywords:

Cardiovascular diseases
Coronary artery disease
Gut microbiota
Nonalcoholic fatty liver disease

Address: Nataliia Cherehliuk, 2a, Lubovi Maloyi Ave, 61039, Kharkiv, Ukraine, e-mail: nat.cherehliuk@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.126

Introduction

An excessive fat accumulation in hepatocytes with subsequent progressive inflammatory and fibrotic changes is a pathophysiological basis of most common liver pathologies such as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).¹ In most cases, NAFLD shows a benign course, remaining at the stage of nonalcoholic steatosis (NAS). Still, sometimes NAS progresses to a more severe stage, including nonalcoholic steatohepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma.² The significance of NAFLD in public health is substantiated by its multifaceted impact on morbidity and mortality, as well as economic³ and social consequences associated with a shorter life expectancy and a burden of metabolic complications, including cardiovascular diseases (CVD).

CVD belong to the leading causes of mortality among patients with NAFLD.^{1,4–6} A meta-analysis of 16 observational studies, which included a total of 34,043 NAFLD patients and 2,600 cardiovascular severe events over an average period of 6.9 years, showed an increase in the risk of fatal and/or cardiovascular non-fatal events (OR 1.64, 95% CI 1.26 to 2.13) which in turn increased as NAFLD progressed.⁷ An increase in a cardiovascular risk in NAFLD patients is observable even in patients with a relatively low body mass index (BMI)^{5,8} and persists with an allowance for common risk factors like fatty liver as well as severe fibrosis as independent risk factors for CVD.^{9,10}

Both NAFLD and CVD are clinical manifestations of metabolic syndrome. Moreover, there is a specific NAFLD contribution to increasing cardiovascular (CV) risks. This can include common pathogenic mechanisms and risk factors such as being overweight with adipose tissue dysfunction, insulin resistance as well as impaired insulin signaling, atherogenic dyslipidemia, systemic inflammation, and altered gut microbiota composition.¹¹ The underlying mechanisms of connecting NAFLD to CVD are very complex and simultaneously involve a number of different pathways that are still not completely understood.⁵

Whereas the data on the role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis, hypertension, and heart failure^{12–14} are abandoned, the research in NAFLD patients with concomitant CVD is still scarce, and the relation between the microbial composition and the development of cardiovascular pathology in patients within this category remains unclear.¹⁵

The research aim was the investigation of the changes in major gut microbiota phylotypes (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, and *Actinobacteria*) with quantification of *Firmicutes/Bacteroidetes* in NAFLD patients with concomitant CVD.

Materials and methods

Subjects and methods

The study was carried out at the Department for the Study of GI Diseases and their Comorbidity with Non-Communicable Diseases of the Governmental Institution “L.T. Malaya National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” as part of the research grant from the UEG Working Group for Stool

Banking and Fecal Microbiota Transplantation. The study enrolled 60 NAFLD outpatients and 49 NAFLD patients with concomitant CVD, i.e. 25 subjects with CAD, who represented the main group. The control group consisted of 20 healthy volunteers.

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Institution (Protocol 04 from April 2019 and 6 from 17 July 2020) as carried out in compliance with the Law of Ukraine “On Medical Products” (1996); Principles of ICH GCP (2008); Ordinance of the Ministry of Health of Ukraine № 690 of September 23, 2009, “On Establishment of the Rules of Clinical Trials and Expert Examination of Clinical Trial Materials and the Standard Regulations on the Ethics Committee” with amendments. All patients signed informed consent for inclusion in the study.

The patients’ examination was conducted in compliance with the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL);¹⁶ the national adapted clinical guidelines “Non-alcoholic fatty liver disease” and “Non-alcoholic steatohepatitis”. All patients underwent an interview to determine secondary fatty liver etiologic factors.

Patients with viral hepatitis B and C, hemochromatosis, autoimmune hepatitis, coeliac disease, and Wilson’s disease were excluded from the study as well as patients with severe steatohepatitis and cirrhosis. Exclusion criteria were other conditions possibly affecting the composition of the gut microbiota like bacterial overgrowth syndrome, antibiotic or probiotic treatment.

The steatosis degree was evaluated according to the NAS index, and fibrosis degree according to the METAVIR scale with the hepatobiliary system ultrasound visualization (Soneus P7 ultrasound scanning system) by the wave attenuation coefficient and shear wave elastometry, respectively. The value of the wave attenuation coefficient from 1 to 2.2 dB/cm indicated the absence of steatosis, the value from 2.2 to 2.3 dB/cm – the first degree steatosis, from 2.3 to 2.9 dB/cm – the second degree steatosis and from 2.9 to 3.5 dB/cm – the third degree steatosis. In turn, the value of the shear wave elastometry coefficient from 0 to 5.8 kPa indicated the absence of fibrosis, from 5.8 to 7.0 kPa – fibrosis F I, from 7.0 to 9.5 kPa – F II, from 9.5 to 12.5 kPa – F III, and more than 12.5 kPa was indicative of F IV, or cirrhosis.

The CVD verification, in particular CAD and hypertension, was performed prior to the enrollment in the study, in compliance with ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension.^{17,18} Twenty-five (22.94%) patients in the main group were diagnosed as having concomitant arterial hypertension (AH), and 24 (22.02%) patients were diagnosed as those with CAD.

The serum concentration of endotoxin (ET) was determined using the LAL Chromogenic Endpoint Assay kit (Hycult Biotech, Netherlands) with concentration range 0.01–10 endotoxin units/milliliter (U. ET/mL), sensitivity 0.01 U. ET/mL.

Detection of the gut microbiota phylotypes

The assessment of the major gut microbiota phylotypes was performed by identifying the total bacterial DNA and DNA of *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, and *Actinobacteria* via

the real-time quantitative polymerase chain reaction.^{19,20} Firstly, freshly collected faeces samples were aliquoted in sterile containers with the following quick freezing and storage until extraction at 20 °C. Next, DNA was extracted from 400 mg of faeces with the use of a Ribo-prep nucleic acid extraction kit (AmpliSens, Russian Federation). The DNA concentration in the extracts was measured with the use of a Qubit 3 fluorometer with a Qubit dsDNA HS Assay Kits (Thermo Scientific, USA) and rectified it to ~10 ng/μl. The PCR amplification and HRM analysis were performed using the real-time PCR product detection system, CFX96 Touch (Bio-Rad, USA). Amplification program included:

- initial stage of denaturation for 5 min at 95 °C – 40 cycles: 15 s at 95 °C, 15 s at 61.5 °C, 30 s at 72 °C with the reading of the fluorescence signal;
- the final stage of elongation – 5 min at 72 °C.

Quantitative composition of the colon microbiota was determined by the kit "Colonoflor-16" (Alfalab, Russian Federation) also via the real-time quantitative polymerase chain reaction with hybridization-fluorescence detection of results (CFX96Touch, Bio-Rad, USA). The number of microorganisms and their ratio were calculated using the kolonoflor_17_10.exe software.

Anthropometric measurements included determination of the anthropometric indices, i.e. height in metres; body weight in kilograms with the following quantification of the BMI and body composition with the use of bioimpedancemetry (OMRON BF 511, Japan, registration number № 20180102074). The distribution of adipose tissue was assessed by measuring the waist (WC) and hips (HC) circumferences and a quotient WC/HC. All patients were evaluated for their liver function, carbohydrate metabolism and lipid metabolism. Liver function was assessed by measuring the alanine and asparagine transam-

inases, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyl transferase (automatic biochemical analyzer "HumaStar 200", registration number № 21150707005, Germany). Carbohydrate metabolism was evaluated through the serum glucose concentration (automatic biochemical analyzer "HumaStar 200", registration number №21150707005, Germany), glycosylated hemoglobin (automatic biochemical analyzer photometer "Humalyzer 2000", registration number № 18300, Germany), insulin (DRG Instruments GmbH, Germany) followed by a quantitative assessment of insulin resistance according to the HOMA-IR. Proinflammatory state was assessed via measurement serum C-reactive protein («CRP-BEST», LLC Best Diagnostic, Ukraine) and tumor necrosis α concentrations («EIA-TNF-alpha», Cytokine, Russia).

The bacterial overgrowth syndrome was excluded the hydrogen breath test (gas analyzer Gastro + Gastrolyzer, № 12-8989, UK).

The statistical analysis was performed with the use the software package 'STATISTICA 13.1' (Statsoft, USA). According to the Kolmogorov–Smirnov criterion, the distribution of all studied parameters was established as different from normal (Gaussian), and explained using non-parametric statistical methods for the data processing, hereinafter referred to as Me (LQ; UQ), where Me is the median, and LQ and UQ are the lower and upper quartiles, respectively. The dependence of the variables on the groups was investigated using the Kraskel–Wallace test.

Results

Clinical characteristics

Clinical characteristics of patients are shown in Table 1.

Table 1 – Clinical characteristics of the examined patients

Parameter	Group 1 NAFLD patients N = 60	Group 2 NAFLD patients with concomitant CAD N = 24	Group 3 NAFLD patients with concomitant AH N = 25
Age, years	44.00 [37.00; 56.00]	57.50 [48.5; 62.50] $p_{1-2} < 0.05$	60.00 [49.00; 63.00] $p_{1-3} < 0.05$
BMI, kg/m ²	30.63 [29.20; 36.40]	35.30 [31.60; 41.45]	37.40 [31.80; 41.20] $p_{1-3} < 0.05$
Waist circumference, cm	110.00 [102.00; 122.00]	116.00 [107.50; 123.50]	116.00 [110.00; 128.00]
Total bilirubin, μmol/L	9.22 [8.11; 13.61]	9.10 [8.40; 14.50]	9.20 [8.1; 11.90]
Direct bilirubin, μmol/L	2.94 [2.31; 4.10]	2.90 [2.10; 4.75]	2.70 [2.10; 4.70]
ASAT, U/L	25.00 [20.00; 37.00]	26.5 [21.00; 33.00]	27.00 [21.00; 33.00]
AIAT, U/L	28.00 [20.50; 39.00]	25.00 [21.00; 32.50]	28.00 [20.00; 41.00]
GGT, U/L	22.00 [12.00; 41.00]	21.6 [16.5; 32.5]	21.90 [14.60; 41.30]

Table 1 – Clinical characteristics of the examined patients (*Dokončeni*)

Parameter	Group 1 NAFLD patients	Group 2 NAFLD patients with concomitant CAD	Group 3 NAFLD patients with concomitant AH
	N = 60	N = 24	N = 25
Alcaline phosphatase, U/L	1461.00 [1278.00; 1720.00]	1490.00 [1236.50; 1793.50]	1457.00 [1254.00; 1794.00]
Total cholesterol, mmol/L	5.25 [4.85; 5.92]	5.42 [4.92; 6.16]	5.81 [5.28; 6.45]
Triglycerides, mmol/L	1.65 [1.11; 2.24]	1.75 [1.30; 2.46]	1.87 [1.08; 2.42]
VLDL, mmol/L	0.79 [0.54; 1.09]	0.82 [0.53; 1.06]	0.84 [0.49; 1.13]
HDL, mmol/L	1.28 [1.02; 1.48]	1.18 [0.93; 1.32]	1.17 [0.96; 1.34]
LDL, mmol/l	3.02 [2.26; 3.81]	3.16 [2.44; 3.75]	3.54 [2.54; 4.04]
Glucose, mmol/L	5.61 [5.09; 5.72]	5.71 [5.28; 6.30]	5.68 [5.22; 6.05]
HbA _{1c} , %	6.09 [5.73; 6.81]	6.07 [5.79; 7.39]	6.07 [5.68; 7.24]
Insulin, µU/mL	19.01 [16.41; 24.79]	19.05 [16.68; 27.53]	19.04 [16.94; 24.77]
HOMA-IR	4.84 [3.68; 6.18]	3.74 [3.91; 8.73]	4.45 [4.04; 7.19]
CRP, mg/L	6.91 [5.31; 8.27]	8.63 [6.24; 11.08]	9.06 [5.96; 10.87]
TNF-α, pg/mL	6.49 [5.59; 7.51]	7.71 [6.39; 9.03] $p_{1-2} < 0.05$	7.28 [6.40; 8.41] $p_{1-3} < 0.05$
<i>Bacteroidetes</i> , %	16.05 [8.47; 27.48]	22.02 [7.20; 38.62]	19.48 [6.94; 27.81]
<i>Firmicutes</i> , %	61.84 [43.13; 66.12]	49.61 [37.12; 60.98]	49.39 [37.25; 61.82]
<i>Actinobacteria</i> , %	5.12 [2.77; 9.81]	2.99 [1.63; 5.95] $p_{1-2} < 0.05$	4.47 [2.31; 7.62]
<i>Other</i> , %	16.99 [10.26; 26.16]	20.83 [7.16; 31.63]	20.85 [7.86; 35.38]
<i>FIB</i>	3.85 [1.43; 7.92]	2.84 [1.15; 6.5]	2.96 [1.71; 7.63]

$p_{1-3} < 0.05$ – statistically significant difference between NAFLD patients and with concomitant AH.

$p_{1-2} < 0.05$ – statistically significant difference between NAFLD patients and with concomitant CAD.

The patient clinical examination showed an increase in BMI in all groups, with a statistical significance determined only in the AH group, in which BMI exceeded this parameter in CAD and isolated NAFLD patients by 4.82% and 22.10% ($p < 0.05$), respectively.

All patients displayed no statistically significant changes in liver function, lipid, and carbohydrate metabolism, which could be explained through the adequate therapy administered upon the case diagnosis. In particular, the cholesterol target values during the statin treatment were achieved in 8 patients (30.00%).

An increase in the concentration of pro-inflammatory factors was observed in both, AH and CAD, groups. Com-

pared with isolated NAFLD patients, the CRP concentration proved an increase in CAD patients by 24.89%, and by 31.11% in AH patients, without reaching any statistical significance ($p = 0.05$ and $p = 0.06$, respectively). However, similar changes in the TNF-α concentration with an elevation by 18.79% in CAD patients and by 12.17% in the AH group proved statistically significant ($p < 0.05$ for both groups).

Endotoxin and gut microbiota changes

The present study in the gut microbiota composition showed that, in comparison with isolated NAFLD cases, both CAD and AH groups developed a marked tendency

towards changes in the concentration of *Bacteroidetes* and *Firmicutes*, however, without reaching any statistical significance. On the other hand, a statistically significant drop in the *Actinobacteria* concentration was discovered only in CAD group (by 41.16%, $p < 0.05$) whereas AH patients displayed an insignificant decrease by 12.70%.

Thus, anthropometric disorders, proinflammatory abnormalities, and changes in the gut microbiota composition were established in NAFLD patients with concomitant CVD, all of which require particular research.

NAFLD patients, i.e. with concomitant CAD, displayed a significant increase in the level of ET, comparing with the control, while ET concentration was significantly higher in comorbid pathology. In NAFLD patients the ET level correlated with the relative content of *Firmicutes* ($r = 0.39$, $p < 0.05$) and their ratio to *Bacteroidetes* ($r = 0.29$, $p < 0.05$) and had an inverse relation with the relative content of *Bacteroidetes* ($r = -0.42$, $p < 0.01$), and was also significantly ($p < 0.05$) higher in women than in men and progressively increased with age ($r = 0.30$, $p < 0.05$). NAFLD patients with concomitant CAD displayed an inverse dependence of the ET level on the relative content of *Bacteroidetes* ($r = -0.42$, $p < 0.01$) and a direct dependence on their ratio to *Firmicutes* ($r = 0.29$, $p < 0.05$) which progressively increased with age ($r = 0.30$, $p < 0.05$).

Quantitative changes in the intestinal microbiota in NAFLD patients were characterized by a decrease in *Lactobacillus* spp. in 85.00% of patients and *Bifidobacterium* spp. in 31.67%, *Bacteroides thetaiotaomicron* (*B. thetaiotaomicron*) in 88.00%, *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) in 81.67% and *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*) in 33.33% against the background growth of gram-negative flora, i.e. *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp. in 45.00%, *E. coli* in 18.33% and *B. fragilis* group in 30.00%. At the same time, the levels of *Bifidobacterium* spp. ($r = 0.37$, $p < 0.05$), *Bacteroides fragilis* group (*B. fragilis* group) ($r = -0.43$, $p < 0.01$), *Escherichia coli* (*E. coli*) ($r = -0.41$, $p < 0.01$) and total bacterial mass ($r = -0.39$, $p < 0.05$) correlated with the level of ET.

NAFLD patients with concomitant CAD showed similar changes in the intestinal microbiota, but they were present in a larger number of patients. Thus, a decrease in the content of *Lactobacillus* spp. was identified in 83.33% of patients, *Bifidobacterium* spp. in 29.17%, *B. thetaiotaomicron* in 87.50%, *A. muciniphila* in 79.17% and *F. prausnitzii* in 33.33%, while there was also an increase in the gram-negative flora, i.e. *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp. in 45.83% of patients, *B. fragilis* group in 29.17%, *E. coli* in 20.83%. The level of ET had an inverse relation with the content of *B. fragilis* group ($r = -0.43$, $p < 0.01$), *E. coli* ($r = -0.41$, $p < 0.01$) and total bacterial mass ($r = -0.39$, $p < 0.05$).

While divided into two groups depending on *B. fragilis* group abundance, among NAFLD patients there were five times more subjects found being with an increased *E. coli* (44.44% vs 8.33%, respectively) and almost three times more subjects with an increase in the *B. fragilis* group / *F. prausnitzii* ratio (94.44% vs 34.50%, respectively) and twice as many subjects with anaerobic imbalance in the gut microbiota (83.33% vs 37.50%, respectively). Among patients with a decreased level of *A. muciniphila* there were almost one and a half times more subjects with an in-

creased *Enterobacteriaceae*, compared with among those without *A. muciniphila* deficiency (47.37% vs 20.00%, respectively). Patients with increased levels of *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp. displayed the increased *E. coli* content five times more often than patients with the normal range of *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp. (36.36% vs 7.69%, respectively). In turn, among subjects with an increase in *E. coli* there were more patients with a significant increase in *Enterobacteriaceae* (81.3% vs 36.8%), the *B. fragilis* group (68.8 % vs 20.6%) and anaerobic imbalance in the gut microbiota (75.0% vs 44.1%).

NAFLD patients with concomitant CAD showed an association of an increase in *B. fragilis* group (compared with the patients with its normal values) with a significant increase in *E. coli* (45.83% vs 8.33%) and the anaerobic imbalance in the gut microbiota (83.33% vs 38.33%). Patients with a decreased level of *A. muciniphila* (compared with subjects with its normal values) displayed an increase in the *Enterobacteriaceae* (44.8% vs 29.4%).

Discussion

The aim of this study was to investigate changes in the gut microbiota composition in NAFLD and CVD (comorbid in most cases). As it is known, intestinal microorganisms form a community, the gut microbiota, a diverse ecosystem within the human body, which combines about 10^{14} microorganisms.¹⁰ The vast majority of gut bacteria fall in the main five phylotypes, namely *Bacteroidetes* (56%), *Firmicutes* (29%), *Actinobacteria* (6%) and *Proteobacteria* (4%).¹⁰ Disturbances in the qualitative and quantitative composition of gut microbiota contribute to the development of various conditions, including NAFLD²¹ and CVD.²² The nature of the pathogenetic links between gut microbiota changes in CVD in NAFLD patients still remains the subject of scientific research.

Atherosclerosis is the key pathogenetic mechanism of CVD evolvement and progression.²³ Among the factors of atherogenesis, gut microorganisms are believed to play an important if not the leading role.^{24–26} Cui et al. discovered changes in the quantitative composition of the gut microbiota at the phylotype level, e.g. a decrease in *Bacteroidetes* with a reciprocal increase in *Firmicutes*.²⁷ Despite the unfavorable results of the meta-analysis of the antibiotic effectiveness in CAD patients,²⁸ recent evidence demonstrated that the gut microbiota plays a causal role in atherosclerosis due to intestinal barrier dysfunction, endotoxemia, proinflammatory changes, the synthesis of trimethylamine N-oxide, bile acids and microbial metabolites,²⁹ as well as adipose tissue dysfunction, disorders in lipid³⁰ and carbohydrate metabolism.³¹ In addition, microorganisms can realize their influence through the synthesis of short-chain fatty acids, butyrate in particular – the fermentation end products of dietary fiber, which are the main source of energy for colonocytes that support the intestinal mucosal barrier.³²

However, the results of our study did not identify significant changes in *Bacteroidetes* and *Firmicutes*, despite certain visible tendencies. On the contrary, the results of this study found a statistically significant decrease in the *Actinobacteria* concentration. The study of open sources,

however, shows that *Actinobacteria* mostly remain beyond scientific research.

Contrary to the preliminary data on the increased amount of *Actinobacteria* in the structure of atherosclerotic plaque,³³ the results of the Tampere Sudden Death Study did not confirm this but showed that despite the tendency towards reduction in *Bifidobacterium* spp., the main representative of *Actinobacteria*, in CAD patients there was an inverse relation between the quantity of these bacteria and the severity of fibrosis, which suggests a favorable role of *Bifidobacterium* spp. in the prevention of coronary atherosclerosis.³⁴ Potential mechanisms that account for these effects include the ability of *Bifidobacterium* to improve the structural and functional state of the intestine, which leads to inhibition of bacterial translocation and endotoxemia reduction.³⁵

Changes in lipid metabolism is another phenomenon associated with gut microbiota. In particular, after 12 weeks of high fat diet in ApoE^{-/-} mice, Li et al. observed a significant increase in the quantity of *Firmicutes* with a decrease in *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, and *Verrucomicrobia*,³⁶ and negative correlation between the phylotype of *Actinobacteria* and the index of hyperlipidemia, weight gain, relative amount of epididymal fat and liver weight.³⁶

Other clinical studies showed that the quantity of *Actinobacteria* depends on physical activity. In particular, endurance exercises and/or cardiac exercise significantly increase the concentration of these microorganisms in the intestinal content.³⁷ Conversely, a sedentary lifestyle is a risk factor for both NAFLD and CAD.^{38,39}

We can declare, NAFLD patients with concomitant CAD displayed an association of an increase in *B. fragilis* group (in contrast to patients with its normal ranges) with a significant increase in *E. coli* (44.44% and 8.33%, respectively) as well as an anaerobic imbalance in gut microbiota (83.33% and 37.50%, respectively). Patients with a decreased level of *A. muciniphila* (in contrast to those who did not have it) showed an increase in *Enterobacteriaceae* (47.37% and 20.00%, respectively). Similar to patients with isolated NAFLD, subjects with concomitant CAD showed a mutually potentiating relation between increased levels of *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp. and an increase in *E. coli* and *B. fragilis* group in connection to *E. coli*, which were more prominent in group with comorbid course of NAFLD with CAD.

Against the background of the above changes, both groups displayed an increase in gram-negative flora: *Gamma-proteobacteria* and bacteria of the *B. fragilis* group, which explains endotoxemia, since these bacteria are the source of ET. Conversely, both groups showed the inverse correlation of ET concentration with the level of *Bacteroidetes*, *E. coli* and the total bacterial mass, which confirms the assumption that a decrease in the number of the above microorganisms is associated with their death and, accordingly, subsequent destruction, which leads to the release of an excess amount of lipopolysaccharide from their cells and endotoxemia. The observed changes in the intestinal microbiota, i.e. an increase in *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *E. coli* against the background of a decrease in *A. muciniphila*, agreed with the data of other studies.⁴⁰

A detailed analysis of the intestinal microbiome revealed that the overwhelming majority of patients in both groups displayed an increase in *B. fragilis* spp. and, accordingly, an increase in the *B. fragilis* group / *F. prausnitzii* ratio, which is worth noting given their known triggering effect on the formation and progression of inflammatory processes, while a decrease in *F. prausnitzii*, which realizes anti-inflammatory activity. Enrichment of the gut microbiota with gram-negative flora (*Bacteroides fragilis* group, *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp., *E. coli*) had a mutually potentiating character and often occurred against the background of a decrease in the content of *A. muciniphila*. At the same time, NAFLD patients with concomitant CAD, these changes were encountered in a larger number of patients. Taking into account the literature data, which show the relation between an increase in *Bacteroidetes* and *Proteobacteria* with the risk of type 2 diabetes mellitus and chronic endotoxemia, as well as an increase in *Bacteroidetes* with systemic low-grade inflammation,⁴⁰ the results of this study emphasize its particular relevance.

Conclusion

NAFLD patients with concomitant CVD, developed significant violations of anthropometric parameters and pro-inflammatory markers. There were no noticeable changes in liver function, lipid and carbohydrate metabolism with all groups of patients, which can be explained through the appropriate therapeutic measures.

The research in the gut microbiota composition assessed by via the real-time quantitative polymerase chain reaction showed statistically significant changes in patients with NAFLD and concomitant CAD, i.e. a decrease in the concentration of *Actinobacteria* by 41.37% ($p < 0.05$), compared with the patients with isolated NAFLD. However, the dynamics of the other phylotypes, *Bacteroidetes* and *Firmicutes*, were only tendencies.

There was a "metabolic" type of endotoxemia found in NAFLD patients, i.e. in patients with concomitant CAD, which had age-related features. The revealed changes in the intestinal microbiota were associated with the level of endotoxemia, which confirms their role in an increase in the concentration of ET due to an increase in gram-negative flora, which is a source of ET, as well as due to a decrease in *F. prausnitzii* and *A. muciniphila*, which contribute to an increase in permeability of intestinal wall. At the same time, NAFLD with concomitant CAD was associated with higher levels of endotoxemia and more prominent changes in the gut microbiota. These changes can be caused by malnutrition and reduced physical activity. All these suggest the potential role of the gut microbiota in modulating CAD, and the development of novel effective technologies, targeting specific bacteria at the microbiome liver-heart interface, i.e. antibiotics, pro-, eu- and symbiotic, which justifies further research.

Reference

1. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:16.

2. Nadasdi A, Somogyi A, Igaz P, Firneisz G. [Non-alcoholic fatty liver disease – a summary and update based on the EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines of 2016.] *Orv Hetil* 2018;159:1815–1830. Article in Hungarian.
3. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015;313:2263–2273.
4. Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013;58:3017–3023.
5. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* 2020;69:1691–1705.
6. Paik JM, Henry L, De Avila L, et al. Mortality Related to Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Increasing in the United States. *Hepatol Commun* 2019;3:1459–1471.
7. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589–600.
8. Barik A, Shah RV, Spahillari A, et al. Hepatic steatosis is associated with cardiometabolic risk in a rural Indian population: A prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2016;225:161–166.
9. Ma J, Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharmacol* 2018;9:1082.
10. Tana C, Ballestri S, Ricci F, et al. Cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms and therapeutic implications. *Intern J Envir Res Public Health* 2019;16:3104.
11. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol* 2021;110:921–937.
12. Karbach SH, Schonfelder T, Brandao I, et al. Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003698.
13. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2018;132:701–718.
14. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:137–154.
15. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome* 2020;8:36.
16. Marchesini G. Response to: Comment to “EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease”. *J Hepatol* 2016;64:1388–1402.
17. Joseph J, Velasco A, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease. *J Nuclear Cardiol* 2018;25:509–515.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eu Heart J* 2018;39:3021–3104.
19. Bacchetti De Gregoris T, Aldred N, Clare AS, Burgess JG. Improvement of phylum- and class-specific primers for real-time PCR quantification of bacterial taxa. *J Microbiol Methods* 2011;86:351–356.
20. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480–484.
21. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med* 2019;11:e9302.
22. Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels* 2017;32:39–46.
23. Gui T, Shimokado A, Sun Y, et al. Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery. *Mediat Inflamm* 2012;2012:693083.
24. Drosos I, Tavidou A, Kolios G. New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism* 2015;64:476–481.
25. Gregory JC, Buffa JA, Org E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *J Biol Chem* 2015;290:5647–5660.
26. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017;8:845.
27. Cui L, Zhao T, Hu H, et al. Association Study of Gut Flora in Coronary Heart Disease through High-Throughput Sequencing. *BioMed Res Intern* 2017;2017:3796359.
28. Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2641–2647.
29. Kasahara K, Tanoue T, Yamashita T, et al. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis. *J Lipid Res* 2017;58:519–528.
30. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocrine Metabolic Disorders* 2019;20:461–472.
31. Ganesan K, Chung SK, Vanamala J, Xu B. Causal Relationship between Diet-Induced Gut Microbiota Changes and Diabetes: A Novel Strategy to Transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in Preventing Diabetes. *Intern J Molecul Sci* 2018;19:3720.
32. Trøseid M, Andersen G, Broch K, et al. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine* 2020;52:102649.
33. Anandan R, Dharumadurai D, Manogaran GP. Actinobacteria Basics and Biotechnological Applications. In: Dhanasekaran D, Jiang Y, editors. *An Introduction to Actinobacteria*. BoD–Books on Demand IntechOpen 2016.
34. Jonsson AL, Hallenius FF, Akrami R, et al. Bacterial profile in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2017;263:177–183.
35. Tuomisto S, Huhtala H, Martiskainen M, et al. Age-dependent association of gut bacteria with coronary atherosclerosis: Tampere Sudden Death Study. *PloS one* 2019;14:e0221345.
36. Li L, Shi M, Salerno S, et al. Microbial and metabolomic remodeling by a formula of Sichuan dark tea improves hyperlipidemia in apoE-deficient mice. *PloS one* 2019;14:e0219010.
37. Mach N, Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J Sport Health Sci* 2017;6:179–197.
38. Kim D, Vazquez-Montesino LM, Li AA, et al. Inadequate physical activity and sedentary behavior are independent predictors of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2020;72:1556–1568.
39. Zhuang Z, Gao M, Yang R, et al. Association of physical activity, sedentary behaviours and sleep duration with cardiovascular diseases and lipid profiles: a Mendelian randomization analysis. *Lipids Health Dis* 2020;19:86.
40. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Intern J Obesity Suppl* 2019;9:10–19.

Gender differences in epidemiology and risk factors of acute coronary syndrome in Algerian patients of the Oran city: descriptive cross-sectional study

Asma Amrani-Midoun^{a,b}, Nadia Laredj^c, Taki Djebaili^c, Abdelkader Djelloul^c, Lilia Zouli^c, Hamid Aoumeur^c, Farouk Boukerche^c, Mourad Nachi^{b,d}

^a Biotechnology Department, Faculty of Sciences of Nature and Life, University of Oran 1 Ahmed Benbella, Algeria

^b Medical Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, Faculty of Medicine, University of Oran 1 Ahmed Benbella, Algeria

^c Cardiology service, Faculty of Medicine, University-Hospital-Center of Oran, Algeria

^d Biochemistry service, Faculty of Medicine, University-Hospital-Center of Oran, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 12. 10. 2022

Accepted: 2. 11. 2022

Available online: 22. 5. 2023

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

Alžírská populace

Deskriptivní studie

Infarkt myokardu s elevací úseku ST

SOUHRN

Kontext a cíle: Cílem této studie bylo určit vliv charakteristik pacienta z hlediska jejich klinického stavu, životosprávy a chování na závažnost onemocnění podle pohlaví.

Metody: Provedli jsme průřezovou deskriptivní studii.

Výsledky: Počáteční vzorek zahrnoval 1 219 pacientů přijatých pro akutní koronární syndrom (AKS) na kardiologické oddělení fakultní nemocnice v alžírském Oranu. Podle EKG vyšetření prodělalo 34 % pacientů infarkt myokardu s elevací úseku ST (STEMI) a 66 % infarkt myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI). Průměrný věk 413 pacientů se STEMI byl $60,87 \pm 12,20$ roku; tato skupina zahrnovala 324 mužů průměrného věku $59,92 \pm 11,78$ roku a 89 žen průměrného věku $64,36 \pm 13,13$ roku (tzn. mužů bylo ve skupině se STEMI 3,6x více). Z pacientů se STEMI jich 34,8 % mělo hypertenzi; tato diagnóza byla statisticky významně častější u žen než u mužů (65,6 %, vs. 26,5 %; $p < 0,05$). Diabetes byl přítomen u 31,7 % celého vzorku; přítom byl častější u žen než u mužů (50,6 % vs. 26,5 %; $p < 0,05$). Ze 413 pacientů se STEMI jich 63,9 % mělo dyslipidemií; tato diagnóza byla stanovena statisticky významně častěji u mužů než u žen (76,5 % vs. 13,5 %; $p < 0,05$); kuřáků mezi muži bylo 64,5 %. Z 324 pacientů se STEMI byly ve 46,5 % zjištěny tři rizikové faktory, zatímco z 89 pacientek se STEMI byly ve 34,8 % přítomny čtyři rizikové faktory.

Závěr: Naše výsledky prokázaly vyšší prevalenci AKS v hodnoceném vzorku. U pacientů se STEMI bylo nalezeno několik rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Byly pozorovány i rozdíly mezi pohlavími v projevech AKS a výskytu rizikových faktorů.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background and aims: The aim of this study is to determine the role of clinical, lifestyle, and behavioral characteristics on the severity of the disease according to the gender.

Methods: We conducted a cross-sectional descriptive study.

Results: An initial sample of 1219 patients was admitted for ACS in the cardiology service of Oran-University-Hospital-Center. The electrocardiographic results revealed that 34% of the patients had ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) while 66% had non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). In STEMI patients, the mean age was 60.87 ± 12.20 years. STEMI patients sample included 413 patients with 324 men with a mean age of 59.92 ± 11.78 years and 89 women with a mean age of 64.36 ± 13.13 years. A male predominance observed with a sex-ratio of 3.6. Among STEMI patients, 34.8% of patients had hypertension where it was significantly higher in women than in men (65.6% vs 26.5% respectively, $p < 0.05$). Diabetes was observed in 31.7% of the whole sample where it was also more common in women compared to men (50.6% vs 26.5%, respectively, $p < 0.05$). Out of the 413 STEMI patients 63.9% had dyslipidemia which was significantly higher in men compared to women (76.5% vs 13.5% respectively, $p < 0.05$), 64.5% of men were current smokers. Out of the 324 STEMI men patients, 46.5% had three risk factors while in the 89 STEMI women patients, 34.8% had four risk factors.

Conclusion: Our results demonstrated a higher prevalence of ACS among the studied sample. STEMI patients presented with several cardiovascular risk factors. Sex differences in the ACS presentation and risk factors was also noticed.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Algerian population

Descriptive study

ST elevation myocardial infarction

Address: Prof. Asma Amrani-Midoun, PhD, Université Oran 1 Ahmed Benbella, BP1524 El Menouar Oran 31000, Algeria, e-mail: dr.asma.amrani@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.114

Background

Cardiovascular diseases represent a major global health problem, causing one third of the deaths worldwide.¹ Ischemic heart disease is the most common form of cardiovascular diseases. Despite major advances in the management of ischemic heart disease (IHD), it remains the most important cause of premature death in the world.¹ According to the World Health Organization (WHO), IHD accounted for >9 million deaths² and one million deaths were attributable to cardiovascular disease (CVD) in sub-Saharan Africa alone.³ As well as in Algeria that is facing an epidemiological transition, characterized by the regression of communicable diseases and the increase in non-communicable diseases where coronary heart disease was responsible for 29.46% of the total deaths.⁴ Ischemic heart disease also known as coronary artery disease (CAD) and atherosclerotic cardiovascular disease (ACD) manifests clinically as myocardial infarction and ischemic cardiomyopathy. IHD comprises stable angina and acute coronary syndrome (ACS) which includes unstable angina (UA) and evolving myocardial infarction (MI) which is usually divided into ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) or new onset left bundlebranch block (LBBB), and ACS without ST-segment elevation (NSTEMI).⁵

Many risk factors have been associated with the onset of ACS where 70% of at-risk individuals have multiple risk factors and only 2–7% of the general population have no risk factors.⁴ Advanced age, gender, and a family history of ischemic heart disease have been identified as non-modifiable risk factors whereas dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), smoking, and a sedentary lifestyle were characterized as modifiable risk factors. All these risk factors have been perfectly outlined by the Framingham Heart Study,⁶ which will contribute to a better understanding and management of this pathology.⁶

Many worldwide observational studies have been published on the epidemiology, risk factors and the outcome of ACS, providing then valuable information that can't be obtained by clinical trials, however, few studies have investigated on the prevalence of ACS and its risk factors in the African continent even less in the Algerian population. Thus, the objective of this study is to determine the epidemiology and risk factors of acute coronary syndrome in Algerian patients of the Oran city.

Methods

Population of the study

We conducted a cross sectional descriptive study over a period of one year from January 1st, 2021 to December 31st, 2021. The study covered all the files of patients hospitalized for ACS at the Cardiology service of the University Hospital Center of Oran, the oldest and grand hospital of the city. During this period, 1219 patients were admitted for ACS in the service of Cardiology. We included all patients of both sexes and of all ages, hospitalized for acute coronary syndrome (ACS) in the study. We excluded all incomplete records or patients who presented with traumatic or non-ischemic chest pain from this study. Data is collected using pre-established forms. All patients had undergone an electrocardiogram (ECG), a cardiac ul-

trasound and a biological assessment (blood count, creatinine, glycemia, troponin, cholesterol, triglyceride, prothrombin level, activated partial thromboplastin time).

Diagnosis of ACS

The diagnosis of ACS was done according to the American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) definitions.^{7–9} We classified ACS patients according to the electrocardiographic results as having ST-segment elevations in the case of the presence of clinical symptoms of myocardial infarction lasting ≥ 30 min with ECG changes of either ST elevation of at least 0.1 mV in two contiguous precordial leads or two limb leads, or the presence of a new LBBB. While patients with non-ST segment elevations were diagnosed as having elevated troponin I levels as an indicator of myocardial necrosis besides some features of unstable angina as angina usually lasts for ≥ 20 min, onset within one month or angina occurs within a crescendo pattern, in addition to ST segment depression ≥ 0.5 mm or T inversion ≥ 0.3 mV in any two leads. Moreover, troponin I levels and the MB fraction of total creatinine phosphokinase (CPK) were measured in order to confirm myocardial cell death. We excluded all incomplete records or patients who presented with traumatic or non-ischemic chest pain from this study.

Risk factors assessment

We used a standardized questionnaire to record data as socio-demographic characteristics. Risk factors of each patient were identified. The identification of dyslipidemia was based on whether patient uses lipid lowering drugs or biochemically indicated by total cholesterol >240 mg/dl, triglycerides >150 mg/dl, low density lipoproteins (LDL) >130 mg/dl and high-density lipoproteins (HDL) <50 mg/dl, <40 mg/dl for females and males, respectively. Diabetes mellitus was defined as either the patient is under medication or presenting clinical symptoms and having plasma glucose concentration ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) or fasting blood sugar ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Hypertension was also defined as having systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg and/or being on antihypertensive treatment. Moreover, other risk factors like smoking and hormonal status for women were assessed.

Statistical analysis

The socio-epidemiological, clinical parameters were recorded and analyzed using SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) Version 26. The parameters analyzed were age, sex, medical history, cardiovascular risk factors. Continuous variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD). Categorical data are summarized using counts and percentages. Baseline characteristics were compared separately between men and women using X-squared and independent samples t tests as appropriate. The significance threshold was $p < 0.05\%$.

Results

The patient flow chart is shown in Figure 1. During the period of study, 1219 patients were admitted for ACS

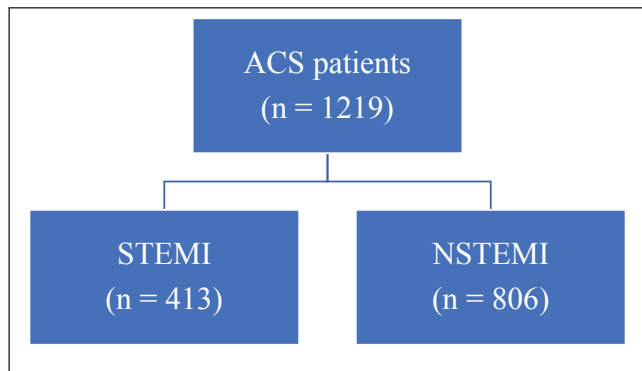


Fig. 1 – Study flowchart. ACS – acute coronary syndrome; NSTEMI – non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction.

Table 1 – Age-sex distribution of the patients

Age (years)	Men N = 324 N (%)	Women N = 89 N (%)
<40	10 (3.1%)	3 (3.4%)
40–49	51 (15.7%)	7 (7.9%)
50–59	100 (30.9%)	25 (28.1%)
60–69	99 (30.6%)	21 (23.6%)
70–79	38 (11.7%)	18 (20.2%)
>80	26 (8%)	15 (16.9%)

in the cardiology service of University-Hospital-Center, the main hospital of the city and in the West region of Algeria. According to the electrocardiographic results, 34% of the patients had ST-segment elevation (STEMI) while 66% had NSTEMI. However, in the present study, we were interested only in the patients with ST-segment elevation (STEMI). We noticed that patients with STEMI were more commonly men with a sex-ratio of 3.6. The mean age of the studied sample was 60.87 ± 12.20 . This included 324 men with a mean age of 59.92 ± 11.78 and 89 women with a mean age of 64.36 ± 13.13 . Table 1 illustrates the age-sex distribution of the patients. We noticed that the most represented age-categories in this sample of males were age groups between 50–59 years followed by 60–69 years while we noticed a higher incidence of ACS in women before 65 years (Table 1).

Table 2 illustrates various baseline clinical characteristics of the patients. In the studied sample of STEMI patients, we noticed that 34.8% of patients had hypertension where it was significantly higher in women than in men (65.6% vs 26.5%, respectively, $p < 0.05$).

Additionally, diabetes was observed in 31.7% of the whole sample where it was also more common in women compared to men (50.6% vs 26.5%, respectively, $p < 0.05$). Out of the 413 patients 63.9% had dyslipidemia which was significantly higher in men compared to women (76.5% vs 13.5% respectively, $p < 0.05$). Among the 413 sample, 64.5% of men were current smokers while no smoking status was noticed in women. In this study, we have also

Table 2 – Comparison of the baseline characteristics and risk factors in men and women

Variable	All N = 413	Men N = 324	Women N = 89	P-value
Age, m, (years) $\pm$ SD	60.87 ± 12.20	59.92 ± 11.78	64.36 ± 13.13	0.002*
Sex (m/f)	324/89	324 (78.5%)	89 (21.5%)	0.000*
Cardiovascular risk factors n (%)				
Hypertension	144 (34.8%)	86 (26.5%)	58 (65.2%)	0.000*
Diabetes mellitus	131 (31.7%)	86 (26.5%)	45 (50.6%)	0.000*
Dyslipidemia	264 (63.9%)	248 (76.5%)	12 (13.5%)	0.000*
Current smoker	209 (50.6%)	209 (64.5%)		

Values are expressed as the mean $\pm$ SD or n (%).

* $p < 0.05$

Table 3 – Number of risk factors among men and women

Age (years)	Men N = 324 N (%)	Women N = 89 N (%)
Absence of RF	4 (1.2%)	1 (1.1%)
One RF	34 (10.5%)	7 (7.9%)
Two RF	70 (21.6%)	10 (11.2%)
Three RF	151 (46.6%)	23 (25.8%)
Four RF	58 (17.9%)	31 (34.8%)
>4 RF	7 (2.21%)	17 (19.1%)

RF – risk factor.

checked the hormonal status of female group where almost 70 female patients were in menopause (78.5%).

Table 3 illustrates the number of risk factors among men and women. Out of the 324 male patients, 46.5% had three risk factors while in the 89 female patients, 34.8% had four risk factors.

Discussion

Coronary artery disease is becoming more frequent due to the increasing trends of diabetes, smoking, sedentary lifestyle besides other risk factors. This brief report aimed to determine the epidemiology and risk factors of acute coronary syndrome in Algerian patients of the Oran city. This study was conducted in the most important Univer-

sity-Hospital of the west of Algeria. During the period of the study, which has been carried out from the 1st January 2021 until 31th December 2021, we noticed a high prevalence of ACS compared to the other cardiovascular diseases where 1219 patients with ACS were admitted in the service of cardiology during this period. Among this sample, the prevalence of patients with NSTEMI was higher than those with STEMI (66% vs 34%). These findings are in accordance with the results of the ACCESS group investigators where 11,731 patients were involved reporting 46% ACS in developing countries to be STEMI and 54% to be NSTEMI/UA.¹⁰ The same high proportion of NSTEMI patients was also reported in Western ACS populations like the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) where 66% of the ACS population was diagnosed as NSTEMI/UA.¹¹ However, other studies showed higher proportion of STEMI patients compared to NSTEMI ones. Indeed, it has been reported in Arabian populations especially in Yemeni patients, where 1761 ACS patients were enrolled, that 69.8% ACS patients were diagnosed as NSTEMI and 30.2% as STEMI.¹² In the present study, we were only interested in the analysis of the characteristics of patients with STEMI. The mean age of this category in our study was relatively similar to that found in the Maghreb ACCESS study¹³ and it is a decade younger than the presentation age in developed countries.¹⁴ Furthermore we noticed a male predominance in STEMI patients compared to women patients (78.5% vs 21.5%). Many worldwide studies have reported the same findings.^{12,13,15,16} We also noticed that the mean age for STEMI in women is significantly higher than in men ($p < 0.05$) which was also confirmed with age categories.

In fact, it was demonstrated that the onset of cardiovascular disease in women occurs later than in men¹⁷ which is due to the role of estrogens that regulate lipids, inflammatory markers, the coagulant system, promoting a direct vasodilator effect via the α and β receptors in the vessel walls then. Moreover, in our study, we observed a higher proportion of classical risk factors of cardiovascular disease such as dyslipidemia where it was diagnosed in 64% of the STEMI patients and it was significantly different between men and women (76.5% vs 13.5%; $p < 0.05$). Additionally, the percentage of current smokers was very high in men where almost 50.6% male STEMI patients are smokers. However, we didn't find a smoking woman in our sample. The absence of smoking status in this sample of women may protect them at least from one risk factor of CVD. Indeed, it was reported that women had a 25% increased risk for CAD conferred by cigarette smoking compared with men.¹⁸ This high rate was also reported in many studies in STEMI male patients such as the Maghreb ACCESS study (51%),¹³ CREATE study¹⁹ (40%) and in Yemeni ACS patients (53%)¹² besides the 37% in the Gulf RACE study.²⁰ However, the rate of tobacco smokers was lower than in our study (28% in the GRACE study). These discrepancies are explained by insufficient public awareness of the negative impact of smoking on cardiovascular disease besides the social and economic level of this category of patients.

The present report showed also a higher rate of STEMI patients with diabetes mellitus (DM) and hypertension (HTN), involving 31.7% of patients with DM and 34.8% of

patients with HTN. We have noticed that there is a significant difference between STEMI male patients with HTN compared to STEMI women with HTN (65.5% vs 26.5%; $p < 0.05$). It is well known that hypertension (HTN) is an important cardiovascular risk factor leading to atherogenesis and to the development of vulnerable plaques which instability or rupture results in thrombosis and vessel occlusions. This sex difference is explained by the hormonal status of this female sample where almost 70% are in menopause. In fact, premenopausal women are protected with endogenous estrogens which maintain vasodilation and contribute to blood pressure control. It was reported that women develop hypertension about a decade after men, becoming more prevalent in elderly women than elderly men.²¹ Moreover, the rate of DM in female STEMI patients was significantly higher compared to male STEMI patients with DM (50.6% vs 26.5%, $p < 0.05$). Many studies have suggested the sex differences in presentation of ACS.

In fact, several studies suggest that diabetes is a stronger risk factor of CHD for women than men²² which is confirmed by our findings. Nevertheless, some studies showed that ACS-related mortality was similar between men and women in a Chinese cohort of patients with T2DM.²³

In addition, Cabrerizo-Garcia et al.²⁴ reported that ACS-related mortality could be worse in women than in men due to their unfavorable baseline characteristics rather than due to sex difference.

In our study, we have also reported the number of CVD risk factors among male and female. We have found that almost two thirds of the population have more than three risk factors. The accumulation of multiple CVD risk factors in the same individual is considered as a serious issue. These findings are confirmed in many studies. Indeed, The INTERHEART study has described many risk factors (including eight risk factors: dyslipidemia, smoking, hypertension, DM, abdominal obesity, psychosocial factors, lack of consumption of fruits, vegetables and of regular physical activity) and showed their association with myocardial infarction ($p < 0.0001$).¹⁶ Similarly, Yang et al.²⁵ reported in their study, where they enrolled a Chinese sample of 46 239 adults, that patients with 1, 2, 3 or ≥ 4 risk factors had an odds ratio of 2.36, 4.24, 4.88, and 7.22 for CVD, respectively.

Conclusion

This important descriptive study has described the main characteristics of ACS in male and female patients who were admitted at the service of cardiology of the most important University-Hospital of the West of Algeria in the Oran city. We noticed a high prevalence of ACS during the period of the study. The enrolled patients were characterized by the presence of several cardiovascular risk factors like smoking and dyslipidemia. Our results demonstrate the need to settle cardiovascular prevention strategies. Further large-scale studies are required to evaluate the role of the studied clinical characteristics on the severity and prognosis of the ACS patients. To improve clinical strategies for prevention and treatment, it will be

interesting to analyze the role of dietary, physical activity, psychological factors management, smoking abstinence besides the evaluation of the genetic predisposition to ACS.

Conflict of interest

None declared.

