



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 65 • Číslo | Number 6 • Prosinec | December 2023

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

Cor et Vasa

**EHDS v kontextu digitální transformace
kardiologie a systémových změn
zdravotního systému v ČR**

Intervence hudbou před operací srdce

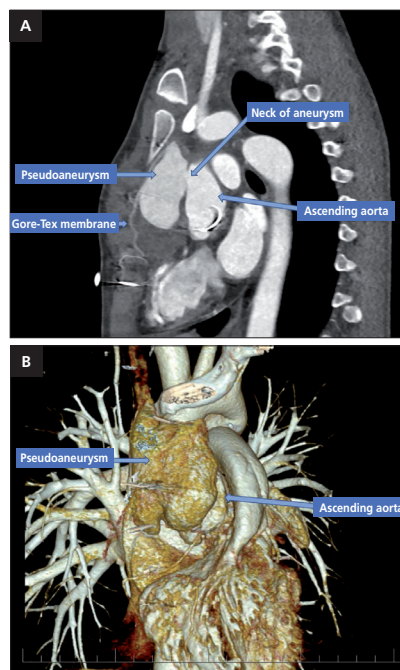
**Long-stay predictors in the ICU after
Bentall procedure**

Inclisiran – první zkušenosti

**Pulmonary Hemodynamics in Patients
with CKD before RRT**

**DNA methylation and coronary
artery disease**

**Mezisiňová komunikace u HFmrEF
a HFpEF**



Preoperative computed tomography angiograms demonstrating a pseudoaneurysm arising from the anterior wall of the ascending aorta. Dimensions were 70 × 47 × 26 mm with a 13 mm neck. (Sabateen F, Nosál M, Soják V, Nagi AS, Valentík P, Šagát M. Surgical treatment of large aortic pseudoaneurysm in a 17-year-old patient: a case report. Kazuistika, str. 866–869.)

Prague Prevention 2024



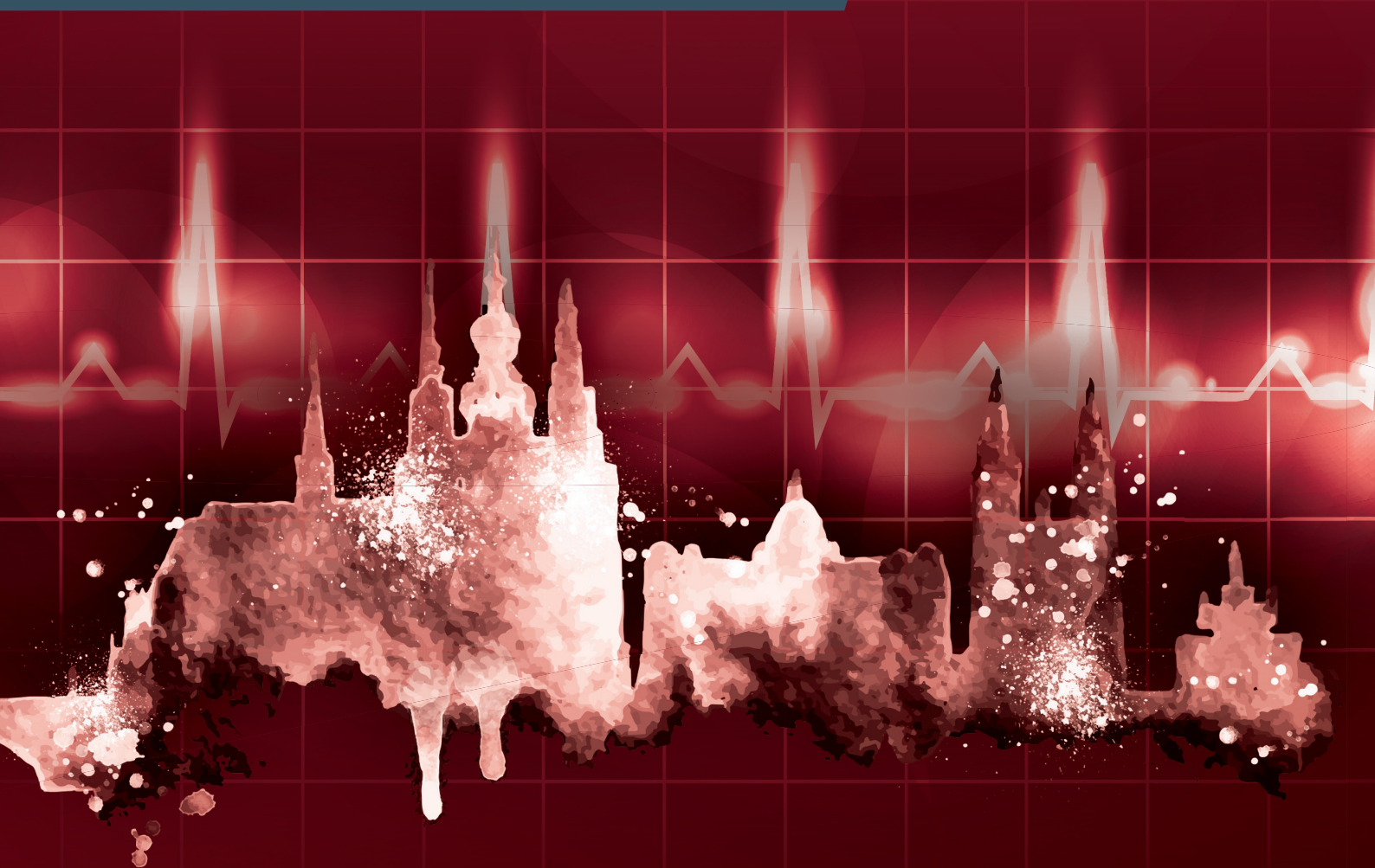
ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST



ČESKÁ SPOLEČNOST
PRO ATEROSKLERÓZU



ČAPK
ČESKÁ ASOCIACE
PREVENTIVNÍ KARDIOLOGIE



24. ledna 2024 od 8:45, Autoklub Praha

Možnost registrace a aktuální informace naleznete na www.cksonline.cz

Těšíme se na Vaši účast!

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

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

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

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

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (vedoucí redaktor)

II. interní klinika kardiologie a angiologie,

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika

E-mail: Aschermann@seznam.cz

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 Mgr. 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

Vychází 6x ročně (+ 3 suplementa)

Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.

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

© 2023, ČKS.

Cor et Vasa

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

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

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

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

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

Cor et Vasa is indexed in the EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine databases, 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 (+ 3 supplements)
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2023, ČKS.

WITH SUPPLEMENT **Kardio**

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

ASSOCIATE EDITORS

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

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

SENIOR EDITOR (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 Vachieri , Brussels, Belgium
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Peter Kearney , Cork, Ireland	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Antoine Lafont , Paris, France	Dan Wichterle , Prague, Czech Republic
Basil Lewis , Haifa, Israel	Jiří Widimský Jr. , Prague, Czech Republic
Aleš Linhart , Prague, Czech Republic	Adam Witkowski , Warsaw, Poland
Hana Linková , Prague, Czech Republic	Michael Želízko , Prague, Czech Republic
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	

Obsah | Contents

Svazek | Volume 65

Číslo | Number 6

Původní sdělení | Original research articles

- Vliv poslechu reprodukováné hudby na hodnocení strachu u nemocných před operací srdce**
E. Baudyšová, D. Jarošová, R. Zeleníková 814
- Long-stay predictors in the intensive care unit after Bentall procedure: retrospective research**
V. Tymoshenko, O. Zelenchuk, S. Maruniak, S. Sudakevych, V. Demyanchuk, B. Todurov 821
- Inclisiran – první zkušenosti**
M. Štroffeková, J. Obrová, M. Táborský 827
- Clinical and Demographic Properties of *Candida* Endocarditis in a Tertiary Heart Center**
S. D. Kaya, Y. U. Kizmaz 832
- Pulmonary