Reference

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29–e322.
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva: Switzerland: World Health Organization; 2018.
3. Mensah GA, Roth GA, Sampson UK, et al. Mortality from cardiovascular diseases in sub-Saharan Africa, 1990–2013: a systematic analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2013. *Cardiovasc J Afr* 2015;26(2 Suppl 1):S6–S10.
4. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104–1109.
5. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part II. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1021–1036.
6. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014;383:999–1008.
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E1–E27.
8. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:2022–2060.
9. Jneid H, Addison D, Bhatt DL, et al. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e000032.
10. ACCESS Investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: acute coronary events – a multinational survey of current management strategies. *Am Heart J* 2011;162:852.e22–859.e22.
11. Awad HH, Zubaid M, Alsheikh-Ali AA, et al. Comparison of characteristics, management practices, and outcomes of patients between the global registry and the gulf registry of acute coronary events. *Am J Cardiol* 2011;108:1252–1258.
12. Ahmed AM, Abdulwahab AM, Hesham AF, Nawar W. Clinical Presentation, Management and Outcome of Acute Coronary Syndrome in Yemen: Data from GULF RACE – 2 Registry. *Heart Views* 2013;14:159–164.
13. Moustaghfir A, Haddak M, Mechmeche R. Management of acute coronary syndromes in Maghreb countries: The ACCESS (ACute Coronary Events – a multinational Survey of current management Strategies) registry. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:566–577.
14. Goodman SG, Huang W, Yan AT, et al. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2009;158:193–201.e1-5.
15. Zubaid M, Rashed WA, Al-Khaja N, et al. Clinical presentation and outcomes of acute coronary syndromes in the gulf registry of acute coronary events (Gulf RACE). *Saudi Med J* 2008;29:251–255.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
17. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med* 2009;169:1762–1766.
18. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378:1297–1305.
19. Xavier D, Pais P, Devereaux PJ, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndromes in India (CREATE): a prospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371:1435–1442.
20. Alhabib KF, Sulaiman K, Al-Motarreb A, et al. Baseline characteristics, management practices, and long-term outcomes of Middle Eastern patients in the Second Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *Ann Saudi Med* 2012;32:9–18.
21. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2012;125:83–90.
22. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000;23:962–968.
23. Duan JG, Chen XY, Wang L, et al. Sex differences in epidemiology and risk factors of acute coronary syndrome in Chinese patients with type 2 diabetes: a long-term prospective cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0122031.
24. Cabrero-Garcia JL, Perez-Calvo JL, Zalba-Etayo B. Influence of gender on prognosis of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2015;34:43–50.
25. Yang ZJ, Liu J, Ge JP, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007–2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *Eur Heart J* 2012;33:213–220.

The relationship between the level of soluble CD40 ligand and angiographic extent and severity of coronary artery disease

Betül Cengiz Elçioğlu^a, Şükrü Taylan Şahin^b, Evin Bozçalı^c, Şölen Himmetoğlu^d, Hüsnüye Yüksel^e

^a Department of Cardiology, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey

^b Department of Cardiology, Istanbul American Hospital, Istanbul, Turkey

^c Department of Cardiology, Okmeydanı Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

^d Department of Biochemistry, TC Biruni University Medical Faculty, Istanbul, Turkey

^e Department of Cardiology, Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 26. 10. 2022

Accepted: 18. 12. 2022

Available online: 5. 6. 2023

Klíčová slova:

Gensiniho skóre

Ischemická choroba srdeční

Solubilní ligand CD40

SOUHRN

Cíle: Podle dosavadních studií byla ateroskleróza považována za chronické zánětlivé onemocnění, přičemž složky imunitního systému se podílejí na atherogenezi. Systém receptoru CD40 a ligandu CD40 reguluje řadu fází hormonální a buněčné imunitní odpovědi. Zvláště solubilní ligand CD40 (sCD40) se uvolňuje z aktivovaných krevních destiček. Destičky se podílejí nejen na rozvoji trombózy, ale i na tvorbě aterosklerotických lézí a procesu restenózy. Cílem naší studie bylo zjistit, zda existuje vztah mezi hodnotami ligandu sCD40 a koronarograficky prokázaným rozsahem a závažností ischemické choroby srdeční (ICHS), a porovnat další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění.

Metody: Do studie bylo zařazeno celkem 102 osob; z tohoto počtu bylo 37 pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS), u 41 pacientů byla stanovena diagnóza stabilní anginy pectoris (SAP) a 24 jedinců tvořilo kontrolní skupinu. Při příjmu na koronární jednotku byly pacientům s AKS odebrány vzorky periferní žilní krve. U pacientů ze skupiny se SAP a u kontrolních osob se zdravými koronárními tepnami byly vzorky krve odebrány po koronarografickém vyšetření. U každého pacienta bylo vypočítáno Gensiniho skóre, kdy se u každé koronární stenózy určovalo skóre závažnosti podle stupně zúžení a jeho geografického významu.

Výsledky: Průměrné hodnoty ligandu sCD40 v séru byly statisticky významně vyšší u pacientů s AKS než u kontrol a pacientů se SAP ($p < 0,001$), přičemž rozdíl mezi skupinami kontrol a pacientů se SAP nebyl statisticky významný. Při srovnání podskupin s AKS nebyly průměrné hodnoty ligandu sCD40 statisticky významné. U pacientů s AKS ani se SAP nekorelovaly hodnoty ligandu sCD40 v séru s Gensiniho skóre ($p > 0,05$).

Závěr: Naše studie neprokázala vztah mezi hodnotami ligandu sCD40 a Gensiniho skóre u pacientů s různými klinickými podtypy ICHS. Ve skupině s AKS byly hodnoty ligandu sCD40 statisticky významně vyšší než v ostatních skupinách, ale v případě podskupin AKS nebyly statisticky významné rozdíly nalezeny. Z tohoto zjištění lze vyvozovat, že zvýšené hodnoty ligandu sCD40 by mohly sloužit jako ukazatel nestabilních plátů před rupturou a rozvojem nekrózy myokardu.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Objectives: Previous studies have suggested that atherosclerosis is a chronic inflammatory disease and implicate components of the immune system in atherogenesis. The CD40 and CD40 ligand system regulates multiple phases of the humoral and cellular immune response. Soluble CD40 (sCD40) ligand especially releases from activated platelets. Platelets are involved not only in thrombosis, but also in atherosclerotic lesion formation and restenosis processes. The aim of our study is to evaluate whether there is a relationship between the level of sCD40 ligand and angiographic extent and severity of coronary artery disease (CAD) and to compare other cardiovascular risk factors.

Methods: 102 participants were included in our study. Among them, 37 patients constituted acute coronary syndrome (ACS) group, 41 patients were diagnosed as stable angina pectoris group (SAP), while 24 subjects served as control group. Peripheral venous blood samples were drawn at the Coronary Care Unit admission of ACS group patients. From SAP group patients and controls who have normal coronary arteries, blood samples collected after coronary angiography. The Gensini score was computed for each patient by assigning the severity score to each coronary stenosis in accordance with the degree of the vessel narrowing and its geographic importance.

Address: Betül Cengiz Elçioğlu, MD, Koç University Hospital, Davutpaşa street No:20, Istanbul, Turkey, e-mail: betulcengiz@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2022.132

Keywords:

Coronary artery disease

Gensini score

Soluble CD40 ligand

Results: Mean serum sCD40 ligand level was significantly higher in patients with ACS than the controls and SAP patients ($p < 0.001$), there was no significant difference between SAP and control groups. Mean sCD40 ligand levels were not significantly different, when we compared ACS subgroups. Both in ACS and SAP patients, serum sCD40 ligand levels were not correlated with Gensini scores ($p > 0.05$).

Conclusion: Our study doesn't show relation between sCD40 ligand levels and Gensini scores in patients with different clinical sub-types of CAD. In ACS group sCD40 ligand levels were significantly higher than in other groups, but there was no significant difference between ACS sub-groups. This finding suggests that increased sCD40 ligand levels can be used as a marker for determining the unstable plaque before ruptured and occurring myocardial necrosis.

Introduction

Atherosclerosis is a systemic, chronic inflammatory disease and the primary cause of the cardiovascular disorders (CVD). Studies conducted in the last two decades have shown that inflammation and immune response play a crucial role in all stages of atherosclerosis, from its onset, progression and development of complications.^{1,2}

C-reactive protein (CRP) is the most studied inflammation marker and it has been found to be valuable in determining both the risk of CVD in healthy individuals and recurrent ischemic events, mortality, and the need for revascularization after acute coronary events.³ Similarly, soluble P selectin (sP-sel) reflecting platelet activation, and interleukin-6, a proinflammatory cytokine, are also known to be associated with the development of acute coronary events.^{4,5} Since IL-6 and similar cytokines show circadian variation, CRP also increases in acute and chronic inflammatory conditions and can remain elevated for weeks after surgical interventions and trauma, they lose their importance as inflammatory markers. Recently, the most emphasized inflammatory marker is CD40/CD40 ligand system.

CD40 is a member of the tumor necrosis factor (TNF) receptor family and a cell surface protein synthesized in B lymphocytes, dendritic cells, monocytes, thymic epithelial cells, fibroblasts, endothelial cells, smooth muscle cells, and T lymphocytes. As for CD40 ligand is a protein that acts by binding to the CD40 receptor, has both a membrane-bound and soluble part. Membrane-bound CD40 ligand is synthesized mainly from CD4+ T lymphocytes, while soluble CD40 (sCD40) ligand primarily originates from activated platelets and has prothrombotic and pro-inflammatory effects that play a role in the pathogenesis of atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS).⁶⁻⁸ The relationship between platelet activation and the severity of CAD has been demonstrated in various studies.^{9,10} The release of soluble CD40 ligand from activated platelets raises the hypothesis that there may be a relationship between the prevalence of coronary artery disease and sCD40 levels.

The purpose of this study was to investigate the relationship of sCD40 ligand levels with the extent and severity of CAD and other cardiovascular risk factors in ACS and stable angina pectoris (SAP).

Methods

Study design and the selection of subjects

102 patients who underwent coronary angiography (CAG) in Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty

were included in the study. Of these, 37 patients were followed up with ACSs in the Coronary Care Unit and divided into three groups as ST-elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), and unstable angina pectoris (USAP) according to ECG findings and cardiac enzyme levels. Forty one patients with exertional or stress induced angina pectoris that did not change the character and severity in the last two months were included in the SAP group. Twenty-four patients who were evaluated in cardiology outpatient clinics with various complaints and underwent CAG and were found to be normal constituted the control group.

Subjects with a history of myocardial infarction, heart failure, coronary artery disease and coronary artery revascularization, peripheral artery disease, active infection, chronic inflammatory disease, collagen tissue disease, malignancy and who used antiplatelets, anticoagulants, and statins were excluded from the study.

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the members of the Local Ethical Committee. Detailed written informed consent was obtained from all participants in advance.

Soluble CD40 ligand measurement

Blood samples for sCD40 ligand measurement were taken from patients in the ACS group at the time of admission to the hospital, before anticoagulant, antiaggregant treatment, and thrombolytic administration; while it was taken from the SAP patients after CAG, before any treatment and revascularization, and from the control group after CAG. 8 ml of blood from peripheral veins was centrifuged without any delay. Serum samples were stored in a -80 degrees cooler for simultaneous analysis of all patients. Measurements were made on ELH-CD40L-001 (RayBio human CD40L Elisa Kit) by ELISA method.

Coronary angiography evaluation

Coronary angiography was performed by experienced invasive cardiologists unaware of the study, using the standard Judkins technique. The number of involved vessels was calculated by looking at the presence of lesions causing $\geq 50\%$ stenosis in the coronary arteries. Stenosis $< 50\%$ was considered as non-critical coronary artery disease.

Gensini score was calculated by considering the degree of stenosis in the coronary arteries and its regional significance. 25%, 50%, 75%, 90%, 99% and 100% of the lumen diameter stenosis scores were given as 1, 2, 4, 8, 16 and 32, respectively. The coefficient of significance was given to the vascular regions in which stenosis was

detected, according to the functional importance of the myocardial area it supplies. For the left main coronary artery (LMCA), this coefficient is $\times 5$; $\times 2.5$ for left anterior descending artery (LAD) proximal; $\times 2.5$ for proximal circumflex (Cx) artery; $\times 1.5$ for anterior descending artery middle segment; $\times 1$ for right coronary artery (RCA), distal anterior descending artery, first diagonal (D1) branch, posterolateral (PL) branch, and marginal branches; and $\times 0.5$ for other side branches. For all arterial stenosis, the individual stenosis scores were multiplied by the functional significance coefficient and the Gensini score was calculated by summing the obtained numbers.¹¹

Statistical analysis

SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 16.0 statistical package program was used to evaluate the data. Data on continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation. ANOVA, Mann–Whitney U test, Kruskal–Wallis H test were used to compare numerical variables and Fisher exact test and Chi-square tests were used to compare categorical variables. Statistically, $p < 0.05$ was considered significant. Correlation analysis was performed with Pearson analysis for continuous variables and with Spearman's correlation for categorical data. The correlation coefficient (r) was calculated.

Results

Thirty-seven ACS patients (mean age 59.49 ± 11.34 years, male gender 81%), 41 SAP patients (mean age 58.73 ± 9.83 years, male gender 61%), and 24 individuals without CAD (mean age 57.71 ± 10.41 , male gender 54.2%) participated in the study. There was no difference between the groups in terms of mean age, gender distribution, mean triglyceride levels, the history of HT and DM. Smoking rate and mean LDL levels were significantly higher in the ACS and SAP group compared to the control group ($p < 0.01$). Mean HDL levels were found to be significantly lower in the ACS group than in the SAP and control groups ($p < 0.01$). The hsCRP levels were significantly higher in the ACS and SAP

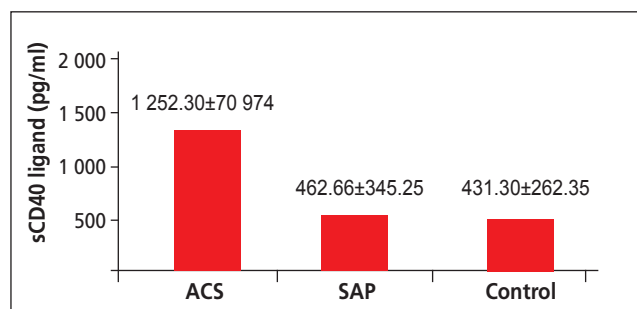


Fig. 1 – Graph showing comparison of sCD40 levels between groups. ACS – acute coronary syndrome; SAP – stable angina pectoris.

groups than the control group, also significantly higher in ACS group than in SAP group. Gensini scores were detected significantly higher in the ACS group compared to the SAP group (Table 1). sCD40 ligand levels were found to be significantly increased in the ACS group than in the other groups ($p < 0.001$) (Fig. 1).

Analyses for patients in the ACS group

There were 37 patients in the ACS group. Considering the ECG findings and cardiac enzyme levels at admission and follow-up of the patients, 22 patients (59.46%) were defined as STEMI, 9 patients (24.32%) as NSTEMI, and 6 patients (16.22%) as USAP. The mean admission time of the patients after symptom onset was 8.6 ± 6.4 hours. There was no statistically significant difference between ACS sub-groups in terms of demographic and laboratory findings (Table 2). In about 55% of the patients in the STEMI group, the lesion was on the anterior wall. When patients with anterior wall infarction and patients with non-anterior wall were compared, no significant difference was observed in terms of mean sCD40 ligand and hsCRP levels. The mean maximum troponin I level was found to be significantly higher in patients with anterior wall infarction. (Table 3).

The mean sCD40 ligand, hsCRP levels, and Gensini score did not differ significantly between genders, smokers and non-smokers, with and without DM and HT in ACS group ($p > 0.05$).

Table 1 – Comparison of baseline clinical features and laboratory findings of the groups

Parameter	ACS (n = 37)	SAP (n = 41)	Control (n = 24)	P-value
Age	59.49 $\pm$ 11.34	58.73 $\pm$ 9.83	57.71 $\pm$ 10.41	NS
Male, n (%)	30 (81.1)	25 (61)	13 (54.2)	NS
Hypertension, n (%)	20 (54.1)	26 (63.4)	16 (66.7)	NS
Diabetes mellitus, n (%)	6 (16.1)	14 (34.1)	4 (16.7)	NS
Smoking, n (%)	21 (56.8)	21 (51.2)	4 (16.7)	0.005
HDL (mg/dl)	37.86 $\pm$ 14.93	43.95 $\pm$ 7.43	46.83 $\pm$ 7.16	0.004
LDL (mg/dl)	142 $\pm$ 15.48	141.51 $\pm$ 17.48	121.29 $\pm$ 17.78	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	177 $\pm$ 34.7	193.66 $\pm$ 30.3	183.67 $\pm$ 20	NS
sCD40L (pg/ml)	1252.30 $\pm$ 709.47	462.66 $\pm$ 345.25	431.30 $\pm$ 262.35	<0.001
HsCRP (mg/L)	18.62 $\pm$ 5.77	15.47 $\pm$ 7.15	6.59 $\pm$ 2.73	<0.001
Gensini score	54.60 $\pm$ 39.89	37.37 $\pm$ 35.97	–	0.014

HDL – high-density lipoprotein; HsCRP – high-sensitive C-reactive protein; LDL – low-density lipoprotein; NS – non-significant.

Table 2 – Clinical characteristics and laboratory findings of ACS sub-groups

Parameter	STEMI (n = 22)	NSTEMI (n = 9)	USAP (n = 6)	P-value
Age	58.22±11.92	63.66±10.01	57.83±11.28	NS
Male, n (%)	18 (81.8)	7 (77.8)	5 (83.3)	NS
Hypertension, n (%)	9 (40.9)	7 (77.8)	8 (66.7)	NS
Diabetes mellitus, n (%)	2 (9.1)	3 (33.3)	1 (16.7)	NS
Smoking, n (%)	14 (63.6)	4 (44.4)	3 (50)	NS
HDL (mg/dl)	38.72±17.9	38.66±10.3	33.5±7.94	NS
LDL (mg/dl)	142.5±15.51	142.22±16.33	139.83±22.64	NS
Triglycerides (mg/dl)	173.63±37.88	178.55±29.58	187±32.73	NS
sCD40L (pg/ml)	1 371.61±846.89	1 049.40±445.39	1 119.17±369.26	NS
HsCRP (mg/L)	18.04±6.53	19.65±5.28	19.21 ±3.52	NS
Gensini score	54.63±36.83	47.55±26.71	65.08±66.3	NS

HDL – high-density lipoprotein; HsCRP – high-sensitive C-reactive protein; LDL – low-density lipoprotein; NS – non-significant; NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

Table 3 – Correlation analyses in the ACS group

ACS group	sCD40 ligand		HsCRP		Gensini score	
	r	p	r	p	r	p
Age	-0.165	0.328	-0.309	0.062	-0.046	0.786
Hypertension	-0.249	0.137	-0.164	0.333	0.102	0.550
Diabetes mellitus	-0.027	0.872	-0.059	0.728	0.148	0.283
Smoking	0.051	0.764	0.148	0.381	-0.031	0.857
LDL (mg/dl)	-0.008	0.964	0.318	0.055	0.056	0.742
HDL (mg/dl)	-0.331	0.034	-0.581	<0.001	-0.402	0.014
TG (mg/dl)	0.276	0.098	0.377	0.021	0.111	0.513
Maximum troponin I level	0.222	0.187	-0.129	0.448	0.016	0.925
HsCRP (mg/L)	0.325	0.050	–	–	–	–
Gensini score	0.208	0.217	0.254	0.130	–	–

ACS – acute coronary syndrome; HDL – high-density lipoprotein; HsCRP – high-sensitive C-reactive protein; LDL – low-density lipoprotein; TG – triglycerides.

Table 4 – Comparison of demographic and clinical features according to median sCD40 ligand value in ACS group

sCD40 ligand	<1 115 pg/ml	≥1 115 pg/ml	P-value
	n (%)	n (%)	
Female, n (%)	4 (57.1)	3 (42.9)	NS
Male, n (%)	15 (50)	15 (50)	
Hypertension (+), n (%)	11 (55)	9 (45)	NS
(-), n (%)	8 (47)	9 (45)	
Diabetes mellitus (+), n (%)	3 (50)	3 (50)	NS
(-) n (%)	15 (48.3)	16 (52.7)	
Smoking (+), n (%)	10 (47.6)	11 (52.4)	NS
(-), n (%)	8 (50)	8 (50)	
STEMI, n (%)	10 (45.6)	12 (54.4)	NS
NSTEMI, n (%)	8 (53.3)	7 (46.7)	
Anterior MI, n (%)	5 (41.7)	7 (58.3)	NS
Non-anterior MI, n (%)	5 (50)	5 (50)	

NS – non-significant; NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

In the correlation analyses, there was no significant correlation between sCD40 ligand, Gensini score, and maximum troponin I levels. A weak positive correlation was observed between sCD40 ligand and hsCRP levels ($r = 0.325$, $p = 0.05$). HDL levels demonstrated a significant negative correlation with sCD40 ligand, hsCRP levels and Gensini score ($r = -0.331$, $p = 0.034$; $r = -0.581$, $p < 0.001$; $r = -0.402$, $p = 0.014$, respectively). In addition, there was a significant positive correlation between hsCRP and triglyceride levels ($r = 0.377$, $p = 0.021$) (Table 4). sCD40 ligand, hsCRP levels, and Gensini score were not significantly correlated with HT, DM and smoking.

The median value of sCD40 ligand levels of 37 patients in the ACS group was determined as 1 115 pg/ml. Comparisons were made by dividing the patients into two groups according to whether they were below or above this value. In the evaluations made according to demographic features, ACS subgroups, lesion localization; no statistically significant difference was noted in the groups (Table 4).

Analyses for patients in the stable angina pectoris group

Forty-one patients were included in the SAP group. In the analyses performed in this group, a CD40 ligand levels showed a significant negative correlation with HDL and a significant po-

sitive correlation with smoking ($r = -0.381$, $p = 0.018$; $r = 0.359$, $p = 0.021$, respectively). There was a significant positive correlation between Gensini score and age, a significant negative correlation between Gensini score and HDL levels ($r = 0.389$, $p = 0.012$; $r = -0.353$, $p = 0.024$, respectively). No significant correlation was found among other parameters (Table 5).

There was no statistically significant difference in the mean sCD40L, hsCRP, and Gensini score between genders and between patients with and without DM in the SAP group ($p > 0.05$). While no significant difference was observed between the hsCRP levels and Gensini scores between smokers and non-smokers, the mean sCD40 ligand levels were found to be significantly higher in smokers compared to non-smokers (590.82 ± 358.99 vs 328.09 ± 279.41 , $p = 0.013$).

The median value of the sCD40 ligand levels in patients with SAP group was 438 pg/ml. Patients below and above this value were compared in terms of their clinical characteristics and no significant difference was found (Table 6).

Discussion

In our study designed on the basis of the hypothesis that sCD40 ligand levels, which are considered to be valuable in ACSs determining the risk of mortality and recurrent

Table 5 – Correlation analyses in the SAP group

SAP group	sCD40 ligand		HsCRP		Gensini score	
	r	p	r	p	r	p
Age	-0.107	0.506	0.022	0.890	0.389	0.012
Hypertension	0.081	0.613	0.307	0.051	-0.188	0.238
Diabetes mellitus	-0.126	0.432	0.013	0.934	-0.178	0.265
Smoking	0.359	0.021	-0.125	0.437	0.212	0.182
LDL (mg/dl)	-0.203	0.204	0.176	0.270	0.250	0.114
HDL (mg/dl)	-0.381	0.018	0.148	0.357	-0.353	0.024
TG (mg/dl)	-0.032	0.841	0.150	0.350	0.008	0.958
HsCRP (mg/L)	-0.040	0.803			–	–
Gensini score	-0.021	0.899	<0.001	0.999	–	–

HDL – high-density lipoprotein; HsCRP – high-sensitive C-reactive protein; LDL – low-density lipoprotein; SAP – stable angina pectoris; TG – triglycerides.

Table 6 – Comparison of the clinical features of the patients in the SAP group according to the median sCD40 ligand value

sCD40 ligand	<438 pg/ml (n = 20)	≥438 pg/ml (n = 21)	P-value
	n (%)	n (%)	
Female, n (%)	10 (50)	6 (28.6)	NS
Male, n (%)	10 (50)	15 (71.4)	
Diabetes mellitus (+), n (%)	9 (45)	5 (23.8)	NS
(-), n (%)	11 (55)	16 (76.2)	
Hypertension (+), n (%)	13 (65)	13 (61.9)	NS
(-), n (%)	7 (35)	8 (38.1)	
Smoking (+), n (%)	7 (35)	14 (66.7)	NS
(-), n (%)	13 (65)	7 (33.3)	

NS – non-significant.

ischemia, may be associated with the extent and severity of CAD, serum sCD40 ligand levels did not show a significant correlation with Gensini scores in both ACS and SAP groups.

Determining the fundamental role of inflammation in the process of atherosclerosis has been a milestone in understanding the pathogenesis of cardiovascular diseases, developing treatment approaches and identifying high risk patients.¹² Activated platelets have been shown to be important mediators in the formation and complication of atherosclerotic plaque.¹³ This reveals the importance of sCD40 ligand, which is known to be mainly released from activated platelets, in the development of CAD and acute events. Several studies have shown that the sCD40 ligand is elevated in acute coronary syndromes and has prognostic significance.^{14–16} Similarly, in our study, CD40 ligand levels were significantly higher in the ACS group and it was similar in SAP and control groups. Meanwhile CD40 ligand did not show significant association with Gensini score. On the contrary, Zhao et al. studied ACS patients and found a significant positive correlation between CD40 ligand levels and Gensini score.¹⁷ However, only ACS patients were included in this study, and the differences between the ACS subgroups and different clinical forms of CAD were not examined. In a study by Fouad et al., similar to the results in our study, CD40 ligand level was found to be higher in the ACS group compared to the control and SAP groups, no significant difference was observed between the USAP and MI groups and complexity of culprit lesion and the number of coronary arteries with significant stenosis ($\geq 50\%$) were not correlated with CD 40 ligand levels.¹⁸ In our study, different from this study, the severity and extent of the coronary lesions were evaluated with the Gensini score, more participants were involved, and a more detailed analysis was made according to CV risk factors. It is salient that CD ligand levels were found to be similar to patients with myocardial necrosis and USAP patients. Because a noteworthy amount of acute myocardial infarctions develops from non-significant coronary lesions and about 25% of sudden cardiac deaths occur in patients who have no previous symptoms.^{19–21} This reveals the importance of the characteristics of the plaque rather than the severity and the extent of the stenosis. In autopsy series, non-obstructive unstable plaques that are prone to rupture and develop acute vascular events are termed as “vulnerable plaques” and are characterized by a thin fibrous capsule, rich core lipid content, increased inflammatory activity, and vascular remodeling.^{22,23} In recent years, cardiovascular research has focused on recognizing high-risk plaque before it ruptures and causes ACS. Considering that the current diagnostic and screening methods are not sufficient to identify patients at risk before the acute event, sCD40 ligand may be a considerable and useful marker at this point.

In comparisons with CV risk factors, a significant positive correlation was shown between smoking rate and sCD40 ligand levels in SAP group. It is known that smoking increases CD40 ligand synthesis on monocytes and CD40 ligand on platelets, and contributes to the inflammatory and thrombotic process by helping platelet-monocyte aggregation.²⁴ Since the sCD40 ligand levels

were found to be significantly higher in smokers in our research, it can be thought that they contributed to this process not only by an increase in CD40 ligand synthesis on the surface of platelets, but also by causing platelet activation. In our evaluations with HDL, low levels of which are known to be associated with increased CV risk, a negative correlation was found with mean sCD40 ligand levels in both ACS and SAP groups. It is known that HDL contributes to the preservation of endothelial functions with antioxidant and antiatherogenic properties. It shows these effects by removing atherogenic lipids from the endothelium, regulating nitric oxide synthesis and changing the balance between prostacyclin and thromboxane A2 in favor of prostacyclin. HDL also impedes the activation of platelets by inhibition of platelet activating factor. This may explain its negative correlation with HDL, considering that a significant portion of the sCD40 ligand is released from activated platelets. In conclusion, our study could not demonstrate a relationship between sCD40 ligand levels and the angiographic extent and severity of coronary artery disease in patients with different clinical presentations. However, the fact that the mean sCD40 ligand levels in the USAP group were similar to those of STEMI and NSTEMI patients, and that there was no significant difference between the rates of patients below and above the median sCD40 ligand value, supports that sCD40 ligand may be a marker that can be used to detect unstable plaque before myocardial necrosis develops.

The major limitation of this study is the small number of patients in the ACS subgroups, although the total number of patients considered satisfactory. Since our study was not a follow-up study, the relationship of CD40 ligand with complications, restenosis, and recurrent cardiovascular events was not investigated.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Funding

The study did not get any type of financial support.

References

1. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;114:1852–1866.
2. Ross R. Atherosclerosis and inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
3. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391–397.
4. Ridker PM, Rifai N, Stamper MJ, et al. Plasma concentration of IL-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767–1772.
5. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103:491–495.
6. Schönbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:4–43.
7. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implication for CD40–CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1931–1936.
8. de Lemos JA, Zirikli A, Schönbeck U, et al. Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study.

- Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2192–2196.
9. Ekici B, Erkan AF, Alhan A, et al. Is mean platelet volume associated with the angiographic severity of coronary artery disease? *Kardiol Pol* 2013;71:832–838.
 10. Yao Y, Li X, Ji Q, et al. Interaction of Lipids, Mean Platelet Volume, and the Severity of Coronary Artery Disease Among Chinese Adults: A Mediation Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:753171.
 11. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
 12. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
 13. Wang L, Tang C. Targeting Platelet in Atherosclerosis Plaque Formation: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21:9760.
 14. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al.; CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–1111.
 15. Garlich CD, Eskafi S, Raaz D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart* 2001;86:649–655.
 16. Setianto BY, Hartopo AB, Achadiono DN, et al. Association between levels of circulating soluble CD40 ligand on admission and in-hospital events among acute coronary syndrome patients. *Acta Med Indones* 2011;43:82–87.
 17. Zhao W, Zhang F, Li Z, et al. Soluble CD40 ligand is associated with angiographic severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:2218–2221.
 18. Fouad HH, Al-Dera H, Bakhoun SW, et al. Levels of sCD40 ligand in chronic and acute coronary syndromes and its relation to angiographic extent of coronary arterial narrowing. *Angiology* 2010;61:567–573.
 19. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56–62.
 20. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):155–225.
 21. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. AHA statistical update. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38–e360.
 22. Moreno PR. Vulnerable Plaque: Definition, Diagnosis, and Treatment. *Cardiology Clinics* 2010;28:1–30.
 23. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–1275.
 24. Michelson AD, Barnard MR, Kruger LA, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin. Studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:1533–1537.

Periprocedural myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris: a tertiary center experience

Mert Sarilar, Veysel Oktay, Gursu Demirci, Dogac Oksen, Vedat Sansoy

Department of Cardiology, Istanbul University – Cerrahpaşa Institute of Cardiology, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 14. 9. 2022

Accepted: 16. 10. 2022

Available online: 6. 6. 2023

Klíčová slova:

Elektivní perkutánní koronární intervence

Periprocedurální poškození myokardu

Stabilní angina pectoris

Troponin

SOUHRN

Kontext: Periprocedurální poškození myokardu a jeho význam pro klinickou praxi u stabilizovaných pacientů je stále předmětem diskuse. Tímto tématem se za celé roky zabývala řada studií s různými definicemi, prahovými hodnotami a biomarkery. Cílem naší studie bylo popsat výsledný klinický stav pacientů s periprocedurálním poškozením myokardu pomocí definic nejnovějších, 4. doporučených postupů UDMI.

Metody: Do monocentrické studie bylo retrospektivně zařazeno 238 pacientů po elektivní perkutánní koronární intervenci. Pacienti s periprocedurálním poškozením myokardu byli po výkonu srovnáni s pacienty s normálními hodnotami troponinu z hlediska výsledného klinického stavu. Mezi primární sledované parametry patřily úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, refrakterní angina pectoris, revaskularizace cílové léze a hospitalizace pro akutní koronární syndrom do jednoho roku.

Výsledky: Periprocedurální poškození myokardu bylo zjištěno u 67,2 % ($n = 160$) pacientů. Počty lézí a stentů, celková délka stentů, celkový průměr stentů, stav po dilataci, počty překrývajících se stentů, stenty na bifurkacích a skóre SYNTAX byly statisticky významně vyšší ve skupině s poškozením myokardu. Uvedené sledované parametry se vyskytly u 16 pacientů (11 ve skupině s poškozením myokardu a 5 v kontrolní skupině). Během sledování nedošlo k žádnému úmrtí. Poprocedurální zvýšení hodnot troponinu nebylo nijak spojeno se sledovanými parametry (11 vs. 5; $p = 0,56$). V Kaplanově–Meierově analýze se křivky sledovaných parametrů v obou skupinách od sebe nevzdalovaly (log rank test; 95% interval spolehlivosti [CI], $p = 0,71$).

Závěry: Velikost a délka stenu, dilatace po výkonu, překrývání stentů a implantace stentů do lézí v bifurkacích zvyšují riziko poškození myokardu. Periprocedurální poškození myokardu u stabilní anginy pectoris nelze použít k predikci výsledného stavu pacienta po jednom roce.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: Periprocedural myocardial injury and its clinical significance in stable patients are still under discussion. This subject has been assessed in many studies with different definitions, thresholds, and biomarkers for years. This study aimed to determine the clinical outcomes of periprocedural myocardial injury based on latest 4th UDMI guideline definitions.

Methods: 238 patients who underwent elective percutaneous coronary intervention at single center were retrospectively enrolled. Patients who developed periprocedural myocardial injury were compared with patients with normal troponin values after the procedure for clinical outcomes. Primary clinical endpoints were death, MI, stroke, refractory angina, target vessel revascularization and hospitalization due to acute coronary syndrome at one year.

Results: Periprocedural myocardial injury was observed in 67.2% ($n = 160$) of patients. Number of lesions and stents, total stent length, total stent diameter, post-dilatation, overlapping stents, bifurcation stenting and SYNTAX score were significantly higher in myocardial injury group. Clinical outcomes occurred in 16 patients, 11 of 16 had myocardial injury group, 5 of 16 had control group. No mortality was seen during the follow-up. Postprocedural troponin elevation was not associated with clinical outcomes (11 vs. 5, $p = 0,56$). Kaplan–Meier curve of clinical end points did not show any separation between the curves (Log rank test, 95% CI, $p = 0,71$).

Conclusion: Stent size and length, post-dilatation, overlapping stents and stenting of bifurcation lesions lead to increase in myocardial injury. Periprocedural myocardial injury in stable angina does not predict clinical outcomes at one year.

Keywords:

Elective percutaneous coronary intervention

Periprocedural myocardial injury

Stable angina

Troponin

Address: Mert Sarilar, MD, Department of Cardiology, Istanbul University – Cerrahpaşa Institute of Cardiology, Haseki, Fatih 34096 Istanbul, Turkey,

e-mail: mertsarilar@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.111

Introduction

Percutaneous coronary intervention (PCI) is an effective treatment of both stable and unstable angina pectoris. Despite its efficacy, fatal complications may occur rarely during PCI, such as acute stent thrombosis, acute plaque rupture, stroke and death.¹ However, periprocedural myocardial injury and infarction occur more frequently after PCI.² Cardiac troponins (T or I) are specific and sensitive biomarkers for detection of myocardial injury.³ Periprocedural myocardial injury and infarction with their prognostic value have been assessed for past two decades. In 2000, periprocedural myocardial infarction (Type 4a MI) was defined at first in Universal Definition of Myocardial Infarction (UDMI) guideline which was published by the joint committee of the European Society of Cardiology (ESC) and the American College of Cardiology (ACC). Periprocedural myocardial infarction was termed as an increase in cardiac troponin of 99th upper reference limit (URL) after PCI.³ UDMI guidelines have been revised in 2007, 2012, and 2018. In 2012 with the third UDMI, periprocedural myocardial injury and periprocedural myocardial infarction (Type 4a MI) were distinguished from each other.⁴ Myocardial injury was defined only by elevation of cardiac troponins above five-fold URL.⁴ Type 4a MI was above the five-fold cardiac troponin elevation and included angiographic flow limiting situations, such as dissection, slow flow or no-reflow, major epicardial artery or side branch occlusion, distal embolization.⁴ Finally, in 2018, fourth UDMI has been published and these definitions have been revised again. According to this guideline, myocardial injury defined by increases of cardiac troponin values above the 99th URL in patients with normal baseline values.⁵ Beyond these definitions and revisions, periprocedural myocardial injury and its clinical outcomes are still under discussion.

Stable angina pectoris is a clinical entity that includes typical chest pain with stable duration and frequency lasting for two months. Elective PCI can be performed for treatment, which has a relatively lower risk for ischemic events than the other clinical conditions. In this study, we aimed to investigate periprocedural myocardial injury after elective PCI in stable angina pectoris with new definitions based on the fourth UDMI guideline and its impact of clinical outcomes at 1-year period.

Materials and methods

Study population

Based on the definitions in the 'Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction' guideline published by the European Society of Cardiology in 2018, 238 patients with stable coronary artery disease who underwent percutaneous coronary intervention between 1st June 2017 and 1st June 2019 in our clinic with baseline troponin T levels were within normal reference range were retrospectively included. The demographic characteristics of the patients were included. Past medical history and comorbidities

such as diabetes, hypertension, hyperlipidemia, prior MI, previous PCI and coronary artery bypass graft (CABG) and smoking habits were evaluated via electronic registry database.

Ethics statement was obtained in our hospital's Ethics Committee (date 04/10/2019, No: B08.06, YOK 2.I.U.-E.50.0.05.00/8).

Biochemical analysis

Troponin T, complete blood count (CBC), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, electrolytes (sodium and potassium) were measured in all patients before and after 12 hours (12 h) of procedure. Elecsys Troponin T STAT 3rd Generation (Roche Diagnostics, Germany) was used for troponin assay. Assay's 99th percentile upper reference limit (URL) was 0.014 picogram per milliliter (pg/ml). The detection of the troponin T value above the upper reference limit (>0.014 pg/mL) was accepted as myocardial injury.

Angiographic analysis

All patients' coronary angiograms and angioplasties were evaluated by expert consultant via hospital's electronic registry database. Flow limiting situations such as dissection, coronary slow-flow, no-reflow, side branch occlusion-subocclusion during the procedure had been investigated and noted. Stent types, stent diameters and stent numbers were also noted. SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) score for lesion complexity was also calculated. In patients who required multiple interventions only a single procedure was included.

Clinical outcomes

Patients who developed myocardial injury after the procedure were compared with patients whose troponin values remained within the normal reference range after the procedure for clinical outcomes including death, MI, stroke, refractory angina, target vessel revascularization, and hospitalization due to acute coronary syndrome at one year. Clinical outcomes were obtained by telephone interviews with patients and hospital's electronic registry system.

Statistical analysis

SPSS Windows version 23.0 package program was used for statistical analysis. The conformity of the data to normal distribution was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were indicated as median (25–75 percentiles) and number and % values for categorical variables are given. In comparison of quantitative data in two independent groups, Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed properties. Relationships of two independent variables at categorical measurement level with each other were tested with Chi-square test. Logistic regression was used to examine the relationship of clinical events in patients with demographic, biochemical, and angiographic variables. The log-rank test and Kaplan-Meier curve were used to examine the prognostic impact of time-to-event data. *P*-value <0.05 was considered statistically significant.

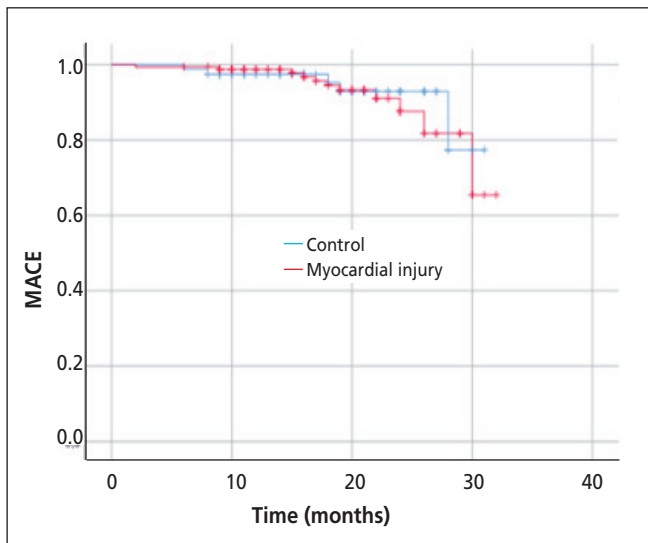


Fig. 1 – Kaplan–Meier clinical outcome curves for myocardial injury and control groups (Log rank test, 95% confidence interval, $p = 0.71$).

Results

Of 259 patients with stable angina pectoris who underwent elective PCI in our clinic, 12 patients with postprocedural troponin elevation and 9 patients with normal postprocedural troponin levels were lost for clinical outcomes and excluded. Study was completed with 238 patients. Mean follow up time for clinical outcomes were 17 months.

In this study, 160 (67.2%) patients had myocardial injury. 40 (16.8%) of them had $>5\times$ URL postprocedural troponin elevation. Based on 4th UDMI guideline, only 5 (2.1%) patients met criteria for periprocedural myocardial infarction (Type 4a MI). 78 (31.8%) patients with normal postprocedural troponin levels were included in the control group. Table 1 showed the baseline demographic characteristics for both groups.

There were no differences between two groups mostly for demographic characteristics. Biochemical and angiographic characteristics were shown in Table 2 and Table 3. Biochemical parameters did not show any differences between two groups. However, angiographic parameters number of lesions, SYNTAX score, number of stents, total stent length, total stent diameter were significantly higher in myocardial injury group. Performing post-dilatation was also significantly higher in myocardial injury group. Moreover, patients with overlapping stents and PCI for bifurcation lesions had higher myocardial injury. Yet, PCI for chronic total occlusion (CTO) had no difference between groups.

Angiographic flow-limiting conditions occurred in 16 patients. One of them occurred in troponin negative group which had coronary dissection. Six had coronary dissection, six had side-branch occlusion, and five had side-branch subocclusion, which occurred in the myocardial injury group. Only 5 patients met the periprocedural MI criteria based on 4th UDMI guideline. There were no association between the flow-limiting conditions and postprocedural myocardial injury (15 vs. 1, $p = 0.211$).

Clinical outcomes had occurred in 16 patients during follow-up. Eleven of 16 occurred in myocardial injury group, 5 of 16 occurred in control group. Eight patients had target vessel revascularization, 2 had cerebrovascular event, 1 had refractory angina, 5 had hospitalization due to acute coronary syndrome. No mortality was seen during follow-ups. Postprocedural troponin elevation was not associated with clinical outcomes (11 vs. 5, $p = 0.56$). The logistic regression analysis which included post-dilatation, serum hemoglobin level after 12 h and age as independent variables, showed significant correlation between serum hemoglobin levels and clinical outcomes ($p = 0.033$, respectively) (Table 4).

Kaplan–Meier curve of major adverse clinical outcomes by postprocedural troponin levels (Fig. 1) did not show any separation between the curves (Log rank test, 95% CI, $p = 0.71$).

Table 1 – Baseline features of the study group

	Myocardial injury (n = 160)	Control (n = 78)	Overall p-value*
Age	64 (55–70)	60 (55–66)	0.025
Male sex, n (%)	121 (75.6%)	58 (74.4%)	>0.05
Diabetes mellitus, n (%)	61 (38.1%)	32 (41%)	>0.05
Hypertension, n (%)	99 (61.9%)	56 (71.8%)	>0.05
Dyslipidemia, n (%)	101 (63.1%)	51 (65.3%)	>0.05
Family history of premature CAD, n (%)	40 (25%)	16 (20.5%)	>0.05
Smoking, n (%)	46 (28.8%)	21 (26.9%)	>0.05
Previous CAD, n (%)	92 (57.5%)	53 (67.9%)	>0.05
Prior CABG, n (%)	20 (12.5%)	8 (10.3%)	>0.05
Prior PCI, n (%)	64 (40%)	35 (44.9%)	>0.05
Heart failure, n (%)	4 (2.5%)	1 (1.3%)	>0.05
Chronic kidney disease, n (%)	8 (5%)	0	0.045

Table 2 – Comparison of study groups according to biochemical characteristics

	Myocardial injury (n = 160)	Control (n = 78)	Overall p-value*
Hemoglobin (g/dL)	13.95 (12.7–15)	14.2 (12.7–15)	>0.05
Hemoglobin – 12 h (g/dL)	13.1 (11.8–14.3)	13.1 (11.87–14)	>0.05
Platelet count (×1000)	232 (193–269.5)	229.5 (198–264.5)	>0.05
Platelet count – 12 h (×100)	211.5 (175–237.75)	214.5 (180.5–240.75)	>0.05
Serum creatinine (mg/dL)	0.87 (0.78–1.01)	0.85 (0.75–0.98)	>0.05
Serum creatinine – 12 h (mg/dL)	0.89 (0.75–1)	0.89 (0.74–0.98)	>0.05

Table 3 – Comparison of study groups according to angiographic characteristics

	Myocardial injury (n = 160)	Control (n = 78)	Overall p-value
SYNTAX score	9 (5.25–16)	7 (4–12)	<0.001
Stent length (mm)	26 (18–44)	20 (18–30)	0.001
Maximal stent diameter (mm)	3.4 (3.1–3.58)	3.175 (2.87–3.5)	0.003
Overlapping	43 (26.9%)	10 (12.8%)	0.014
Predilatation	114 (71.7%)	56 (71.8%)	>0.05
Postdilatation	64 (40%)	19 (24.4%)	0.017
Bifurcation lesion	15 (9.3%)	2 (2.56%)	<0.05
CTO	3 (1.6%)	1 (1.28%)	>0.05

Table 4 – Logistic regression analysis indicating independent predictors of clinical endpoints

Variable	Beta	Standard error	Significance
Age	–0.055	0.028	0.053
Hemoglobin 12 h	–0.347	0.163	0.033
Troponin T 12 h	–0.272	3.259	0.933
Post-dilatation	1.027	0.555	0.064

Discussion

This study aimed to achieve prognostic significance of myocardial injury which had been developed after percutaneous coronary intervention in stable CAD patients based on 4th UDMI guideline's definition and thresholds. It demonstrated no difference between clinical outcomes in terms of myocardial injury and study groups. 67.2% of patients had postprocedural myocardial injury in this study. If the 3rd Universal Definition of Myocardial Infarction guidelines' definitions could be used as myocardial injury, which included >5× URL troponin elevation after the procedure, this ratio would be 16.8%. Myocardial injury was detected 5–40% after successful percutaneous coronary intervention in previous studies.^{6,7} These differences depend on varies among study population, lesion characteristics, and definitions.

Cardiac biomarkers had been used to detect myonecrosis in past decades. CK-MB was the first biomarker to diagnose myocardial injury for elective PCI. Cardiac troponins (troponin T and I) which detect myocardial injury at lower concentrations and have high sensitivity and speci-

ficity are used to diagnose myocardial injury and infarction. We preferred cardiac troponin T for our study because of its high sensitivity and had diagnostic criteria for 4th UDMI definition. Significant CK-MB elevation after PCI >3–8× URL had associated with increased in hospital and long-term outcomes.^{6,8,9} Mild troponin elevation after PCI has occurred more often than CK-MB. In patients with acute coronary syndrome, mild troponin elevation after PCI was associated with poor clinical outcomes.¹⁰ In patients who have stable angina pectoris, myocardial injury after PCI and its clinical impact are controversial.

In a consecutive series of 1 532 patients who underwent elective PCI for stable angina, Auguadro et al.¹¹ found a significant difference for major adverse cardiac events for patients with troponin I elevation above than 1 ng/mL after PCI. Troponin I assay's 99th URL was 1 ng/mL and as myocardial injury was accepted troponin I elevation above the 99th URL after PCI. Similarly, Yang et al.¹² analyzed 516 patients who underwent elective PCI. In this study, troponin assay was troponin I and assay's 99th URL was 0.01 ng/mL. Definitions of Type 4a myocardial infarction and injury were based on 3rd UDMI criteria. Type 4a MI was not associated with increased mortality, however, each type 4a MI and myocardial injury were associated with recurrent MI and death (3%, $p = 0.02$ and 0.03, respectively).¹² In another study, Zeitouni et al.¹³ evaluated 1666 patients who underwent elective PCI for stable angina. Criteria for Type 4a MI and myocardial injury were based on the 3rd UDMI guidelines. For detecting myonecrosis, high sensitive troponin T was used. Assay's 99th URL was 14 ng/L. Major adverse cardiac outcomes were associated with Type 4a MI and myocardial injury at 30 days (5.5% vs. 1.2%, adjusted hazard ratio 3.8; 95% confidence interval (CI) 1.9–6.9; $p < 0.001$) and at one year (adjusted hazard ratio 1.7; 95% CI 1.1–2.6; $p = 0.004$).¹³

Although these studies found a significant association between postprocedural troponin elevation and clinical outcomes, there were also contrary studies which found no association between myocardial injury and clinical outcomes in the literature. Christensen et al.² evaluated 2760 patients for prognostic impact of myocardial infarction and injury after elective PCI. Based on the 3rd UDMI definitions for myocardial infarction and injury, troponin T was chosen for biomarker. Assay's 99th URL was 14 ng/L. There was no significant association between Type 4a MI and all-cause mortality (HR 0.92; 95% CI 0.78–1.09; $p = 0.35$).² Garcia-Garcia et al.¹⁴ analyzed 13,452 patients who underwent elective PCI from 5 stent studies and 1 large registry. Troponin and CK-MB were used in this study for myonecrosis, however, assay's 99th URL and cut-off value were not defined. Type 4a myocardial infarction criteria based on the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) definitions, which have defined cardiac troponin elevation $>70\times$ URL after PCI. There was no significant association between mortality and troponin elevation $>70\times$ URL after PCI (HR 1.62; 95% CI 0.88–3; $p = 0.11$).¹⁴ Recently, Zhou et al.¹⁵ published a study with 1 572 stable patients. Troponin T was used to detect injury and troponin value above than 99th URL after PCI was defined procedural myocardial infarction. Myocardial infarction after elective PCI was not associated with all-cause mortality (10 vs. 8, HR 0.97; 95% CI 0.38–2.46; $p = 0.948$).¹⁵ In favor of aforementioned studies, no relationship with clinical outcomes and postprocedural myocardial injury were also found in our study. Although adverse clinical events occurred mostly in myocardial injury group in our study, it did not reach statistical significance. This could be associated with low lesion complexity, less complex PCI procedures, and infrequent flow-limiting conditions during PCI, and a small study population.

Myocardial injury has occurred due to silent myocardial cell necrosis, thrombus, micro-embolization, or slow-flow that could not be captured.^{16,17} Angiography could explain only 60% to underlying mechanisms of myocardial injury.¹⁸ Side branch occlusion and distal embolization were major causes of myocardial injury.¹⁹ Bifurcation stenting, stent length, number of implanted stents were also associated with myocardial injury.^{13,20,21} We found that myocardial injury arm had more bifurcation PCI, number of stents and stent length than control group like aforementioned studies. Stent length longer than 30 millimeters have predicted major adverse cardiovascular outcomes independently.¹³ Beyond these mechanisms myocardial injury could occur after diagnostic coronary angiography, advanced age (>65 years) and fluoroscopy time had associated with troponin elevation.²² Thus, clinical decision still relies on cardiac biomarkers. On the other hand, various definitions and thresholds, different assays to diagnose myocardial injury could affect clinical outcomes among studies. Myocardial injury and its prognosis are still controversial. Further studies are needed to explain this subject.

Study limitations

There were some limitations about these studies. It had a retrospective design and patients were included at single

center. Therefore it was liable to bias. Data and clinical outcomes had gathered from hospital's electronic registry system. Finally this study had small sample size which underpowered to detect meaningful differences.

Conclusion

Number of lesions and stents, total stent length and diameter, post-dilatation, overlapping stents and PCI for bifurcation lesions were significantly higher in myocardial injury group. Myocardial injury based on the 4th UDMI after percutaneous coronary intervention with stable angina was not associated with death, MI, stroke, target vessel revascularization, refractory angina and hospitalization due to acute coronary syndrome at one year.

References

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
- Christensen MK, Huang H, Torp-Pedersen C, et al. Incidence and impact on prognosis of peri-procedural myocardial infarction in 2760 elective patients with stable angina pectoris in a historical prospective follow-up study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:16–140.
- Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–969.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–2264.
- Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:241–251.
- Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000;85:1077–1082.
- Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, et al. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention related events different? *Circulation* 2002;105:554–556.
- Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996;94:1528–1536.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
- Aguadro C, Scalise F, Manfredi M, et al. The prognostic role of troponin I elevation after elective percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:149–155.
- Yang X, Tamez H, Lai C, et al. Type 4a myocardial infarction: Incidence, risk factors, and long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:849–856.
- Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al.; ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J* 2018;39:1100–1109.

14. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, von Birgelen C, et al. Impact of Periprocedural Myocardial Biomarker Elevation on Mortality Following Elective Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1954–1962.
15. Zhou Y, Chen Z, Ma J, et al. Incidence, predictors and clinical significance of periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2020;76:309–316.
16. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453–464.
17. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005;26:2493–2519.
18. Muschart X, Slimani A, Jamart J, et al. The different mechanisms of periprocedural myocardial infarction and their impact on in-hospital outcome. *J Invasive Cardiol* 2012;24:655–660.
19. Bulluck H, Paradies V, Barbato E, et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2021;42:2630–2642.
20. Loeb HS, Liu JC. Frequency, risk factors, and effect on long-term survival of increased troponin I following uncomplicated elective percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2010;33:E40–E44.
21. Koskinas KC, Ndrepepa G, Raber L, et al. Prognostic impact of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006752.
22. Abu Sharar H, Wohlleben D, Vafaie M, et al. Coronary angiography-related myocardial injury as detected by high-sensitivity cardiac troponin T assay. *EuroIntervention* 2016;12:337–344.

Současná role mechanické trombektomie v léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

(Current role of mechanical thrombectomy in the treatment of acute ischemic stroke)

Jan Křeček^a, Boris Kožnar^a, Jakub Sulženko^a, Zdenko Stelmach^a, Petr Widimský^a, Ivana Štětkařová^b, Tomáš Peisker^b, Peter Vaško^b, Petr Mikulénka^b, David Lauer^b, Dušan Kučera^a

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

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 16. 9. 2022

Přijat: 28. 9. 2022

Dostupný online: 23. 5. 2023

Klíčová slova:

Akutní ischemická cévní mozková příhoda

Mechanická trombektomie

Přímá aspirace

Stent-retriever

Systémová trombolýza

Keywords:

Acute ischemic stroke

Direct aspiration

Mechanical thrombectomy

Stent-retriever

Systemic thrombolysis

SOUHRN

Ischemická cévní mozková příhoda je závažný stav zatížený vysokou mortalitou a značně vysokým rizikem trvalých funkčních následků. Léčba akutní ischemické cévní mozkové příhody prodělala v posledních letech celou řadu zásadních změn – od systémové trombolýzy až po široké možnosti mechanické trombektomie. Studie MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME a další demonstrovaly lepší výsledky při využití mechanické trombektomie k rekanalizaci okluze velkých cév mozku v porovnání s nejlepší medikamentózní terapií zahrnující systémovou trombolýzu, a zásadně tak změnil dosud zavedené paradigma léčby. V současné době je k dispozici široký výběr endovaskulárních nástrojů pro mechanickou trombektomii a nové jsou ve vývoji. Tato práce si klade za cíl shrnout současné možnosti léčby akutní ischemické cévní mozkové příhody metodami mechanické trombektomie a nastínit i další aspekty terapie tohoto onemocnění.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Ischemic stroke is a severe condition with a high mortality and a serious risk of permanent functional disability. The treatment of acute ischemic stroke has undergone a number of major changes in recent years – from systemic thrombolysis to the wide range of current mechanical thrombectomy modalities. Studies such as MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME and others have demonstrated improved outcomes in patients with large vessel occlusion when mechanical thrombectomy was used compared with best medical treatment including systemic thrombolysis. These results have completely changed the treatment paradigm. Currently, a wide variety of endovascular tools are available for mechanical thrombectomy and new ones are still under development. This paper aims to summarize the current options for the treatment of ischemic stroke by mechanical thrombectomy and to outline other therapy aspects of this disease.

Základní pojmy

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale je standardizované neurologické vyšetření sloužící k popisu neurologického deficitu u pacientů s cévní mozkovou příhodou (CMP) na základě 11 proměnných, které hodnotí specifické schopnosti pacienta na škále 0–4 bodů, kdy hodnota 0 náleží pacientovi s normální funkcí vyšetřované proměnné. NIHSS se pohybuje v rozmezí 0 až 42 bodů, kdy 0 značí žádné příznaky CMP, 1–4 menší CMP, 5–15 střední CMP a 16–20 bodů střední až těžkou CMP a více než 21 bodů těžkou CMP.¹

ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score je škála hodnotící časné známky ischemie při ischemické CMP v povodí arteria cerebri media, jejíž teritorium dělí na deset čas-

tí. Skóre 10 bodů značí CT mozku bez ischemických změn, zatímco 0 bodů ukazuje difúzní ischemické postižení v povodí sledované tepny. K hodnocení vertebrobasilárních ischemických CMP slouží skóre PC-ASPECTS (the Posterior Circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score).²

mTICI – Modified Treatment In Cerebral Ischemia Scale je nástroj posuzující charakter toku a reperfuze při angiografii. 0 značí žádnou reperfuzi, 1 pomalý tok kontrastní látky za místo okluze bez plnění distálních větví, 2a reperfuzi méně než jedné poloviny povodí vyšetřované tepny, 2b reperfuzi více než jedné poloviny povodí vyšetřované tepny, 3 kompletní reperfuzi celého povodí vyšetřované tepny včetně distálních větví.³ Revidovaná verze TICI zahrnuje ještě stupeň 2c, kdy je takřka kompletně obnoven

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Křeček, Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, e-mail: jan.kreck@fnkv.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.105

průtok postiženou oblastí, ale průtok v několika distálních kortikálních tepnách je zpomalen či je přítomna malá distální embolizace kortikálních větví.⁴

mRS – modified Rankin Scale je hodnotící nástroj sloužící k určení rozsahu funkčních následků a soběstačnosti pa-

cienta po prodělané CMP. Rozsah funkčního omezení se pohybuje na škále 1–6 bodů, kdy 0 značí žádné omezení a 6 smrt. Za výborný výsledek léčby se obvykle považuje mRS 0–2 b, kdy je pacient plně soběstačný.⁵

Úvod

V roce 2019 bylo celosvětově registrováno 12,2 milionu případů cévní mozkové příhody, v důsledku nemoci bylo ztraceno 143 milionů let života (disability-adjusted life-years, DALYs) a 6,55 milionu pacientů tomuto onemocnění podlehl. Cévní mozková příhoda představuje druhou nejčastější příčinu úmrtí po ischemické chorobě srdeční a třetí nejčastější příčinu úmrtí a invalidity dohromady.⁶

V českých nemocnicích bylo v roce 2019 hospitalizováno 32 949 pacientů s diagnózou mozkového infarktu či s cévní mozkovou příhodou neurčenou jako krvácení nebo infarkt. Na tyto diagnózy ten samý rok zemřelo 2 692 osob. Průměrný věk hospitalizovaných osob s diagnózou mozkového infarktu na neurologickém oddělení byl 72,6 roku a ošetrovací doba činila v průměru 6,6 dne (Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2019, ÚZIS 2021).

Náklady spojené s léčbou CMP představují značnou zátěž pro zdravotnické systémy rozvinutých zemí – léčba CMP celosvětově pohltí přibližně 34 % z celkové sumy určené pro zdravotnictví.⁷ Náklady obvykle dělíme na přímé – spojené s prevencí, diagnostikou, léčbou, rehabilitací, edukací apod., a nepřímé – spojené se ztrátou produktivity postižené populace (invalidizace apod.).

Van Eeden ve své studii z roku 2015 udává, že pacient s CMP v Nizozemsku průměrně strávil v nemocnici 7,8 noci, dalších 11,5 v rehabilitačním zařízení a měl průměrně 20 konzultací s různými specialisty (fyzioterapeut, sociální pracovník...). Celkové průměrné náklady za pacienta činily 29 484 eur – z toho 61 % činily náklady za zdravotnickou péči. Náklady za zdravotnickou péči tvořila zejména položka za fyzioterapii a rehabilitaci, nezdravotnické výdaje tvořila placená domácí péče a edukační služby. Čtyřiasedmdesát procent všech nákladů za pacienta postiženého CMP vzniká v průběhu prvního půl roku po cévní mozkové příhodě.⁸ Celkové přímé roční náklady v Evropské unii spolu s Islandem, Norskem a Švýcarskem v roce 2010 spojené s ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) byly odhadnuty na 26 miliard eur.⁹ Průměrné celoživotní náklady spojené s iCMP u konkrétního jedince (hospitalizace, následná péče, rehabilitace apod.) jsou v USA odhadovány na 140 048 dolarů.¹⁰ V roce 2008 činily přímé náklady spojené s léčbou CMP v USA 18,8 miliardy dolarů, zatímco nepřímé náklady dalších 15,5 miliardy USD.¹¹ Dle American Heart Association dojde k nárůstu celkových, tedy přímých i nepřímých nákladů spojených s CMP až na hranici 240 miliard dolarů v roce 2030.¹² Dewilde a spol. uvádějí, že náklady spojené s léčbou CMP v prvním roce po příhodě dosahují průměrně 33 147 dolarů a finanční zátěž je úměrná rozsahu postižení danému škálou mRS – v rozmezí od 2 921 dolarů u pacientů s mRS 0 po 83 236 dolarů u pacientů s mRS 5.¹³

Předchozí výčet ekonomických nákladů léčby CMP zřetelně demonstrovuje potřebu nových, efektivních nástro-

jů v léčbě cévní mozkové příhody, které budou mít vliv nejen na zdraví pacienta, ale i na zdravotnické rozpočty jednotlivých zemí.

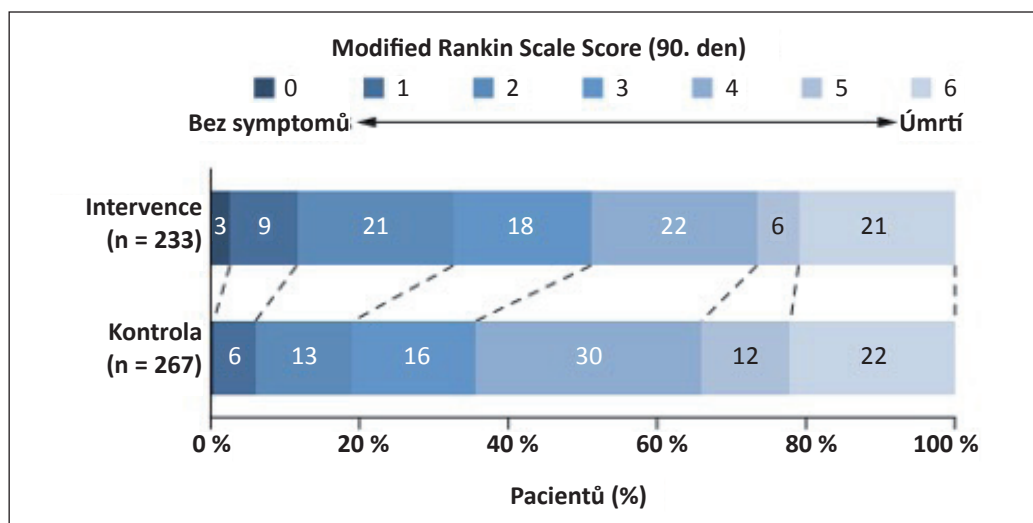
Tato přehledová práce se zabývá zejména endovaskulární léčbou CMP – mechanickou trombektomií, která je v nejnovějších doporučených postupech American Heart Association / American Stroke Association z roku 2019 indikována (třída doporučení Ia) u pacientů s dobou od vzniku příznaků kratší šesti hodin, se zobrazovací metodou popsanou okluzí velké mozkové tepny v předním povodí, ASPECT ≥ 6 (bez rozsáhlých ischemických změn při CT vyšetření), NIHSS ≥ 6 , mRS před současnou příhodou 0–1 a věkem ≥ 18 let.¹⁴

Historie léčby

Od doby, kdy se léčba cévní mozkové příhody omezovala na důslednou ošetrovatelskou péči, dostatečný příjem potravy, omezení velkých výkyvů arteriálního tlaku, podávání fenobarbitalu k tlumení neklidu nemocného, analgetické terapie a eventuálně zahájení antikoagulační terapie při podezření na kardioembolizační etiologii iktu,¹⁵ uplynula již řada let. Zásadní milník v léčbě ischemických cévních mozkových příhod přinesla v roce 1995 studie National Institute of Neurological Disorders and Stroke využívající systémové podávání rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA),¹⁶ které zásadně zlepšilo výsledky léčby.

Začátek využívání endovaskulárních revaskularizačních technik v terapii iCMP se datuje do konce 80. let minulého století a souvisel s intraarteriálním, superselektivním podáváním trombolytických přípravků přímo do krevní sraženiny, jak demonstrovali Del Zoppo a spol. ve své pilotní studii.¹⁷ Výsledky ale nebyly ověřeny randomizovanými studiemi. První vlaštovkou v sérii randomizovaných klinických studií byla studie PROACT II,¹⁸ která srovnávala efekt přímého intraarteriálního podání rekombinantní pro-urokinázy vůči placebo na vzorku 40 pacientů (urokináza 24, placebo 16 pacientů). V 90denním sledování 30,8 % pacientů s intraarteriálním podáním urokinázy dosáhlo mRS 0–1 oproti 21,4 % pacientů ve skupině s placebem.

Kromě snahy o farmakologické rozpuštění krevní sraženiny se začaly využívat metody mechanického rozrušení trombu, jako je rozrušení krevní sraženiny intervenčním vodičem či balonkovou angioplastikou. Další slibnou metodou bylo využití EKOS MicroLys US mikroinfuzního katétru (EKOS Corporation, Bothell, WA), který kombinoval lokální farmakologickou trombolýzu a ultrazvukovou trombotripsii, či využití endovaskulární fotoakustické rekanalizace (EPAR; Endovasix Inc., Belmont, CA, USA), při které docházelo k mechanické disrupci trombu přeměnou energie toku fotonů z laseru na akustickou energii.¹⁹

Obr. 1 – Výsledky MR CLEAN²⁵

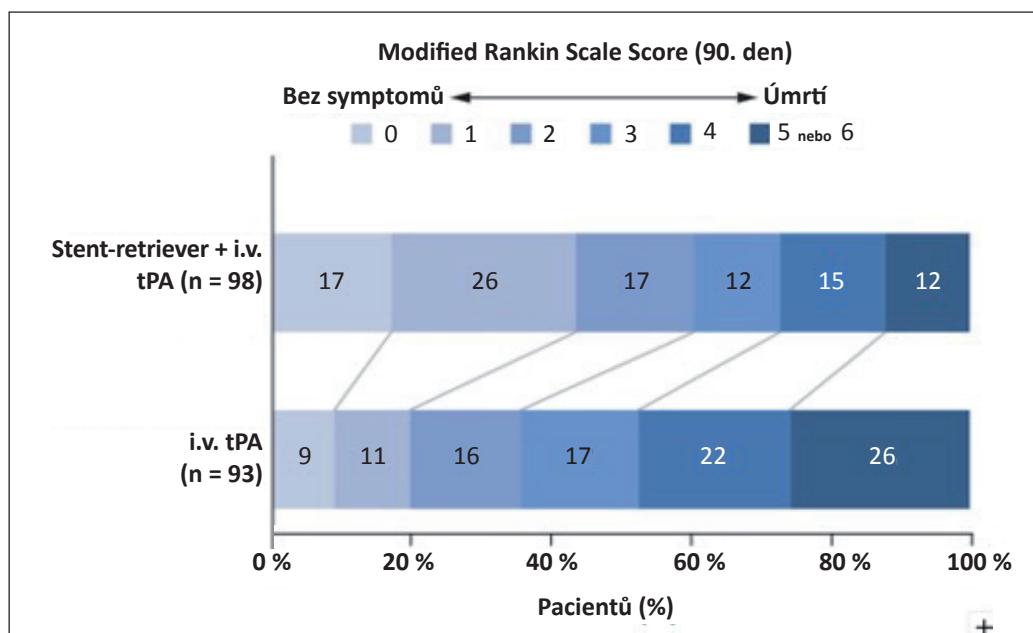
Prvním nástrojem schváleným americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) (v roce 2004) k endovaskulární léčbě ischemických iktů s okluzí velké intracerebrální tepny byl však až katétr MERCI retriever (Concentric Medical, Mountain View, CA).²⁰

Další rozšíření terapeutických možností je spojeno s užitím aspiračního katétru Penumbra (Penumbra, Inc, Alameda, CA), který FDA schválil v roce 2008.²¹

Významným milníkem v léčbě ischemické cévní mozkové příhody je využití stent-retrieverů – stentů, které se v lumen cévy rozvinou pouze na tři až pět minut, integrují do sebe krevní sraženinu a následně se spolu s katétreem odstraní. Prvním stent-retrieverem schváleným FDA byl v roce 2012 Solitaire (Medtronic Neurovascular, Irvine, CA, USA), který se za tímto účelem off-label úspěšně využíval již delší dobu.²² Lepší výsledky při užití Solitaire stent-retrieveru v porovnání s retrieverem Merci ověřila studie SWIFT,²³ a určila tak trend, který přetrvává do současnosti.

Podobných závěrů, které prokazují lepší rekanalizační efekt při užití stent-retrieverů, dosáhla i studie srovnávající stent-retriever TREVO (Stryker Neurovascular, Mountain View, CA, USA) s retrieverem Merci.²⁴

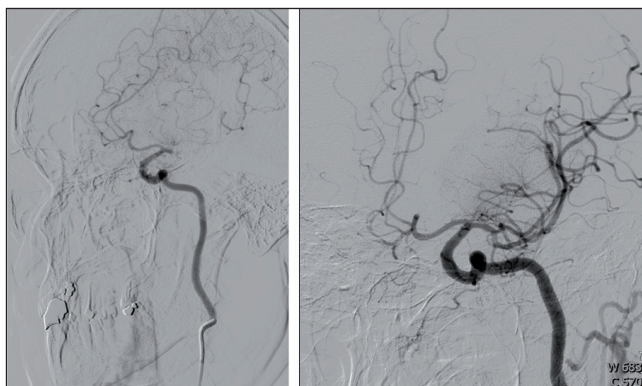
Dobré výsledky endovaskulární mechanické trombektomie pomocí stent-retrieverů a jejich pozitivní dopad na funkční nezávislost pacientů po iktu v porovnání s výlučným použitím systémové trombolýzy demonstrovala již celá řada studií jako MR CLEAN²⁵ (medián 90denní mRS u kohorty mechanické trombektomie 3, u kontrol 4, poměr šancí [OR] 1,67, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,2–2,30, výsledky viz obrázek 1), EXTEND-IA²⁶ (90denní mRS 0–2 u 71 % pacientů léčených mechanickou trombektomií, 40 % u pacientů léčených pouze systémovou trombolýzou, OR 4,2, 95 % CI 1,4–12), ESCAPE²⁷ (90denní mRS 0–2 u 53 % pacientů kohorty mechanické trombektomie, 29,3 % u kontrol, poměr rizik [RR] 1,7, 95% CI 1,3–2,2), SWIFT PRIME²⁸ (90denní mRS 0–2 u kohorty mechanické

Obr. 2 – Výsledky SWIFT PRIME²⁸

trombektomie spolu se systémovou trombolýzou 60 %, u samotné trombolýzy 35 %, RR 1,7, 95% CI 1,23–2,33, výsledky viz obrázek 2), REVASCAT²⁹ (mechanická trombektomie byla protokolem umožněna do osmi hodin od vzniku příznaků, 90denní mRS 0–2 u kohorty mechanické trombektomie 43,7 %, u kontrol 28,2 %, OR 2,1, 95% CI 1,1–4,0) a v neposlední řadě metaanalýza těchto studií the HERMES Study³⁰ (mRS 0–2 za 90 dní u kohorty mechanické trombektomie ve 46 % případů, u kontrol ve 26,5 % případů, OR 2,35, 95% CI 1,85–2,98, viz tabulku 1), což vedlo ke změně zavedené terapeutické praxe a učinilo z mechanické trombektomie léčbu CMP podpořenou aktuálními doporučenými postupy.

Portfolio dostupných endovaskulárních technik dále rozšířilo zavedení aspiračních katétrů s velkým vnitřním průměrem a jejich využití v tzv. Direct Aspiration First Pass Technique (ADAPT), kdy je katétr umístěn do těsné blízkosti trombu, načež je podtlakem do katétru nasán a společně s katétrelem následně i odstraněn.³¹

Za velmi efektivní způsob extrakce krevní sraženiny se v současné době považuje užití aspirace a stent-retrieveru během jedné intervence, a to buď přechodem z aspirace ke stent-retrieveru jako „rescue“ metody, či použití obou metod simultánně (tzv. Solumbra Technique).³²



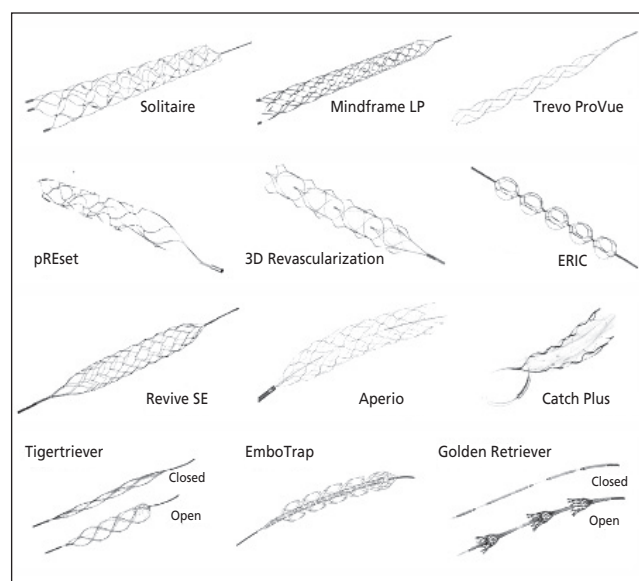
Obr. 3 – Uzávěr arteria cerebri media a její rekanalizace; zdroj: Kardiologická klinika FNKV

Techniky mechanické trombektomie

Mechanická trombektomie využívá v léčbě iCMP nástroje jako balonkovou angioplastiku, implantaci stentu, stent-retrievery a aspirační katétr s cílem dosáhnout úplné rekanalizace. Ukázka úspěšné mechanické trombektomie při uzávěru arteria cerebri media (ACM) viz obrázek 3.

Stent-retriever

Do oblasti vnitřní karotidy, většinou pod bází lební, je zaveden obturační vodící katétr (balloon-guiding catheter, BGC). Za angiografické kontroly je následně systémem intervenční vodič a mikrokatétr proniknuto uzávěrem. Ná-



Obr. 4 – Příklady stent-retrieverů. Zdroj obrázku 4: G, Sharath & Nagesh, Chinmay. (2018). Acute Ischemic Stroke: A Review of Imaging, Patient Selection, and Management in the Endovascular Era. Part II: Patient Selection, Endovascular Thrombectomy, and Postprocedure Management. Journal of Clinical Interventional Radiology ISVIR. 02. 10.1055/s-0038-1675882.

Tabulka 1 – Výsledky metaanalýzy HERMES, zdroj: HERMES³⁰

	Intervenovaná populace	Kontrolní populace	Poměr četnosti výskytu (%)	Relativní riziko (95% CI)	Poměr šancí (95% CI)	Adjustované relativní riziko (95% CI)	Adjustovaný poměr šancí (95% CI)
Redukce skóre mRS (analýza posunu, primární cílový ukazatel)	..	..	..	..	2,26 (1,67–3,06); $p < 0,0001$	..	2,49 (1,76–3,53); $p < 0,0001$
Skóre mRS 0–1 90. den	26,9 % (170/633)	12,9 % (83/645)	14,0	2,00 (1,54–2,60); $p < 0,0001$	2,49 (1,84–3,35); $p < 0,0001$	2,06 (1,59–2,69); $p < 0,0001$	2,72 (1,99–3,71); $p < 0,0001$
Skóre mRS 0–2 90. den	46,0 % (291/633)	26,5 % (171/645)	19,5	1,7 (1,41–2,05); $p < 0,0001$	2,35 (1,85–2,98); $p < 0,0001$	1,73 (1,43–2,09); $p < 0,0001$	2,71 (2,07–3,55); $p < 0,0001$
Skóre NIHSS 0–2 ve 24 h	21,0 % (129/615)	8,3 % (52/630)	12,7	2,47 (1,79–3,41); $p < 0,0001$	2,91 (2,06–4,12); $p < 0,0001$	2,66 (1,92–3,67); $p < 0,0001$	3,77 (2,49–5,71); $p < 0,0001$
Časné neurologické zlepšení ve 24 h	50,2 % (309/616)	21,2 % (134/633)	29,0	2,34 (1,91–2,87); $p < 0,0001$	4,04 (2,75–5,93); $p < 0,0001$	2,34 (1,91–2,87); $p < 0,0001$	4,36 (3,03–6,27); $p < 0,0001$

sleduje kontrolní nástřík z mikrokatétu, který verifikuje jeho intraluminální uložení a zobrazuje povodí za uzávěrem. Následně je do místa uzávěru zaveden stent-retriever tak, aby pokrýval pokud možno celou krevní sraženinu. Optimální umístění stent-retrieveru je vhodné angiograficky ověřit. Po 2–3 minutách, kdy by měly vzpěry stentu proniknout do embolu a zachytit ho, je nafouknut balonek obturačního vodičího katétu a při podtlaku aspirační stříkačkou, je stent-retriever spolu s embolem extrahován z tepny. Uzávěrem vnitřní karotidy obturačním katétrelem za současné aspirace se otočí tok ve vnitřní karotidě, čímž se zvýší pravděpodobnost extrakce embolu a zmenší se riziko jeho ztráty a embolizace do nepostiženého povodí. Seznam dostupných stent-retrieverů ukazuje tabulka 2. Vybrané stent-retrievery jsou obsahem obrázku 4.

Aspirace

Při aspiraci je zaveden dlouhý zavaděč či obturační vodičí katétr opět do oblasti vnitřní karotidy pod bazi lební. Následně je zkompletován systém intervenční vodič, mikrokatétr a aspirační katétr. Vodič a mikrokatétr v této fázi fungují jako navigátor, kterým se dostáváme k místu uzávěru, a zároveň jako podpora pro současné zavádění aspiračního katétu. Vodičem a mikrokatétrelem pronikneme vlastním uzávěrem, ověříme stav povodí za uzávěrem, aspirační katétr zavedeme na úroveň uzávěru, nafoukneme BGC katétr abychom podpořili úspěšnost aspirace a zabránili periferní embolizaci a systém napojíme na automatické sání či podtlak vytvoříme manuálně aspirační stříkačkou. Pro úspěšné zachycení embolu svědčí absence

Tabulka 2 – Dostupné stent-retrievery

Stent-retriever	Výrobce
Trevo ProVue, XP ProVue, Baby Trevo	Stryker
Solitaire FR	Medtronic
ReVive	Codman and Shurtleff
MindFrame Capture	Medtronic
Catch	Balt Extrusion
pREset	Phenox
Aperio	Acandis
EmboTrap II	Neuravi
3 D Separator revascularization device	Penumbra
ERIC (Embolus Retriever with Interlinked Cages)	MicroVention
Mindframe Capture LP	Medtronic
Golden Retriever	Amnis Therapeutics
Tigertriever	Rapid Medical
NeVa	Vesalio
eNVi-SR	NeuroVasc
ThromBite	Zyloxon TonBridge
RECO FR	Minitex Medical
Skyflow	Skynor medical
Jrecan	Rui Kang Tong



Obr. 5 – Aspirační katétr ACE68, zdroj: penumbrainc.com



Obr. 6 – Aspirační pumpa Penumbra ENGINE, zdroj: penumbrainc.com

nasávání krve do systému. Pokud se nám během aspirace obnoví tok krve systémem, je to povětšinou signál úspěšné aspirace embolu či trombotických hmot. Pokud se do dvou minut tok krve v aspiračním katétu neobnovuje, svědčí to pro větší zachycený embolus na konci aspiračního katétu, který nelze do systému nasát a aspirační katétr je nutné vyjmout. Při odsávání je většinou aplikován konstantní tlak, některé průkopnické studie ale naznačují, že užití střídavého, tzv. cyklického podtlaku by mohlo v budoucnu přinášet lepší výsledky.³³ Některá pracoviště neužívají při aspiraci obturační BGC katétr, který vyžaduje v třísle přístup 8–9 F, ale dlouhý 6F či 7F zavaděč. Při technicky správně provedené aspiraci je pravděpodobnost distální embolizace minimální i při absenci obturačního vodičího katétu, což je i zkušenost našeho pracoviště. Seznam dostupných aspiračních katétrů je uveden v tabulce 3, na obrázku 5 a 6 je k vidění aspirační systém – podtlaková pumpa Penumbra ENGINE a katétr ACE64.

Tabulka 3 – Dostupné aspirační katétry

Aspirační katétr	Výrobce
Penumbra GOMCO	Penumbra
Penumbra ACE 3, 4, 5MAX	Penumbra
Penumbra ACE 60, 64, 68	Penumbra
Sofia, Sofia plus	MicroVention
ARC	Medtronic
AXS Catalyst	Stryker
Riptide	Medtronic
Super Q (není schválen FDA)	MIVI Neuroscience

Kombinace stent-retrieveru a aspirace

Metoda současného využití stent-retrieveru a aspiračního katétru, tzv. Solumbra, byla poprvé v literatuře popsána v léčbě iCMP při okluzi karotid.³⁴ Podstatou je zavedení stent-retrieveru skrze aspirační katétr s velkým průměrem do sraženiny, rozvinutí stent-retrieveru a jeho následná extrakce do aspiračního katétru za současné aspirace, čímž se snižuje riziko distální embolizace. Rozvinutí stent-retrieveru v intrakraniálním řečišti navíc umožňuje snadnější zavedení aspiračního katétru do oblasti uzávěru.

Stent-retriever versus aspirace krevní sraženiny

Studii srovnávajících současné metody mechanické trombektomie je celá řada. Studie the Contact Aspiration vs. Stent Retriever for Successful Revascularization (ASTER) randomizovala 381 pacientů s průměrným věkem 69,9 roku s okluzí velké tepny v přední cirkulaci, přijatých do nemocnice během šesti hodin od vzniku příznaků, k provedení mechanické trombektomie aspirací (192 pacientů) či stent-retrieverem (189 pacientů). Průměrná NIHSS byla 16,2 bodu a průměrný čas od začátku symptomů po punkci tepny činil 227 minut. Primárním výsledným ukazatelem byla úspěšná revaskularizace hodnocená jako mTICI 2 b/3 a nebyla signifikantně odlišná mezi jednotlivými technikami, signifikantní rozdíl nebyl ani v nutnosti „rescue“ výkonů při selhání prvotní metody léčby. Průměrný počet pokusů během jednoho zákroku byl dva pro obě skupiny. Průměrný čas revaskularizace činil 38 minut u aspirace a 45 minut u stent-retrieveru. Časné zlepšení klinického stavu, hodnocené poklesem NIHSS 24 h od příhody, bylo mezi porovnávanými skupinami bez signifikantního rozdílu (−4,8 b ve skupině kontaktní aspirace, −5,2 b ve skupině stent-retriever, $p = 0,68$), stejně jako sledování funkčních následků ve smyslu funkční nezávislosti (mRS < 2).³⁵ Subanalýza studie ASTER zaměřená na porovnání obou metod při rekanalizaci izolované okluze M2 segmentu arteria cerebri media (ACM) nepřinesla rozdílné výsledky.³⁶

Bernsen a spol. ve studii z roku 2019 porovnávali přímou aspirací versus stent-retriever na vzorku 1 175 pacientů (17,6 % aspirace, 82,4 % stent-retriever). Studie neprokázala rozdíl v klinickém ukazateli funkčního stavu, úspěšnosti reperfuze či v periprocedurálních komplikacích u pacientů s iCMP léčených jednou z výše jmenova-

ných metod. Rozdílem byl pouze kratší čas výkonů využití různých aspirací (57 min vs. 70 min).³⁷

Stejná hlavní autorka a její tým v roce 2021 z dat nizozemského registru MR CLEAN porovnávala efekt aspirace vs. stent-retrieveru na funkční výsledky pacientů (mRS) jako hlavní cílový ukazatel a úspěšnost reperfuze (mTICI), četnost periprocedurálních komplikací, mortalitu a čas do reperfuze jako druhotné cílové ukazatele v rámci jednotlivých segmentů arteria cerebri media. Ze vzorku 2 282 pacientů (73 % léčeno stent-retrieverem, 27 % aspirací) mělo 462 okluzi intrakraniální etáže arteria carotis interna (ACI), 1 349 okluzi proximální části ACM a 471 okluzi v distálních segmentech ACM. Analýza neprokázala rozdíl v mRS či periprocedurálních komplikacích u pacientů léčených stent-retrieverem či aspirací s ohledem k lokalizaci okluze. Angiograficky lepších výsledků reperfuze a průměrného času do dosažení reperfuze (50 min aspirace vs. 65 min stent-retriever) dosahovala aspirace.³⁸

Qin a spol. ve svém systematickém přehledu a metaanalýze z roku 2018, do které bylo zařazeno devět studií publikovaných mezi lety 2016 až 2018, ukázal shodné počty úspěšných rekanalizací (mTICI 2b a více) při porovnání aspirace vs. stent-retrieveru, ale lepší funkční výsledky (mRS 0–2) byly při užití aspirace, s kratším trváním aspiračních výkonů a s méně periprocedurálními komplikacemi, a to zejména symptomatického nitrolebního krvácení a menšího počtu embolizací do nepostižených cévních oblastí.³⁹

Metaanalýza autorů Zhang a spol. z roku 2020, která porovnávala efekt aspirace vs. stent-retrieveru při okluzi proximálních částí velkých nitrolebních tepen na vzorku 1 614 pacientů z celkem 13 studií, neprokázala rozdílné výsledky v reperfuzi (mTICI 2b a 3) či funkčních výsledcích a mortalitě. Periprocedurální komplikace s výjimkou symptomatického nitrolebního krvácení (méně časté u aspirace) byly v obou skupinách bez rozdílu. Při výkonech ve vertebrobazilárním povodí je metoda aspirace dle autorů o něco lepší než stent-retriever, co se týče úspěšnosti reperfuze.⁴⁰

Zatím nejrozsáhlejší metaanalýza Negida a spol. z roku 2021 zahrnující 30 studií a vzorek 7 868 pacientů ukázala vyšší množství úspěšných rekanalizací (RR 1,06), kompletních rekanalizací (RR 1,20), ale častější potřebu využití „rescue therapy“ (RR 1,81) ve skupině osob léčených aspirací. Nebyl shledán významný rozdíl v mortalitě při dimisi, mortalitě v 90. den, změně v NIHSS a zejména ve funkčních výsledcích léčby (mRS 0–2). Také četnost periprocedurálních komplikací byla bez signifikantních rozdílů.⁴¹

Pozornost výzkumníků se v posledních letech zaměřila i na porovnávání stent-retrieverů s kombinovanou technikou stent-retriever + aspirace (Solumbra).

Lapergue a spol. ve studii ASTER2 neshledali signifikantní zlepšení v reperfuzi (mTICI 2c/3) za využití kombinované techniky v porovnání se stent-retrieverem samotným.⁴² Stejných výsledků se dočkala i studie autorů Mohammaden a spol. z roku 2021, kde autoři popisují i shodné funkční výsledky mRS.⁴³

Schartz a spol. ve své práci z roku 2022, jež porovnává kombinovanou techniku (Solumbra) se stent-retrieverem, popisují úspěšnou revaskularizaci (mTICI 2b/2c/3) při prvním revaskularizačním pokusu u 40,8 % výkonů za využití kombinované techniky a 32,6 % při využití stent-retrie-

veru. Při porovnání výsledné úspěšnosti reperfuze ale nebyl shledán významný rozdíl (72,8 % Solumbra vs. 70,8 % stent-retriever samotný), stejně tak porovnání 90denní funkční nezávislosti (mRS 0–2) neprokázalo zásadní rozdíly.⁴⁴

Přímý transport pacienta na katetrizační sál a rozšíření dostupnosti péče

Kromě snahy o dosažení vyšší technické úspěšnosti endovaskulárních výkonů při akutní iCMP jsme svědky snahy o maximální zkrácení doby mezi prvním kontaktem s pacientem a úspěšnou rekanalizací uzavřené intrakraniální tepny, která má zásadní vliv na prognózu pacienta podle hesla „time is brain“. Z tohoto důvodu v poslední době narůstá počet klinických studií testujících přínos přímého transportu pacienta na katetrizační sál, který z diagnostického algoritmu vynechává (u selektované skupiny pacientů s akutní iCMP) standardní diagnostické multi-slice CT vyšetření – tzv. direct transport to angiography suite (DTAS). Tento přístup, který má za cíl maximálně urychlit zprůchodnění uzavřené intrakraniální tepny, však vyžaduje speciální vybavení angiografického přístroje, jenž musí disponovat modalitou FDCT (flat-detector computed tomography), která je schopna v akceptovatelné kvalitě detekovat intrakraniální krvácení či již přítomnou rozsáhlou mozkovou malácii, podobně jako standardní CT.

Observační studie autorů Psychogios a spol. porovnávala v letech 2016–2018 výsledky 230 pacientů ve skupině DTAS s 43 pacienty léčenými standardním protokolem. Obstrukce magistrálních tepen mozku byla diagnostikována pomocí bifázické angiografie FDCT u 166 pacientů, kterým byla následně podána i.v. trombolýza a poté podstoupili mechanickou trombektomii. Čas potřebný k rekanalizaci byl ve skupině DTAS snížen o 34 minut (68 vs. 102 minut ve standardním protokolu). Dobrých klinických výsledků (mRS ≤ 2) bylo ve skupině DTAS dosaženo u 58 % pacientů, oproti 33 % ve standardním protokolu.⁴⁵

V prospektivní, randomizované klinické studii Requena a spol. při užití protokolu DTAS bylo reportováno zkrácení intervalu od příjmu pacienta po zajištění cévního přístupu o 24 minut (18 vs. 42 minut) a zkrácení času rekanalizace o 27 minut (57 vs. 82 minut). Rychlejší rekanalizace dle autorů vedla k vyššímu počtu pacientů s dobrým klinickým výsledkem léčby (90denním mRS < 2 43,6 % vs. 27,8 % u pacientů podstupujících standardní protokol), a to bez zvýšeného počtu komplikací.⁴⁶

Metaanalýza osmi studií z roku 2022 porovnávající DTAS se standardním protokolem potvrzuje benefit DTAS z hlediska rychlejšího zajištění cévního vstupu a časnější rekanalizace (medián zkrácení doby k zajištění cévního přístupu 29 minut a medián zkrácení doby rekanalizace 32,1 minuty), ale neprokazuje statisticky významný rozdíl ve výsledném funkčním stavu pacienta (dle mRS). V obou skupinách nebyl nalezen rozdíl v počtu symptomatických intracerebrálních krvácení a 90denní mortality.⁴⁷

Důležitým aspektem efektivní léčby CMP je také dostatečná dostupnost endovaskulární terapie. Studie autorů Sulzenko a spol. z roku 2021 hodnotila výsledky léčby CMP mechanickou trombektomií v rukou intervenčních kardiologů v úzké spolupráci s neurology a radiology.

Funkční nezávislosti (mRS 0–2) bylo při 90denním sledování dosaženo u 47,9 % pacientů, symptomatické krvácení bylo pozorováno u 5,7 % pacientů. Tyto výsledky se příliš neliší od metaanalýzy HERMES zahrnující data z randomizovaných studií prováděných v neurointervenčních centrech.⁴⁸

Otázka podání systémové trombolýzy před mechanickou trombektomií

Stále nevyřešenou otázkou je paušální aplikace systémové trombolýzy před vlastním endovaskulárním výkonem nebo v jeho průběhu. Pro užití systémové trombolýzy svědčí určitá možnost zprůchodnění tepny před započítím mechanické rekanalizace, její jednodušší aplikace i v předhospitalizační fázi a možné rozpuštění následné periferní embolizace po mechanické extrakci. Podání systémové trombolýzy také napomáhá mechanické trombektomii a snižuje počet pokusů o rekanalizaci. Z argumentů proti užití systémové trombolýzy je třeba zmínit vyšší riziko intrakraniálního krvácení či krvácení v místě cévního přístupu a riziko časové prodlevy před zahájením mechanické rekanalizace. Dalším rizikem je také rozpad trombu a distální embolizace těchto fragmentů, které činí následný endovaskulární výkon obtížnějším. Popsán byl i neurotoxický účinek trombolýzy a její negativní vliv na hematoencefalickou bariéru.⁴⁹

Studie DIRECT-MT z roku 2020 na 656 pacientech (327 v kohortě mechanické trombektomie a 329 v kohortě kombinující systémovou trombolýzu s mechanickou trombektomií) prokázala noninferioritu endovaskulárního výkonu bez podání systémové trombolýzy z hlediska distribuce pacientů na škále mRS 90. den od výkonu. Autoři popisují nižší četnost úspěšné reperfuze před započítím endovaskulárního výkonu (2,4 % vs. 7,0 %) a nižší celkový počet úspěšných reperfuzí v rámci izolované endovaskulární terapie (79,4 % vs. 86,5 %). Celková mortalita kohorty kombinující endovaskulární léčbu s podáním systémové trombolýzy byla statisticky nevýznamně vyšší (18,8 % vs. 17,7 %).⁵⁰

Studie SKIP z roku 2021 zařadila 204 pacientů, z nichž 59,4 % bylo 90. den od výkonu funkčně nezávislých (mRS 0–2) ve větvi mechanické trombektomie. Ve skupině mechanické trombektomie v kombinaci se systémovou trombolýzou tohoto cíle dosáhlo 57,3 % pacientů. Signifikantní rozdíl nebyl v 90denní mortalitě (7,9 vs. 8,7 %) ani v trvání intervalu randomizace – zajištění cévního vstupu (16 vs. 19 minut). Z nežádoucích účinků léčby autoři udávají vyšší incidenci asymptomatického krvácení ve skupině se systémovou trombolýzou (50,5 vs. 33,7 %), četnost symptomatického krvácení byla u obou skupin bez významného rozdílu.⁵¹

Odlíšné výsledky nepřinesla ani studie DEVT, která byla předčasně ukončena pro dosažení cílové prahové hodnoty pro noninferioritu (–10 %) – 64 pacientů (54,3 %) ve větvi samotné mechanické trombektomie dosáhlo funkční nezávislosti (mRS 0–2) při 90denním sledování oproti 55 (46,6 %) v kombinované větvi mechanické trombektomie a systémové trombolýzy.⁵²

Studie MR CLEAN – NO IV z listopadu 2021 na vzorku 539 pacientů s akutní iCMP randomizovaných 1 : 1 do

skupiny samotné endovaskulární léčby (EVT) a EVT po předchozím podání systémové trombolýzy neprokázala superioritu a zároveň ani noninferioritu samotné EVT. Ukazatel mRS 90. den sledování byl 3 ve skupině samotné EVT a 2 u EVT po podání systémové trombolýzy (adjustované OR posunu v mRS EVT vůči EVT se systémovou trombolýzou činilo 0,84, 95% CI 0,62–1,15, $p = 0,28$).⁵³

Studie autorů Fischer a spol. z roku 2022 zkoumala noninferioritu samotné EVT vůči EVT s předchozím podáním systémové trombolýzy u akutní iCMP a zařadila 408 pacientů. Ve skupině samotné EVT ($n = 201$) dosáhlo funkční nezávislosti (mRS 0–2) v 90. den sledování 57 % pacientů, ve skupině EVT a systémové trombolýzy ($n = 207$) 65 % pacientů (adjustovaný rozdíl rizika $-7,3$ %, 95% CI $-16,6$ až $2,1$, jednostranný 95% CI $-15,1$ %, čímž byla překročena hranice noninferiority -12 %) – nebyla tak prokázána noninferiorita samotné EVT.⁵⁴

Komplikace mechanické trombektomie – intrakraniální krvácení

Intrakraniální krvácení je závažnou komplikací výkonu a jeho vliv na prognózu pacienta je již delší dobu diskutovaným tématem. Zásadní je bezesporu rozsah intrakraniálního krvácení. Dle klasifikace European Cooperative Acute Stroke Study II (ECASS II) dělíme hemoragickou transformaci na hemoragickou infarzací typu 1 (HI1 – malé petechie na hranici zóny infarktu), typu 2 (HI2 – splývající petechie uvnitř zóny infarktu, bez expanzivního chování) a parenchymový hematoma typu 1 (PH1 – krevní výron tvoří 30 % a méně infarktového ložiska, bez výrazného expanzivního chování) a typu 2 (PH2 – více než 30 % společně s expanzivním chováním).⁵⁵ V případě, kdy krvácení zhorší neurologický stav pacienta (zhoršení NIHSS o 4 a více bodů), hovoříme o tzv. symptomatickém intrakraniálním krvácení – obvykle se jedná o krvácení většího rozsahu, a proto nebyl asymptomatickému krvácení menšího rozsahu připisován zásadní význam. Studie autorů Berger a spol. poukazuje na fakt, že ke zhoršení neurologického stavu pacienta došlo pouze u parenchymového hematoma typu 2⁵⁶ a existují i práce, které hemoragické infarzací připisují pozitivní vliv na prognózu pacienta, neboť ji považují za známku rané reperfuze.⁵⁷

Jiné výsledky přinesla studie autorů Van Kranendork a spol. z roku 2019, která shledala asociaci libovolného rozsahu hemoragické transformace s horším funkčním výsledkem pacienta (dle mRS) ve vzorku 478 pacientů. Mortalita v jednotlivých skupinách činila – HI1 17 %, HI2 28 %, PH1 19 %, PH2 46 % a u skupiny bez hemoragické transformace činila mortalita 18 %. Autoři udávají, že žádný z pacientů s výsledným mRS 0 neměl zobrazovací metodou verifikované intrakraniální krvácení. PH2 a HI2 byly asociovány s horším 90denním mRS, trend pro HI1 a PH1 směřoval numericky také spíše k horšímu výsledku, ale data nebyla statisticky významná.⁵⁸

Důležitou roli při vzniku intrakraniálního krvácení téměř jistě hraje poškození hematoencefalické bariéry působením metaloproteináz, a to zejména matrixové metaloproteinázy MMP-9,⁵⁹ jejíž zvýšená aktivita je pozorována v ložisku ischemie a zvyšuje se při podání systémové trombolýzy.⁶⁰ Podání látek tlumících aktivitu MMP-9,

a tím snižujících riziko vzniku intrakraniálního krvácení (a obecně neurotoxicity trombolýzy) je nyní předmětem výzkumu. V experimentálních modelech snižuje aktivitu MMP-9, a tím přispívá k ochraně hematoencefalické bariéry cilostazol,⁶¹ nadějně jsou také inhibitory MMP-9 minocyklin⁶² a BB-94.⁶³ Studie bez randomizace MINOCA z roku 2013 pozorovala na vzorku 60 pacientů pokles plazmatické koncentrace MMP-9 při současném podání trombolýzy a minocyklinu – na daném, velice omezeném vzorku se pokles projevil v lepším NIHSS při dimisi u pacientů, kteří byli léčeni minocyklinem.⁶⁴

Péče po mechanické trombektomii

Je třeba si však uvědomit, že nejen úspěšná reperfuze uzavřené tepny rozhoduje o následném klinickém průběhu a konečném funkčním stavu pacienta. Pouze dobře organizovaná iktová péče, zahrnující rychlou a kvalitní diagnostiku, 24 hodin/7 dní v týdnu dostupnou trombolýtickou a intervenční léčbu, s následnou intenzivní léčbou na jednotce akutní iktové péče s navazující rehabilitací může zajistit odpovídající výsledky u pacientů s akutní CMP. Systém jednotek akutní iktové intenzivní péče by měl zabezpečit především komplexní monitoraci pacienta s důrazem na kontrolu krevního tlaku, zajištění dýchacích cest, monitoraci vnitřního prostředí, prevenci aspirace a zahájení časně rehabilitační a logopedické péče. Důležitým aspektem péče o nemocné po iCMP je optimální kontrola krevního tlaku bezprostředně po úspěšné reperfuzi. Zvýšený krevní tlak má až 60 % pacientů s CMP na urgentním příjmu⁶⁵ a vysoký systolický krevní tlak (konkrétně vysoká zátěž $sTK > 180$ mm Hg a více) je spojen s rizikem zvětšení parenchymálního hematoma a s neurologickou deteriorací (u pacientů s iCMP lokalizovaným supratentoriálně),⁶⁶ kontrolou krevního tlaku u pacientů s akutní CMP se zabývá například studie BP-TARGET.⁶⁷

Dalším cílem intenzivního výzkumu je problematika kontroly glykemie (GRASP)⁶⁸ či časná dekompresní kraniotomie (DECIMAL).⁶⁹

Časná a důsledná rehabilitační péče má dozajista zásadní vliv na prognózu pacientů. Diskutována je především otázka načasování začátku rehabilitační péče. Argumenty pro časnou rehabilitaci zahrnují negativní vliv pobytu na lůžku na muskuloskeletální, respirační a imunitní systém,⁷⁰ vznik komplikací při imobilitě⁷¹ a krátkou dobu zvýšené neuroplasticity mozku po iktu.⁷² Opačně lze argumentovat potenciálním poškozením nervové tkáně snížením perfuzního tlaku při elevaci hlavy,⁷³ zvýšeným krevním tlakem při fyzické aktivitě se všemi jeho důsledky⁷⁴ a v neposlední řadě také vyšším rizikem úrazu při pádu. Data z průlomové studie AVERT naznačují, že intenzivní časná rehabilitace započatá do 24 h po příhodě může prognózu pacientů dokonce i zhoršit.⁷⁵

Metaanalýza devíti studií na vzorku 2 958 pacientů autorů Langhorne a spol. porovnávala velmi brzkou rehabilitaci (rehabilitace započatá co nejdříve, a ne později než 48 h od počátku příznaků) se standardním postupem. Velmi brzká rehabilitace nezvýšila počet pacientů, kteří přežili či dosáhli dobrých funkčních výsledků, ale snížila délku hospitalizace o jeden den (ačkoli to bylo dle autorů podloženo nízkou úrovní důkazů).⁷⁶

Studie autorů Wang a spol. z roku 2022 na vzorku 103 pacientů porovnávala brzkou mobilizaci (medián začátku rehabilitace 42 h) se standardním postupem (medián začátku rehabilitace do 101 h) u pacientů po ischemickém iktu a mechanické trombektomii. U pacientů s brzkou rehabilitací činila průměrná délka pobytu v nemocnici 11 dnů a medián celkového trvání rehabilitace 350 minut. Pacienti se standardním postupem strávili v nemocnici 15 dní a medián trvání rehabilitace činil 240 minut. Ve standardním protokolu po jednom roce sledování zemřel jeden pacient, v protokolu brzké rehabilitace nezemřel pacient žádný. Zastoupení pacientů s dobrým funkčním výsledkem (mRS 0–2) po třech měsících bylo vyšší u protokolu brzké intervence (73,1 vs. 56,9 %), rozdíl přetrvával i po jednom roce (82,7 vs. 66 %), výsledky ale nebyly statisticky signifikantní. Tříměsíční sledování prokázalo signifikantní rozdíl mezi skupinami v nefatálních komplikacích (28,8 % v protokolu brzké rehabilitace vs. 56,9 % ve standardním protokolu). Signifikantní rozdíl byl zaznamenán také v aktivitách běžného denního života (měřeno škálou Barthelové – BI, hodnoty 0–100, 100 značí 100% funkční nezávislost). Během tříměsíčního sledování byl medián BI u pacientů v protokolu brzké rehabilitace 100 (medián 100 po ročním sledování), u pacientů ve standardním protokolu 87,5 (medián 90 po ročním sledování). Dle autorů brzká rehabilitace nezvýšila pravděpodobnost lepší prognózy pacientů po mechanické trombektomii, ale snížila riziko výskytu komplikací při imobilitě, zkrátila délku hospitalizace a zlepšila funkčnost pacientů v aktivitách denního života.⁷⁷

Závěr

Ischemická cévní mozková příhoda zůstává i ve 21. století terapeutickým oříškem, který klade extrémní nároky nejen na pacienta a jeho blízké, ale i na celý zdravotnický systém a v neposlední řadě také na veřejné finance. I přes značné pokroky v léčbě, které v poslední době představuje zejména možnost endovaskulárních intervencí, zůstává stále mnoho otázek nezodpovězeno. Jasně je, že k dosažení optimálních výsledků léčby je zásadní důsledná edukace populace v časném rozpoznání příznaků akutní CMP, rychlé provedení diagnostiky, optimální selekce pacientů vhodných k intervenční terapii a bezprostřední transport na katetrizační sál s využitím všech dostupných možností reperfuze terapie. K dosažení těchto cílů je zcela zásadní úzká mezioborová spolupráce všech zúčastněných mediálních specializací.

Literatura

1. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864–870.
2. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355:1670–1674.
3. Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, et al. Acute stroke imaging research roadmap II. *Stroke* 2013;44:2628–2639.
4. Dargazanli C, Fahed R, Blanc R, et al. Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction 2C/Thrombolysis in Cerebral Infarction 3 reperfusion should be the aim of mechanical thrombectomy: Insights from the ASTER trial (contact aspiration versus stent retriever for successful revascularization). *Stroke* 2018;49:1189–1196.
5. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–607.
6. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:1–26.
7. Katan M, Luft A. Global Health Neurology. *Semin Neurol* 2018;38:208–211.
8. Van Eeden M, Van Heugten C, Van Mastrigt GAPG, et al. The burden of stroke in the Netherlands: Estimating quality of life and costs for 1 year poststroke. *BMJ Open* 2015;5:e008220.
9. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:718–779.
10. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:399–410.
11. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2–e220.
12. Oviagele B, Goldstein LB, Higashida RT, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: A policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2361–2375.
13. Dewilde S, Annemans L, Peeters A, et al. Modified Rankin scale as a determinant of direct medical costs after stroke. *Int J Stroke* 2017;12:392–400.
14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344–e418.
15. Kelly MA. Stroke: a modern history. *Am J Ther* 2011;18:51–56.
16. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–1588.
17. Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: A pilot study. *Stroke* 1988;19:307–313.
18. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998;29:4–11.
19. Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke* 2004;35:1112–1116.
20. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, et al. MERCI 1: A phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:2848–2853.
21. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761–2768.
22. Pierot L, Soize S, Benaissa A, Wakhloo AK. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: From intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers. *Stroke* 2015;46:909–914.
23. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: Protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015;10:439–448.
24. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231–1240.

25. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.
26. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009–1018.
27. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019–1030.
28. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285–2295.
29. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296–2306.
30. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723–1731.
31. Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al. ADAPT FAST study: A direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2014;6:260–264.
32. Kang DH, Park J. Endovascular stroke therapy focused on stent retriever thrombectomy and direct clot aspiration: Historical review and modern application. *J Korean Neurosurg Soc* 2017;60:335–347.
33. Simon S, Grey CP, Massenzo T, et al. Exploring the efficacy of cyclic vs static aspiration in a cerebral thrombectomy model: An initial proof of concept study. *J Neurointerv Surg* 2014;6:677–683.
34. Deshaies EM. Tri-axial system using the Solitaire-FR and Penumbra Aspiration Microcatheter for acute mechanical thrombectomy. *J Clin Neurosci* 2013;20:1303–1305.
35. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:443–452.
36. Gory B, Lapergue B, Blanc R, et al. Contact aspiration versus stent retriever in patients with acute ischemic stroke with M2 occlusion in the aster randomized trial (contact aspiration versus stent retriever for successful revascularization). *Stroke* 2018;49:461–464.
37. Bernsen MLE, Goldhoorn RJB, Van Oostenbrugge RJ, et al. Equal performance of aspiration and stent retriever thrombectomy in daily stroke treatment. *J Neurointerv Surg* 2019;11:631–636.
38. Bernsen MLE, Goldhoorn RJB, Lingsma HF, et al. Importance of Occlusion Site for Thrombectomy Technique in Stroke: Comparison between Aspiration and Stent Retriever. *Stroke* 2021;52:80–90.
39. Qin C, Shang K, Xu SB, et al. Efficacy and safety of direct aspiration versus stent-retriever for recanalization in acute cerebral infarction. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12770.
40. Zhang X, Guo X, Yi Y, et al. First-Line Contact Aspiration vs Stent Retriever for Proximal Occlusion in Acute Ischemic Stroke: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:1–9.
41. Negida A, Ghaith HS, Gabra MD, et al. Should the direct aspiration first pass technique be advocated over the stent-retriever technique for acute ischemic stroke? A systematic review and meta-analysis of 7692 patients. *Surg Neurol Int* 2021;12:1–13.
42. Lapergue B, Labreuche J, Blanc R, et al. Combined use of contact aspiration and the stent retriever technique versus stent retriever alone for recanalization in acute cerebral infarction: The randomized ASTER 2 study protocol. *J Neurointerv Surg* 2020;12:471–476.
43. Mohammaden MH, Haussen DC, Pisani L, et al. Stent-retriever alone vs. aspiration and stent-retriever combination in large vessel occlusion stroke: A matched analysis. *Int J Stroke* 2022;17:465–473.
44. Schartz DA, Ellens NR, Kohli GS, et al. A Meta-analysis of Combined Aspiration Catheter and Stent Retriever versus Stent Retriever Alone for Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol* 2022;43:568–574.
45. Psychogios MN, Maier IL, Tsogkas I, et al. One-stop management of 230 consecutive acute stroke patients: Report of procedural times and clinical outcome. *J Clin Med* 2019;8:1–13.
46. Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, et al. Direct to Angiography Suite without Stopping for Computed Tomography Imaging for Patients with Acute Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78:1099–1107.
47. Brehm A, Tsogkas I, Ospel JM, et al. Direct to angiography suite approaches for the triage of suspected acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15:1–11.
48. Sulženko J, Kožnar B, Peisker T, et al. Stable Clinical Outcomes When a Stroke Thrombectomy Program Is Started in an Experienced Cardiology Cath Lab. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:785–792.
49. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Mehta BP, et al. Does the use of IV tPA in the current era of rapid and predictable recanalization by mechanical embolectomy represent good value? *J Neurointerv Surg* 2016;8:443–446.
50. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:1981–1993.
51. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy without vs with Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome among Patients with Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:244–253.
52. Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients with Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:234–243.
53. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med* 2021;385:1833–1844.
54. Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2022;400:104–115.
55. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245–1251.
56. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001;32:1330–1335.
57. Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, et al. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:334–341.
58. Van Kranendonk KR, Treurniet KM, Boers AMM, et al. Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg* 2019;11:464–468.
59. Lakhani SE, Kirchgessner A, Tepper D, Leonard A. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2013;4:1–15.
60. Wang X, Lee SR, Arai K, et al. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator. *Nat Med* 2003;9:1313–1317.
61. Takagi T, Hara H. Protective effects of cilostazol against hemorrhagic stroke: Current and future perspectives. *J Pharmacol Sci* 2016;131:155–161.
62. Murata Y, Rosell A, Scannevin RH, et al. Extension of the Thrombolytic Time Window With Minocycline in Experimental Stroke. *Stroke* 2008;39:3372–3377.
63. Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke* 2002;33:831–836.
64. Switzer JA, Hess DC, Ergul A, et al. MMP-9 in an Exploratory Trial of Intravenous Minocycline for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2011;42:2633–2635.
65. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of Elevated Blood Pressure in 563,704 Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Stroke in the United States. *Am J Emerg Med* 2007;25:32–38.

66. Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2013;20:1277–1283.
67. Mazighi M, Labreuche J, Richard S, et al. Blood pressure target in acute stroke to reduce hemorrhage after endovascular therapy: The randomized bp target study protocol. *Front Neurol* 2020;11:1–7.
68. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, et al. Glucose regulation in acute stroke patients (grasp) trial: A randomized pilot trial. *Stroke* 2009;40:3804–3809.
69. Lu XC, Huang BS, Zheng JY, et al. Decompressive craniectomy for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery. *Sci Rep* 2014;4:1–9.
70. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: A potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999;354:1229–1233.
71. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:105–118.
72. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: From synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:861–872.
73. Olavarria VV, Arima H, Anderson CS, et al. Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:401–408.
74. Ankolekar S, Bath P. Blood pressure management in acute ischemic stroke. *Crit Care Stroke Patient* 2013;311:243–254.
75. Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:46–55.
76. Langhorne P, Collier JM, Bate PJ, Thuy MNT, Bernhardt J. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018:CD006187.
77. Wang W, Wei M, Cheng Y, et al. Safety and Efficacy of Early Rehabilitation After Stroke Using Mechanical Thrombectomy: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Front Neurol* 2022;13:1–7.

Současné možnosti měření cévní tuhosti

(Current methods for measurement of arterial stiffness)

Mirela Rajčinová^a, David Zemánek^a, Lukáš Matera^b, Vratislav Fabián^b

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

^b Katedra fyziky, Fakulta elektrotechnická, České vysoké učení technické v Praze, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 10. 2022

Přijat: 20. 10. 2022

Dostupný online: 29. 5. 2023

Klíčová slova:

Arteriální hypertenze

Ateroskleróza

Augmentační index

Centrální aortální tlak

Cévní tuhost

Nárazníková funkce

Pulsová vlna

PWV

Keywords:

Arterial hypertension

Arterial stiffness

Atherosclerosis

Augmentation index

Central aortic blood pressure

Damping function

Pulse wave

PWV

SOUHRN

Zvýšená cévní tuhost je nezávislý rizikový prediktor kardiovaskulárních onemocnění. Měření tohoto parametru v klinické praxi v současnosti zaujímá kontroverzní místo. Autoři článku poskytují přehled dosavadních metod, kterými můžeme cévní tuhost, ale i další hemodynamické parametry, jako je centrální aortální tlak a augmentační index, neinvazivně měřit. Článek současně poskytuje pohled na dané parametry v patofyziologických souvislostech.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Increased arterial stiffness is an independent risk factor for cardiovascular diseases. Measuring this parameter in clinical practice is controversial. Authors of this article bring review of current methods for measuring this parameter, but also for other haemodynamic parameters such as central aortic blood pressure and augmentation index. We discuss these topics and their pathophysiological context.

Úvod

Tepenný systém má zásadní roli v patogenezi arteriální hypertenze. Jednou z důležitých determinant, které se na vzniku a trvání arteriální hypertenze podílejí, je cévní tuhost. S věkem dochází k přirozené ztrátě elastických vlastností velkých cév, a tím k poklesu jejich nárazníkové funkce, která má za normálních okolností regulovat nárazy vypuzené krve z levé komory a převádět je na kontinuální tok směrem do periferie. Tento pokles nárazníkové funkce vede k navyšování centrálního systolického tlaku krve, ke zvyšování afterloadu levé komory, zvyšuje spotřebu kyslíku myokardem a vede k hypertrofii, fibroti-

zaci a diastolické dysfunkci levé komory.¹ Současně se zvyšuje tlaková amplituda a z důvodů nižšího diastolického tlaku je snížena perfuze koronárními tepnami, což může vést k subendokardiální ischemii, obzvláště v terénu hypertrofie levé komory. Tuhost cév ovlivňuje mj. cerebrální a renální mikrovaskulaturu, a tak vede ke zvýšenému riziku cévní mozkové příhody (CMP) či selhání ledvin.

Cévní tuhost

Cévní tuhost se zvyšuje s věkem; ve všech populacích, a to i u těch, které mají nízkou prevalenci aterosklerózy, a v tepnách, kde jsou aterosklerotické pláty vzácné.²

Adresa pro korespondenci: MUDr. Mirela Rajčinová, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: mirela.rajcinova@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.112

Nejčastěji hodnotíme cévní tuhost pomocí měření rychlosti šíření pulsové vlny (pulse wave velocity, PWV) dle vzorce, kdy vzdálenost měříme mezi arteria carotis a arteria femoralis, což je nejčastější místo měření (cfPWV), a Δt je rozdíl času, za který pulsová vlna tuto vzdálenost urazí. Ačkoli PWV může být měřena v jakémkoli arteriálním segmentu, cfPWV je považována za „zlatý standard“, protože má největší patofyziologický význam a klinické studie byly prováděny s tímto parametrem. Čím rychleji se tlaková vlna šíří, tím tužší je daná céva. Patologické hodnoty tedy posuzujeme relativně, přičemž ale hodnoty nad 10 m/s jsou vždy patologické. Každé zvýšení PWV o 1 m/s vede k zvýšení celkové mortality o 39 %.

Jak ukázala například Framinghamská studie, zvýšená PWV je nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. Po adjustaci na věk, pohlaví, systolický krevní tlak, antihypertenzní medikaci, hodnotu cholesterolu, kouření a přítomnost diabetu, byla zvýšená PWV asociována se zvýšeným výskytem první kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, CMP, srdeční selhání) o 48 %.³

Na zvyšování cévní tuhosti se podílí několik vzájemně patofyziologicky propojených strukturálních změn. Kalcifikace intimy a medie výrazně navyšují cévní tuhost a jsou samy o sobě ukazatelem horší prognózy.

Z dalších degenerativních změn jmenujme dezorganizaci, ztenčování a fragmentaci elastinových vláken, stoupající obsah kolagenu a změny extracelulární matrix. Tyto změny se podílejí na aterosklerotickém procesu.⁴

Roli v patogenezi cévní tuhosti má i zánět. Bylo zjištěno, že pacienti s chronickými zánětlivými onemocněními, jako např. revmatoidní artritidou či vaskulitidami, měli zvýšenou cévní tuhost, která byla po nasazení protizánětlivé léčby částečně reverzibilní.

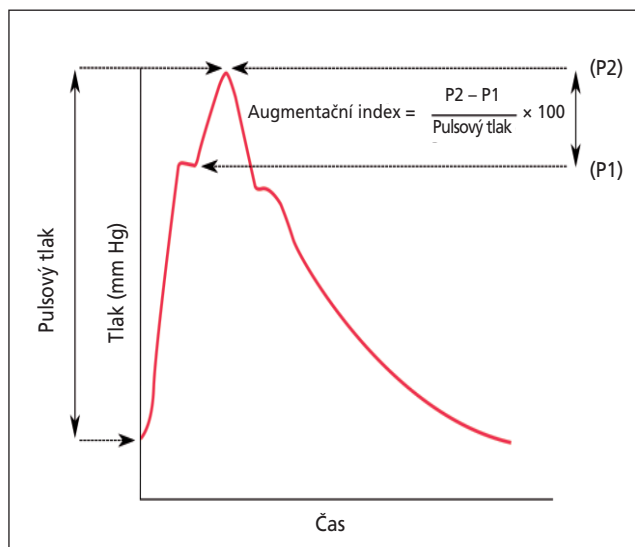
Centrální aortální tlak a odražené vlny

Pulsová vlna se skládá z primární tlakové vlny (generované ejekční fází levé komory) a z odražené tlakové vlny. Odražené vlny vznikají v místech bifurkací, aterosklerotických plátů či jiných patologicko-anatomických struktur cévního řečiště; jednotlivé vlny se sumují. Zatímco u mladých lidí spadá odražená vlna do diastoly či pozdní systoly, a nenavyšuje tak systolický tlak v centrálním řečišti, u starších jedinců se posouvá do časnějších fází systoly, kde se může s primární vlnou sumovat, a navyšovat tak systolický tlak v centrálním řečišti (obr. 1.)

Pulsová vlna se liší v centrálním a v periferním řečišti. Je to dáno fenoménem amplifikace krevního tlaku; odražené vlny navyšují tlak na periférii, protože odrazové body se nacházejí k nim blíže než k centrálním tepnám, a PWV je vyšší vzhledem k muskulaturní struktuře periferních tepen. Tento rozdíl se s věkem zmenšuje právě promítnutím odražených vln do systoly v centrálním řečišti.

Centrální tlak, který můžeme měřit v aortě nebo společných krkavicích, stoupá spolu se zvýšenou cévní tuhostí.

Z daného vyplývá, že centrální aortální tlak nabývá jiných hodnot než tlak měřený manžetou na paži. Centrální aortální tlak má vyšší predikci pro odhad kardiovaskulárního rizika vzhledem k tomu, že myokard je vystaven



Obr. 1 – Centrální pulsová vlna. Na obrázku vidíme dva systolické peaky; P1 reprezentuje systolický peak generovaný levou komorou, P2 je výsledný centrální systolický tlak tvořený sumací P1 s odraženou vlnou v terénu zvýšené tepenné tuhosti. Zpracováno dle citace ⁴.

právě tlaku v aortě, který je nejpřesnějším parametrem afterloadu.

Pulsovým tlakem označujeme amplitudu mezi systolickým a diastolickým tlakem. Pulsový tlak v centrálním řečišti se s věkem či při patologiích cévní stěny zvyšuje; jak ubývá elastických vláken cévy, klesá pružnicková funkce aorty, snižuje se tím diastolický tlak, a systolický tlak narůstá mj. rychlejším návratem odražených vln. Pokles diastolického tlaku vede ke snížení prokrvení koronárních tepen.

Úzce spjatý je centrální pulsový tlak s poškozením mozku a ledvin, kde je za normálních okolností nízká cévní rezistence. Jejich mikrovaskulatura je tedy extrémně citlivá na velké výkyvy v pulsilitě velkých cév – karotických a renálních. Vysoký pulsový tlak predisponuje k renální insuficienci, kognitivním poruchám, CMP.⁴

Augmentační index

Parametrem, který kvantifikuje podíl odražené vlny na celkovém tlaku, je augmentační index (augmentation index, AIx), který je poměrem rozdílu prvního a druhého systolického peaku k pulsovému tlaku.

Vliv antihypertenziv

Jak již bylo řečeno, centrální tlak má vyšší predikci kardiovaskulárních onemocnění než periferní, proto byla v mnoha studiích přesunuta pozornost na ovlivnění právě centrálního tlaku a na fakt, že některé léky ovlivňují aortální a brachiální tlak rozličně. Všechna antihypertenziva ovlivňují cévní tuhost zejména nepřímo, snížením středního krevního tlaku. Předmětem zájmu tedy je, zda některé přípravky mohou ovlivnit cévní tuhost přidatným mechanismem. Jak bylo prokázáno například v randomizované prospektivní podstudii CAFE studie ASCOT, kde byli riziková hypertenzionci rozděleni do dvou skupin, v první léčené

atenololem a/nebo thiazidovým diuretikem, v druhé pak perindopilem a/nebo amlodipinem, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátor kalciových kanálů snižovaly centrální aortální tlak a pulsový tlak více než atenolol, i když vliv na snížení periferního krevního tlaku měřeného na paži byl stejný, nebyl rozdíl v rychlostech šíření pulsových vln. Během čtyřletého sledování došlo ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod.⁵ Vysvětlení je možné najít v různém mechanismu účinku těchto přípravků; betablokátory (bez vazodilatačního účinku), které zpomalují tepovou frekvenci, tak prodlužují celkové trvání systoly, a odražená vlna se promítá časněji do systoly.

Ačkoli evidence o predikci kardiovaskulárního rizika při zvýšené cévní tuhosti je přesvědčivá, zbývá zodpovědět otázku, zda terapeutické ovlivnění cévní tuhosti bude asociováno se snížením kardiovaskulárních příhod nezávisle na normalizaci běžných rizikových faktorů. Prozatím byla tato asociace prokázána u populace pacientů s terminálním onemocněním ledvin, kdy přetrvávání vysoké PWV i přes léčbu bylo provázeno zhoršenou mortalitou.⁶

Možnosti terapeutického ovlivnění cévní tuhosti zkoumala prospektivní studie SPARTE. Celkem 536 rizikových hypertoniků rozdělila na dvě větve; konvenční větev léčenou standardní terapií a větev, která měla za cíl normalizaci PWV za použití maximálních tolerovaných dávek inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a blokátorů kalciových kanálů. Rozdíl v primárním kombinovaném cílovém ukazateli (cévní mozková či koronární příhoda) nebyl statisticky významný, nicméně v agresivněji intervenované větvi došlo k většímu poklesu krevního tlaku a k pomalejšímu vzrůstu cévní tuhosti. Studie neměla dostatečnou statistickou sílu vzhledem k nízkému počtu subjektů a k celkově nízkému výskytu cílových ukazatelů. K prokázání, zda terapeutické intervenování cévní tuhosti je asociováno s mortalitou, budou potřeba další rozsáhlejší prospektivní studie.⁷

Evropská kardiologická společnost zakomponovala měření PWV do svých doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze již v roce 2007, nicméně doporučené postupy pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění uvádějí, že ač měření cévní tuhosti slouží k predikci kardiovaskulárních chorob a pomáhá v rizikové stratifikaci, proti širšímu zavedení svědčí problematické měření.⁸

Přehled dosavadních metod měření cévní tuhosti⁹

Doposud bylo vyvinuto několik přístrojů, které na různých fyzikálních principech mohou neinvazivně měřit parametry cévní tuhosti jako PWV, augmentační index, centrální aortální tlak.

Piezoelektrický princip

Complior Analyse (Alam Medical, Paříž, Francie)

Využívá piezoelektrické senzory umístěné na kůži nad karotidu a femorální arterii, měří cfPWV, kdy měření nad tepnami je simultánní. Při kvalitním signálu se zastaví snímání a retrospektivně se spočítá PWV jako zpoždění mezi jednotlivými vlnami na měřených arteriích. Změří se vzdálenost mezi karotidou a arteria femoralis, která se

vynásobí koeficientem 0,8. Měření není závislé na EKG. Důležitým parametrem, který Complior také měří, je centrální aortální tlak, který je měřen přímo z karotidy.¹⁰

Oscilometrický princip

Přístroje fungující na oscilometrickém principu měří objemové pulsace uvnitř arterie pomocí natlakované manžety, ať už na brachiální, femorální, či tibiální arterii.

Arteriograph (TensioMed Ltd., Maďarsko)

Základem měření je manžeta napojená na piezoelektrický senzor, který měří pulsovité vlny na arteria brachialis. Přístroj měří Alx, PWV a systolický a diastolický tlak. Využívá suprasystolickou okluzivní metodu (manžeta je po určité, předem definované dobu nafouknuta nad hodnotu systolického tlaku a dojde ke kompletnímu uzavěru brachiální arterie), manžeta potom snímá primární amplitudu a odraženou vlnu, odečítá čas mezi nimi, kdy zbývá dopočítat vzdálenost, kterou pulsová vlna urazí z aorty do manžety, která je stanovena jako dvojnásobek vzdálenosti jugulum–symfýza, poté již jednoduše dopočítá PWV.

Měření centrálního systolického tlaku je prováděno algoritmem využívajícím poměr amplitudy primární a odražené pulsovité vlny v brachiální arterii.

VaSera (Fukuda Denshi, Tokio, Japonsko)

Přístroj využívá principu CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), který je jedním z dalších ukazatelů tuhosti cévní stěny. Od cfPWV se liší tím, že využívá vzdálenosti mezi počátkem aorty a kotníkem (haPWV).

VaSera pracuje na oscilometrickém principu, kdy využívá tlakové manžety na všech čtyřech končetinách, dva EKG svody na horních končetinách a dále je nad sternum nasazen fonokardiogram. Ten funguje jako referenční bod pro synchronizaci měření a výpočtu indexu CAVI. Nejprve se nafukují manžety na jedné straně, pak na druhé straně, měření pulsovité vlny je synchronizováno s druhou ozvou, rychlost šíření pulsovité vlny, opět výpočet vzdálenost/čas. Metoda je nezávislá na změnách krevního tlaku.

Vicorder (Skidmore Medical, Velká Británie)

Parametr PWV je měřen pomocí manžety kolem stehna, kde obemyká femorální arterii, a manžety kolem krku, která měří pulsovou vlnu na karotidě. Pro stanovení dalších parametrů aorty, jako je centrální tlak a Alx, je použita manžeta kolem brachiální arterie. Manžety jsou natlakované na 60 mm Hg a pulsovité vlny jsou měřeny po dobu 3 s na pacientovi, který je vleže. Čas šíření pulsovité vlny je následně spočítán pomocí korelačního algoritmu.

Tonometrický princip

Princip aplanační tonometrie je založen na teorému, který říká, že pokud daný segment cévy v místě oploštíme sondou o určitém tlaku, transmuralní tlak se rovná tlaku endovaskulárnímu. Pro validní měření je však vyžadováno, aby se naproti cévě nacházela struktura, proti které se dá céva stisknout (např. kost, chrupavka, sval).

Aplanační tonometr, SphygmoCor System (Atcor Medical, Austrálie), PulsePen

SphygmoCor a PulsePen jsou konkurenční přístroje, které využívají piezoelektrický aplanační tonometr. Sphygmo-

Cor je společně s přístrojem Complior považován za „zlatý standard“ měření PWV a analýzy pulsové vlny. Pulsová vlna se měří ve dvou dobách, na femorální arterii a na karotidě, analýza a výpočet PWV se provede na základě jejich zpoždění oproti EKG, které slouží k synchronizaci. Do vzorce se dosazuje rozdíl vzdáleností jugulum–femorální arterie a jugulum–karotida. Matematickou funkcí je dopočítána pulsová vlna v ascendentní aortě.

SphygmoCor XCEL (Atcor Medical, Austrálie)

Tento přístroj je oproti SphygmoCor System nezávislý na EKG, měří současně pulsovou vlnu na arteria femoralis manžetou a na karotidě aplanačním tonometrem.

To umožňuje simultánní měření PWV, které šetří čas. Od SphygmoCor System se také liší vzdálenost pro výpočet cfPWV, která je dána rozdílem jugulum–vrchní hrana manžety a jugulum–karotida. Přístroj samozřejmě provádí i analýzu pulsové vlny.

Metody založené na principu ultrazvuku a magnetické rezonance jsou prozatím používány pouze k experimentálním účelům, a proto se jim článek více nevěnuje.

Závěr

Závěrem lze říct, že cévní tuhost je nezávislým rizikovým prediktorem kardiovaskulárního rizika, jak bylo dokázáno v mnoha studiích. Přínosná se jeví zejména identifikace rizikových a vysoce rizikových pacientů, u kterých bychom mohli agresivněji zakročit před tím, než k rozvoji cévní tuhosti dojde. Zda bude ovlivnění již zvýšené cévní tuhosti asociováno i s poklesem mortality, je třeba dále ověřit. Překážkou nadále zůstává problematické měření cévní tuhosti v praxi. Ač bylo vyvinuto několik i princí-

piálně odlišných přístrojů na měření rychlosti šíření pulsové vlny, v širší klinické praxi tato zařízení rozšířena nejsou, ať už je důvodem vyšší pořizovací cena, či složitější obsluha přístroje kladoucí nároky na personál. Vyvinutí přístroje, který by neměl tyto zásadní limitace, by mohlo implementovat hodnocení cévní tuhosti do běžné praxe preventivní kardiovaskulární medicíny.

Literatura

1. Laurent S, Boutouyrie P. Recent Advances in Arterial Stiffness and Wave Reflection in Human Hypertension. *Hypertension* 2007;49:1202–1206.
2. Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness. *JRSM Cardiovasc Dis* 2012;1:cvd.2012.012024.
3. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505–511.
4. Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. 2nd ed. Carnot, France: Servier, 2015.
5. Williams B, O'Rourke M. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT. *J Hum Hypertens* 2001;15(Suppl 1):S69–S73.
6. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987–992.
7. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, et al. SPARTE study: Normalization of arterial stiffness and cardiovascular events in patients with hypertension at medium to very high risk. *Hypertension* 2021;78:983–995.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
9. Matera L. Analýza slabých tlakových pulzací při suprasystolickém tlaku, Praha, 2015, Diplomová práce (Ing.), České vysoké učení technické v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra teorie obvodů, 2017-05-27.
10. Milan A, Zocaro G, Leone D, et al. Current assessment of pulse wave velocity. *J Hypertens* 2019;37:1547–1557.

Cardiac surgery and the coronavirus disease 2019 pandemic

Morad Yaser Al Mostafa^a, Hashim Talib Hashim^b, Yazeed Fawwaz Abu Ruman^c, Irfan Ullah^d, Ali Talib Hashim^e

^a Princess Basma Teaching hospital, Amman, Jordan

^b University of Baghdad, College of Medicine, Baghdad, Iraq

^c Al-Hussein Hospital – Salt Hospital, Jordan

^d Kabir Medical College, Gandhara University, Peshawar, Pakistan

^e Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 16. 8. 2022

Accepted: 24. 8. 2022

Available online: 29. 5. 2023

Klíčová slova:

Covid-19

Důsledky

Kardiochirurgické výkony

Operace

Pacienti

Pandemie

SOUHRN

Onemocnění covid-19 má neblahé důsledky jak pro infikované, tak neinfikované jedince. V době pandemie se snížily počty pacientů podstupujících kardiochirurgické výkony. Tito pacienti vykazovali více symptomů, výkony trvaly déle a byla vyšší nemocniční mortalita. Zatímco všechny důsledky pandemie dosud nejsou plně známy, jedna věc je jistá, musíme se připravit na možnou další vlnu tohoto onemocnění.

V současnosti je budoucnost kardiochirurgie po pandemii nejasná, protože neustále přibývají nové důkazy a poznatky v tomto směru. Nicméně se lze z těchto nebyvalých událostí v novodobé historii poučit a mít je na paměti při plánování zdravotnických služeb do budoucna. Při vyhledávání asymptomatických nebo subklinických forem infekce bude bezpochyby klíčovou úlohu hrát rutinní screening pacientů na přítomnost infekce virem SARS-CoV-2. Rovněž bude nutno uvádět do praxe i jednoznačná doporučení, aby bylo možno znovu bezpečně provádět chirurgické výkony a současně uklidnit pacienty strachující se o svoji bezpečnost. I když další průběh pandemie není vůbec jistý, poznatky z důsledků onemocnění covid-19 pro kardiochirurgii jako takovou nepochybně ovlivní strategii rozvoje tohoto oboru v budoucnu.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

COVID-19 is having an impact on both infected and non-infected patients. During the outbreak period, a smaller number of patients underwent cardiac surgery. These patients experienced more symptoms, had longer procedures, and had a higher in-hospital mortality rate. While the consequences of the pandemic are not fully understood, one thing is certain; we must prepare for a possible new outbreak.

Currently, the future of cardiac surgery after the pandemic is unclear as the evidence is still emerging. However, the lessons learned from these unprecedented times can be taken forward to inform future service planning. Moving forward, routine screening of patients for SARS-CoV-2 infection will undoubtedly play a key role in identifying asymptomatic or subclinical infections. Ultimately, clear guidelines should be implemented to ensure the safe resumption of surgical services, while also reassuring patients concerned about safety. Although the future trajectory of this pandemic is uncertain, the insights from the impact of COVID-19 on cardiac surgery will undoubtedly shape the future delivery of cardiac surgery.

Keywords:

Cardiovascular surgery

COVID-19

Impact

Pandemic

Patients

Surgery

Background

Towards the end of 2019 a new disease emerged in Wuhan, China, now known as coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Approximately 3 months later, on March 11, 2020, COVID-19 was announced by the World Health Organization as a global pandemic. As of May 20, 2020, more than five million people worldwide were affected by the virus with about 325,000 deaths. Since the beginning of COVID-19 the world has changed drastically, and various measures have been taken in an attempt to “flatten the curve”, some of them having an unprecedented effect on world health systems.¹

The developed world is currently facing what seems to be a watershed, and no doubt one of the significant landmarks in the history of medicine. One of the greatest challenges of the medical community is the scarcity of knowledge and experience in facing this virus.

In addition to the typical common viral symptoms or, in more severe cases, pneumonia and acute respiratory distress syndrome, COVID-19 also has some important implications for the cardiovascular system and the management of patients with cardiovascular disease. The mechanisms of cardiovascular disruption from COVID-19 are likely multifactorial and have not been fully elucidated.^{2,3} It is known that severe infection, especially respiratory infection, can cause systemic changes (e.g., sepsis, shock, hypoxemia, stress) that affect the cardiovascular system. One proposed mechanism is an interaction between the virus, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression, and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). The first association between COVID-19 and the cardiovascular system is the increased risk in patients with pre-existing cardiovascular disease to develop severe disease and death.^{4,5} Second, complications such as myocarditis, acute myocardial infarction, arrhythmias, thromboembolic events, and heart failure have been linked to COVID-19 infection.²

Cardiovascular surgery and COVID-19

Ever since the COVID-19 has become a pandemic, worldwide efforts are being made to “flatten the curve”. As a result, cardiac surgeons have been required to scale down their routine practice, resulting in a significant reduction in the number of cardiac surgeries. While the number of patients undergoing cardiac surgery declined during the outbreak period, the rate of surgical mortality increased. One explanation for this might be delayed hospital arrival.

The COVID-19 pandemic has transformed cardiac surgical practices. Limitations in intensive care resources and personal protective equipment have required many practices throughout the globe to pause elective operations and now slowly resume operations. However, much of cardiac surgery is not elective and patients continue to require surgery on an urgent or emergent basis during the pandemic.

Additionally, the COVID-19 pandemic has required a careful analysis of how best to carry out heart transplanta-

tion, extra-corporeal membrane oxygenation, and congenital heart surgery. Surgeons were forced to balance the ongoing need of providing urgent and emergent surgical care with the new realities of limited resources. However, cardiac surgery is a resource-intensive specialty where excellence requires multidisciplinary coordination between cardiology, surgery, anesthesia, critical care, perfusionists, and nursing. Moreover, cardiac surgery patients transition through different phases of care (preoperative, operative, intensive care, step-down, and cardiac rehabilitation), which creates unique challenges for preventing disease transmission for patients and their care teams.³ This continued as the need for providing surgical services has introduced several unique considerations ranging from how to prioritize surgery, how to ensure safety for cardiac surgical teams, and how best to resume elective operations to ensure the safety of patients. In this regard the American College of Surgeons (ACS) released recommendations for surgical management of elective operations during the COVID-19 pandemic. The ACS scale categorized elective procedures into three tiers: Tier 1 (low acuity), Tier 2 (intermediate acuity), and Tier 3 (high acuity) with subcategories A and B in each tier differentiated as a healthy or nonhealthy patient, respectively. The scale was developed for multiple subspecialties, but was less pertinent to cardiac surgery because the scale was limited to elective cases and did not account for urgent and emergency cases.⁴

At the beginning of the outbreak, Légaré et al., on behalf of the Canadian Society of Cardiac Surgeons (CSCS), released a guidance statement to cardiac surgeons.⁵ They suggested a template for triaging patients based on the percentage in reduction of services. According to their suggestion, upon a mild reduction in services (0–30%), only symptomatic outpatients or those at greater risk for developing adverse events, should undergo surgery alongside the urgent cases. Under a >50% reduction in services, they suggested operating on urgent cases only.⁵

Challenges of surgeries

Cardiopulmonary bypass might have a deleterious effect on COVID-19 patients undergoing cardiac surgery. This is explained by an increased inflammatory response triggered by the non-endothelial surfaces of the pump. COVID-19 infection after cardiac surgery, regardless of the time of the onset, is a serious condition. The systemic inflammatory state that follows extracorporeal circulation may mask the typical COVID-19 laboratory findings, making the diagnosis more difficult. A strict reorganization of the hospital resources is necessary to safely resume the cardiac surgical activity.⁶

Efforts and management

Under the unprecedented pressures of the global COVID-19 pandemic, there is an urgent requisite for successful strategies to safely deliver cardiac surgery. Additionally, patients with pre-existing cardiovascular dise-

ase are likely to have comorbidities which are associated with poorer clinical outcomes in confirmed SARS-CoV-2 cases. Despite this, Yandrapalli et al. have reported the first case of a successful coronary artery bypass graft (CABG) operation in a patient with asymptomatic SARS-CoV-2 infection, which offers insights into how cardiac surgery could be adapted to solve the challenges of this pandemic.⁷

Elective cardiac surgeries have been delayed owing to the redistribution of intensive care resources and the unquantifiable risk of acquiring COVID-19. Likewise, cardiac surgery services have undergone structural remodeling into a centralized system in an attempt to continue provisions of emergency surgery alongside hospital management of COVID-19 patients. Two Unsurprisingly, most cardiac surgery units across the globe have seen a sharp decline in surgeries as a result, and one cardiac surgery unit reported an 83% reduction in cardiac index cases between 23rd March to 4th May 2020.⁸

Similar models have been used in Europe to manage healthcare services and increase intensive care capacity. For example, in the Lombardy region of Italy, 16 out of 20 cardiac surgical units discontinued services and all urgent cases have been consequently diverted to the remaining four units for centralized services. Although these measures have been beneficial for supporting the focused management of COVID-19 patients, it is important to reflect upon the future consequences of delayed elective cardiac surgery.⁹

On March 20, 2020, the Royal College of Surgeons (RCS) published its initial, brief guidance for surgeons who were working during the COVID-19 pandemic, emphasizing the safety of the working force as well as the maintenance of emergency surgical workforce and capabilities. The detailed guidance came into force on March 26th, 2020 outlining the scope of patient selection and flow of surgical practice across the United Kingdom. Since then, the guidelines have been updated four times, lastly on June 5th, 2020.¹⁰

The initial guidance involved the cancellation of all elective operating cases, with a focus on operating on urgent/emergency and otherwise life-saving procedures. Patients were categorized into four levels according to their need for surgery:

- Priority level 1a Emergency – operation needed within 24h.
- Priority level 1b Urgent – operation needed with 72h.
- Priority level 2 Surgery that can be deferred for up to 4 weeks.
- Priority level 3 Surgery that can be delayed for up to 3 months.
- Priority level 4 Surgery that can be delayed for more than 3 months.

With the gradual decline in the cases of COVID-19, the service gradually resumed its activities, slowly reintroducing elective surgery on a phased basis. Elective cases were prioritized as Red, Amber, Green (RAG rating) with red been classified as “urgent elective”.

As hospitals become increasingly populated with suspected or confirmed COVID-19 patients, exposing car-

diac patients to the hospital environment will potentially increase their risk of nosocomial infection.

There is obviously a balance of risk, as patients with significant cardiovascular disease have their definitive treatment delayed vs increasing the likelihood of acquiring a nosocomial COVID-19 infection and its consequences. The factors resulting in delaying a cardiac surgical procedure are multifold. Blood products are in short supply because volunteer donation rates are substantially reduced under the advisory of avoiding close contact. Each cardiac surgical procedure will necessarily consume increasingly scarce resources (inpatient space, human resources, personal protective equipment, etc.) that might delay or prevent treatment of a patient suffering from the sequela of a COVID-19 infection.

Reducing the number of cardiac surgical procedures will result in the preservation of valuable resources that will allow for intensive care unit beds, mechanical ventilators, circuitry for extracorporeal membrane oxygenation, pharmaceuticals, personal protective equipment, and health care workers with advanced skills to be used for the ever-growing numbers of COVID-19 admissions.

Cardiac surgery requires a relatively small dedicated team of uniquely skilled individuals, including cardiac operating room scrub and circulators, perfusionists, cardiac anesthesiologists, and perioperative caregivers. Using these individuals for potentially nonessential operations may increase their chances of COVID-19 exposure, threatening their availability for future more urgent procedures. Given that the duration of COVID-19 burden in our hospitals is presently unknown, it is foreseeable that reduction in cardiac surgery capacity may be impacted for several months or longer. For patients whose cardiac surgical procedures are being delayed and in whom alternative therapies are not deemed appropriate, programs are encouraged to develop an orchestrated follow-up mechanism for regular communication (i.e., 1- to 2-week intervals) to monitor for progression of symptoms by telephone conference or video conference.

The risk of performing emergency cardiac surgery on symptomatic COVID-19 positive patients is unknown, but mortality would be expected to be higher than under normal circumstances. We also do not know the safe time to operate on a patient who has recovered from the infection or whether there is a risk for COVID-19 reactivation. Although the risk of exposure and infection in health care personnel is well documented, the specific risk to cardiac surgeons is unknown. Obvious sources of exposure include aerosol from ventilators, respiratory treatments, chest tube air leaks, and electrocautery. Insufflation used in endoscopic saphenous vein harvesting also presents an aerosolization risk. Reoperations are particularly risky because of the potential for parenchymal lung injury during sternal re-entry and mediastinal dissection.¹⁰

A study was done to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on activity at the cardiothoracic surgical care at the National Cardiothoracic Surgery and Transplant Centre. A comparison was performed of cardiac surgery and transplant caseload for the first 4 months of 2019 and 2020 using data collected prospectively on a customized digital database, the study showed that in March and April 2020, the spread of COVID-19 and the

resultant focus on its management resulted in a reduction in cardiothoracic surgery service delivery.^{9,10}

Conclusion

COVID-19 is having an impact on both infected and non-infected patients. During the outbreak period, a smaller number of patients underwent cardiac surgery. These patients experienced more symptoms, had longer procedures, and had a higher in-hospital mortality rate. While the consequences of the pandemic are not fully understood, one thing is certain; we must prepare for a possible new outbreak.

Currently, the future of cardiac surgery after the pandemic is unclear as the evidence is still emerging. However, the lessons learned from these unprecedented times can be taken forward to inform future service planning. Moving forward, routine screening of patients for SARS-CoV-2 infection will undoubtedly play a key role in identifying asymptomatic or subclinical infections. Ultimately, clear guidelines should be implemented to ensure the safe resumption of surgical services, while also reassuring patients concerned about safety. Although the future trajectory of this pandemic is uncertain, the insights from the impact of COVID-19 on cardiac surgery will undoubtedly shape the future delivery of cardiac surgery.

References

1. Keizman E, Ram E, Kachel E, et al. The impact of COVID-19 pandemic on cardiac surgery in Israel. *J Cardiothorac Surg* 2020;15:294.
2. Soumya RS, Unni TG, Raghu KG. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:411–425.
3. Patel V, Jimenez E, Cornwell L, et al. Cardiac Surgery During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Perioperative Considerations and Triage Recommendations. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017042.
4. COVID-19: Elective Case Triage Guidelines for surgical care. American College of Surgeons. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>. Accessed May 4, 2020.
5. Sayre TJ. Cardiovascular Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *US Pharm* 2021;46:17–20.
6. Yandrapalli S, Cooper HA, Malekan R. Successful coronary artery bypass operation in a SARS COV-2 infected patient with acute coronary syndrome [published online ahead of print June, 2020]. *J Card Surg* 2020;35:2361–2363.
7. Mohamed Abdel Shafi A, Hewage S, Harky A. The impact of COVID-19 on the provision of cardiac surgical services. *J Card Surg* 2020;35:1295–1297.
8. Bonalumi G, di Mauro M, Garatti A, et al. The COVID-19 outbreak and its impact on hospitals in Italy: the model of cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:1025–1028.
9. Royal College of Surgeons of England. Guidance for surgeons working during the COVID-19 pandemic. <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons-v1/>. Accessed August 22, 2020.
10. Bakaeen FG, Gillinov AM, Roselli EE, et al. Cardiac surgery and the coronavirus disease 2019 pandemic: What we know, what we do not know, and what we need to do. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;160:722–726.

Humanin and Cardiovascular Diseases

Lutfu Askin, Okan Tanriverdi

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 30. 4. 2022

Accepted: 18. 5. 2022

Available online: 7. 6. 2023

Klíčová slova:

Kardiovaskulární onemocnění

Malé humanin-like peptidy 1–6

Peptidy produkované

mitochondriemi

Ribosomální ribonukleová kyselina

typu c

SOUHRN

Peptidy produkované mitochondriemi (mitochondrial-derived peptides, MDPs) jsou kódovány mitochondriální DNA. Mezi MDP patří humanin, ribosomální ribonukleová kyselina typu c (ribosomal ribonucleic acid type c, MOTs-c) a malé humanin-like peptidy 1–6 (SHLP1–6). Ve stresových situacích MDP podporují aktivitu mitochondrií a napomáhají přežití buněk; kromě toho ovlivňují metabolismus, odpověď na stres i zánět jak *in vivo*, tak *in vitro*. Výzkum v poslední době prokázal, že MDP hrají významnou úlohu v rozvoji kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Mezi další možné faktory patří ischemie, neúspěšná reperfuze, fibróza a dysfunkce koronární mikrocirkulace. Peptidy produkované mitochondriemi mohou sloužit jako markery KVO nebo se stát cílem léčby KVO. Do této skupiny peptidů patří humanin, MOTs-c a SHLP. Humanin snižuje oxidační stres cestou inhibice aktivity mitochondriálního komplexu 1. Je prokázáno, že MDP účinně pomáhají léčit metabolické poruchy včetně diabetu 2. typu. Humanin může sloužit jako marker aktivity mitochondrií v léčbě KVO nebo přímo v léčbě endoteliální dysfunkce. Tento přehled se zabývá novými možnostmi využití humaninu a jeho biologickým významem v léčbě KVO.

ABSTRACT

Mitochondrial-derived peptides (MDPs) are encoded by mitochondrial DNA. MDPs include humanin, ribosomal ribonucleic acid type c (MOTS-c), and small humanin-like peptides 1–6 (SHLP1–6). In times of stress, they support mitochondrial activity and cell survival. MDPs influence cell survival, metabolism, stress response, and inflammation *in vivo* and *in vitro*. Recent research shows MDPs play a significant role in cardiovascular disease (CVD) development. In addition, possible pathogenic pathways include ischemia, reperfusion damage, fibrosis, and coronary microcirculatory dysfunction. CVD biomarkers or therapy targets, MDPs. This group of peptides includes humanin, MOTs-c, and SHLPs. Humanin reduces oxidative stress by inhibiting mitochondrial complex 1 activity. MDPs have been shown to help metabolic illnesses including type 2 diabetes. Humanin may be utilized as a marker for mitochondrial activity in cardiovascular illness or as an endothelial dysfunction treatment. This review will address humanin's novel roles and its biological relevance in cardiovascular diseases.

Keywords:

Cardiovascular disease

Mitochondrial-derived peptides

Ribosomal ribonucleic acid type c

Small humanin-like peptide 1–6

Introduction

Mitochondrial malfunction has been linked to ageing and age-related illnesses, highlighting their role in cell homeostasis. The mitochondria create peptides that translocate into the nucleus and interact with deoxyribonucleic acid (DNA). These mitochondrial-derived peptides (MDPs) regulate metabolism and have been found to have antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic properties.^{1,2}

It is believed that mitochondrial DNA developed from the bacterial genome to coordinate metabolic and stress responses. Mitochondria may export and import peptides; the folding and assembly of freshly translated polypeptides maintains mitochondrial

protein homeostasis. Reactive oxygen species (ROS) formed inside mitochondria provide a challenge to the mitochondrial protein-folding environment. Anterograde and retrograde signaling routes between mitochondria and nucleus are important in mitochondrial activity.^{3–5}

The mitochondrial unfolded protein response regulates nuclear genes important in cellular homeostasis.⁶ Unfolded protein response signaling promotes cell survival and adaptability to endoplasmic reticulum (ER) stress when the ER detects it.⁷ Humanin and its variants, for example, are mtDNA-encoded peptides that have crucial physiological activities.¹ We want to elucidate humanin's unique functions and biological significance in cardiovascular disorders.

Address: Lutfu Askin, MD, Adiyaman Education and Research Hospital Cardiology Department, 2230- Adiyaman, Turkey, e-mail: lutfuaskin23@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.057

A summary of the mitochondrial genome

MtDNA is the mitochondrial genome that encodes most mitochondrial proteins. The mitochondrial genome is an 11–28 kilobase circular molecule with minimal intergenic sections. A substantial non-coding area comprises regulatory elements for both strands' transcription start and termination. mtDNA encodes 37 genes, including 13 polypeptides, two ribosomal RNAs, and 22 transfer RNAs. Paternal mtDNA is degraded during conception. Mitochondrial fusion and fission are required for cell metabolism and mtDNA distribution.^{8,9}

Suggested links between mtDNA changes and increased risk of age-related illnesses. Many human illnesses are associated to mitochondrial malfunction and mtDNA change.¹⁰ Non-coding RNAs affect mitochondrial energy state and gene expression in mitochondrial metabolism.¹¹ Mitochondria produce MDPs, which are protective stress-response peptides.

Among the MDPs there is humanin

Humanin, MOTS-c, and SHLPs are all MDP peptides. Humanin, the first MDP identified in 2001, was named by its promise to restore the "humanity" of Alzheimer's sufferers. Humanin was identified while looking for survival factors in an Alzheimer's patient's undamaged brain. The early research was in cell culture, then *in vivo* utilizing pharmacological mimics of Alzheimer's disease and an amyloid-beta-precursor protein mutant gene. This innovative idea of retrograde mitochondrial signalling and mitochondrial gene expression was introduced by the discovery of humanin, the first short peptide of its sort. Humanin, originally found as a neuroprotective polypeptide, has recently demonstrated benefits in age-related illnesses.¹²

A humanin open reading frame inside the 16S ribosomal subunit gene encodes humanin.¹³ Open reading frames seem to be common in human genomes, and their encoded peptides may have crucial biological activities. Over a thousand nuclear-encoded open reading frames synthesize bioactive peptides.¹⁴

Human mtDNA contains just 13 critical electron transport chain components and 24 structural RNAs necessary for their translation. The mitochondrial genome has few non-coding nucleotides without introns.¹⁵ The 13 nuclear-encoded humanin isoforms were termed MTRNR2L1 through MTRNR2L13 after the mitochondrial humanin *MTRNR2* gene. These genes are significantly expressed in the heart.¹³ These genes may have a role in the genesis and physiopathology of heart diseases. Few researches have looked at how humanin isoform expression is altered.¹⁶

Because humanin is a short peptide, each amino acid might be mutated individually. Improved chemical characteristics of humanin may be achieved by changing its molecular structure. Humanin's potency and biological functions may be changed by a single amino acid. S14G-humanin (HNG) carries glycine instead of Ser14. Humanin analogue HNGF6A has Ser14 glycine and Phe6 alanine. Amino acids Leu9-Leu11, Pro19-Val20 are essential for

human survival. Humanin-C8P, S7A, and L12A are also counterparts (humanin antagonist).¹⁷

Humanin mechanisms

MDPs are secretory proteins that engage with external processes as well as intracellular activities. Humanin increases ERK1/2 phosphorylation through receptor binding.¹⁸ ERK1/2 is phosphorylated and detached from its anchoring proteins during activation, enabling translocation to different subcellular compartments. Proapoptotic protein translocation to mitochondria is inhibited by humanin (Fig. 1).^{19,20}

The first humanin receptor, FPRL1, is associated to neurological illnesses like Alzheimer's. Humanin stimulates calcium mobilization and ERK1/2 signaling in FPRL1. Humanin's cytoprotective effects are G protein-coupled receptor dependent.¹⁹ The trimeric CNTFR/WSX-1/gp130 complex is linked to the gp130/STAT-3 axis, which is required for human activity. Then humanin activates STAT-3, which is essential for neuroprotection.²⁰

Humanin is controlled by IGF-1 and growth hormone. Humanin and IGF-1 concentrations decline with aging, while IGF-1 directly reduces humanin concentrations.²¹ It has been proposed that growth hormone suppresses MDP levels through IGF-1. The significance of diet and insulin in regulating the growth hormone/IGF axis was recently reviewed.²² The hypothalamus contains IGFBP-3, which suppresses hepatic insulin activity.²³

Human aging has lately been thoroughly explored molecularly. The studied mechanisms include mitochondrial dysfunction, ROS production, and soluble mitokines.²⁴ Stress triggers mitokines like humanin. Humanin concentrations decline with aging. A previous study demonstrated a reduction in humanin concentrations in the hypothalamus, skeletal muscle, and brain with age in mice.²⁵ An analysis of humanin concentrations in plasma from 693 people of varying ages revealed no signs of evolution

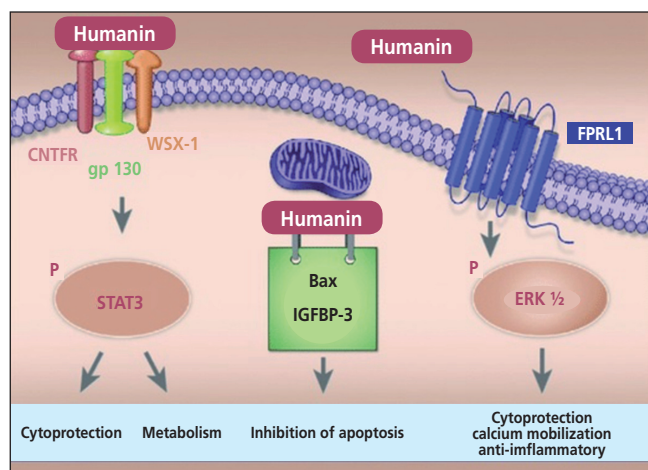


Fig. 1 – Human cellular actions. Humanin works intra- and extracellularly. The apoptotic proteins Bax and IGFBP-3 interact with humanin to suppress apoptosis. Extracellular humanin regulates survival, metabolism, and inflammation through two cell-surface receptors: CNTFR/WSX-1/gp130 (via STAT3) and formyl-peptide receptor-like-1 (FPRL1) (by ERK 1/2 signaling cascade). Phosphorylation.

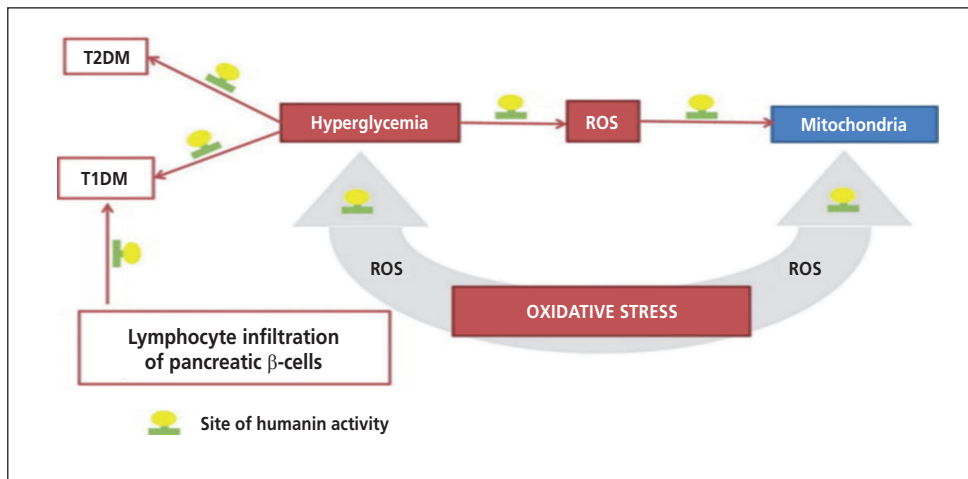


Fig. 2 – Humanin: a peptide involved in mitochondrial signaling as a biomarker for impaired fasting glucose-related oxidative stress.

(from 21 to 113 years). Humanin plasma concentrations are highest in centenarians. These data support the hypothesis that humanin is a biological age marker. Humanin and its homologues may have anti-aging benefits. Both humanin and MOTS-c boost interleukin-6, interleukin-1, interleukin-8, and interleukin-10 production in senescent cells.²⁶

Oxidative stress and humanin

Humanin's antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic activities have been researched thoroughly, as well as its relationship to oxidative stress has been researched. Oxidative stress is connected to intracellular damage, including DNA damage. It may cause organ failure and cell death. Most cellular ROS are assumed to be produced by mitochondria. Atmospheres utilize oxygen, generating superoxide. In mitochondria, oxidative phosphorylation (OXPHOS) creates ATP. Mitochondria produce ATP through proton transfer. Managing ATP production and breakdown is vital to all life. An inner mitochondrial membrane protein complex transfers electrons from NADH to oxygen. The principal electron leakage sites are I and III. RNS and ROS are metabolic by-products that may be toxic or beneficial.¹²

Inflammation is thought to be caused by ROS/RNS. Lack of enzymatic (superoxide dismutases) or non-enzymatic antioxidant defenses causes it (glutathione). Oxidative stress causes DNA damage in the nucleus, leading to organ failure and cell death. Excess glucose and oxidative phosphorylation harm mitochondria. Inducing ER stress generates ROS. Mitochondrial ROS worsen ER stress because they are connected. Antioxidant humanin treatment decreases caspase activity and improves glutathione levels.^{27,28}

HNG inhibits mitochondrial complex 1 activity, preventing mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Apoptotic rate and oxidative stress are reduced by humanin in cellular and animal studies. HNG maintains mitochondrial membrane potential and ATP concentrations via its intracellular antioxidant capabilities. Recent study has revealed humanin's anti-apoptotic molecular activity. Cell death is controlled by the B-cell lymphoma 2 protein

family. BAX, an apoptosis regulator, is required for mitochondrial apoptosis. As a result, humanin inhibits cytosolic BAX recruitment and oligomerization.²⁹

Humanin and inflammation

MDPs reduce inflammation and oxidative stress in both *vivo* and *in vitro*. An excess of ROS in the cell damages components and triggers cell death pathways. Free radical production and/or antioxidant defense are linked to redox imbalance. An iron redox pair keeps the cell's redox status within physiological limits. Cell death by oxidative stress has a function in atherosclerosis inflammation. Pretreatment with humanin reduced ROS and apoptosis by 50%. Humanin and MOTS-c proteins were recently examined in advanced chronic renal disease patients and healthy controls. Humanin levels are associated with TNF- α levels in renal disease.^{30,31} Humanin's anti-inflammatory properties suggest it may help cure hyperglycemia-induced endothelial impairment. TNF- α and interleukin-1 secretion were reduced by humanin therapy in high hyperglycemia. These proinflammatory cytokines were downregulated together with VCAM-1 and E-selectin.³²

Humanin and type 2 diabetes

Diabetes is linked to mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Diabetes mellitus type 2 is associated with mitochondrial impairment. The disease's specific processes are unclear, although evidence is mounting that hyperglycemia-induced oxidative stress induces oxidative stress in several organs. Oxidative stress is linked to chronic inflammation in type 2 diabetics. MDPs may help improve type 2 diabetes. Hypoglycated hemoglobin and humanin concentrations decrease in type 2 diabetes (HbA_{1c}). A significant rise in ROS concentrations may work to attract humanin from various tissues to damaged sites. Humanin acts as an antioxidant in these settings, perhaps preserving cell life. Humanin prevents apoptosis in human aortic endothelial cells by reducing ROS generation (Fig. 2).^{33,34}

Humanin has been shown to affect pancreatic lipid metabolism and amino acid plasma concentrations. Humanin involvement in several clinical diseases is growing. For diabetic caused cellular damage, Humanin's defensive properties may be unique. Humanin levels may be a type 2 diabetes indicator.³⁵

Cardiovascular diseases (CVDs)

Humanin is found in cardiomyocytes. During times of stress, the left ventricle produces more. Aspects of humanin's cardioprotective activities are presumed extracellular. Humanin inhibits apoptosis in the vasculature and the heart. Endocrine glands produce humanin, which is present in the endothelium of human blood vessels. Plasma humanin levels drop with age, perhaps indicating atherosclerosis. Humanin levels in patients with CVD are lower than in healthy controls. It inhibits endothelial function. Symptomatic persons have more endogenous humanin in plaque samples than asymptomatic ones. Somewhere between cardiovascular and metabolic diseases. Humanin levels in CVD may be a stress response.^{36,37}

Humanin preserves endothelial function and reduces oxidative stress and apoptosis. The aortic endothelium contains humanin. HNGF6A treatment reduced aortic plaque apoptosis and nitrotyrosine immunoreactivity. Changes in heart structure and function accompany underlying illnesses. The aged heart has fibrotic remodeling. Interstitial remodelling seems to deteriorate with aging. Heart physiology alters cellular, extracellular, and whole-heart with age. Aging myocyte loss might be apoptotic or necrotic. Diastolic dysfunction occurs in the aged heart, and myocardial fibrosis is certainly a factor.³⁸

Exogenous humanin therapy may benefit aged hearts due to its cytoprotective actions under oxidative stress. Humanin protects against myocardial ischemia/reperfusion damage by reducing cardiac mitochondrial dysfunction and ischemic area. Exogenous HNG reduces cardiac fibrosis and apoptosis in aged rats. The HNG-pretreated group had smaller infarcts than the vehicle-treated group at first, but not afterwards. The endogenous humanin concentration decreased after ischemia/reperfusion, whereas the total humanin concentration rose (in HNG-treated groups) after ischemia and at the commencement of reperfusion.³⁹ It's been reported that humanin isoform genes may be linked to cardiac problems. Researchers are looking at hereditary heart disease risk. Most humanin research has compared the expression of humanin-like isoform genes between persons. There is evidence relating humanin-like nuclear isoform DNA nucleotide variations to coronary heart disease. The *MTRNR2L2* and *MTRNR2L8* gene regions have the most alterations. Isoform gene copy number is changed in CHD arteries.⁴⁰ No influence of obesity or other metabolic diseases on genetic scores.

Recent studies

Humanin is neuroprotective and cytoprotective in animals. Humanin overexpression in *C. elegans* increases

longevity depending on daf-16/Foxo. Like exogenous humanin therapy, humanin transgenic mice exhibit improved resistance against harmful insults. Humanin analogue HNG enhances metabolic healthspan metrics and lowers inflammatory markers in middle-aged rats when given twice weekly. Humanin levels normally fall with age in many species, but not in the naked mole-rat, a model of minimal senescence. Also, offspring of centenarians had higher circulating humanin levels than age-matched control participants. Humanin levels are reduced in disorders including Alzheimer's and MELAS, which further links humanin to healthspan. These studies are the first to correlate humanin to greater health and longevity.⁴¹

Humanin, MOTS-c, and small humanin-like peptide1-6 (SHLP1-6) are currently known MDPs. They are novel metabolic regulators that help sustain mitochondrial function and cell survival under stress. *In vivo* and *in vitro*, MDPs have been shown to affect cell survival, metabolism, stress response, and inflammation. Recent study has indicated that MDPs have considerable influence on cardiovascular disease development (CVD). A new class of biomarkers or treatment targets for CVD, MDPs.⁴² Eltermaa et al. discovered no statistically significant associations between genetic variants in human nuclear isoform gene regions and coronary artery disease.¹⁶

Bioactive microproteins, MDPs, influence cellular metabolism. Two humanin and MOTS-c polymorphisms are linked to cognitive decline and diabetes, indicating a precise role for MDPs in disease modification. There may be hundreds more MDPs. MDPs are a novel type of microproteins encoded by short open reading frames. An overview of MDPs with a biological and therapeutic emphasis.⁴⁴ Dabravolski et al. focused on current developments in understanding MDP-cardiovascular risk factor interactions. MDPs were also studied as new biomarkers and therapeutic targets.⁴⁵ According to Chai et al.⁴⁶ reduced humanin is an independent risk factor for CVD.

Conclusion

Inherent in mitochondria, MDPs are linked to human metabolism and age-related ailments. *In vivo*, they are essential for metabolic balance and cell protection. MDPs may be a potential target for treating cardiovascular illness, protecting myocardial and endothelial cells, and maintaining cell homeostasis. Because endogenous humanin is elevated in cardiovascular disease, a serum marker role for humanin is expected. Atherosclerosis in patients with endothelial dysfunction may be treated with humanin. It may be used to treat or prevent age-related illnesses.

Conflict of interest

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

Funding

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

References

- Yong CQY, Tang BL. A Mitochondrial Encoded Messenger at the Nucleus. *Cells* 2018;7:105.
- Kim SJ, Xiao J, Wan J, et al. Mitochondrially derived peptides as novel regulators of metabolism. *J Physiol* 2017;595:6613–6621.
- Cobb LJ, Lee C, Xiao J, et al. Naturally occurring mitochondrial derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. *Aging (Albany NY)* 2016;8:796–809.
- Kim SJ, Mehta HH, Wan J, et al. Mitochondrial peptides modulate mitochondrial function during cellular senescence. *Aging (Albany NY)* 2018;10:1239–1256.
- Butow RA, Avadhani NG. Mitochondrial signaling: the retrograde response. *Mol Cell* 2004;14:1–15.
- Yi HS, Chang JY, Shong M. The mitochondrial unfolded protein response and mitohormesis: a perspective on metabolic diseases. *J Mol Endocrinol* 2018;61:R91–R105.
- Takeda K, Yanagi S. Mitochondrial retrograde signaling to the endoplasmic-reticulum regulates unfolded protein responses. *Mol Cell Oncol* 2019;6:e1659078.
- Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature* 2010;467:929–934.
- Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:634–646.
- Kondadi AK, Anand R, Reichert AS. Functional Interplay between Cristae Biogenesis, Mitochondrial Dynamics and Mitochondrial DNA Integrity. *Int J Mol Sci* 2019;20:4311.
- Jusic A, Devaux Y, EU-CardioRNA COST Action. Mitochondrial noncoding RNA-regulatory network in cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol* 2020;115:23.
- Rochette L, Meloux A, Zeller M, et al. Role of humanin, a mitochondrial-derived peptide, in cardiovascular disorders. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113:564–571.
- Bodzioch M, Lapicka-Bodzioch K, Zapala B, et al. Evidence for potential functionality of nuclearly-encoded humanin isoforms. *Genomics* 2009;94:247–256.
- Pueyo JI, Magny EG, Couso JP. New Peptides Under the s(ORF) ace of the Genome. *Trends Biochem Sci* 2016;41:665–678.
- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457–465.
- Eltermaa M, Jakobson M, Utt M, et al. Genetic variants in humanin nuclear isoform gene regions show no association with coronary artery disease. *BMC Res Notes* 2019;12:759.
- Jia Y, Ohanyan A, Lue YH, et al. The effects of humanin and its analogues on male germ cell apoptosis induced by chemotherapeutic drugs. *Apoptosis* 2015;20:551–561.
- Kim SJ, Guerrero N, Wassef G, et al. The mitochondrial-derived peptide humanin activates the ERK1/2, AKT, and STAT3 signaling pathways and has age-dependent signaling differences in the hippocampus. *Oncotarget* 2016;7:46899–46912.
- Ying G, Iribarren P, Zhou Y, et al. Humanin, a newly identified neuroprotective factor, uses the G protein-coupled formylpeptide receptor-like-1 as a functional receptor. *J Immunol* 2004;172:7078–7085.
- Hashimoto Y, Kurita M, Aiso S, et al. Humanin inhibits neuronal cell death by interacting with a cytokine receptor complex or complexes involving CNTF receptor alpha/WSX-1/gp130. *Mol Biol Cell* 2009;20:2864–2873.
- Xiao J, Kim SJ, Cohen P, Yen K. Humanin: Functional Interfaces with IGF-I. *Growth Horm IGF Res* 2016;29:21–27.
- Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renahan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:11–24.
- Muzumdar RH, Ma X, Fishman S, Yang X, et al. Central and opposing effects of IGF-I and IGF-binding protein-3 on systemic insulin action. *Diabetes* 2006;55:2788–2796.
- Rose G, Santoro A, Salvioli S. Mitochondria and mitochondria induced signalling molecules as longevity determinants. *Mech Ageing Dev* 2017;165:115–128.
- Muzumdar RH, Huffman DM, Atzmon G, et al. Humanin: a novel central regulator of peripheral insulin action. *PLoS One* 2009;4:e6334.
- Mendelsohn AR, Larrick JW. Mitochondrial-Derived Peptides Exacerbate Senescence. *Rejuvenation Res* 2018;21:369–373.
- Molledo O, Remondelli P, Amodio G. The Mitochondria-Endoplasmic Reticulum Contacts and Their Critical Role in Aging and Age-Associated Diseases. *Front Cell Dev Biol* 2019;7:172.
- Rochette L, Vergely C. Coronary artery disease: Can aminothiols be distinguished from reactive oxygen species? *Nat Rev Cardiol* 2016;13:128–130.
- Morris DL, Kastner DW, Johnson S, et al. Humanin induces conformational changes in the apoptosis regulator BAX and sequesters it into fibers, preventing mitochondrial outer-membrane permeabilization. *J Biol Chem* 2019;294:19055–19065.
- Bachar AR, Scheffer L, Schroeder AS, et al. Humanin is expressed in human vascular walls and has a cytoprotective effect against oxidized LDL-induced oxidative stress. *Cardiovasc Res* 2010;88:360–366.
- Liu C, Gidlund EK, Witasz A, et al. Reduced skeletal muscle expression of mitochondrial-derived peptides humanin and MOTS-C and Nrf2 in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;317:F1122–F1131.
- Wang X, Wu Z, He Y, et al. Humanin prevents high glucose-induced monocyte adhesion to endothelial cells by targeting KLF2. *Mol Immunol* 2018;101:245–250.
- Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840:2709–2729.
- Lee C, Zeng J, Drew BG, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell Metab* 2015;21:443–454.
- Qin Q, Jin J, He F, et al. Humanin promotes mitochondrial biogenesis in pancreatic MIN6 beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;497:292–297.
- Widmer RJ, Flammer AJ, Herrmann J, et al. Circulating humanin levels are associated with preserved coronary endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304:H393–H397.
- Zacharias DG, Kim SG, Massat AE, et al. Humanin, a cytoprotective peptide, is expressed in carotid atherosclerotic [corrected] plaques in humans. *PLoS One* 2012;7:e31065.
- Horn MA, Trafford AW. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling. *J Mol Cell Cardiol* 2016;93:175–185.
- Thummasorn S, Apaijai N, Kerdphoo S, et al. Humanin exerts cardioprotection against cardiac ischemia/reperfusion injury through attenuation of mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Ther* 2016;34:404–414.
- Nazarenko MS, Sleptcov AA, Lebedev IN, et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Sci Rep* 2017;7:41268.
- Yen K, Mehta HH, Kim SJ, et al. The mitochondrial derived peptide humanin is a regulator of lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)* 2020;12:11185–11199.
- Yang Y, Gao H, Zhou H, et al. The role of mitochondrial-derived peptides in cardiovascular disease: Recent updates. *Biomed Pharmacother* 2019;117:109075.
- Miller B, Kim SJ, Kumagai H, et al. Peptides derived from small mitochondrial open reading frames: Genomic, biological, and therapeutic implications. *Exp Cell Res* 2020;393:112056.
- Dabrowski SA, Nikiforov NG, Starodubova AV, et al. The Role of Mitochondria-Derived Peptides in Cardiovascular Diseases and Their Potential as Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci* 2021;22:8770.
- Cai H, Cao P, Sun W, et al. Circulating humanin is lower in coronary artery disease and is a prognostic biomarker for major cardiac events in humans. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2022;1866:130010.

Syndrom PRKAG2 jako vysoce arytmogenní varianta v diferenciální diagnostice hypertrofické kardiomyopatie – příklad dvou rodin s potvrzenou příčinnou variantou DNA

(PRKAG2 syndrome as a highly arrhythmogenic eventuality in the differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy – an example of two families with a confirmed causative DNA variant)

Markéta Hodbodová^a, Alice Krebsová^{b,e}, Petra Peldová^{d,f}, Rostislav Polášek^{a,c}, Tomáš Roubíček^{a,b,c}

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

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

^c Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec, Liberec

^d Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Motol, Praha

^e Member of the European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart), Praha

^f Member of the European Reference Network on Intellectual Disability and Congenital Malformation (ITHAKA), Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 9. 2022

Přepřacován: 19. 10. 2022

Přijat: 7. 11. 2022

Dostupný online: 17. 3. 2023

Klíčová slova:

Hypertrofická kardiomyopatie

Náhlá srdeční smrt

Preexcitace

Převodní poruchy

Supraventrikulární arytmie

Syndrom PRKAG2

Keywords:

Conduction disease

Hypertrophic cardiomyopathy

Pre-excitation

PRKAG2 syndrome

Sudden cardiac death

Supraventricular arrhythmias

SOUHRN

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) postihuje 0,2 % populace a představuje nejčastější formu dědičného onemocnění srdečního svalu u dospělých. Nejčastější příčinou HKMP jsou změny v genech kódujících proteiny sarkomery. Až 10 % pacientů je však postiženo jiným typem systémového genetického onemocnění, které má hypertrofii myokardu pouze jako jeden ze svých multiorgánových projevů. Mezi tato onemocnění patří i glykogenóza PRKAG2, stádavé onemocnění způsobené dědičným defektem γ 2 regulační podjednotky proteinkinázy aktivované adenosin monofosfátem (AMPK). Ta kromě myopatie kosterních svalů způsobuje i HKMP s vysokým rizikem maligních komorových i sínových arytmii a řadu převodních poruch. Díky úzké spolupráci několika pracovišť jsme diagnostikovali dvě rodiny s příčinnou variantou DNA v genu *PRKAG2*. Na podkladě prezentovaných kazuistik dokumentujeme velmi variabilní projevy syndromu PRKAG2, a upozorňujeme tak na úskalí v jeho klinické diagnostice i terapii.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) affects 0.2% of the population and is the most common form of hereditary heart muscle disease in adults. The most frequent cause of HCM are changes in the genes encoding sarcomere proteins. However, up to 10% of patients are affected by another type of systemic genetic disease that has myocardial hypertrophy as only one of its multi-organ manifestations. Among these diseases is PRKAG2 glycogenosis, a rare metabolic storage disorder caused by an inherited defect in the γ 2 regulatory subunit of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). In addition to skeletal muscle myopathy, it causes HCM with a high risk of malignant ventricular and supraventricular arrhythmias and several conduction disorders. Thanks to close collaboration of several departments, we diagnosed two families with a causative DNA variant in the *PRKAG2* gene. On the basis of the presented case studies, we document highly variable manifestations of PRKAG2 syndrome and thus highlight the pitfalls in its clinical diagnosis and therapy.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Markéta Hodbodová, Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Husova 357/10, 460 63 Liberec, email: tuzom@nemlib.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.116

Úvod

Kardiomyopatie obecně jsou definovány jako strukturnální a funkční abnormality myokardu srdečních komor, které nejsou zapříčiněny onemocněním koronárních tepen nebo abnormálním plicním tlakem (např. při arteriální hypertenzi či chlopenních vadách). Poslední doporučení Evropské kardiologické společnosti definují jednotlivé typy kardiomyopatií dle specifických funkčních a morfologických kritérií a následně tyto jednotky dělí vždy do dvou podskupin na základě průkazu či vyloučení genetického podkladu na familiární a nefamiliární. Konkrétně diagnóza hypertrofické kardiomyopatie (HKMP) vyžaduje přítomnost zvýšené tloušťky myokardu levé komory (≥ 15 mm, s některými výjimkami).¹ Většina zdrojů se shoduje na celkové prevalenci HKMP okolo 1 na 500 dospělých jedinců (0,2 %) a také na faktu, že se jedná o jednu z nejčastějších příčin náhlé srdeční smrti mladých dospělých.^{1,2}

Etiologie hypertrofické kardiomyopatie je pestrá. Nejpočetnější skupina (40–60 % pacientů) je postižena autosomálně dominantně dědičnou mutací genů kódujících sarkomerické proteiny (např. těžké řetězce beta-myosinu). U 25–30 % pacientů je etiologie neznámá. Nejmenší skupinu, 5–10 % dospělých s HKMP, tvoří pacienti postižení jiným typem genetického onemocnění projevujícím se mimo jiné vznikem HKMP (metabolická střádavá onemocnění, dědičné neuromuskulární poruchy jako např. Friedreichova ataxie, jiné chromosomální abnormality), případně onemocněním bez jasné genetické příčiny (např. amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinů [AL amyloidóza] a wild-type transthyretinová amyloidóza [ATTRwt], polékové formy po užívání anabolických steroidů či tacrolimu atp.).¹

Systémová genetická onemocnění, která mají jako jeden ze svých projevů postižení myokardu hypertrofií, ale nejsou zapříčiněna mutacemi sarkomerických proteinů, jsou některými zdroji pojmenovávána jako fenokopie

a z všeobecných textů o HKMP často vyčleňována. Může za to zejména odlišná patofyziologie, prognóza a management těchto chorob.^{2,3} Mezi střádavá onemocnění řazená do této skupiny patří zejména syndrom PRKAG2, Danonova nemoc (X-vázané lyzozomální onemocnění způsobené mutací genu *LAMP-2*) a Fabryho choroba (lyzozomální onemocnění na podkladě mutace genu *alfa-GAL*).

Syndrom PRKAG2

Pacienti se skupinou klinických příznaků odpovídajících syndromu PRKAG2 (dále jen PS) byli pozorováni již ve druhé polovině 20. století. Nicméně až v roce 2001 byl skupinou okolo Golloba identifikován gen, jehož změny vedou k rozvoji tohoto autosomálně dominantního onemocnění.⁴ Dle recentních pozorování se jedná o varianty DNA typu záměny aminokyseliny (typu missense), mezi nejčastější patří například c.905G>A (Arg302Gln) a c.1463A>T (Asn488Ile) (57 %, resp. 21 %).^{5,6}

Gen *PRKAG2* kóduje $\gamma 2$ regulační podjednotku proteinkinázy aktivované adenosin monofosfátem (AMPK). Tato proteinkináza je zodpovědná za energetickou homeostázu buňky, její funkce je stimulována mj. vysokými koncentracemi adenosin monofosfátu (AMP). Součástí molekuly AMPK je katalytická podjednotka α a dvě regulační podjednotky (β a γ). $\gamma 2$ regulační podjednotka (PRKAG2) váže AMP a podněcuje tak aktivaci α podjednotky.⁷ Mutace genu pro PRKAG2, způsobující syndrom PRKAG2, zřejmě mění strukturu molekuly AMPK, a modifikuje tak aktivitu tohoto enzymu. Výsledným projevem na buněčné úrovni je zejména intracelulární akumulace glykogenu cestou porušeného metabolismu glukózy, proto syndrom PRKAG2 řadíme mezi střádavá onemocnění.⁸ Exprese AMPK je nejvyšší v kardiomyocytech a kosterních svalech, dále je exprimována i v mozku, ledvinách, játrech a pankreatu.⁹

Tabulka 1 – Spektrum příznaků pacientů se syndromem PRKAG2^{9,12}

Projevy detekovatelné na EKG	Krátký interval PQ
	Blokády Tawarových ramének (častěji pravého)
	Pokročilé AV blokády
	Chronotropní inkompetence, SA blokády
	Supraventrikulární tachyarytmie – nejčastěji fibrilace či flutter síní
	Známky hypertrofie LK (nemusí být příliš významná), sekundární repolarizační změny
	Preexcitace komor, akcesorní spojky (při elektrofyzilogickém vyšetření)
Nálezy na zobrazovacích metodách (TTE, CMR)	Hypertrofie levé komory (koncentrická/excentrická)
	Dysfunkce LK (systolická/diastolická)
Klinické projevy	Palpitace
	Synkopa
	Náhlá srdeční smrt
	Bolesti / ztuhlost kosterního svalstva, snížená tolerance zátěže
	Symptomy a známky srdečního selhání
	Ischemický iktus

AV – atrioventrikulární; CMR – magnetická rezonance myokardu; LK – levá komora; SA – sinoatriální; TTE – transtorakální echokardiografie.

Četnost syndromu PRKAG2 v populaci je neznámá, prevalence napříč pacienty s HKMP se v literatuře udává nejčastěji v rozmezí 0,2–1 %.^{10,11} Záchyt můžeme zvýšit tehdy, budeme-li po mutaci pátrat u pacientů s kombinací HKMP a některého z dalších častých klinických atributů spojených s tímto syndromem.

V roce 2015 analyzovali Porto a spol. 23 observačních studií zahrnujících 193 pacientů s geneticky potvrzeným syndromem PRKAG2 a sestavili spektrum nejčastějších klinických projevů tohoto vzácného dědičného onemocnění, které je průměrně diagnostikováno okolo třicátého roku života (tabulka 1).⁵ První, co může upoutat naši pozornost hned při úvodním setkání s pacientem, jsou EKG změny; 68 % vyšetřených pacientů má krátký interval PQ. Časté jsou také blokády Tawarových ramének, častěji pravého. Klinicky významné atrioventrikulární (AV) blokády se ve studované populaci taktéž vyskytovaly často, což je zřejmě důsledek patologického embryonálního vývoje anulus fibrosus v přítomnosti hypertrofických kardiomyocytů naplněných glykogenem. Dále je pro pacienty se syndromem PRKAG2 typická chronotropní inkompetence, sinoatriální (SA) blokády nebo sinusová bradykardie. Celkově 43 % pacientů ze studovaného souboru podstoupilo implantaci kardiostimulátoru. Vysoká voltáž komplexů QRS a sekundární repolarizační změny, které bývají u syndromu PRKAG2 také pozorovány, mohou dokonce předcházet rozvoji hypertrofie myokardu. Ta byla v tomto souboru přítomna u 53 % pacientů s potvrzenou mutací, na čemž lze poukázat na fakt, že přítomnost HKMP není podmínkou syndromu PRKAG2, ale pouze jedním z jeho možných projevů. Hypertrofie se samozřejmě týkala zejména levé komory, byla často progredující^{5,10} a nezdídkou vedla do stadia systolické či diastolické dysfunkce. U části pacientů dokonce vedla k obstrukci výtokového traktu či progresi do dilatační formy. Srdeční selhání bylo uváděno u 12 % pacientů z celého souboru. Další typickou jednotkou u pacientů se syndromem PRKAG2 je výskyt supra-ventrikulární tachyarytmie (38 % pacientů), a to zejména fibrilace nebo flutteru síní. U pacientů, u nichž bylo provedeno elektrofyzilogické vyšetření, byly nezdídkou prokazány akcesorní spojení. Zdá se, že komorová preexcitace u syndromu PRKAG2 je způsobována buď právě přídatnou dráhou, nebo fascikulo-ventrikulární spojkou.⁵ Pokud jde o extrakardiální projevy, tak se z podstaty onemocnění nabízí zejména myopatie příčné pruhovalého svalu. Ta je nicméně dokumentována spíše zřídka (2–15 %).^{9,10} Vzhledem k tomu, že je syndrom PRKAG2 autosomálně dominantně dědičné onemocnění s neúplnou penetrancí, můžeme se setkat i s jedinci, kteří jsou nositeli mutace, ale klinicky jsou zcela asymptomatictí. Je jich však menšina.⁶

Co nás z hlediska prognózy zajímá nejvíce, je výskyt náhlé srdeční smrti (NSS). A to nejen proto, že syndrom PRKAG2 je nemoc převážně mladých lidí. V dostupných studiích s početnější kohortou pacientů se prevalence NSS pohybuje shodně okolo 8–10 %, a to v průměrném věku pouze 33,4 roku. Podstatným faktem je, že nebyla pozorována korelace vyššího rizika NSS a významné hypertrofie myokardu.⁵

U diagnózy syndromu PRKAG2 je potřeba mít stále na paměti, že fenotypy postižených jedinců se od sebe mohou významně lišit. První manifestací může být jak náhlá smrt u mladého pacienta s časnou fibrilací síní bez HKMP,

tak postupně vznikající HKMP u pacienta ve středním věku s patologickým EKG. Nejčastěji se klinicky syndrom PRKAG2 prezentuje ve 3.–5. dekádě.⁶

Kromě často nápadných EKG změn jsou pro diagnózu syndromu PRKAG2 zásadní zobrazovací metody: transtorakální echokardiografie (TTE) a magnetická rezonance myokardu (CMR). Na CMR bývá v časných fázích nejčastěji zřetelná excentrická hypertrofie levé komory postihující zejména její mid-infero-laterální část, v pozdějších fázích je hypertrofie více difúzní s převládajícím postižením septa. Bohužel jak u CMR, tak u TTE neexistuje patognomický nález, který by diagnózu PS potvrdil.¹¹ Další diagnostickou pomůckou nám může být pečlivá rodinná anamnéza pacienta a z ní vyvozený autosomálně dominantní typ dědičnosti. Jedinou metodou, která nám však může stanovit definitivní diagnózu syndromu PRKAG2, je molekulární genetické vyšetření.

Indikace molekulárně genetického vyšetření

Indikace k provedení genetického vyšetření u pacientů s HKMP v našich podmínkách přehledně shrnuje článek Bonaventury a spol.¹³ V přítomnosti HKMP u konkrétního pacienta je vždy vhodné sestavit pečlivou rodinnou anamnézu, provést kaskádový rodinný screening (kardiologické vyšetření prvostupňových příbuzných probanda) a pacienta s velmi pravděpodobně dědičnou formou HKMP odeslat ke klinicko-genetické konzultaci. Genetik zváží míru pravděpodobnosti záchytu mutace (zde lze využít např. Mayo score)¹⁴ a také profit, který by konkrétní rodina z odhalení kauzální mutace měla. Záchyt mutace je nejvyšší u mladých pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou (až 50–60 %). U starších pacientů s onemocněním diagnostikovaným po 45. roce se jasná příčinná varianta DNA identifikuje pomocí současných metod pouze ve 30–40 % případů. V poslední době se díky novým poznatkům panelů testovaných genů rozšiřují právě i o geny způsobující syndromickou formu HKMP, kam patří i gen *PRKAG2*, či se přechází na metody vyšetřující všechny známé geny až celou DNA (klinický exom 4500 – 20 000 genů), které jsou v ČR v současné době dostupné.¹³

Zde si však opět připomeňme, že pouze u zhruba poloviny pacientů s mutací *PRKAG2* se rozvine HKMP, tudíž často nás k indikaci genetického vyšetření navede pouze naše pozornost a znalost variability klinického obrazu tohoto syndromu. Gen *PRKAG2* je mj. součástí panelu testovaných genů využívaného u pacientů s převodní poruchou v mladém věku, případně u rodin s podezřením na dědičnou příčinu dystrofie kosterních svalů a jistě je součástí exomových panelů.¹⁵

Management syndromu PRKAG2

Samostatné doporučené postupy péče o pacienty s PS dosud vytvořeny nebyly, proto vycházíme zejména z posledních evropských doporučení týkajících se HKMP obecně.¹ Musíme mít však stále na paměti, že podskupina syndromických forem HKMP se od „klasické“ formy v mnohém liší a může nás vždy překvapit dalšími výše zmiňovanými projevy. Z toho důvodu je nutné po nich aktivně pátrat (např. pravidelně vyšetřovat pacienty EKG holterovským monitorováním / epizodickým záznamníkem / implantovaným smyčkovým záznamníkem, doplnit elektromyografií kosterních svalů atp.). Individualizova-

ný musí být také náš přístup k implantaci kardioverteru-defibrilátoru (ICD). Jak jsme již zmínili, prevalence NSS u pacientů s PS se pohybuje okolo 8–10 %.^{5,6} Je dostupná i „time-to-event“ studie, která vypočítává čtyřicetiletému pacientovi se syndromem PRKAG2 až 20% riziko NSS.¹⁶ Je tedy třeba zdůraznit, že prognóza skupiny pacientů s defektem v metabolismu glykogenu, včetně syndromu PRKAG2, je závažnější než u skupiny s HKMP na podkladě sarkomerické mutace.^{6,16}

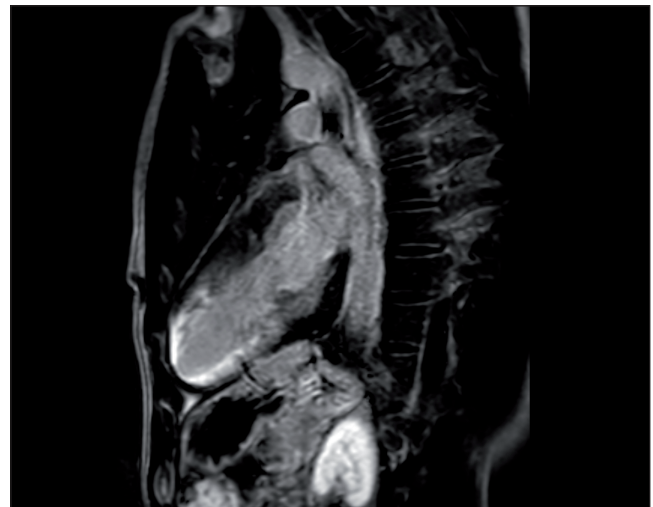
K indikaci implantace kardioverteru-defibrilátoru u pacientů s HKMP byl vytvořen a validován uznávaný a využívaný predikční model, známý jako HCM Risk-SCD score (SCD HCM risk calculator V2 [doc2do.com]).¹⁷ U pacientů se syndromem PRKAG2 však toto skóre používáme pouze jako pomůcku a postupujeme v rozhodování vždy individuálně s vědomím, že reálné riziko NSS je u této skupiny vyšší.

Popis případu

V průběhu několika posledních let jsme z Kardiocentra Krajské nemocnice Liberec odeslali k molekulárně genetickému vyšetření dvě rodiny, u nichž byla následně odhalena příčinná varianta v genu *PRKAG2*. Všichni pacienti byli vyšetřeni v Centru dědičných kardiovaskulárních onemocnění (Klinika kardiologie, IKEM, Praha), genetická analýza proběhla v Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol. Celkem jsme zatím v těchto dvou rodinách odhalili devět pacientů s potvrzenou genetickou příčinou syndromu PRKAG2, přičemž další členové se na testování chystají, případně ho odmítli.

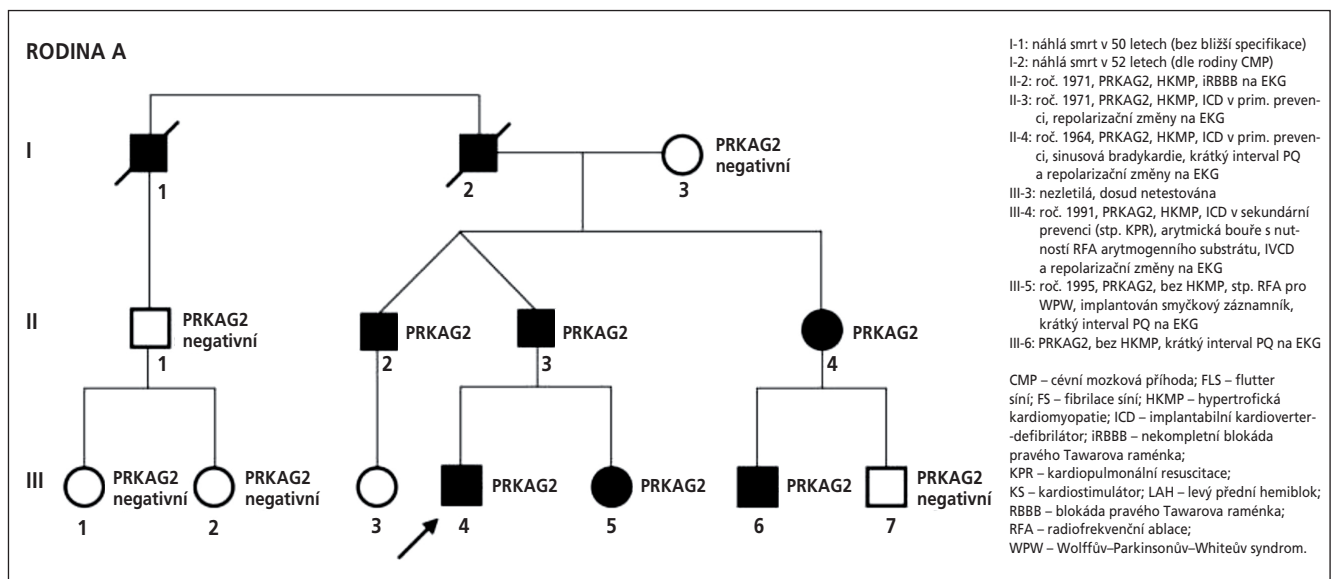
Rodina A

Probandem (III-4 na obrázku 1) je v této rodině mladý muž (ročník 1991), který prodělal v roce 2019 mimomocniční zástavu oběhu při fotbalovém zápasu. Iniciálním rytmem byla fibrilace komor. Echokardiografické vyšetření popsalo hypertrofickou kardiomyopatii s dobrou

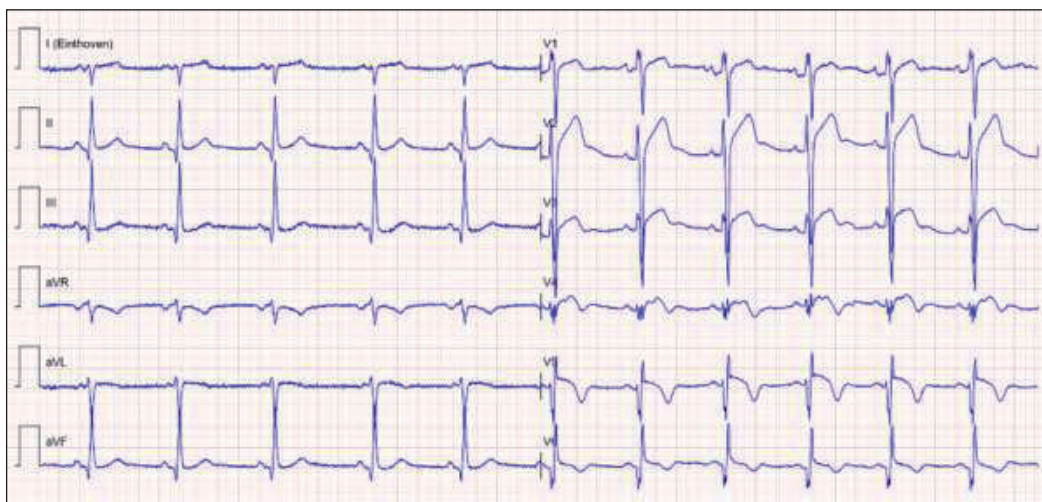


Obr. 2 – Magnetická rezonance srdce probanda (III-4) rodiny A. Vyšetření popsalo ztenčení stěny a pozdní sycení hrotu a apikálních segmentů levé komory a koncentrickou hypertrofii jejich midventrikulárních segmentů.

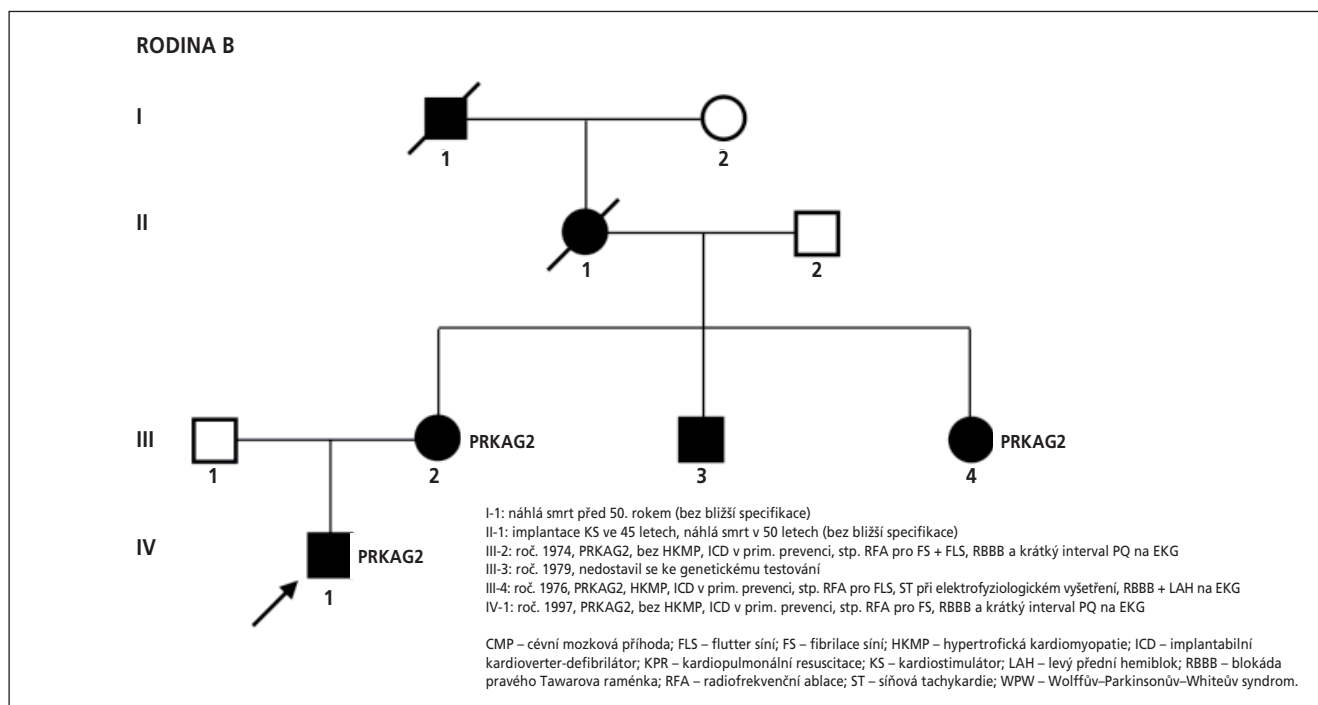
funkcí levé komory, na CMR bylo patrné ztenčení stěny a pozdní sycení hrotu a apikálních segmentů levé komory a koncentrická hypertrofie jejich midventrikulárních segmentů (obr. 2). Vstupní EKG přikládáme níže (obr. 3). Před dimisí byl pacientovi v sekundární prevenci implantován jednodutinový kardioverter-defibrilátor. V rámci rodinné anamnézy pacient udává náhlou smrt otce (I-2) v 52 letech a implantaci ICD v primární prevenci u otcovy sestry (II-4) v přítomnosti hypertrofické kardiomyopatie. Vzhledem k podezření na dědičnou formu HKMP byl pacient odeslán k molekulárně genetickému vyšetření a byl indikován screening rodinných příslušníků. Do panelu testovaných genů byly zahrnuty jak geny pro sarkomerické proteiny, tak geny způsobující syndromickou formu HKMP. U probanda byla nalezena pravděpodobná příčinná varianta DNA v genu *PRKAG2*. Nalezená DNA varianta (NM_001304527.1 (*PRKAG2*):c.13G>T (p.Gly5Trp), klasifi-



Obr. 1 – Rodokmen rodiny A



Obr. 3 – EKG člena rodiny A, konkrétně probanda (III-4), vstupní EKG v den příjmu do nemocnice



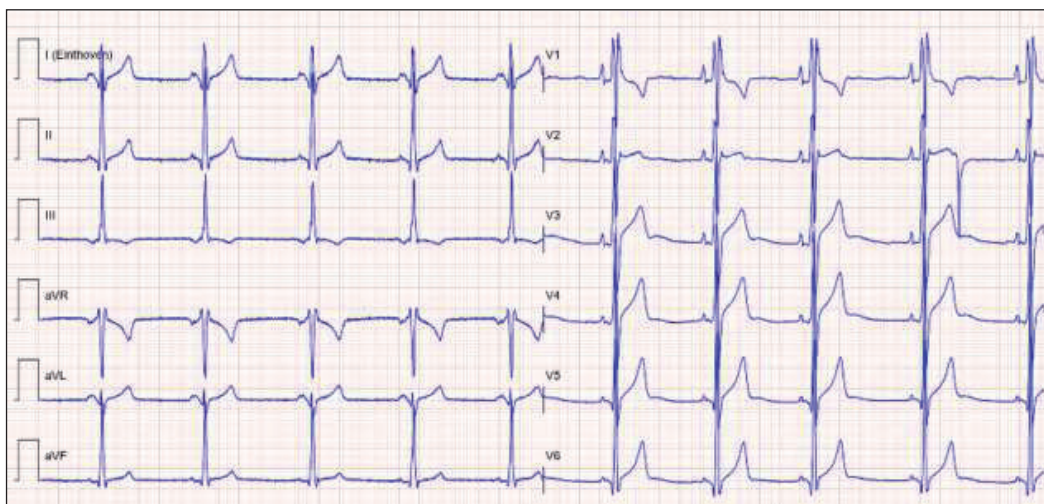
Obr. 4 – Rodokmen rodiny B

kace 4, dle ACMG: PP1, PM2, PP3) je velmi vzácná a dosud není popsána v mezinárodních databázích. Na kauzalitu této varianty usuzujeme na základě kosegregace varianty u postižených členů naší rodiny. Současně byla varianta popsána u dalších dvou, pravděpodobně nepříbuzných rodin s HKMP, kde její výskyt souhlasí s postižením rodinných příslušníků. Není vyloučené, že se jedná o variantu typickou pro českou populaci či efekt zakladatele. Tento nález mimo jiné zdůrazňuje i nutnost co největší centralizace kardiologické genetické diagnostiky, která umožňuje srovnání genetických variant u co nejvíce pacientů a jejich rodin.

Popsaná varianta DNA byla následně potvrzena u několika dalších členů této rodiny – u sestry (III-5) a otce

probanda (II-3), u bratra otce probanda (II-2, dvouvaječné dvojče), u sestry otce probanda (II-4) a jednoho z jejích synů (III-6). U něho jsou přítomné patognomické změny v klidovém EKG a subjektivní poruchy srdečního rytmu, bližší vyšetření ještě neproběhla. Bratr probandova otce nese identickou variantu DNA a byla u něj detekována hypertrofie levé komory. V současnosti je tedy v této rodině zachyceno celkem šest nosičů výše popsané varianty DNA.

V našem kardiocentru je dispenzarizována i již zmínovaná sestra probanda (III-5). Dle dokumentace z jiného pracoviště v roce 2004 podstoupila radiofrekvenční ablací pro Wolffův-Parkinsonův-Whiteův (WPW) syndrom, v roce 2018 byla vyšetřována pro opakované syn-



Obr. 5 – EKG matky probanda rodiny B (III-2). Interval PQ je zkrácený, je přítomný RBBB. Pacientka má dle poslední kontroly vysoké procento síňové stimulace.

kopy, EKG korelát však nebyl zachycen. Od roku 2019 má implantován smyčkový záznamník, který je také zatím bez záhytu arytmiie. Na EKG je patrný pouze zkrácený interval PQ, TTE i CMR nálezy jsou v normě. Po zvážení rizik a přání pacientky jsme zatím k implantaci ICD nepřistoupili. Pacientka momentálně plánuje založení rodiny a rozhodla se pro primární prevenci onemocnění u jejích potomků formou preimplantační diagnostiky (PID), která je v ČR dostupná.

U otce probanda (II-3) jsme echokardiograficky potvrdili HKMP. Na jeho EKG jsou patrné pouze nespecifické repolarizační změny. V rámci primární prevence mu byl ve 49 letech implantován kardioverter-defibrilátor, který dosud nezachytil život ohrožující arytmiie. Klinicky je zcela bez obtíží, kromě bolestí dolních končetin při námaze (dovyšetření případné myopatie kosterního svalstva zatím neproběhlo).

Klinický stav probanda se od záhytu dále vyvíjel. V listopadu 2021 byl přijat pro arytmiickou bouři (tři epizody setrvalé komorové tachykardie ukončené výboji). V lednu 2022 proto podstoupil v IKEM endokardiální a současně i epikardiální radiofrekvenční ablací arytmogenního substrátu levé komory.

Rodina B

Probandem (IV-1 na obrázku 4) je v této rodině taktéž mladý pacient (ročník 1997), který ve věku 20 let podstoupil elektrickou kardioverzi při prvním zachyceném paroxysmu fibrilace síní. Následně byl o dva roky později přijat k radiofrekvenční izolaci plicních žil pro další recidivy. Echokardiografické vyšetření bylo s normálním nálezem. Zaujal nás však pacientův mladý věk netypický pro výskyt fibrilace síní, patologické EKG (blokádá pravého Tawarova raménka [RBBB], krátké PQ) a rodinná anamnéza pacienta. Matka probanda (III-2) trpí supraventrikulárními arytmiemi (již podstoupila radiofrekvenční ablací kavotrikuspidálního isthmusu i izolaci plicních žil a opakované elektrické kardioverze pro rekurence arytmií). Na EKG má shodně se synem RBBB a krátké PQ (obr. 5). Echokardiograficky má popsanou trabekulizaci levé komory apikálně. CMR morfologii kardiomyopatie nepotvrdila.

Bratr matky dle rodiny podstoupil implantaci defibrilátoru v sekundární prevenci po náhlé zástavě oběhu (NZO). Sestra matky (III-4) na našem pracovišti v minulosti absolvovala elektrofyzilogické vyšetření pro suspektní supraventrikulární tachykardii, při kterém byla vyloučena dualita AV uzlu i akcesorní spojka. Matčina matka (II-1) měla kardiostimulátor implantovaný ve 45 letech a následně zemřela náhle v 50 letech a její otec (I-1) zemřel náhlou smrtí před 50. rokem.

Vzhledem k těmto okolnostem byl pacient také odeslán k molekulárně genetickému vyšetření. Za pomoci sekvenování nové generace u něj byla nalezena jistá příčinná varianta DNA v genu *PRKAG2* (NM_016203.4(*PRKAG2*):c.905G>A (p.Arg302Gln)), což je v literatuře nejčastěji popisovaná a nejlépe zdokumentovaná genetická varianta syndromu *PRKAG2* se širokým fenotypickým spektrem. Totožná mutace byla následně potvrzena i u probandovy matky (III-2) a její sestry (III-4). Bratr matky (III-3) na genetické vyšetření nedorazil.

Sestře matky probanda bylo po pozitivním genetickém testování doplněno jícnové echokardiografické vyšetření, které odhalilo přítomnost HKMP. Na EKG již byl patrný RBBB a levý přední hemiblok. V lednu 2020 byla přijata pro běžící flutter síní I. typu a podstoupila radiofrekvenční ablací kavotrikuspidálního isthmusu. Následně jsme u této pacientky provedli primoimplantaci ICD v primární prevenci NSS. Vzhledem k rizikovému profilu rodiny byl ICD implantován probandovi a jeho matce. Matce probanda se klinicky daří dobře a je dle poslední kontroly na antiarytmické medikaci zcela bez obtíží. Proband je kromě jedné elektrické kardioverze v roce 2021 pro paroxysmus fibrilace síní taktéž bez obtíží.

Diskuse

Na příkladu popsaných rodin je velmi dobře patrné, že syndrom *PRKAG2* je autosomálně dominantně dědičné onemocnění s velmi pestrým vyjádřením fenotypu. Pacient s potvrzenou příčinnou variantou DNA bez jakéhokoliv klinického projevu syndromu *PRKAG2* se v našem

testovaném souboru nevyskytuje, nicméně i u takových pacientů bychom měli být obezřetní a pravidelně je dispenzarizovat, neboť riziko NSS se vyskytuje i u nich. Tento fakt dokumentuje např. studie na 90 prokázaných nosičích příčinné varianty DNA v genu *PRKAG2* (medián věku v úvodu studie 33 let), kdy bylo při prvním hodnocení 26 pacientů zařazeno do skupiny „nepostižení“, přičemž 5 z nich během šestiletého sledování zemřelo.⁶

Syndrom PRKAG2 ukazuje také na oprávněnost indikace genetického vyšetření u jedinců po přežití srdeční zástavy, s WPW syndromem v kombinaci s hypertrofií myokardu a pozitivní rodinnou anamnézou, s AV bloádou vyžadující implantaci kardiostimulátoru v mladém věku či u osob s nápadně časnou fibrilací síní se současným výskytem poruch vedení na EKG. Díky správně indikovanému genetickému vyšetření v těchto případech můžeme dospět k detekci vzácných forem kardiomyopatií spojených s rizikem maligních arytmii.¹⁵ Tento fakt lze dobře prezentovat i na našem vyšetřovacím postupu u druhé rodiny, kdy jsme v úvodu vyšetřování nevěděli o žádném členovi s potvrzenou HKMP a genetické vyšetření bylo indikováno právě na základě podezřelé kombinace některých z výše uvedených příznaků v probandově rodině.

Jak z textu vyplývá, v problematice syndromu PRKAG2 je zcela zásadní význam multidisciplinárního přístupu. Zapojení klinického genetika je naprosto nezbytnou součástí diagnostického postupu a dalšího sledování pacientů. Jedním z důležitých příkladů významu genetického vyšetření je mj. možnost primární prevence onemocnění při využití preimplantační diagnostiky (viz rodinu A).

Závěr

Syndrom PRKAG2 je dědičné střádavé onemocnění glykogenu, které se projevuje variabilní kombinací klinických jednotek. Mezi nejčastější nálezy u syndromu PRKAG2 řadíme hypertrofii myokardu, poruchy elektrického vedení a srdečního rytmu (krátký interval PQ, chronotropní inkompetence, SA a AV převodní poruchy, supraventrikulární arytmiie včetně fibrilace síní, fibrilace komor) a náhlou srdeční smrt. Potvrzení diagnózy molekulárně genetickým vyšetřením může přinést důležitou informaci pro stratifikaci rizika náhlého úmrtí u rodinných příslušníků. Jelikož se dle některých prací pohybuje riziko náhlého úmrtí kolem 8–20 %, jedná se o variantu hypertrofické kardiomyopatie, kdy má být zvážena implantace kardioverteru-defibrilátoru výrazně dříve, než by odpovídalo klasické indikaci dle rizikového skóre Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro HKMP.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají střet zájmů.

Financování

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.

Literatura

1. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
2. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013;381:242–255.
3. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e558–e631.
4. Gollob MH, Green MS, Tang AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823–1831.
5. Porto AG, Brun F, Severini GM, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003121.
6. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:186–197.
7. Zaha VG, Young LH. AMP-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circ Res* 2012;111:800–814.
8. Gollob MH. Glycogen storage disease as a unifying mechanism of disease in the PRKAG2 cardiac syndrome. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 1):228–231.
9. Cheung PC, Salt IP, Davies SP, et al. Characterization of AMP-activated protein kinase gamma-subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J* 2000;346(Pt 3):659–669.
10. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:922–930.
11. Pöyhönen P, Hiippala A, Ollila L, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in patients with PRKAG2 gene mutations. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:89.
12. Sri A, Daubeney P, Prasad S, et al. A Case Series on Cardiac and Skeletal Involvement in Two Families with PRKAG2 Mutations. *Case Rep Pediatr* 2019;2019:7640140.
13. Bonaventura J, Krebsová A, Zoubková V, et al. Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou kardiomyopatií a indikace ke genetickému vyšetření. *Cor Vasa* 2020;62:272–278.
14. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2014;89:727–737.
15. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm* 2022;19:e1–e60.
16. Thevenon J, Laurent G, Ader F, et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations. *Europace* 2017;19:651–659.
17. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.

Infective endocarditis complicated by brain embolism: a case report

Peter Snopek^{a,b}, Jozef Hasilla^{a,c}, Lukáš Patrovič^d, Dominik Juskanič^d, Jakub Benko^a, Matej Samoš^e

^a Cardiology Clinic, Faculty Hospital Nitra, Nitra, Slovakia

^b University of Health and Social Work of Saint Elisabeth, Bratislava, Slovakia

^c Faculty of Social Sciences and Health Care, University of Konštatín Filozof, Nitra, Slovakia

^d Jessenius Diagnostic Center, Nitra, Slovakia

^e Internal Clinic, University Hospital Martin, Martin, Slovakia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 31. 10. 2022

Revised: 12. 11. 2022

Accepted: 10. 12. 2022

Available online: 11. 5. 2023

Kľúčové slová:

Cerebrálny absces

Embolizácia

Infekčná endokarditída

Neurochirurgická drenáž

Spondylodiscitída

Keywords:

Cerebral abscess

Embolization

Infective endocarditis

Neurosurgical drainage

Spondylodiscitis

SÚHRN

Symptomatické neurologické komplikácie sa vyskytujú u 15–30 % pacientov s infekčnou endokarditídou. Zároveň sa u 35–60 % pacientov vyskytujú klinicky nemé mozgové embólie. *Staphylococcus aureus* je patogén, ktorý najčastejšie spôsobuje postihnutie nervového systému. Uvádzame prípad 67-ročného muža s infekčnou endokarditídou po stomatologickom výkone, ktorý sa prejavil ako spondylodiscitída a mnohopočetná embolizácia do mozgu, vrátane mozgového abscesu, ktorý si vyžiadala neurochirurgickú drenáž. Po 6 týždňoch liečby širokospektrálnymi antibiotikami a komplexnej podpornej terapii sme pacienta prepustili v uspokojivom somatickom a psychickom stave. Pokračuje príprava pacienta na kardiochirurgický výkon.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Symptomatic neurological complications occur in 15–30% of patients with infective endocarditis. At the same time, other clinically silent cerebral embolisms occur in 35–60% of patients. *Staphylococcus aureus* is the pathogen that causes nervous system involvement most frequently. We report a case of a 67-year-old man with infective endocarditis following a dental procedure that manifested as spondylodiscitis and multiple brain embolization, including a brain abscess that required drainage. After six weeks of treatment with broad-spectrum antibiotics and complex supportive therapy, we discharged the patient in a satisfactory mental and somatic condition. The preparation of the patient for cardiac surgery is ongoing.

Introduction

Symptomatic neurological complications occur in 15–30% of patients with infective endocarditis (IE). At the same time, clinically silent cerebral embolism occurs in 35–60% of patients with IE.¹ Neurological complications include meningitis, brain abscess, ischemic stroke, and fungal aneurysm.² Although neurological impairment is the most common extracardiac manifestation of IE, brain abscesses are uncommon.³ Moreover, the mortality of IE is negatively affected by neurological complications.⁴ Septic embolization is the most common cause of these complications, which mainly manifest as neural infections.⁵ *Staphylococcus aureus* is the pathogen causing neurological complications most frequently.¹ We present a case of IE and

brain abscess as a non-cardiac complication of IE caused by multiple septic emboli.

Case report

A 67-year-old man with a previous right-sided nephrectomy for renal cancer in 2014 and a previous laminectomy with the evacuation of a thoracic spine abscess in 2018 was examined in our echocardiography laboratory to assess the severity of a known mitral regurgitation. He was treated for arterial hypertension and was otherwise in a favorable biological state. Transesophageal echocardiography revealed severe mitral regurgitation based on the P2 prolapse of the posterior mitral valve leaflet (Fig. 1).



Fig. 1 – Transesophageal echocardiography – 4-chamber view. The red arrow shows the prolapse of the P2 mitral leaflet.

Subsequently, the patient was prepared for a surgical replacement and referred to a dentist to exclude dental infectious foci. The dentist found a focal infection of one tooth and treated it by extraction. The patient was given antibiotic treatment by amoxicillin-clavulanate orally for 48 hours. Shortly afterwards, we admitted the patient to our hospital for MRI-verified thoracic and lumbar vertebral spondylodiscitis (SD) (Fig. 2). The patient complained of 2-week-long low back pain, chills, general weakness, and twitching in both lower limbs. At the initial examination, a qualitative combined disorder of consciousness was observed, the patient was asleep, confused, with right-sided facial nerve dysfunction, and a light paraparesis of lower limbs was present. Computer tomography (CT) of the brain did not reveal intracerebral pathology. However, subsequent magnetic resonance imaging

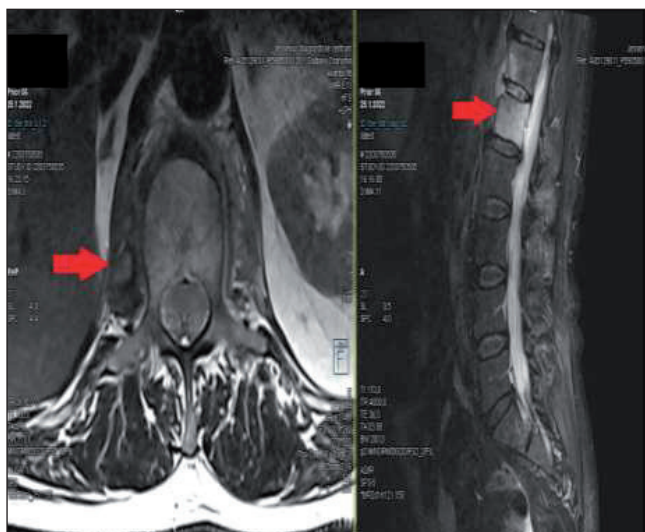


Fig. 2 – The MR of the spine. The axial projection is shown on the left side, and the arrow points to the paravertebral abscess. On the right side, sagittal projection is shown, and the arrow shows an increased signal in the lumbar vertebra and the surrounding tissue (due to inflammation).

(MRI) was performed, and this examination confirmed minor ischemic foci in several vascular territories – a finding highly indicative of cardioembolic etiology (Fig. 3). A transesophageal echocardiography documented infective endocarditis of the mitral valve. A small vegetation (6 mm in length) was present on the anterior leaflet of the mitral valve. At the same time, a rupture of the mitral valve's suspension apparatus and a posterior leaflet flail led to a severe mitral regurgitation (Figs 4–6). The patient was transferred to a cardiological intensive care unit to treat complicated IE. We collected multiple blood cultures and extended the antimicrobial treatment – intravenous vancomycin and gentamicin were added, and meropenem (which was started as the initial treatment for SD) was continued. Ear, nose, and throat examination

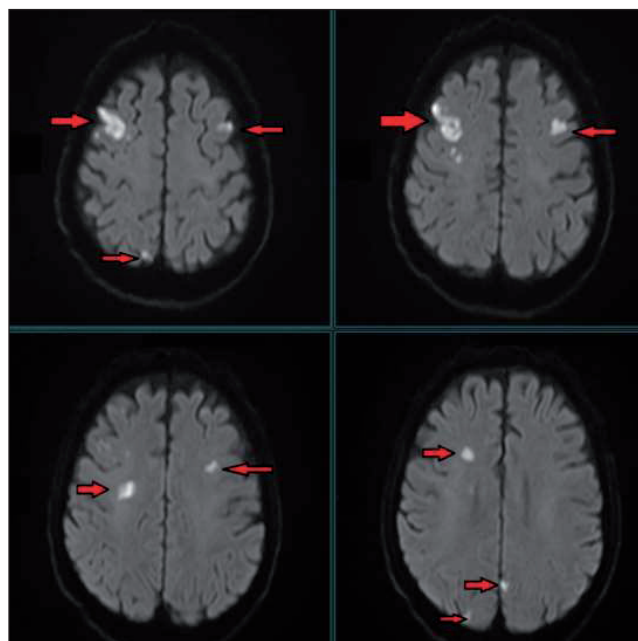


Fig. 3 – MR imaging of the brain – diffuse weight imaging. Arrows show hyper signal foci in several vascular territories – a finding typical for septic embolization.

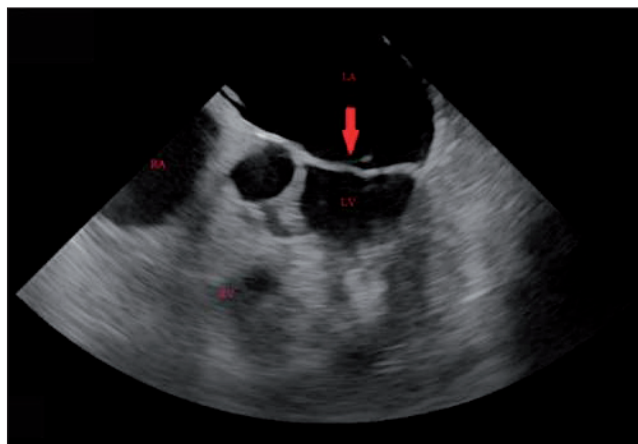


Fig. 4 – TOE modified 4-chamber view also with LV outflow tract. The red arrow shows small fluttering vegetation on the anterior leaflet of the mitral valve. LA – left atrium; LV – left ventricle; RA – right atrium; RV – right ventricle.



Fig. 5 – Transesophageal echocardiography 2-chamber view. The arrow shows the flail of the posterior leaflet of the mitral valve caused by the rupture of the suspensory apparatus.

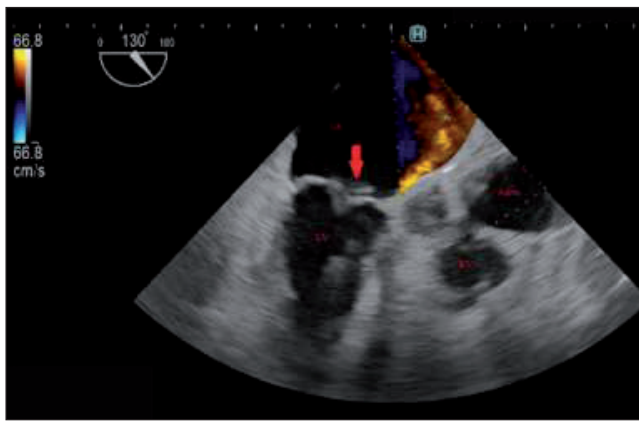


Fig. 6 – Transesophageal echocardiography 3-chamber view. The arrow shows a flail of the posterior leaflet of the mitral valve. Also, signs of severe mitral regurgitation can be seen.

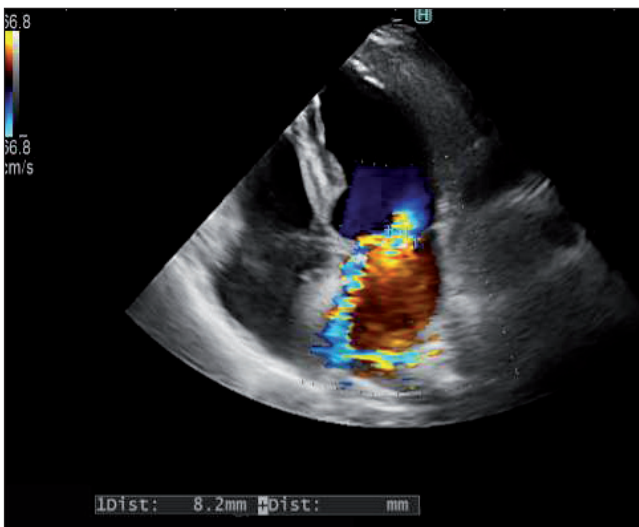


Fig. 7 – Transthoracic echocardiography showing semiquantitative assessment of mitral regurgitation by measurement of the vena contracta.

and a repeated dental examination excluded focal infection in the orofacial region. Blood culture samples taken before and during the hospital stay did not detect any pathogen. Antibiotic therapy was adjusted according to therapeutic drug monitoring, with good tolerance and

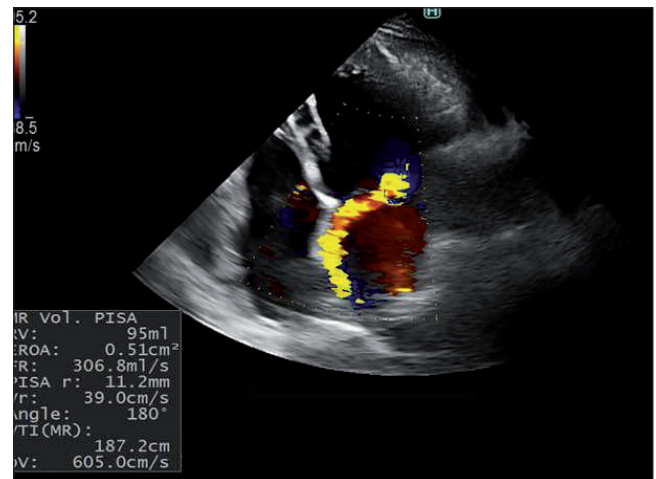


Fig. 8 – Transthoracic echocardiography showing the use of quantitative assessment of mitral regurgitation by proximal isovelocity surface area (PISA) method.

no additional side effects. Control transthoracic echocardiography confirmed the persistence of severe mitral regurgitation (Figs 7 and 8).

A control CT scan of the brain was performed to exclude fungal aneurysms, which were not confirmed, but a small deposit frontally on the right side was detected. This focus was highly suspicious of a brain abscess (Fig. 9). After a comprehensive multidisciplinary evaluation and consideration of current laboratory markers (decrease of inflammatory markers to almost negative values and improvement of the overall clinical condition), we continued the antibiotic therapy and performed an MRI scan. The MRI documented a lesion with a character of an abscess with hemorrhage on the periphery. A neurosurgeon was consulted, and an indication for aspiration of the abscess lesion was made.

During the procedure, samples were taken for microbiological and histological examination. The histology showed an abscess but without finding any pathogen (Fig. 10). A control brain MRI revealed the progression of perifocal edema and bleeding after the procedure (Fig. 11). Another MRI of the spine documented a complete regression of the inflammatory changes. The multidisciplinary team decided to terminate the antibiotic treat-

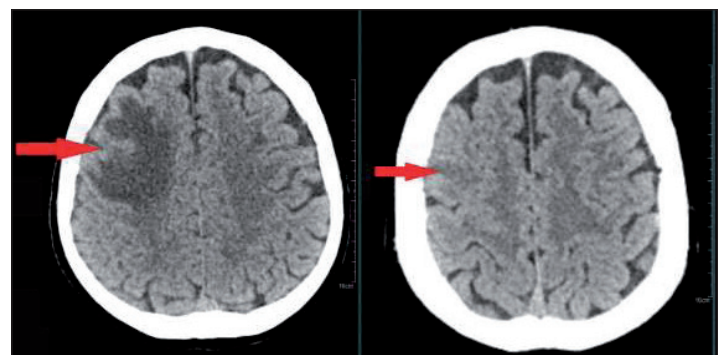


Fig. 9 – The native CT scan. The arrow on the left picture shows a typical finding of an abscess. The image on the right is an older CT scan for comparison, and the arrow shows a small ischemic lesion in the frontal region.

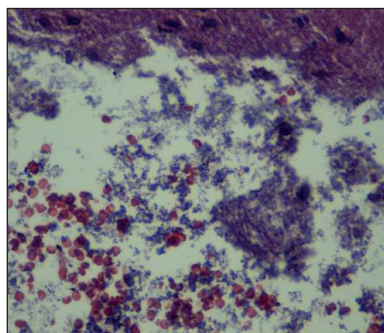


Fig. 10 – The histological finding of the brain abscess.

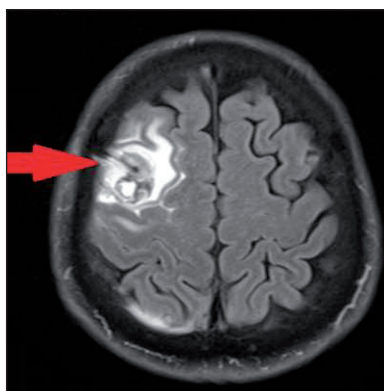


Fig. 11 – The control MRI scan of the brain after the neurosurgical intervention. The arrow shows an increased signal in the right frontal area with a surrounding hemorrhagic rim.

ment. We discharged the patient and scheduled him for a control MRI of the brain, which confirmed a significant regression of the lesion frontally to the right later on. The patient was consulted with a cardiac surgeon for the persistence of severe mitral regurgitation associated with signs of heart failure. Based on a comprehensive examination of the patient, a cardiosurgical procedure on the mitral valve was indicated. To definitively rule out a residual inflammatory focus, a PET CT scan was performed, which found no remaining foci of pathologically increased metabolism of glucose.

Discussion

The guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) aimed at IE prophylaxis are based on changes in the pathophysiological concept of IE. This change in concept resulted in the restriction of antibiotic prophylaxis to the highest-risk patients – patients with the highest incidence of IE and the highest risk of adverse consequences of IE.¹ Several studies have looked at the incidence of viridans group streptococcal IE (VGS-IE) following guideline changes in the United States and the United Kingdom implemented in 2007 and 2008. Desimone et al. found no increase in the incidence of VGS-IE in a localized area of Minnesota. IE incidence rates (per 100,000 person-years) during 1999–2002, 2003–2006, 2007–2010, and 2011–2013 were 3.6, 2.7, 0.7, and 1.5, respectively.⁶ According to ESC guidelines from 2015, our patient was not indicated for antibiotic prophylaxis during a dental procedure. Nonetheless, the dentist indicated amoxicillin-clavulanate as a short-duration treatment for the purulent infection, as mentioned earlier. The subsequent sequelae of adverse events in our patient suggest the need for a more indi-

vidual approach to antibiotic prophylaxis and treatment in certain situations.

The case report we present deals with a case of IE complicated by SD and a brain abscess. Early diagnosis of IE is essential for initiating adequate antibiotic therapy and identifying patients who may benefit from extended monitoring of cardiac function and early surgical intervention. Behmanesh et al. performed a retrospective analysis of the coexistence of IE and SD. Over ten years, 110 out of 255 patients with SD underwent transesophageal echocardiography to detect IE. The IE detection rates between patients who underwent and did not undergo echocardiography were 33% and 3%, respectively ($p < 0.0001$).⁷ Chronic renal failure, heart failure, septic condition on admission, and a preexisting cardiac condition were significantly associated with coexisting IE.^{7,8} Mortality in patients with IE was significantly higher than in patients without IE (22% vs. 3%, $p = 0.002$).⁷ Based on these data, routine use of transesophageal echocardiography in some patients with SD could be advocated. Viezens et al. conducted a database analysis of 328 patients diagnosed with spontaneous SD using statistical analysis with propensity score matching. They found significantly more positive blood cultures in patients with the coincidence of IE and SD. The most frequently affected valves were the aortic and mitral valves. More patients were treated surgically in their patient group, as the study was performed at a tertiary center where patients to whom a conservative treatment for SD failed were referred. The coincidence of SD and IE fundamentally affects the duration of antimicrobial treatment and the length of hospitalization compared to patients who are only diagnosed with SD.⁹

IE complicated by a central nervous system event is associated with a significantly higher mortality. Septic embolism is a significant cause of poor prognosis and relates to increased IE-related mortality.⁴ Notably, the symptoms of most neurological complications are evident on admission or develop during the first days of hospitalization.¹⁰

Furthermore, neurological complications of IE are among the most common ones.³ Garcia et al. retrospectively analyzed data from consecutive patients with left-sided IE (1345 in total) obtained from 8 centers in Spain. Of these patients, 340 experienced neurological complications, 192 patients (14%) had ischemic events, 86 (6%) had encephalopathy or meningitis, 60 (4%) had hemorrhagic complications, and 2 (1%) had brain abscesses. Their analysis showed that the most common independent risk factors for neurological complications were vegetation size above 3 cm, mitral valve involvement, *Staphylococcus aureus* infection, and anticoagulation therapy.¹¹ Preceding mitral regurgitation was a predisposing factor in our patient. Due to the negativity of blood cultures, we cannot confirm that IE was caused by *Staphylococcus aureus* as the most common cause of neurological infections. We also do not know the original size of the vegetation on the mitral valve as, at the time of the first transesophageal echocardiography, the patient had already suffered from an embolic event. Due to the initial extensive intracerebral involvement (septic embolism in several vascular territories), we believe that initially, the vegetation was of larger size. Rodríguez-Montolio et al. retrospectively analyzed 222 patients treated for IE and

found a high prevalence of neurological complications (21%), with ischemic events accounting for 74.5% and intracerebral hemorrhage for 23.4% of cases.¹² Although neurological complications frequently occur in patients with infective endocarditis, bacterial brain abscess is a rare complication of endocarditis. It affected 1–7% of patients with IE and was mainly associated with a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. MRI usually detects these abscesses as multiple lesions highlighting the margin in the gray-white junction, which can cause significant edema, bleeding, and a mass effect.⁵

Many patients require a combination of drug and surgical treatment to manage IE successfully. In patients with neurological complications of IE, the indication for cardiac surgery remains or is enhanced, and it must be in balance with perioperative risk and postoperative prognosis. In these cases, one must proceed individually, as there are no data from randomized studies (in the case of neurological complications), and cohort studies suffer from bias, which can only be partially compensated by statistical methods.¹ Early cardiac surgery of a patient with concomitant SD is conflicting since inflammation in the spinal region is an infectious focus increasing the risk of early prosthetic IE.

Conclusion

Summarizing, neurological complications of IE are among the most common,¹³ and IE complicated by a central nervous system event is associated with significantly higher mortality.⁴ Early diagnosis of IE is vital for adequate antibiotic therapy. The length and the combination of antibiotic treatment of IE complicated by neurological infection are governed by the recommendations for the management of IE. An essential issue for consideration is the passing of antibiotics through the blood-brain barrier. In the case of surgical treatment of IE complicated by neurological infection, one must proceed individually, as randomized studies are lacking, and cohort studies suffer from bias.

References

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
2. Taj S, Arshad M, Khan H, et al. Infective Endocarditis Leading to Intracranial Abscess: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 2021;13:12660.
3. Daoud H, Abugroun A, Olanipekun O, et al. Infective endocarditis and brain abscess secondary to *Aggregatibacter aphrophilus*. *ID Cases* 2019;17:00561.
4. Yu ZJ, Dou Z, Li J, et al. Nomogram for Predicting In-hospital Mortality in Infective Endocarditis Based on Early Clinical Features and Treatment Options. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:882869.
5. Morris NA, Matiello M, Lyons JL, Samuels MA. Neurologic complications in infective endocarditis: identification, management, and impact on cardiac surgery. *Neurohospitalist* 2014;4:213–222.
6. Ibrahim AM, Siddique MS. Subacute Bacterial Endocarditis Prophylaxis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532983/>, date of last access: 2022 July 15.
7. Behmanesh B, Gessler F, Schnoes K, et al. Infective endocarditis in patients with pyogenic spondylodiscitis: implications for diagnosis and therapy. *Neurosurg Focus* 2019;46:1–5.
8. Viezens L, Dreimann M, Strahl A, et al. Spontaneous spondylodiscitis and endocarditis: interdisciplinary experience from a tertiary institutional case series and proposal of a treatment algorithm. *Neurosurg Rev* 2022;45:1335–1342.
9. Chaudhary G, Lee JD. Neurologic Complications of Infective Endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:380.
10. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013;127:2272–2284.
11. Rodríguez-Montolio J, Meseguer-Gonzalez D, Almeida-Zurita M, et al. Prevalence of neurological complications in infective endocarditis. *Neurologia (Engl Ed)* 2023;S2173-5808(23)00013-5.
12. Ibrahim AM, Siddique MS. Subacute Bacterial Endocarditis Prophylaxis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

Levopravý zkrat u dospělé ženy mezi levou koronární tepnou a koronárním sinem způsobený gigantickou fistulí

(Left-right short circuit in an adult woman between the left coronary artery and the sinus coronarius caused by a giant fistula)

Zuzana Komorová^a, Martin Novák^a, Jiří Seménka^a, Věra Feitová^{b,c},
Petr Němec^{d,e}, Lenka Špinarová^a

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

^b Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^c Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^d Klinika kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^e Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 7. 2022

Přijat: 7. 7. 2022

Dostupný online: 16. 5. 2023

Klíčová slova:

Echokardiografie

Fistula koronární tepny

Koronarografie

Keywords:

Coronagraphy

Coronary artery fistula (CAF)

Echocardiography

SOUHRN

Komunikace mezi koronárními tepnami a velkými tepnami či srdečními dutinami v podobě píštěle je spíše raritní anomálií vyskytující se asi v 0,1–1,0 % koronarografovaných pacientů.¹ Naše kazuistika popisuje 65letou pacientku, jež byla přijata na naše pracoviště k došetření echokardiograficky suspektního levopravého zkratu. Bylo provedeno transezofageální echokardiografické vyšetření s nálezem komunikace mezi kmenem levé věnčité tepny (ACS) a koronárním sinem. Koronarografické vyšetření a následně provedená CT koronarografie potvrdila nález gigantické fistuly mezi kmenem ACS a koronárním sinem. Vzhledem k rozsahu zkratu bylo indikováno kardiokirurgické řešení s ligaturou píštěle, bez nutnosti revaskularizace. V dalším průběhu došlo ke zlepšení subjektivního stavu pacientky, redukci dušnosti a i poklesu plicní hypertenze.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Communication between coronary arteries and large arteries or heart cavities in the form of fistula is a rare anomaly occurring in about 0.1–1.0% of coronarographed patients. Our case report describes a 65-year-old patient admitted to our department for suspicious left-right short circuit. Transesophageal echocardiography was performed and revealed communication between the left coronary artery trunk and the coronary sinus. Coronary angiography and subsequent CT coronarography confirmed the finding of a gigantic fistula between the ACS strain and the coronary sinus. Due to the extent of the short circuit, cardiac surgery was indicated – fistula ligation was performed, without subsequent revascularization. In the following course, the patient's subjective condition improved whereas dyspnea and pulmonary hypertension decreased.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Zuzana Komorová, I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 602 00 Brno, e-mail: komorova.zuzana@fnusa.cz

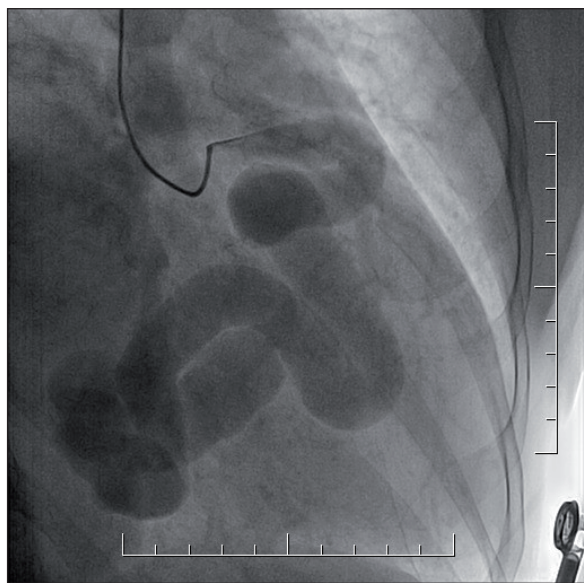
DOI: 10.33678/cor.2022.078

Úvod

Anomálie věnčitých tepen představují široké spektrum různých variet s incidencí kolem 1 %, jež zahrnuje patologie od atrezie kmene levé koronární tepny přes odstup koronární tepny z opačného Valsalvova sinu až po přítomnost zkratu ve formě fistuly.² Variety mohou být jak zcela asymptomatické a nepředstavující žádná zdravotní rizika pro jejich nositele, tak mohou být i klinicky závažné, ovlivňující prognózu pacienta.

Popis případu

Žena ve věku 65 let byla přijata na naše pracoviště pro podezření na přítomnost významného levoprávého zkratu na základě suspektního echokardiografického nálezu u ambulantního kardiologa. V klinickém obraze dominovala dlouhodobě progredující námahová dušnost a spíše atypické bolesti na hrudi (vázané na hluboký nádech). Anamnesticky udávala kardiologickou dispenzarizaci od dětství pro přítomný srdeční šelest, jinak bez dalších komorbidit, bez trvalé medikamentózní terapie. V rodinné anamnéze byl nálezn bez pozoruhodností. Při příjmu byly naměřeny normální hodnoty krevního tlaku 135/65 mm Hg, tepová frekvence 85/min, saturace O₂ 96 %. Na EKG byl sinusový rytmus, bez záhytu arytmiie, bez přítomnosti ischemických změn či známek hypertrofie nebo přetížení. Laboratorní parametry byly v mezích normy. Rentgen hrudníku zobrazil rozšířený srdeční stín (kardiorakální index [KTI] = 0,67). Na našem pracovišti byla provedena jícnová echokardiografie, byla vyloučena komunikace na úrovni síňového nebo komorového septa, ale s nálezem suspektní píštěle mezi levou koronární tepnou (ACS) a koronárním sinem. Následně bylo doplněno elektivní koronarografické vyšetření, kde byla vizualizována gigantická píštěl (průměr 18–25 mm) mezi kmenem ACS a koronárním sinem. Kolateralizace ramus interventri-

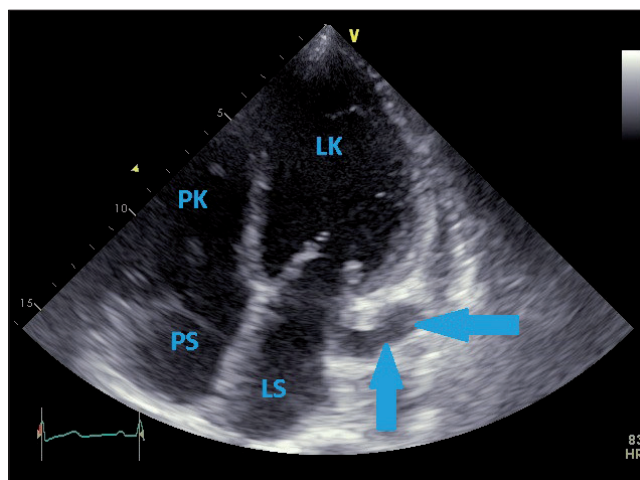


Obr. 1 – Koronarografie levé věnčité tepny (ACS), gigantická fistula mezi kmenem ACS a koronárním sinem s hemodynamicky významným zkratem

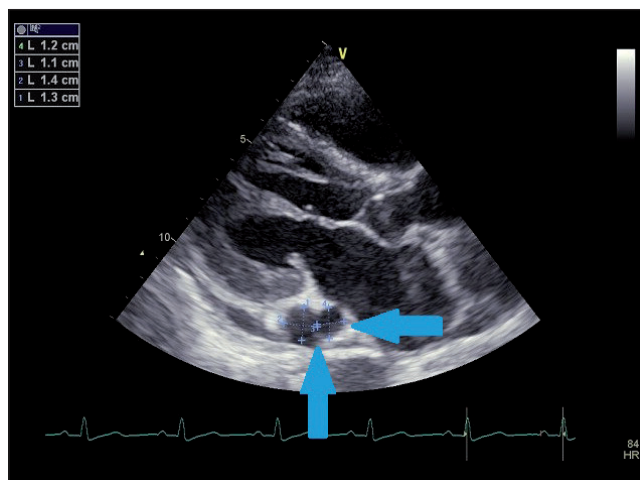
cularis anterior (RIA) a ramus circumflexus (RC) z povodí arteria coronaria dextra (ACD) svědčí pro steal fenomén v povodí ACS (obr. 1).

Při echokardiografickém vyšetření srdce ke zhodnocení významnosti zkratu byla nalezena nedilatovaná hypertrofická levá komora (LK) s normální systolickou funkcí, pravá srdeční komora bez dilatace se zachovanou systolickou funkcí. Chlopenní aparát byl bez významné patologie – stopové regurgitace na mitrální a pulmonální chlopni, regurgitace I. stupně na trikuspidální chlopni se systolickým vrcholovým gradientem 42 mm Hg. Byla naměřena středně těžká plicní hypertenze s odhadem systolického tlaku v pravé komoře 50–55 mm Hg. Echokardiograficky byla velmi dobře znázorněna vinutá fistula s průměrem lumen nad 10 mm v celém průběhu. Vychází z kořene aorty, obtáčí levou síň, dále prochází v sulku mezi LK a levou síní (LS) a končí v oblasti sinus coronarius (CS) do pravé síně (PS) (obr. 2–4).

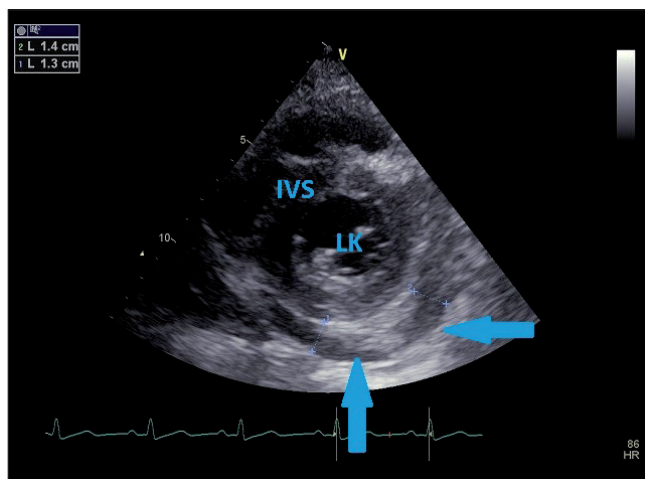
Následně byla provedena CT angiografie aorty a koronárních tepen k upřesnění anatomických poměrů – píštěl



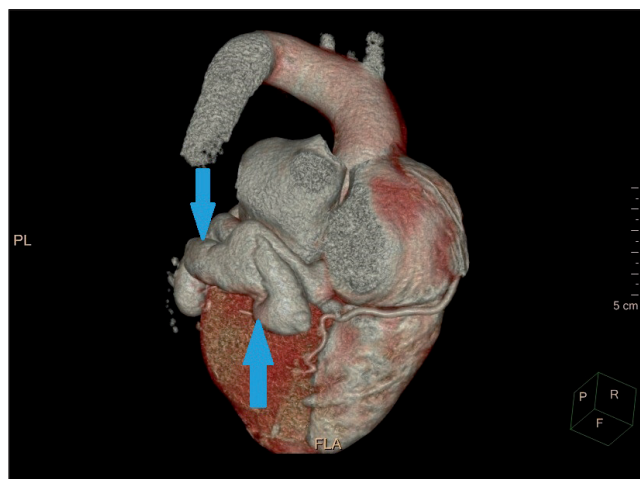
Obr. 2 – Echokardiografie, apikální projekce – čtyřdutina, znázorněná fistula (modré šipky). LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora; PS – pravá síň.



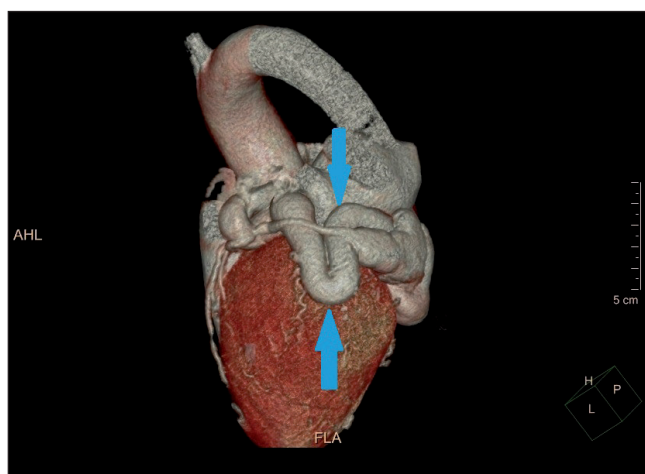
Obr. 3 – Echokardiografie, parasternální projekce dlouhá osa, znázorněná fistula (modré šipky). IVS – mezišíňové septum; LK – levá komora.



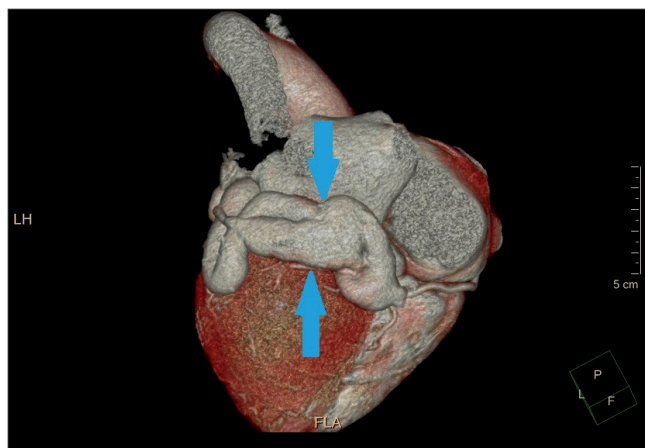
Obr. 4 – Echokardiografie, parasternální projekce krátká osa, znázorněná fistula (modré šipky)



Obr. 7 – CT angiografie zobrazující gigantickou píštěl, která končí v oblasti sinus coronarius do pravé síně.



Obr. 5 – CT angiografie znázorňující tortuózní píštěl odstupující z dilatovaného kmene ACS a ústící do sinus coronarius

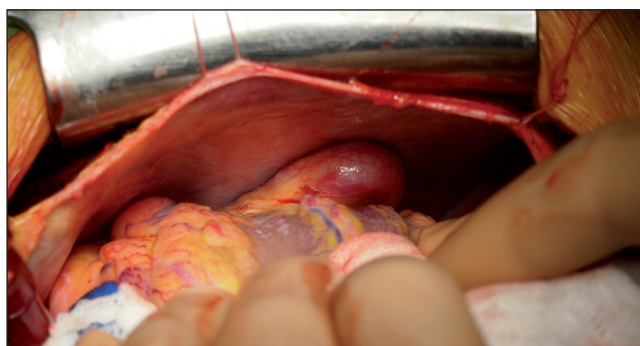


Obr. 6 – CT angiografie vakovité rozšířené píštěle obtáčeji levou síň, procházející v sulku mezi levou srdeční komorou a levou srdeční síní

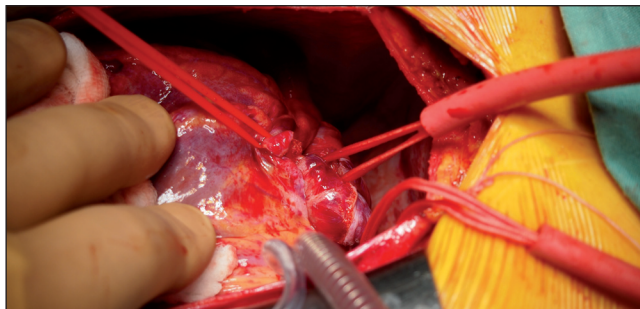
odstupuje z dilatovaného kmene ACS, je výrazně tortuózní, vakovitá a ústí do CS (obr. 5–7).

U pacientky bylo s ohledem na rozsah malformace a symptomy indikováno kardiochirurgické řešení. Kalkulované EuroSCORE II před operací bylo 1 %. Operace pro-

běhla do jednoho měsíce od stanovení diagnózy. V mimotělním oběhu byla otevřena pravá síň a ozřejmeno vyústění píštěle do koronárního sinu. Těsně před tímto vyústěním byl na píštěl naložen turniket a měřeny průtoky (se zataženým turniketem 50 ml/min, s povoleným 1 000 ml/min). Po dotažení turniketu nebyly na EKG patrné nové známky akutní ischemie myokardu ani nová segmentární porucha kinetiky levé komory dle jícnového echokardiografického vyšetření. Následně byla naložena trojitá ligatura na fistulu (obr. 9). V perioperačním období byla pacientka hemodynamicky stabilní, paroxysmus fibrilace síní byl farmakologicky vertován amiodaronem. Před propuštěním bylo provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření, kde přítomná trikuspidální regurgitace dosahovala 1,5°, pravá komora byla nezměněná, ejekční frakce a kinetika LK byly v normě.



Obr. 8 – Fistula před ligací



Obr. 9 – Ligace fistuly



Obr. 10 – Koronarografie levé věnčité tepny po podvázání fistuly

Po osmi měsících byla provedena kontrolní koronarografie a echokardiografie na naší klinice. Pacientka uváděla částečné zlepšení námahové dušnosti, vymizení bolestí na hrudi. Echokardiograficky trvala středně významná trikuspidální regurgitace II. stupně, gradient na trikuspidální chlopni byl 30 mm Hg, pokles systolického tlaku v PK na 35–40 mm Hg. Na koronarografii pak byla nalezena trombotizovaná distální část atrioventrikulární (AV) fistule před vyústěním do CS a vymizení známek koronárního steal syndromu – povodí RIA, RC a ramus marginalis sinister (RMS) se plní jen prográdně, heterokolaterály z ACD již nebyly patrné (obr. 10).

Při druhé kontrole 20 měsíců od operace je pacientka zcela bez potíží, bez dušnosti i bez bolestí na hrudi. Echokardiograficky trvá již jen lehká trikuspidální regurgitace, tlaky v plicním oběhu jsou na hranici normy, pravostranné oddíly bez dilatace. Pacientku jsme předali z kardio-centra do péče ambulantního kardiologa.

Diskuse

Koronární píštěl neboli fistula představuje vzácnou odchylku, která se vyskytuje přibližně v 0,1–1,0 % koronarografovaných případů.¹ Píštěl je ve většině případů vrozená, ale mohou se vyskytnout i takové, které byly získané posttraumaticky nebo po chirurgickém zákroku či koronární intervenci.³

Koronární anomálie (tedy i píštěl) se může projevat těmito příznaky: angina pectoris v důsledku ischemie myokardu (na podkladě steal fenoménu), srdeční selhání při tvorbě zkratu a zatížení pravé či levé komory, synkopa, arytmie a v neposledním řadě i náhlá srdeční smrt (NSS) zejména u mladých sportovců.^{4,5} Fistuly mohou být ektaticky rozšířené, udává se, že asi v 19 % jsou komplikovány aneurysmatem, což vede k turbulentnímu proudění krve s rizikem vzniku akutního infarktu myokardu při trombóze aneurysmatu, případně i k riziku ruptury aneurysmatu.^{6,7}

Koronární píštěl je většinou diagnostikována jako vedlejší nález při echokardiografickém či koronarografickém vyšetření. V případě velkých hemodynamicky významných píštělí lze již auskultačně diferencovat šelest – systolický nebo diastolický typicky v místech, kde píštěl vyúsťuje do srdeční dutiny, nebo rozštěp druhé ozvy při přetížení pravostranných oddílů.¹ V rámci zobrazovacích metod lze využít echokardiografického vyšetření (jak transtorakální, tak transezofageální) ideálně s dopplerovským zobrazením toků krve, dále selektivní koronarografii, CT angiografii.⁸

Píštěle věnčitých tepen mohou vést k těmto komplikacím: infekční endokarditida, akutní infarkt myokardu, hemoperikard při jejich ruptuře, srdeční selhání, arytmie a jiné.^{9–12}

V léčbě koronárních fistulí se zohledňuje jejich symptomatičnost, klinická závažnost, velikost a anatomie řečiště, věk pacienta, komorbidity.¹³ Léčebný postup je optimalizován v rámci heart teamu (kardiolog, intervenční kardiolog, kardiochirurg) a probíhá na specializovaných pracovištích. Kromě chirurgické operace existují i transkatérové metody uzávěru píštělí, s využitím odpoutatelných balonků, coilů, stentgraftů, případně Amplatzerových okludérů.^{14–17} Chirurgická epikardiální nebo endokardiální ligace píštěle představuje zákrok v celkové anestezii, se sternotomií nebo torakotomií, nutností mimotělního oběhu, rizikem krvácení, delší rekonvalescencí, v některých případech s potřebou založení aortokoronárního bypassu (v případě ischemie myokardu).^{18,19} Transkatérové metody si vyžadují zkušený erudovaný tým, nejsou vhodné pro všechny typy píštělí, k jejich komplikacím patří: disekce, embolizace materiálu, dislokace s nutností chirurgické operace, vyvolání arytmií a jiné.^{17,20}

Závěr

Koronární píštěle mohou být diagnostikovány jako příčina subjektivních potíží i jako náhodný nález. Symptomatické píštěle s nepříznivým dopadem na hemodynamiku jsou pak léčeny individuálně ve spolupráci kardiochirurga a intervenčního kardiologa.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu Nové zobrazovací, výpočetní a analytické metody v diagnostice a monitoraci kardiovaskulárních onemocnění číslo MUNI/A/1462/2021 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2022.

Literatura

1. Semrád M, Bodlák P, Strážský M, et al. Chirurgické řešení píštěle mezi aneurysmatem věnčité tepny a pravou síní. *Interv Akut Kardiol* 2002;1:50–54.
2. Altin C, Kanyilmaz S, Koc S, et al. Coronary anatomy, anatomic variations and anomalies: a retrospective coronary angiography study. *Singapore Med J* 2015;56:339–345.

3. Sharma UM, Aslam AF, Tak T. Diagnosis of coronary artery fistulas: clinical aspects and brief review of the literature. *Int J Angiol* 2013;22:189–192.
4. Nepal S, Annamaraju P. Coronary Arteriovenous Fistula. [Updated 2021 Sep 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554618/>
5. Pleva L, Jonszta T, Kukla P. Congenital coronary anomalies. *Cor Vasa* 2014;56:e27–e36.
6. Ren Y, Xie L, Ruan W, et al. Fistula occlusion and ligation for a giant right coronary artery aneurysm concurrent with right atrial fistula: a case report. *BMC Surg* 2019;19:166.
7. Angelini P. Coronary artery anomalies – current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. *Tex Heart Inst J* 2002;29:271–278.
8. Noda Y, Matsutera R, Yasuoka Y, et al. Noninvasive demonstration of dual coronary artery fistulas to main pulmonary artery with 64-slice multidetector-computed tomography: a case report. *Cardiol Res Pract* 2010;2010:861068.
9. Said SA. Congenital coronary artery fistulas complicated with pulmonary hypertension: Analysis of 211 cases. *World J Cardiol* 2016;8:596–605.
10. Smettei OA, Abazid RM. A rare case of coronary artery fistula presented with acute myocardial infarction. *Avicenna J Med* 2015;5:49–51.
11. Mori K, Nagata M, Oe K, et al. Coronary arteriovenous fistulas complicated by complete atrioventricular block: A case report. *J Cardiol Cases* 2011;4:e38–e42.
12. Green T, Crilley J. Endocarditis and coronary artery fistula: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2:ty023.
13. Gribaa R, Slim M, Ouali S, et al. Transcatheter closure of a congenital coronary artery to right ventricle fistula: a case report. *J Med Case Reports* 2014;8:432.
14. Ozguler IM, Uysal A, Ustunel L, et al. Treatment approaches to coronary artery fistulae: A single center trial. *International Journal of the Cardiovascular Academy* 2016;2:147–150.
15. Nkya DA, Sinyangwe G, Takawira FF. Transcatheter occlusion of giant congenital coronary cameral fistulae: a case series. *J Med Case Reports* 2019;13:307.
16. Jama A, Barsoum M, Bjarnason H, et al. Percutaneous closure of congenital coronary artery fistulae: results and angiographic follow-up. *JACC: Cardiovasc Interv* 2011;4:814–821.
17. Amoozgar H, Edraki MR, Naghshzan A, et al. Midterm follow up of transcatheter closure of coronary artery fistula with Nit-Occlud® patent ductus arteriosus coil. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:192.
18. Challoumas D, Pericleous A, Dimitrakaki IA, et al. Coronary arteriovenous fistulae: a review. *Int J Angiol* 2014;23:1–10.
19. Takahashi M, Wohler A, Abboud J, et al. Intraoperative imaging and off-pump ligation of coronary artery fistula. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:E58–E60.
20. Kharouf R, Cao Q. Transcatheter closure of coronary artery fistula complicated by myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2007;19:E146–E149.

Kompresivní syndrom arteria poplitea

(Popliteal artery entrapment syndrome)

Lucie Petroušová, Jakub Sulženko

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 18. 8. 2022

Přijat: 14. 9. 2022

Dostupný online: 29. 5. 2023

Klíčová slova:

Anatomické a funkční odchylky

Ischemická choroba dolních končetin

Kompresivní syndromy

SOUHRN

Kompresivní syndrom a. poplitea vzniká útlakem vaskulárních struktur ve fossa poplitea. Nejčastěji se projevuje klaudikacemi dolních končetin. Včasná diagnostika a léčba může zabránit poškození tepny, které se nejčastěji projevuje jejím aneurysmatickým rozšířením s možnou nasedající trombózou a následnou embolizací do bércevého řečiště s příznaky akutní končetinové ischemie.¹ Tento článek je přehledem dané problematiky s kazuistikou.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Anatomical and functional variations

Entrapment syndrome

Peripheral artery disease

Popliteal artery entrapment syndrome is caused by external compression of vascular structures in the fossa poplitea. In most cases it manifests as lower extremity claudication. Early diagnosis and treatment may prevent artery damage, which would most often lead to aneurysmatic dilatation of the artery with possible onset of thrombosis and next may lead to embolization into the peripheral arteries, which would manifest as peripheral artery disease. This article is an overview of this problematics and a case report.

Úvod

Kompresivní syndrom arteria poplitea – popliteal artery entrapment syndrome (PAES), patří mezi vzácné příčiny ischemické choroby dolních končetin. V klinickém obraze dominují nejčastěji lýtkové klaudikace příslušné dolní končetiny, někdy provázené paresteziemi, bledostí a chladem končetiny. Typické bývá zhoršení obtíží při extenzi kolenního kloubu. Onemocnění se vyskytuje častěji u mladších mužů, sportovců, s nízkým kardiovaskulárním rizikem a až v 60 % případů se může jednat o oboustranné postižení.² Udávaná incidence PAES se pohybuje v rozmezí 0,6–3,5 %.¹

PAES byl poprvé zaznamenán v roce 1879 studentem medicíny Stuartem, který během pitvy popsal výrazně aneurysmaticky rozšířenou a. poplitea a její anomální průběh mediálně od mediální hlavy musculus gastrocnemius.³

Arteria poplitea fyziologicky probíhá mezi hlavami musculus gastrocnemius. Při PAES může docházet k útlaku

tepny, žíly nebo nervu v kombinaci či osamoceně.¹ PAES klasifikujeme celkem na šest variant dle typu anatomické či funkční odchylky.⁴ První varianta je dána anomálním průběhem a. poplitea mediálně od mediální hlavy m. gastrocnemius. U druhé varianty je mediální hlava m. gastrocnemius vyvinuta laterálněji, čímž způsobuje mediální průběh a. poplitea. U třetí varianty je přítomen fibrózní či svalový snopec z mediálního či laterálního kondylu femuru, který utlačuje a. poplitea. U čtvrté varianty je a. poplitea komprimována m. popliteus. U páté varianty se jedná o útlak arteria i vena poplitea jakoukoliv z již zmíněných anatomických odchylek. A šestá varianta je funkční, neboli způsobená hypertrofií mediální hlavy m. gastrocnemius, m. soleus či m. plantaris.⁵ Funkční typ je častější u mladších, aktivnějších pacientů, např. cyklistů. Kromě klaudikací se často projevuje slabostí končetiny, křečemi či pocitem napětí.⁶ Toto dělení je důležité pro zvolení správné léčby.

Pacienta s podezřením na PAES nejdříve vyšetřujeme neinvazivními metodami. Při fyzikálním vyšetření může být nápadné vymizení periferních pulsací při plantární

Adresa pro korespondenci: MUDr. Lucie Petroušová, Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, e-mail: lucie.petrousova@fnkv.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.099

a dorzální flexi.³ Index kotník-paže (ankle-brachial index, ABI) je pozitivní při poklesu kotníkových tlaků o alespoň 20 %.³ U pacientů standardně provádíme duplexní sonografii (UZ), která nám může zobrazit dilataci tepny, její stenózu nebo funkční stenózu při provokačních manévrech. Ostatní tepny bývají hladké bez přítomnosti aterosklerotických plátů.¹ K verifikaci diagnózy a přesnému anatomickému zhodnocení je naprosto klíčové vyšetření pomocí výpočetní tomografie (CT), CT angiografie (CTA), magnetické rezonance (MR), MR angiografie (MRA) a dluční subtrakční angiografie (DSA).⁷ Tyto metody nám mohou verifikovat stenózu či uzávěr a. poplitea. Magnetická rezonance nám může blíže popsat anatomii a vztah tepny s okolními strukturami. Během těchto zobrazovacích vyšetření využíváme provokačních testů, které spočívají v extenzi v kolenním kloubu, plantární a dorzální flexi nohy, kdy vymizí periferní tepenný tok.³

Léčbu volíme dle anatomických a funkčních specifík daného pacienta. V případě akutní končetinové ischemie se provádí angiografie tepen s následnou intervencí či chirurgická trombektomie. Po залечení akutní trombózy či periferních embolizací se přistupuje k chirurgické dekompresi tepny. U varianty 1 a 2 se provádí myotomie mediální hlavy m. gastrocnemius s odkloněním tepny fyziologickým směrem. U varianty 3 se provádí myotomie akcesorních svalových vláken. U varianty 4 uvolnění m. popliteus s dekompresí a. poplitea a u varianty 5 včetně dekomprese v. poplitea. Pokud je postižena a. poplitea stenózou či poststenotickou dilatací, provádí se cévní chirurgická revaskularizace s náhradou tepny či řešení pomocí endovaskulárních metod dle anatomických poměrů.

V posledních letech se objevuje možnost léčby funkční varianty pomocí neinvazivní metody injekce botulinum toxin A pod ultrazvukovou kontrolou. Injekce botulinem zrelaxuje hypertrofovaný sval m. gastrocnemius a m. plantaris. U syndromu horní hrudní apertury (thoracic outlet syndrome, TOS) se používá tato metoda k denervaci m. scalenus anterior.¹ V případě, kdy je již postižena a. poplitea stenózou či okluzí, bývá tato metoda méně efektivní. Používá se v některých případech u funkční varianty k překlenutí období k chirurgickému řešení.³

Kazuistika

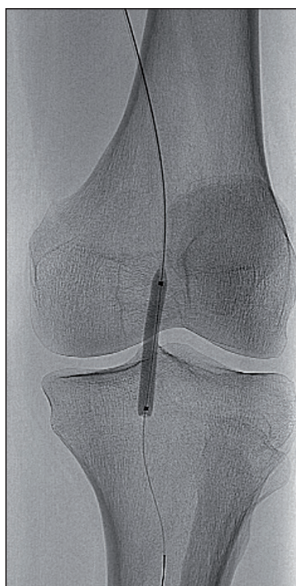
Čtyřicetiletý pacient, bez předchozí interní anamnézy, nekuřák, přichází do nemocnice pro tři čtvrtě roku trvající limitující lýtkové klaudikace levé dolní končetiny (LDK) po 100 m chůze, bez klidových bolestí, bez přítomného defektu na končetině. Vstupně bylo provedeno ultrazvukové vyšetření tepen LDK, kde byly zobrazeny hladké průchodné tepny bez patrných aterosklerotických plátů do periferie a. femoralis superficialis. A. poplitea byla v jejím proximálním úseku průchodná, střední a distální úsek a. poplitea byl uzavřen anechogenním trombem. Nad uzávěrem byly patrné vyvinuté kolaterály. Maximální průměr a. poplitea byl v jejím středním úseku rozšířen na 10,6 mm (proximálně 7,5 mm). Pod uzávěrem se plnily tři bérkové tepny monofázickým postokluzivním tokem, bez patrné stenózy. Již v této fázi vyšetřování vzhledem k nejasné etiologii trombotického uzávěru a hraniční dilataci a. poplitea byla vyslovena suspekce na PAES.



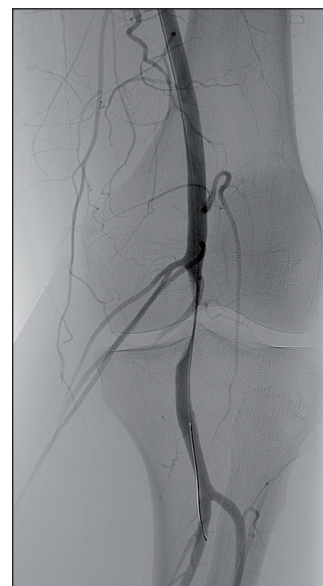
Obr. 1 – Uzávěr a. poplitea



Obr. 2 – Vodič vedený skrz uzávěr



Obr. 3 – Balonková angioplastika



Obr. 4 – Stejný nález uzávěru arterie jako před intervencí

Dále bylo doplněno angiografické vyšetření tepen LDK, kde byl prokázán 3 cm dlouhý uzávěr a. poplitea 1 cm nad kloubní štěrbinou. Nad uzávěrem odstupovaly silné kolaterály plnící bérkové řečiště. Dále z a. poplitea odstupovaly tři bérkové tepny bez patrných stenóz (obr. 1). Vodič snadno pronikl přes uzávěr (obr. 2) a byla zahájena selektivní kontinuální trombolytická terapie. Následující den po 24 hodinách probíhající selektivní trombolýzy byla provedena kontrolní angiografie, na které byla a. poplitea průchodná, ale s těsnou filiformní stenózou. Byla provedena perkutánní angioplastika a. poplitea lékovým balonkem

(obr. 3), nález na a. poplitea po PTA však zůstal stacionární (obr. 4). Během angiografie byly provedeny provokační manévry. Při plantární flexi zůstal nález beze změny, při dorzální flexi docházelo k uzavěru reziduálního tenkého lumen a. poplitea. Po domluvě týmu angiologů a cévních chirurgů byla vzhledem k charakteru postižení tepny u pacienta indikována cévní chirurgická náhrada a. poplitea. Pacient byl objednan k výkonu v časném termínu.

Diskuse

Neléčený PAES může opakovanými mikrotraumaty postupně vést k postižení všech tří vrstev tepny. Nejdříve bývá postižena adventicie, poté media, u čehož může docházet k poststenotické dilataci až aneurysmatu tepny. Dále dochází k postižení intimy, které může vést až ke vzniku trombózy a distálním tepenným embolizacím.³

V diferenciální diagnostice u mladých sportovců s bolestí dolní končetiny po zátěži bychom měli také myslet na chronický námaňový kompartment syndrom, který můžeme potvrdit měřením intrakompartimentového tlaku v klidu a po zátěži. Dále mediální tibiální stresový syndrom, který se vyskytuje převážně u běžců a projevuje se bolestí posteromediální hrany tibie, která přetrvává několik hodin až dní po zátěži. Dále se může jednat o stresovou zlomeninu tibiální či fibulární kosti, která se projevuje postupným zhoršováním bolestí při zátěži a většinou bývá bolest lokalizována. K diagnostice postačí rentgenové zobrazení dané oblasti. V diferenciální diagnostice nesmíme zapomenout na útlak nervu, který se nejčastěji projevuje paresteziemi končetiny.³

Závěr

PAES je příčina intermitentních klaudikací u mladších pacientů s nízkým rizikem aterosklerózy až ve 40 % případů.⁷ V případě časně diagnostiky a časně chirurgické léčby se zlepšuje prognóza pacientů.⁵ Může se předejít nevratnému postižení cévy a snižuje se potřeba následných cévních rekonstrukcí. K diagnostice využíváme neinvazivních metod ABI a UZ vyšetření. K přesnějšímu určení varianty a zvolení správného léčebného postupu CT/CTA, MR/MRA, DSA. Při správné léčbě dochází k výraznému ústupu symptomů až u 77 % pacientů.¹

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmu.

Literatura

1. Bradshaw S, Habibollahi P, Soni J, et al. Popliteal artery entrapment syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11:1159–1167.
2. Williams AB. Bilateral Popliteal Artery Entrapment Syndrome: An Approach to Diagnosis and Salvage. *Case Rep Vasc Med* 2020;2020:2403280.
3. Lovelock T, Claydon M, Dean A. Functional Popliteal Artery Entrapment Syndrome: An Approach to Diagnosis and Management. *Int J Sports Med* 2021;42:1159–1166.
4. Grimm NL, Danilkowicz R, Shortell C, Toth AP. Popliteal Artery Entrapment Syndrome. *JBJS Rev* 2020;8:e0035.
5. Davis DD, Shaw PM. Popliteal Artery Entrapment Syndrome. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
6. Pandya YK, Lowenkamp MN, Chapman SC. Functional popliteal artery entrapment syndrome: A review of diagnostic and management approaches. *Vasc Med* 2019;24:455–460.
7. Al-Tayef TA, Rziki A, Rasras H, et al. Popliteal artery entrapment syndrome: a case report with literature review. *Pan Afr Med J* 2021;39:80.

Anomalous origin of the left main coronary artery from the right coronary sinus of Valsalva

Rodolfo Caminiti^{a,b}, Giampaolo Vetta^a, Antonio Parlavecchio^{a,b},
Giuseppe Dattilo^a, Michele Magnocavallo^c, Domenico Giovanni Della Rocca^{d,e},
Massimo Siviglia^b, Francesco Antonio Benedetto^b

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

^b Interventional Cardiology Unit, Department of Cardiology, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italy

^c Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, "Sapienza" University of Rome, Policlinico Umberto I, 00161 Rome, Italy

^d Texas Cardiac Arrhythmia Institute, St. David's Medical Center, Austin, TX 78705, USA

^e Heart Rhythm Management Centre, Postgraduate Program in Cardiac Electrophysiology and Pacing, Universitair Ziekenhuis Brussel-Vrije Universiteit Brussel, European Reference Networks Guard-Heart, Brussels, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 6. 6. 2022

Accepted: 3. 7. 2022

Available online: 24. 5. 2023

Klíčová slova:

Anomální odstup kmene levé

věnné tepny

Aortální stenóza

Koronární anomálie

Keywords:

Anomalous origin of the left main

Aortic stenosis

Coronary anomaly

SOUHRN

U třiasedmdesátiletého muže byla před náhradou aortální chlopně pro těžkou aortální stenózu indikována koronarografie, která prokázala abnormální odstup kmene levé koronární tepny; kmen odstupoval z pravého koronárního Valsalvova sinu a procházel před plicnicí.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

A 73-year-old man underwent coronary angiography before aortic valve replacement due to severe aortic stenosis showing an abnormal origin of the left main coronary artery (LMCA). The LMCA arises from the right coronary sinus of Valsalva and passes anteriorly to the pulmonary trunk.

A 73-year-old man underwent coronary angiography before aortic valve replacement due to severe aortic stenosis showing an abnormal origin of the left main coronary artery (LMCA). The LMCA arises from the right coronary sinus of Valsalva and passes anteriorly to the pulmonary trunk (Fig. 1A).

The patient was asymptomatic and has had only one episode of syncope caused by aortic stenosis.

The most common anomaly is separate ostium of left anterior descending artery (LAD) and left circumflex artery (LCX) in the absence of LMCA (0.6%) followed by an anomalous right coronary artery (RCA) from the left coro-

nary sinus of Valsalva (0.08%) and LCX originating from the right coronary sinus of Valsalva (0.08%).

Our case shows a very rare congenital coronary anomaly of anomalous origin of the LMCA from independent ostium of the right coronary sinus of Valsalva (0.008%) [1]100 patients (89.3%).

The anomalous origin of the LMCA from the right coronary sinus of Valsalva can be subclassified into 4 types based on the relationship of the LMCA to the great vessels: septal, anterior to the pulmonary trunk, intraarterial (between the pulmonary trunk and the aorta) and retro-aortic.²

Address: Rodolfo Caminiti, MD, Cardiology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy,

e-mail: rodolfocaminiti@msn.com

DOI: 10.33678/cor.2022.076

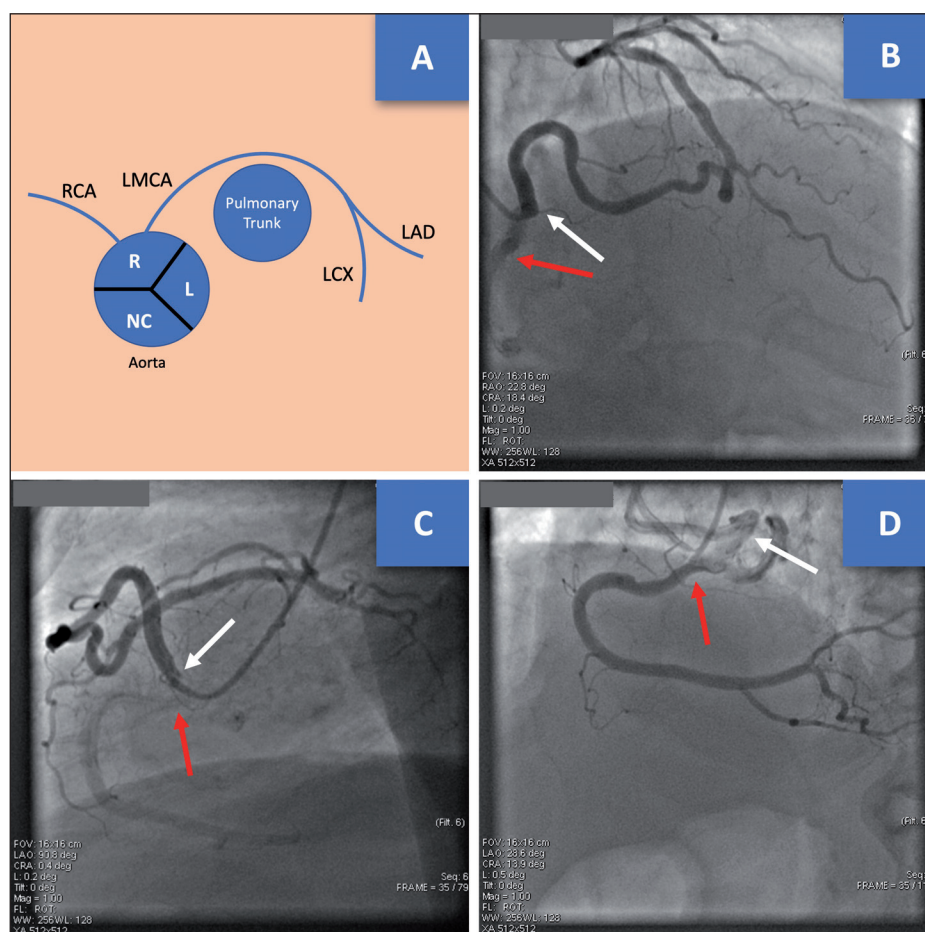


Fig. 1 – (A) Diagram of anterior anomalous LMCA. (B) Angiography RAO cranial LMCA (white arrow). (C) Angiography LAO LMCA (white arrow) + RCA (red arrow). (D) Angiography LAO, RCA (red arrow) + LMCA (white arrow). L – left; LAD – left anterior descending artery; LCX – left circumflex artery; LMCA – left main coronary artery; NC – non coronary; R – right, RCA – right coronary artery.

The LMCA anterior to pulmonary trunk (our case) is generally a more benign variant along with the septal type (Fig. 1A).

Coronary anomalies are identified early in symptomatic cases, whereas in asymptomatic patients they are often detected accidentally during other diagnostic investigations.

In our case, this coronary study was useful in guiding a correct surgical strategy for aortic valve replacement.³

Conflict of interest

The authors declares that there is no conflict of interest.

Ethical statement

Ethical approval was waived by the local Ethics Committee of Grande Ospedale Metropolitano of Reggio Calabria in

view of the retrospective nature of the study and all the procedures being performed were part of the routine care.

Funding

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

References

1. Yildiz A, Okcun B, Peker T, et al. Prevalence of Coronary Artery Anomalies in 12,457 Adult Patients Who Underwent Coronary Angiography. *Clin Cardiol* 2010;33:E60–E64.
2. Roberts WC, Shirani J. The four subtypes of anomalous origin of the left main coronary artery from the right aortic sinus (or from the right coronary artery). *Am J Cardiol* 1992;70:119–121.
3. Sultan I, Komlo CM, Bavaria JE. How I Teach a Valve-Sparing Root Replacement. *Ann Thorac Surg* 2016;101:422–425.

A multimodality imaging approach to multifocal intracardiac masses

Vanda Devesa Neto, João Miguel Santos, Luis Ferreira Santos, José Miguel Correia

Tondela-Viseu Hospital Centre, Viseu, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 9. 4. 2022

Accepted: 10. 5. 2022

Available online: 29. 5. 2023

Klíčová slova:

Hmota

Multimodální zobrazovací metody
Onkologie

SOUHRN

Autoři popisují případ 75leté ženy vyšetřené pro synkopu, se sarkomem endometria v anamnéze. Echokardiografické vyšetření při příjmu odhalilo dva útvary v srdci (jeden v pravé síni o velikosti 32 × 38 mm, druhý v levé komoře o velikosti 42 × 32 mm), oba mobilní a působící dynamickou překážku trojicípe chlopně a výtokového traktu levé komory. Anamnéza pacientky vedla nejdříve k podezření na metastatické léze; proto bylo nutno v rámci diferenciální diagnózy provést multimodální vyšetření kardiovaskulárního systému zobrazovacími metodami. Endometriální stromální sarkom je vzácný nádor dělohy představující 0,2–1 % všech malignit postihujících dělohu. S endometriálním stromálním sarkomem metastazujícím intrakardiálně se lze setkat zřídka. Ve většině případů se metastázy šíří z pravostranných srdečních oddílů; naše kazuistika tak popisuje vzácný případ postižení levé srdeční komory.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

The authors expose a case report of a 75-year-old woman admitted due to syncope and history of endometrial sarcoma. Echocardiography at hospital admission revealed two cardiac masses (in the right atrium [32×38 mm] and the other in the left ventricle [42×32 mm]), both with mobility and causing dynamic obstruction of the tricuspid valve and left ventricular outflow tract. Metastatic lesions were promptly suspected, considering the previous history, and an approach based on multimodality cardiovascular imaging was performed for differential diagnosis. Endometrial stromal sarcomas are rare tumors of the uterus corresponding to 0.2–1% of all uterine malignancies. Intracardiac metastasis from endometrial stromal sarcoma is a rare finding. The majority of reported metastasis is to the right side of the heart, being this case report a rare case of left chamber involvement.

Keywords:

Mass

Multimodal imaging

Oncology

Introduction

Endometrial stromal sarcomas are rare tumors of the uterus corresponding to 0.2% to 1% of all uterine malignancies.¹ Intracardiac metastasis from endometrial stromal sarcoma is a rare finding and the majority of reported metastasis are to the right side of the heart with direct invasion of the inferior vena cava.²

Case description

A 75-year-old woman was admitted to the emergency department due to tiredness and a history of syncope. She

denied chest pain, dyspnea, lower limb edema or previous episodes of syncope.

Relevant past medical history included arterial hypertension, dyslipidemia, and a history of high-grade endometrial stromal sarcoma, treated with total hysterectomy and adjuvant chemotherapy one year earlier. Since then, the patient has been considered in remission. Chronic medication consisted of atorvastatin and lisinopril. The patient denied alcohol, drugs, or tobacco abuse.

Physical examination revealed tachycardia (105 b.p.m), normal blood pressure, normal cardiopulmonary auscultation, and no signs of hypoperfusion or hypervolemia.

Transthoracic echocardiography was performed at admission, revealing two cardiac masses, one in the right

Address: Vanda Devesa Neto, Tondela-Viseu Hospital Centre, Avenida Rei D. Duarte, 3504-509 – Viseu, Portugal, e-mail: vandadevesaneto@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.053

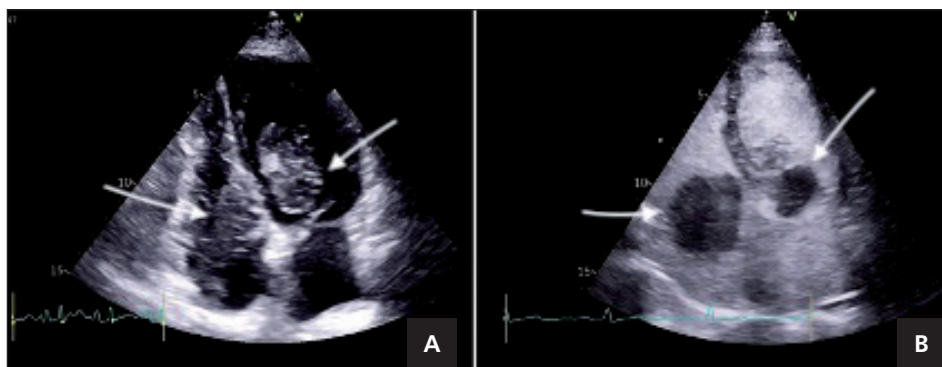


Fig. 1 – Transthoracic echocardiography revealed two cardiac masses (white arrows): right atrium (32×38 mm) and left ventricle (42×32 mm), both with mobility and causing dynamic obstruction of the tricuspid valve and left ventricular outflow tract (A). Contrast echocardiography revealed hyper-enhancement of these masses with contrast (B, white arrows).

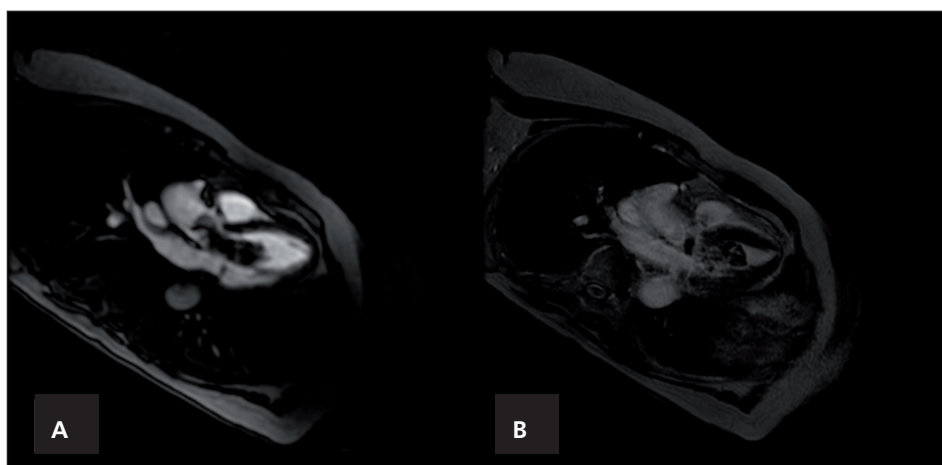


Fig. 2 – Cardiovascular magnetic resonance with first-pass perfusion and late gadolinium enhancement demonstrating two irregular masses, showing evidence of scarce perfusion and heterogenous contrast enhancement (A, B).

atrium (32×38 mm) and the other in the left ventricle (42×32 mm), both with mobility and causing dynamic obstruction of the tricuspid valve and left ventricular outflow tract, respectively (Fig. 1A). Contrast echocardiography revealed hyper-enhancement of these masses with contrast, raising the suspicion of vascularization (Fig. 1B).

Cardiovascular magnetic resonance with first-pass perfusion and late gadolinium enhancement demonstrated two irregular masses, showing evidence of scarce perfusion and heterogenous contrast enhancement, more compatible with neoplasm, raising the suspicion of metastatic masses, having in mind the previous history (Figs 2A and 2B).

Contrast-enhanced CT revealed two hypodense and irregular cardiac masses, one on the right atrium (45×40 mm) and the other on the left ventricle (45×28 mm), in close relation with the interventricular septum, with mild and progressive contrast enhancement in late sequence acquisitions, suggesting cardiac neoplasm.

No signs of local relapse of the endometrial sarcoma or extracardiac masses were found. Positron emission tomography (PET) using fluorodeoxyglucose (18F-FDG) revealed that these two cardiac masses were hypermetabolic, with anatomic and functional characteristics suggestive of active secondary lesions (Fig. 3B).

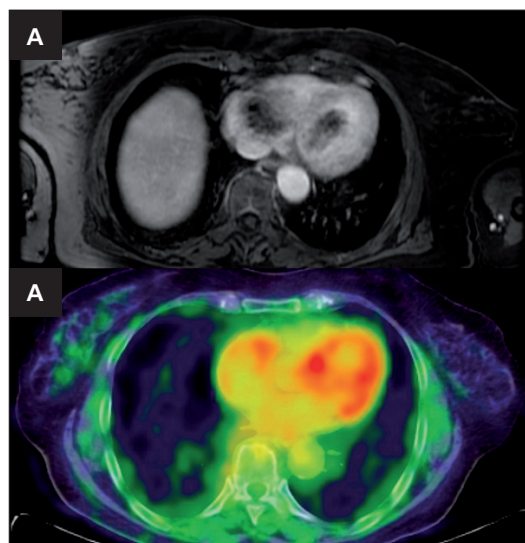


Fig. 3 – Contrast-enhanced CT revealing two hypodense and irregular cardiac masses, one on the right atrium (45×40 mm) and the other on the left ventricle (45×28 mm), in close relation with the interventricular septum, with mild and progressive contrast enhancement in late sequence acquisitions (A). Positron emission tomography (PET) using fluorodeoxyglucose (18F-FDG) revealing two hypermetabolic cardiac masses (B).

The case was presented to the cardiac surgery team, but the invasive intervention was denied due to high risk of complications. Posteriorly, the patient was referred to cardiac biopsy for histologic characterization. Before the procedure, however, the patient suffered cardiopulmonary arrest and died 40 days after hospital admission. Permission for an autopsy was not granted at the time of death. Final diagnosis was a presumptive diagnosis of cardiac metastasis of endometrial stromal sarcoma.

Conclusion

This case report presents a multifocal cardiac metastasis, with involvement of left cardiac chambers. Cardiac metastasis of uterine sarcoma cancer with antemortem diagnosis is an extremely rare finding.³ Cardiac metastasis from this rare neoplasm usually occurs in the right chambers, with few reports in the literature of left chambers involvement.² A treatment strategy for this situation has

not been standardized thus far, and the prognosis is dreadful.^{3,4} Although multimodality imaging can help in mass characterization, histological diagnosis is needed to initiate specific treatment. Standardizing the approach for the treatment of cardiac masses and creating protocols between healthcare facilities can lead to a more efficient diagnosis and earlier treatment.

References

1. Koss LG, Spiro RH, Brunschwing A. Endometrial stromal sarcoma. *Surg Gynecol Obstet Invest* 1965;121:531–537.
2. Ekmekci A, Ozcan KS, Canga Y, Karatas B. A rare cause of left atrial mass: endometrial stromal sarcoma metastasis. *Ann Saudi Med* 2014;34:84–86.
3. Yokoyama Y, Ono Y, Sakamoto T, et al. Asymptomatic intracardiac metastasis from a low-grade endometrial stromal sarcoma with successful surgical resection. *Gynecol Oncol* 2004;92:999–1001.
4. Renzulli P, Weimann R, Barras JP, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma with inferior vena cava tumor thrombus and intracardiac extension: radical resection may improve recurrence free survival. *Surg Oncol* 2009;18:57–64.

Sino-atrial block due to Guillan–Barré syndrome: a rare case

Giuseppe Pelaggi^a, Alfredo Luongo^a, Francesca Parisi^a, Paolo Vinciguerra^a, Alessia Perna^a, Federica Cocuzza^a, Francesca Campanella^a, Alessio Currò^b, Lorenzo Pistelli^a

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

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 7. 8. 2021

Accepted: 17. 8. 2023

Available online: 26. 5. 2023

Klíčová slova:

Guillainův–Barrého syndrom

Kardiostimulátor

Sinoatriální blokáda

Keywords:

Guillain–Barré syndrome

Pacemaker

Sino-atrial block

SOUHRN

Sinoatriální blokáda je stav charakterizovaný zpomaleným (nebo přerušovaným) přenosem vzruchů ze sinoatriálního uzlu do síní.¹ Dysfunkce sinoatriálního uzlu vede potenciálně k sinusové zástavě, bradykardii až asystolii, synkopě a srdeční zástavě. Za těchto podmínek je nezbytná implantace dočasného nebo trvalého kardiostimulátoru. Ke vzniku sinoatriální blokády dochází z nejrůznějších příčin, častěji je důsledkem hypertonie vagu, změn v koncentracích iontů nebo myokarditidy, případně blokáda vzniká z iatrogenních příčin.^{2–9} Popisujeme případ 60letého muže s Guillainovým–Barrého syndromem, jemuž bylo nutno implantovat kardiostimulátor pro sinoatriální blokádu II.–III. stupně a symptomatické pauzy v délce 2,8 s.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Sino-atrial node block is a condition characterized by a slowed (or interrupted) electrical impulse transmission from the sino-atrial node to the atrium.¹ The sino-atrial dysfunction potentially leads to sinus arrest, bradycardia up to asystole, syncope and cardiac arrest. In such situations, a temporary or permanent pacemaker implantation is necessary. Different causes may be responsible for sinus atrial block, more frequently vagal hypertone, ions alterations, myocarditis and iatrogenic causes.^{2–9} We report the case of a sixty-year-old man with Guillain–Barré syndrome who required pacemaker implantation for II to III degree sino-atrial block and symptomatic pauses lasting 2.8 s.

Introduction

Guillain–Barré syndrome (GBS) is an autoimmune-mediated, inflammatory, demyelinating, peripheral polyneuropathy which affects motor, sensitive and autonomic nerves. Typically, symptoms include a symmetric, ingravescent weakness starting from the lower limbs which worsen to flabby paralysis with proximal nerves involvement. Up to 10% of patients with GBS require intensive care management and mechanical respiratory support as consequence of diaphragm and respiratory muscles paralysis with respiratory failure.^{10–12} Cardiovascular involvement is extremely rare, but cases of hemodynamic instability and bradyarrhythmias have been described.

Despite symptoms severity, majority of patients with GBS have full recovery in a period variable from weeks to months.^{10–13} According to the European federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society

Guidelines, different GBS types are distinguishable on the base of nerves involved, recovery time and typical features: Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP), Miller Fisher syndrome (MFS), acute motor axonal neuropathy (AMAN), acute motor-sensory axonal neuropathy (AMSAN), Bickerstaff encephalopathy, and acute autonomic neuropathy (AAN). The latter is probably the most rare and affects both the sympathetic and parasympathetic nervous system inducing orthostatic hypotension, anhidrosis, reduced salivation, and lacrimation. Cardiovascular involvement is common among patients with AAN, frequently with sinus or atrial tachycardia, ventricular tachycardia or sinus / atrio-ventricular block to asystole, in these latter cases giants T wave, ST alteration and presence of U wave are common features at electrocardiogram (ECG).^{14–28} This GBS form is burdened by a slow, and frequently not full, recovery.¹³ An infection with excessive

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.2021.100

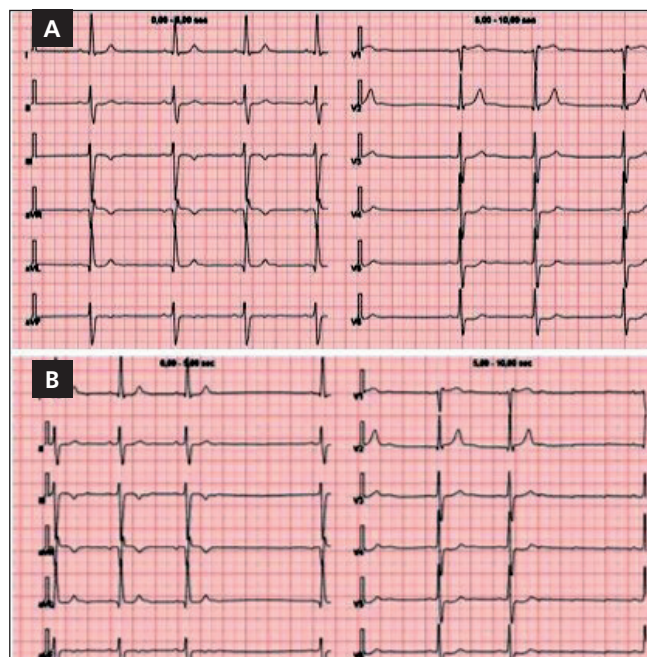


Fig. 1 – ECGs at admission (A, B). (A) SAB II. degree type 1 (progressive PP interval shortening followed by a pause; (B) SAB II. degree type 2 (3 : 1) (constant PP interval with pause lasting double of the preceding PP interval). In both A and B aspecific ST alteration and U wave, frequent features in bradycardia secondary to GBS, are observable.

immune response and antibodies cross-reaction against self-antigens, specifically gangliosides present on the Schwann cells, is usually the trigger of GBS.^{14,15} Interestingly, lactose-containing gangliosides are also present in cardiac conduction system. This may in part explain cardiovascular involvement in GBS, however, autonomic dysregulation, consisting in overactivity of either sympathetic or parasympathetic system, seems to have the most important role in cardiovascular dysfunction among these patients.^{17,18,24} Therapy for GBS consists of intravenous immunoglobulin administration and symp-

tomatic therapy, with intensive care support if necessary. Although, conduction disturbances may persist in up to 50% despite immunoglobulin therapy. In this scenario a pacemaker (PM) implant may be the only solution.²⁷

Case report

A sixty-year-old man was sent to our hospital emergency room because of worsening weakness and dizziness which had begun two weeks before. He had history of coronary artery disease (CAD) (previous elective surgical revascularization with triple coronary artery bypass) in annual monitoring using stress echocardiography. Single episode of psoriasis at a young age and GBS, for which he dismissed therapy on his own and dropped out follow up two years before. He underwent ultrasound Doppler evaluation for suspected venous insufficiency a few months earlier.^{29–36} The first resting ECG showed an extremely low heart rate, 32 bpm, due to the second degree type I sino-atrial block (SAB) (Luciani-Wencheback) determining pauses up to 2.8 s; aspecific ST alteration and U wave were also present. Successive ECGs showed an alternance between SAB second degree type I and type II (Mobitz), the latter with a 3 : 1 conduction pattern.

Hemodynamics were stable (blood pressure 112/75 mmHg) and there were no signs of respiratory failure (peripheral oxygen saturation was 97% without oxygen support and his respiratory rate was 16 acts per min).

Blood chemistries were normal, including high-sensitive T troponin, thyroid and renal function, and showed no electrolytes alteration (Na^+ 136 mEq/L, K^+ 3.7 mEq/L, Mg 0.99 mEq/L and Ca^{2+} 9 mg/dL).

Then he was admitted to our cardiology unit to further investigate SAB origin. Once in our department, any drug possibly interfering with SA node was stopped, in particular nebivolol was dismissed but without improvement on SAB. Transthoracic echocardiography was performed enlightening normal function and dimension of both left and right ventricle (ejection

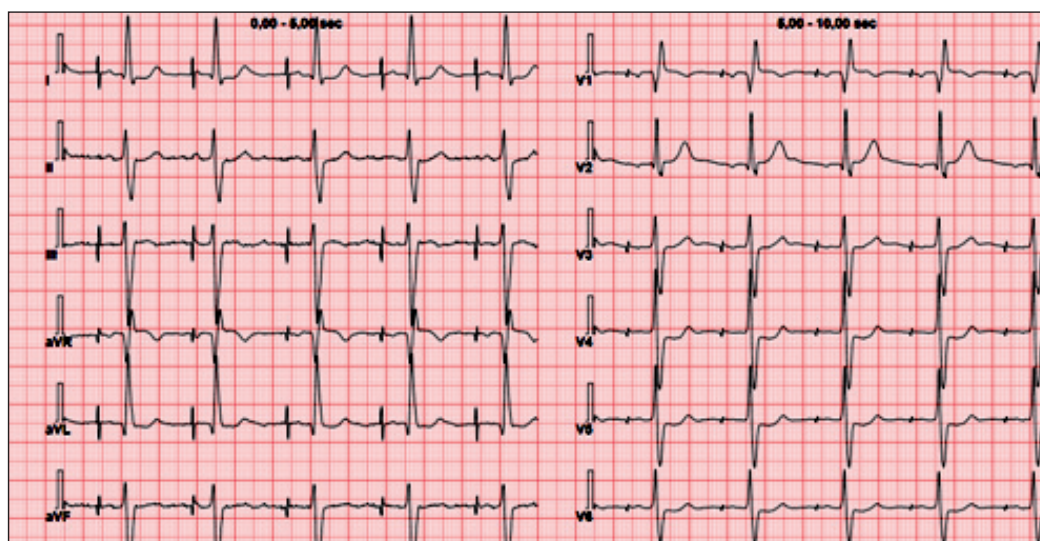


Fig. 2 – ECG after bicaudal pacemaker implant, with 100% atrial paced.

fraction 55%, TAPSE 23 mm) without significative valvular disease.^{37,38}

Putting together all the piece in the box, after collegial discussion with neurologists, an “ad adiuvantibus” diagnosis of SAB secondary to GBS flare-up was then hypothesized. Patient underwent permanent bicameral PM implant few days later and immunoglobulin therapy was restarted according to neurological indication. One month follow-up showed 100% paced atrial beats, confirming the importance of a permanent atrial pacing despite immunoglobulin therapy.

Discussion

Several causes may determine SAB: increased vagal tone, myocarditis, drugs (beta-blockers, calcium-blockers, procainamide, digoxin), acute or chronic myocardial infarction.^{39–41} However, despite very rare, SAB GBS-related cases have been described as well in literature. According to our opinion, patient poor compliance to GBS therapy led to a syndrome flare up with cardiac involvement.^{42,43}

Conclusion

GBS is a potential, albeit extremely rare cause of SAB. Dysfunction in GBS is usually reversible, however, improvement may require up to months and, especially in AAN GBS cases, sometimes may not be present irrespective to therapy, resulting in a permanent damage. In light of this consideration, a permanent PM implant may be the correct answer in patients with GBS and conduction systems disorders.

References

- Oreto G, et al. I disordini del ritmo cardiaco, diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. 2010.
- Braunwald E, Mann DL, Zips DP, et al. Manuale del cuore di Braunwald. 2016
- Wojtaszczyk A, Buchta P, Myrda K, et al. Hybrid dual stage closed chest ablation of persistent atrial fibrillation. *Cor Vasa* 2017;59:e337–e344.
- Naydenov SN, Runev NM, Manov EI, et al. When is it too late for a correction of an atrial septal defect secundum type in an adult patient? *Cor Vasa* 2016;58:e439–e443.
- Patanè S, Marte F, Dattilo G, et al. Acute myocardial infarction and left bundle branch block with changing axis deviation. *Int J Cardiol* 2012;154:e47–e49.
- Casale M, Mezzetti M, Gigliotti De Fazio M, et al. Novel active fixation lead guided by electrical delay can improve response to cardiac resynchronization therapy in heart failure. *ESC Heart Fail* 2022;9:146–154.
- Kafes H, Açar B, Asarcikli L, et al. P-wave dispersion and atrial electromechanical delay in patients with inflammatory bowel disease. *Cor Vasa* 2019;61:459–463.
- 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.
- 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.
- Nguyen TP, Taylor RS. Guillain Barré Syndrome. 2021 Jul 10. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Walling AD, Dickson G. Guillain-Barré Syndrome. *Am Fam Physician* 2013;87:191–197.
- de Gregorio C, Laterra G, Vaccaro V, et al. Time-based clinical and functional achievements in real-life HF patients on ARNI treatment. *Eur J Intern Med* 2020;76:115–117.
- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision. *Eur J Neurol* 2010;17:356–363.
- Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998;352:635–664.
- Kimoto K, Koga M, Odaka M, et al. Relationship of bacterial strains to clinical syndromes of Campylobacter-associated neuropathies. *Neurology* 2006;67:1837–1843.
- Laníková M, Pařízek P, Hodač M. The neurocardiogenic response during the head-up tilt test in patients with permanent atrial fibrillation. *Cor Vasa* 2007;49:92–94.
- Flachenecker P, Wermuth P, Hartung HP, Reiners K. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic function in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;42:171–179.
- Tuck RR, McLeod JG. Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:983–990.
- Jirmář R, Pěnička M, Moťovská Z, et al. Prognosis of patients with mechanical ventilation in the acute phase of myocardial infarction in the era of primary coronary intervention. *Cor Vasa* 2007;49:448–453.
- 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.
- Patanè S, Marte F, Dattilo G. Intermittent changing axis deviation during acute myocarditis. *Int J Cardiol* 2010;145:e13–e16.
- Dattilo G, Scarano M, Casale M, et al. An atypical manifestation of Twiddler syndrome. *Int J Cardiol* 2015;186:1–2.
- Patanè S, Marte F, Sturiale M, et al. Changing axis deviation and acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;151:e1–e3.
- Bredin CP. Guillain-Barré syndrome: the unsolved cardiovascular problems. *Ir J Med Sci* 1977;146:273–279.
- Stojadinović P, Kettner J, Kautzner J. The less common arrhythmias in the acute cardiac care unit. *Cor Vasa* 2019;61:e323–e326.
- Yassin YN, Roubíček T, Lipa J, et al. Ventricular tachycardia as the first manifestation of cardiac sarcoidosis. *Cor Vasa* 2020;62:501–505.
- Mericle RA, Triggs WJ. Treatment of acute pandysautonomia with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:529–531.
- Yoshii F, Kozuma R, Haida M, et al. Giant negative T waves in Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 2000;101:212–215.
- Jukl L, Vondrák J, Kubrycht M, et al. The prognostic value of exercise stress echocardiography – validation of a newly implemented method in our center. *Cor Vasa* 2018;60:e615–e621.
- Dattilo G, Imbalzano E, Lamari A, et al. Ischemic heart disease and early diagnosis. Study on the predictive value of 2D strain. *Int J Cardiol* 2016;215:150–156.
- 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.
- Votavová R, Linhartová A, Kořínek J, et al. Echocardiography in coronary artery disease. *Cor Vasa* 2015;57:e408–e418.
- 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.
- Unal O, Oztas DM, Beyaz MO, et al. Increased CRP/albumin ratio is associated with superficial venous reflux disease and varicose vein formation. *Cor Vasa* 2021;63:430–434.
- 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.
36. Dattilo G, Imbalzano E, Casale M, et al. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Correlation Between Psoriasis and Cardiovascular Functional Indices. *Angiology* 2018;69:31–37.
37. Hutyra M, Paleček T, Hromádka M. The use of echocardiography in acute cardiovascular care. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2018;60:e70–e88.
38. Imbalzano E, Di Bella G, Lamari A, et al. Right ventricular myocardial deformation in young healthy subjects: A comparison study between 2D Strain and traditional parameters. *Experiment Clin Cardiol* 2014;20:2729–2743.
39. Lu HT, Kam J, Nordin RB, et al. Beta-blocker use and risk of symptomatic bradyarrhythmias: a hospital-based case-control study. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:749–759.
40. Yeh SJ, Yamamoto T, Lin FC, et al. Repetitive sinoatrial exit block as the major mechanism of drug-provoked long sinus or atrial pause. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:587–595.
41. Simonsen E, Nielsen BL, Nielsen JS. Sinus node dysfunction in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1980;208:463–469.
42. Ha LD, Abbas F, Rao M. Guillain-Barré Syndrome Presenting with Sinus Node Dysfunction and Refractory Shock. *Am J Case Rep* 2017;18:251–254.
43. Emmons PR, Blume WT, DuShane JW. Cardiac monitoring and demand pacemaker in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1975;32:59–61.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Ze života společnosti

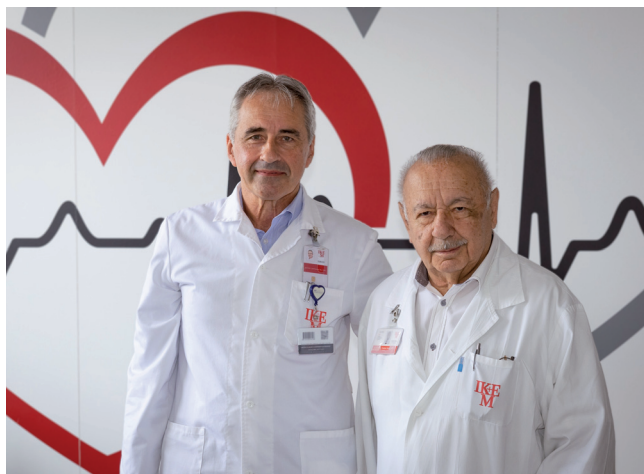
Osobnosti

Dopis redakci

Zprávy o knize



Prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc., FESC, slaví 90. narozeniny



Profesor Staněk spolu se svým nástupcem na Klinice kardiologie IKEM v Praze, profesorem Kautznerem

Koncem června tohoto roku oslaví 90. narozeniny jeden z opravdových nestorů československé a později české kardiologie, profesor MUDr. Vladimír Staněk, CSc. Jsem moc rád, že jsem byl požádán o sepsání tohoto oslavného článku, neboť mě s panem profesorem pojí zvláštní pouto. Díky jeho laskavému souhlasu jsem byl po návratu z Anglie v roce 1996 přijat na Kliniku kardiologie IKEM do arytmiologického týmu a o pět let později jsem po něm převzal vedení tohoto pracoviště. Jsem potěšen, že pan profesor na klinice zůstal zaměstnán na částečný úvazek až dosud a že se udržuje v obdivuhodné kondici. O profesoru Staňkovi bylo v minulých letech u příležitosti jeho narozenin napsáno mnoho, a proto jsem se rozhodl nyní pojmout tento úkol jinak. Šel jsem si s panem profesorem popovídat o jeho životě a prostřednictvím tohoto rozhovoru charakterizovat jeho osobnost a zdůraznit důležité mezníky jeho života.

Povídáme si v pracovně pana profesora a mně přijde, že dělám rozhovor s čerstvým sedmdesátníkem. Nedá mi než zahájit naše povídání dotazem na recept na takovou dlouhodoběkost. Pan profesor odpovídá nejprve, že to je tím, že se snaží být stále aktivní, čte, píše a zajímá se o vše okolo. Přidává však to, že měl zřejmě štěstí na dobré geny. Maminka se dožila 99 let a přitom nedodržovala žádnou speciální dietu a jedla to, co jí chutnalo. Ptal jsem se samozřejmě na vztah pana profesora k sportu. Za mlada hrával hokej, plaval a dosti sportoval. V pozdějších letech se moc sportu nevěnoval, měl nadváhu, a dokonce dosti kouřil. K mému překvapení to byly až dvě krabičky cigaret denně. Zhruba ve 40 letech však přestal, neboť jeho otec zemřel v mladém věku na následky kouření. Dokumentuje tak na sobě názorně, že není nikdy pozdě kouření přerušit. Na rozumném pití vína jsme se oba shodli, že to nemůže zásadně škodit zdraví. Také pohyb považujeme

oba za zdraví prospěšný a pan profesor chodí pravidelně na dlouhé procházky, pokud jej nelimitují bolesti zad.

Můj další dotaz byl na to, co se mu podle jeho názoru v životě povedlo a na co může být hrdý. Hodně si cení přijetí do Ústavu pro choroby oběhu krevního v roce 1964. Pracoval tehdy na interních odděleních nemocnic v Čáslavi a Nymburce jako řadový sekundář a došel k závěru, že chce dělat zajímavější práci. Začal proto studovat zahraniční literaturu, což nebylo tehdy tak jednoduché jako dnes. Musel si chodit půjčovat časopisy do knihovny a snažil se rozšiřovat svoje znalosti sebevzděláváním. Při konkursu tak byl na rozdíl od dalších vrstevníků velmi dobře připraven a byl přijat. Nakonec mu bylo řečeno, že bude dělat kardiologii.

Dalším významným mezníkem bylo stipendium v Birminghamu. Do Anglie cestoval v době okupace v roce 1968 složitě přes Rakousko spolu s dalším stipendistou Jurajem Fabiánem. Měl sice letenku, ale letadla nelétala, a proto cestovali na hranice autem a poté museli čekat řadu dní na vyřízení tranzitních víz k cestě vlakem. Pobyt v Anglii mu přinesl řadu nových poznatků a především se dobře naučil anglicky. Ptal jsem se, zda nechtěl zůstat v emigraci. Samozřejmě, že o tom vážně uvažoval. Připomeňme, že to bylo období po okupaci Československa. Po zvážení všech důvodů pro a proti se nakonec rozhodl navrátit do Prahy. Po návratu se stal vedoucím kardiopulmonální skupiny v nově konstituovaném IKEM. Tehdejší II. interní výzkumnou základnu vedl profesor Jiří Widimský. Profesor Staněk měl ideu provádět koronarografie u pacientů s akutním infarktem myokardu. V Anglii se koronarografie naučil a chtěl zjistit, jaké nálezy budou v cévách při infarktu myokardu a co by se s tím dalo dělat. Tyto aktivity mu však byly tehdejší vedením IKEM zakázány, a tak koronární angiografie a intervence prováděli v IKEM až do konce 90. let intervenční radiologové. To bylo tak velké zklamání, že zvažoval dokonce odchod z tohoto pracoviště. Koncem 70. let se stal vedoucím koronární jednotky a tam alespoň přispěl k časnému zavedení trombolýzy v léčbě akutního infarktu myokardu. Po bouřlivém roce 1989 se stal profesor Staněk šéfem II. interní výzkumné základny, kterou přejmenoval na Klinikou kardiologie. Byl krátce i ředitelem IKEM, kde provedl poměrně razantní změny vedoucích jednotlivých pracovišť. V 90. letech podpořil významně použití koronární angioplastiky u akutních koronárních syndromů. Tato metoda se od roku 1995 stala na Klinice kardiologie IKEM rutinní léčbou srdečního infarktu, a předběhla tak vývoj ve státě i ve světě. Celý program převzali od intervenčních radiologů intervenční kardiologové. Podobně přispěl profesor Staněk k rozvoji intervenční arytmiologie. Koncem 90. let podpořil nákup moderního vybavení pro katetizační ablace a počet výkonů i jejich spektrum začaly výrazně narůstat.

Dalším oceněním se stalo pro profesora Staňka zvolení předsedou porevoluční České kardiologické společnosti její členskou základnou. Přímé volby byly novum a ve volbách dosáhl rekordního počtu kladných hlasů. Ve dvou volebních obdobích tak mohl ovlivňovat rozvoj kardiologie u nás a současně se věnovat časopisu *Cor et Vasa*. Ten byl v minulosti financován dotacemi z ministerstva a vycházel v angličtině a ruštině. V roce 1990 však financování ustalo a bylo nutno hledat nové cesty. To se podařilo, *Cor et Vasa* se stala oficiálním časopisem České kardiologické společnosti a profesor Staněk šéfredaktorem tohoto časopisu. Tehdejší vydavatel dokonce České kardiologické společnosti platil peníze za to, že může časopis vydávat.

Za své celoživotní dílo v oboru kardiologie získal profesor Staněk v roce 2008 zlatou Libenského medaili České kardiologické společnosti, která se zpočátku udělovala v Poděbradech.

Vzhledem k tomu, že profesor Staněk měl možnost sledovat rozvoj kardiologie a celé medicíny po dlouhá léta, zeptal jsem se ho na to, co podle něj lze považovat za nejvýznamnější mezníky. Určitě to byl rozvoj intervenční kardiologie a kardiochirurgie, kdy se po éře operací chlopní rozšířily metody revaskularizačních operací a postupně je začaly vytlačovat metody perkutánních intervencí. Zejména rozvoj intervenční léčby akutního infarktu myokardu změnil osud nemocných k nepoznání. Příchod echokardiografie a bouřlivý rozvoj této technologie umožnil časnou a přesnou diagnostiku kardiovaskulárních onemocnění. V kardiologii lze podle něj éru před objevením echokardiografie a po jejím objevení přirovnat k oboru neurologie před zavedením CT a MR a po jejich zavedení. Dále pan profesor vyzdvihl i rozvoj katetrizačních ablací a implantace přístrojů, jako jsou kardiostimulátory a defibrilátory. Na počátku 90. let se zdálo nemyslitelné, že by bylo možno financovat takové programy, jako je prevence náhlé srdeční smrti, prostřednictvím implantace kardioverteru-defibrilátoru. Podobně obdivuhodné jsou v poslední době mimokoronární chlopní intervence jako katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI). V neposlední řadě zmínil změny ve farmakoterapii srdeč-

ních onemocnění. Kardiologie byla prvním oborem, kde se začaly systematicky využívat poznatky z velkých randomizovaných studií a medicína založená na důkazech. Radikálně se změnila léčba arteriální hypertenze a především srdečního selhání. Pokrok neustále pokračuje a pan profesor jej neustále sleduje a nepřestává jím být fascinován.

Nakonec jsem se zeptal, co by chtěl vzkázat dnešním mladým lékařům, kteří v oboru kardiologie začínají. Odvětil mi s úsměvem, že by měli být rádi, že jsou mladí, a měli by naplno pracovat. Největšího výkonu je člověk schopen právě v mladém věku a neměl by toto období promarnit. Jako příklad uvedl, že velká většina světových objevů byla učiněna vědci, kterým bylo okolo 30–40 let. Einstein přišel se speciální teorií relativity v 26 letech a o 10 let později formuloval obecnou teorii relativity. Andreasi Grunzigovi bylo 38 let, když provedl první koronární angioplastiku. Einthovenovi bylo 43 let, když sestrojil první elektrokardiograf. Těmto objevům přitom předcházela léta pilné práce.

Naše příjemné povídání jsme zakončili úvahami o tom, za jakých podmínek může člověk v nějakém oboru vyniknout a zanechat za sebou viditelnou stopu. Shodli jsme se na tom, že je potřeba, aby se v určitou dobu sešlo několik předpokladů. Kromě určitých vrozených vlohou, které je potřeba rozpoznat, je to i možnost je dále rozvíjet v prostředí, které je vedeno někým, kdo tento rozvoj podporuje. Často k tomu může přispět náhoda. Prostě být ve správnou dobu na správném místě. Na příkladu profesora Staňka je jasné, že IKEM takovým místem je. Pan profesor proto přeje mladším a mladým kolegům, aby nás neopustil tento *genius loci*.

Dovoluji si popřát panu profesorovi Staňkovi jménem všech pracovníků Kliniky kardiologie a Kardiocentra IKEM k jeho významnému životnímu jubileu hodně zdraví a aby zůstal i nadále tak aktivní, jak jej dosud známe.

*Prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.,
přednosta Kardiocentra
a Kliniky kardiologie IKEM v Praze*



Významné životní jubileum prof. MUDr. Vladimíra Staňka, CSc., FESC



Profesor Staněk na Výročním sjezdu ČKS v roce 2017, kde mu byla udělena cena za celoživotní přínos kardiologii.

Vážený Vladimíre,

připojuji se krátkou vzpomínkou k těm, kteří Ti blahopřejí k Tvým 90. narozeninám. V laudaci pana profesora MUDr. Josefa Kautznera, CSc., jsou uvedena všechna významná data Tvého života, sepsán je i souhrn Tvé stále nekončící profesionální kariéry, ve které ses zařadil mezi velikány československé i české kardiologie.

Již před deseti lety jsem se vyznal z obdivu a respektu k Tvé osobnosti, kdy jsem již jako mladý kardiolog k Tobě nejprve vzhlížel při prvních účastech na kongresech Československé kardiologické společnosti ve Zlíně. Měl jsi vždy krásné, srozumitelné přednášky, přátelsky jsi diskutoval a měl jsi vždy pochopení pro méně vyspělé, kterým

jsi ochotně předával své zkušenosti. Později jsem měl to štěstí, že jsem Tě poznal blíže a osobně: setkávali jsme se na redakčních radách časopisu *Cor et Vasa*, jehož jsi byl šéfredaktorem od roku 1992 až do roku 2008. Nikdy nezapomenu na to, jak jsi setkání redakční rady řídil – vysoce odborně, avšak s noblesou Tobě vlastní, se snahou o to, aby obsah časopisu přinášel českým kardiologům co nejvíce z celé kardiologie. Když jsem se pak shodou okolností stal Tvým nástupcem v této funkci, předával jsi mi ochotně a nezištně své zkušenosti i nadále tak, aby časopis již České kardiologické společnosti dále zlepšoval úroveň, kterou jsi Ty tak vysoko pozvedl. Dále jsme se setkávali na sjezdech České kardiologické společnosti, kde byly Tvé přednášky vždy přínosem pro další vzdělávání pro celou generaci mladších kardiologů. Rád také vzpomínám na naše setkávání v brdských lesích, kde jsem Tě potkával na Tvých dlouhých procházkách, kdy v přírodě zřejmě čerpáš stále neutuchající energii. Poslední monografii *Kardiologie v praxi* jsi vydal v roce 2014 a opět byla jen dokladem Tvého skvělého přehledu celé kardiologie.

Na závěr budu opakovat vzpomínku z předchozí laudace, protože si myslím, že by měla být známá také Tvoje jedna vášeň – rychlá auta. Ještě jako mladému kardiologovi jsi mi nabídl na sjezdu Československé kardiologické společnosti v Brně, že mě odvezeš po skončení sjezdu do Prahy. A tak jsem Tě poznal jako výtečného řidiče, který má rád rychlost – poprvé v životě jsem jel po brněnské dálnici, tehdy ještě z části betonové, rychlostí přes 200 km/h. V klidu a bezpečně, provoz ještě nebyl tak hrozný jako nyní, přesto nezapomínám dodnes, jak jsem byl překvapen, že Vladimír Staněk, ten klidný, přátelský, až nevinně působící pan docent, ujíždí všem, kteří ten den do Prahy po dálnici jeli!

Milý Vladimíre, přeji Ti moc, ať jsi zdrav, ať si užíváš dále krás přírody i kardiologie, kterou máš tolik rád! Srdečně a s díky za výbor ČKS a za všechny české kardiology!

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC

Zemřel MUDr. Pavel Jebavý, CSc.



Dne 31. 3. 2023 zemřel ve věku osmdesáti let jeden z průkopníků české a československé invazivní a intervenční kardiologie MUDr. Pavel Jebavý, CSc.

MUDr. Pavel Jebavý, CSc., především vynikl v problematice srdečních vad a jako první začal u nás provádět perkutánní mitrální valvuloplastiky, měl u nás největší počet těchto výkonů – ale byl i jedním z prvních, kdo začal implantovat koronární stenty.

Pavel Jebavý se narodil 7. 7. 1942 v Praze, byl dvakrát ženatý, naposled žil s manželkou Helenou, měl dceru Pavlu, vnoučata Lucii, Lukáše, Lauru, Maxmiliána a Elišku a pravnuka Elliota.

Pavel Jebavý maturoval v roce 1959 na Střední všeobecně vzdělávací škole v Praze 5 a promoval na tehdejší Fakultě všeobecného lékařství v Praze (dnešní 1. lékařská fakulta) Univerzity Karlovy v Praze v roce 1965. Po promoci pracoval na interním oddělení v Horažďovicích a od roku 1967 na oddělení infekčních žloutenek v Motole. Rozhodl se pro kardiologii a 1. 9. 1967 nastoupil do Ústavu pro choroby oběhu krevního v Praze Krči k prof. MUDr. Janu Brodovi, DrSc., a primáři MUDr. Karlu Bergmannovi (pozdější II. interní výzkumná základna IKEM), zde pracoval v rámci kardiopulmonální skupiny a začal katetrizovat spolu s MUDr. Jaromírem Ressler, zabýval se především diagnostikou a patofyziologií srdečních vad a plicního oběhu. Bylo to dlouho před nástupem echokardiografie, studovali i reakci malého oběhu na fyziologickou zátěž, ale i na zátěž srdeční vadou levého srdce. Výsledky svých výzkumů v té době publikoval v časopisech *British Heart Journal*, *American Heart Journal*, *Respiration*, *Japanese Heart Journal* a samozřejmě v řadě českých časopisů (například: Jebavý P, Runczik I, Oppelt A, et al. *Regional pulmonary function in patients with mitral stenosis in relation to haemodynamic data*. *Br Heart J* 1970;32:330–336. doi: 10.1136/hrt.32.3.330. PMID: 5420077; Jebavý P,

Hurych J, Bergmann K, Wolf J. *Haemodynamic changes during paroxysmal tachycardia in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome*. *Br Heart J* 1971;33:157–160. doi: 10.1136/hrt.33.1.157. PMID: 5100359; Jebavý P, Ressler J, Fabián J, Jandová R. *Comparison of pressure in lesser circulation with left ventricular filling pressure in patients with ischemic heart disease*. *Jpn Heart J* 1976;17:706–716. doi: 10.1536/ihj.17.706. PMID: 1011363; Jebavý P, Hurych J, Widimský J. *Relations of pulmonary diffusing capacity to ventilation and haemodynamics in healthy subjects*. *Respiration* 1977;34:152–161. doi: 10.1159/000193809. PMID: 897367; Jebavý P, Koudelková E, Henzllová M. *Unloading effects of prazosin in patients with chronic aortic regurgitation*. *Am Heart J* 1983;105:567–574. doi: 10.1016/0002-8703(83)90479-9. PMID: 6837412; Jebavý P, Kasalický J, Beránek I. *Quantitative evaluation of valvular regurgitation by 133Xenon infusion*. *Jpn Heart J* 1983;24:31–39. doi: 10.1536/ihj.24.31. PMID: 6343665), řadu dalších publikací v předních světových časopisech měl i jako spoluautor s profesorem Vladimírem Staňkem, profesorem Jiřím Widimským, MUDr. Jaromírem Ressler a s dalšími osobnostmi české kardiologie.

Složil atestaci z vnitřního lékařství 1. stupně, v roce 1972 atestaci z vnitřního lékařství 2. stupně a v roce 1981 atestaci z kardiologie. V roce 1972 obhájil kandidátskou disertační práci na téma Vliv mitrální stenózy na některé plicní funkce, stal se kandidátem lékařských věd a svoji disertační práci vydal knižně v Thomayerově sbírce v nakladatelství Avicenum. Z IKEM přešel do Ústavu fyziologických regulací České akademie věd a zde s dalšími spolupracovníky 1. 7. 1993 založil privátní katetrizační pracoviště Kardiologie na Bulovce, s.r.o.

V roce 1990 odletěl za vlastní prostředky do Japonska za kardiochirurgem Kanjim Inouem, seznámil se prakticky s jeho metodou dilatace mitrální chlopně, přivezl si Inoueho katétry a jako první v tehdejší Československu pro-



MUDr. Pavel Jebavý, CSc., (třetí zprava) spolu se (zleva) profesorem Staňkem, MUDr. Gebauerovou a MUDr. Horákem blahopřeji profesorovi Fejfarovi k narozeninám.



MUDr. Pavel Jebavý, CSc., na katetizačním sále



MUDr. Pavel Jebavý, CSc., s profesorem Vladimírem Staňkem na slavnostní večeři

vedl 21. 3. 1990 perkutánní transvenózní balonkovou mitrální valvuloplastiku podle Inoueho.

MUDr. Pavel Jebavý, CSc., následně perkutánní balonkovou mitrální valvuloplastiku zavedl a rutinně prováděl na svém pracovišti, celkem více než 500 výkonů, poslední 23. 4. 2014. Uspořádal několik workshopů mitrální valvuloplastiky a v této metodě vyškolicil řadu českých a slovenských intervenčních kardiologů.

Památka byla jeho diskuse o postavení mitrální valvuloplastiky a o tom, zda může nahradit otevřenou chirurgickou komisurotomií, s brněnským kardiochirurgem prof. MUDr. Janem Černým, CSc., v sekci Pro a proti na sjezdu ČKS na začátku devadesátých let.

MUDr. Pavel Jebavý, CSc., byl čestným členem České kardiologické společnosti a byl i dlouholetým členem výboru Pracovní skupiny intervenční kardiologie a členem redakční rady časopisu *Intervenční a akutní kardiologie*.

Pavel Jebavý byl vynikající lyžař a v mládí se tomuto sportu věnoval i závodně, závodně i plaval v 1. výkonnostní třídě. Mezi jeho záliby patřilo umění a po revoluci i hodně cestoval.

Česká kardiologie v krátké době ztrácí dalšího vynikajícího odborníka z generace, která se významnou měrou podílela na úspěších české kardiologie, především na poli intervenční kardiologie.

Prof. MUDr. Jan F. Vojáček, DrSc., FESC, FACC

Loučíme se s Pavlem Jebavým

Dne 31. 3. 2023 zemřel ve věku osmdesáti let jeden z předních českých a československých invazivních a intervenčních kardiologů – MUDr. Pavel Jebavý, CSc. Jeho životem vás provedl prof. Jan Vojáček, dovoluji si proto jen kratší dovětek za výbor České kardiologické společnosti.

Pavel brzy po promoci nastoupil do Ústavu pro choroby oběhu krevního v Praze Krči k prof. MUDr. Janu Brodovi, DrSc., a primáři MUDr. Karlu Bergmannovi (pozdější II. interní výzkumná základna IKEM), zde se začal věnovat kardiologii, katetrizacím, chlopenním vadám a po stáži v Japonsku přinesl do české kardiologie metodu valvuloplastiky mitrální chlopně, významně přispěl k jejímu rozšíření do řady dalších center. Z IKEM přešel do Ústavu fyziologických regulací České akademie věd, kde v roce

1993 založil privátní katetizační pracoviště Kardiologie na Bulovce, s.r.o.

MUDr. Pavel Jebavý, CSc. byl čestným členem České kardiologické společnosti a byl i dlouholetým členem výboru Pracovní skupiny intervenční kardiologie a členem redakční rady časopisu *Intervenční a akutní kardiologie*. Zanechal v české kardiologii významnou stopu, řadu mladších kolegů, kterým předával rád své velké zkušenosti.

Čest jeho památce!

*Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC,
za výbor České kardiologické společnosti*

Cholesterolový paradox

Vladimír Staněk

Před několika lety mne oslovil na kongresu během přestávky na kávu jeden kolega: „Co tomu říkáš, že lidé s vyšším cholesterolem žijí déle. My jim ordinujeme statiny, neškodíme jim?“ Odpověděl jsem, že o tom moc nevím. Pochopil, že o tom nevím vůbec nic, a připomněl mi, že je o tom spousta dat na internetu. Zastyděl jsem se, data na internetu jsem našel a vyhledal jsem si k tématu i literaturu serióznější. Skutečně, senioři s vyšším cholesterolem umírají později. Ale nejen to, později umírají i senioři s vyšším BMI a s vyšším krevním tlakem. U starých je to všechno jinak, obrácená epidemiologie, cholesterolový paradox.¹ Také jsem se ale dočetl, že je dobře seniorům statiny ordinovat, protože to sice neprodlužuje život, ale snižuje to riziko koronárních příhod. Pročítal jsem večer separátky, popíjel víno, ale nějak mi to nedávalo smysl. Přemýšlel jsem o stáří, a když jsem měl láhev téměř dopitou, uvědomil jsem si, že je to vlastně přirozené, nemůže to být jinak. Při pohledu na populační data zjistíme, že hodnota cholesterolu u člověka od narození stoupá až do 55–60 let, pak klesá.² Člověk je na vrcholu tělesných sil kolem 25 let věku, pak přibývá na váze a krevní tlak stoupá. Kolem 70 let dochází opět ke změně, tělesná váha klesá a s poklesem hmotnosti klesá i krevní tlak. Pokles cholesterolu, hmotnosti a krevního tlaku jsou tedy atributy pokročilého věku, atributy stáří. A pak je zde skupina lidí, kterým se hmotnost a svalová hmota ve stáří nemění, krevní tlak a cholesterol jim neklesá – co je to za lidi? Jsou to lidé, kteří pomalu stárnou. Ti, kdo pomalu stárnou, většinou později umírají. Spokojil jsem se tím, že jsem si alespoň pro sebe problém vyřešil. V té chvíli bych tomu kolegovi odpověděl, že statinem snížíme pouze koncentraci cholesterolu, ale že ten neúprosný proces stárnutí neovlivníme. Pak mne ale napadlo, že jsem si nevysvětlil, proč ti senioři s nízkou hodnotou cholesterolu umírají častěji i z kardiovaskulárních příčin. To je opravdu paradox. Před více než 70 lety byla zahájena Framinghamská studie. Byla vyšetřena skupina 30- až 59letých mužů a žen a v následných letech byl sledován výskyt ischemické choroby srdeční (ICHS). Zvýšená koncentrace celkového cholesterolu, kouření cigaret a hypertenze byly detekovány jako faktory, které zvyšují riziko ICHS. Výsledky této slavné studie jsou nezpochybnitelné a jsou základem preventivních a léčebných opatření. Trochu méně se cituje to, že ve stejnou dobu a ve stejném městě bylo zahájeno dvacetileté obdobné sledování u osob ve věku 49–80 let, tedy osob starších. Výsledky studie byly publikovány v roce 1977. Vliv cholesterolu na mortalitu z kardiovaskulárních příčin se u starších nepotvrdil. Z lipidů se jako rizikový faktor ukázala pouze nižší koncentrace HDL cholesterolu.³ Celkový cholesterol se uplatňuje jako rizikový faktor pouze u lidí mladých. Význam cholesterolu jako rizika s věkem postupně slábne, až mizí. Před šesti lety jsme publikovali studii, ve které jsme srovnali hodnoty lipidů u 946 mužů a 296 žen hospitalizovaných

pro akutní srdeční infarkt s hodnotami u 1 400 mužů a 1 016 žen odpovídajícího věku z populačního vzorku. Do 56 let věku u mužů a 59 let u žen nebyl mezi pacienty a kontrolními osobami v hodnotě celkového cholesterolu rozdíl, byly vyšší pouze hodnoty LDL cholesterolu. Od vyššího věku byly nalezeny rozdíly v tom smyslu, že nemocní s infarktem měli hodnotu celkového cholesterolu paradoxně nižší nežli stejně stará populace. Hodnota LDL cholesterolu se nelišila. Všichni pacienti (muži i ženy) ale měli ve všech věkových kategoriích v souhlase s druhou Framinghamskou studií nižší hodnotu HDL cholesterolu nežli obecná populace.⁴

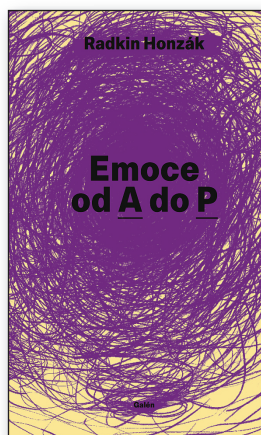
Význam celkového cholesterolu jako rizikového faktoru dnes klesá. Před šedesáti lety byla průměrná hodnota cholesterolu v naší zemi 6,7 mmol/l, dnes 5,2 mmol/l. Kdyby se dnes prováděla ve Framinghamu u mladších mužů stejná studie jako před sedmdesáti lety, tak by se riziko cholesterolu tak snadno neprokazovalo. Incidence ICHS ve studii totiž stoupala u 30- až 49letých mužů nad průměr až od hodnoty 6,24 mmol/l a u 50- až 59letých mužů teprve od hodnoty 6,76 mmol/l.⁵ Před padesáti lety měli mladí s infarktem vyšší hodnotu cholesterolu nežli obecná populace a starší s infarktem stejnou hodnotu cholesterolu jako obecná populace. Dnes je hodnota cholesterolu posunuta v celé populaci níže. Mladí lidé s infarktem myokardu mají hodnotu cholesterolu obdobnou jako stejně stará obecná populace a starší nemocní mají hodnotu nižší nežli věkem odpovídající zdravá populace.

Již padesát let víme, že koncentrace celkového cholesterolu představuje u starých jen marginální riziko mortality z kardiovaskulárních příčin a srdečního infarktu a že rizikem je u této skupiny jen nízká absolutní hodnota HDL cholesterolu. Jak si ale máme vysvětlit ten paradox, že je u starých pacientů s infarktem myokardu celkový cholesterol nižší nežli u stejně staré obecné populace. Lipidy nejsou jediným kardiovaskulárním rizikem. Nejsilnějším rizikem je věk. S věkem stoupá riziko a s věkem klesá cholesterol. Je ta pozorovaná nižší koncentrace cholesterolu u lidí s infarktem výrazem rychlejšího stárnutí a pokročilejšího biologického věku? Senioři, kteří mají nízkou hodnotu cholesterolu, patří do skupiny lidí, kteří rychleji stárnou, a stáří samo o sobě je silným rizikem pro ICHS. Znovu mě napadá otázka toho kolegy. Neškodíme jim? Stále si myslím, že asi ne. Snížíme-li jim statinem cholesterol, tak proces stárnutí neovlivníme a hodnotu HDL cholesterolu, která je rizikem, také neovlivníme. Ale odpověděl bych tak, že si musíme počkat na výsledky probíhajících studií PREVENTION a STAREE, které by měly dát ještě letos definitivní odpověď.

*Prof. Vladimír Staněk, CSc., FESC,
Klinika kardiologie, Institut klinické
a experimentální medicíny, Praha,
e-mail: vlst@ikem.cz*

**Literatura**

1. Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G, et al. Reverse epidemiology of traditional cardiovascular risk factors in the geriatric population. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:933–939.
2. Kronman RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993;153:1065–1073.
3. Gordon T, Castell WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707–714.
4. Staněk V, Gebauerová M, Piřha J, et al. The risk profile of patients with acute coronary syndrome treated at IKEM between 2006 and 2013. *Cor Vasa* 2017;59:119–127.
5. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease – the Framingham study. *Proc Royal Soc Med* 1967;55:265–271.



Radkin Honzák: Emoce od A do P

Praha, Galén, 2020, 195 číslovaných stran.

Vydání první, formát 125 × 210 mm, černobílý výtisk, měkká vazba (brožovaná).

ISBN: 798-80-7492-492-7.

Cena: 300 Kč.

MUDr. Radkin Honzák, CSc., není ani kardiolog, ani angiolog a referovaná kniha se netýká kardiologického nebo angiologického tématu. MUDr. Radkin Honzák, CSc., je psychiatr, psycholog, vysokoškolský pedagog a spisovatel. To označení spisovatel si plně zaslouží, vždyť je autorem 42 knih. Téma této knihy – emoce – je ale tak obecné, že se o ně musejí zajímat lékaři všech specializací. Ono se týká nejen jejich pacientů, ale i jich samých. Nesmíme také zapomenout, že některé emoce jsou rizikovými faktory vzniku a vývoje ischemické choroby srdeční.

Po předmluvě, kterou napsal Milan Lasica, anotaci a souhrnu, následují jednotlivé kapitoly v tomto pořadí: Emoce a jak se na ně dívat (14 s.), Co jsou emoce (32 s.), Základní emoce (8 s.), Strach a úzkost (14 s.), Královna děsu (6 s.), Stud (9 s.), Hněv, vztek, agrese (20 s.), Pýcha (2 s.), Smutek (8 s.), Bezmoc (4 s.), Údiv (10 s.), Závist, školobost a pohanění (4 s.), Žárlivost (4 s.), Odpor nebo hnus (10 s.), Radost (16 s.) a Láska (14 s.). Seznamem v textu neodkazované citované literatury (8 s.) a dvousloupcovým rejstříkem (6,5 s.) kniha končí.

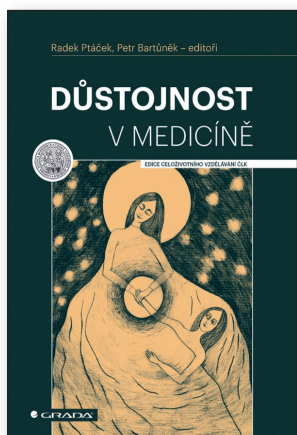
O čem kniha je? Emoce (z latinského *emovere* = vzrušovat) jsou psychicky a sociálně konstruované procesy, jež zahrnují subjektivní zážitky libosti (*sympatie*) a nelibosti (*averze*) provázené fyziologickými změnami a prožitkové, behaviorální a fyzické procesy, kterými se člověk vyrovnává se záležitostmi nebo situacemi, jež považuje za osobně významné. Často se zaměřují za pocity a náladu. Jsou mnohem víc než jen duševní stav, ovlivňují naše chování a naše zdraví, hrají velkou roli v emoční inteligenci. Ta je definována jako schopnost vnímat, ovládat

a vyhodnocovat emoce, i když se emoce obtížně měří. O emocích se na rozdíl od jiných psychických stavů příliš nepíše. Ačkoliv je emocí celá řada, šest z nich bývá vesměs uváděno jako základní: smutek, štěstí, strach, hněv, překvapení a znechucení. MUDr. Honzák tematicky pojednal o všech, vyjma emoce štěstí/neštěstí. Ty řada autorů zabývajících se problematikou emocí (Frijda, Trnka, Levenson, James, Lange, Cannon, Bard, Singerová aj.) uvádí. Zato jsem u žádného autora nenašel „královnu děsu“. Ale názory psychologů a psychiatrů, které emoce jsou základní, se u řady autorů liší. Jako zkušený spisovatel a odborník MUDr. Honzák ví nejen, o čem psát, ale umí to i zajímavě napsat (jako by vše bylo jasné a nebyly žádné problémy). Proto se text lehce čte a bude se i dobře pamatovat. K odlehčení problematiky se nebál zařadit do textu i několik anekdot, to ale v jeho textech ani nepřekvapí, ani nevadí. Vlastní text je doplněn řadou tabulek a schémat i několika ilustracemi.

Komu knihu doporučit?

Knihu si určitě přečtou se zájmem psychologové, psychiatři, adiktologové, lékařům jiných specializací (i kardiologům a angiologům) rozšíří informovanost. A určitě v ní najdou zalíbení čtenáři knih MUDr. Radkina Honzáka, CSc. Mně se líbila a poučil jsem se.

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



Radek Ptáček, Petr Bartůněk: Důstojnost v medicíně

Praha, Grada Publishing a.s., 2022, 400 stran. E-kniha PDF 2,64 MB.
Vydání první, formát 245 × 175 mm, tuhá vázaná vazba, černobílý
výtisk.

Coverart: Tereza Bartůňková.

ISBN: 978-80-271-3411-3.

Cena tištěné knihy: 424 Kč.

Cena E-knihy: 360 Kč.

Tento titul je v pořadí již jedenáctý v edici *Etika a komunikace v medicíně*, kterou vydala Česká lékařská komora. Jako u předchozích knih této edice jsou jejími editory prof. PhDr. et PhDr. Radek Ptáček, Ph.D., MBA, a doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Předmluvy napsali bývalý rektor Univerzity Karlovy prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., prezident České lékařské komory MUDr. Milan Kubek, recenzent knihy a oba editoři. K napsání specializovaných kapitol přizvali 43 spoluautorů. Ti odborníci některých oborů medicíny v sérii kapitol pojednávají o problematice důstojnosti v medicíně. Nejsou to výhradně lékaři, ale i etici, filosofové, právníci, politologové, pracovníci sociální péče i duchovní. Ti velkou pozornost věnovali klasifikaci důstojnosti a jejímu historickému vývoji od pohanské antické filozofie přes renesanci až k současnosti a jejímu postupnému zakotvení v ústavách různých států. Čtenáři se dozvědí, co tento pojem různých významů znamená v teorii i praxi, co je důstojnost lidské hodnoty, důstojnost zásluh, důstojnost mravní síly, důstojnost osobní identity i co je důstojnost inherentní a kontingentní. Jak důstojnost vzniká, jak se posiluje i kde a jak se nejčastěji ve zdravotnictví chybí (a nejsou to jen lékaři, ale všichni zdravotníci).

Autorů-lékařů je největší počet, ale jsou zastoupeny všechny velké obory: primární péče, preventivní

medicína, intenzivní a urgentní medicína, gynekologie a porodnictví, pediatrie, psychiatrie, oční lékařství, stomatologie, estetická medicína ad. V několika kapitolách je detailněji probrána problematika důstojnosti seniorů. Tak, jak bylo obvyklé u předchozích knih, na knihu navazovala specializovaná konference. Ta z epidemiologických důvodů proběhla formou online. Obě tyto formy – kniha i konference – byly zařazeny do celoživotního postgraduálního vzdělávání lékařů.

Komu knihu doporučit?

Kniha je vhodná pro nejširší spektrum odborností z oblasti zdraví a šířeji věd o člověku. Všichni lékaři zde naleznou konkrétní témata pro klinickou praxi, odborníci z jiných nemedicínských oborů, jako je etika, právo, psychologie, často velmi detailně zpracované otázky. Velmi cenné a instruktivní budou některé kapitoly zvláště pro mladé lékaře a střední zdravotnické pracovníky.

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

15.–16. září 2023 | Hotel NH Collection Olomouc

ECHODNY 2023



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

Těšíme se na setkání s Vámi v nádherné Olomouci!

Registrujte se na www.cksonline.cz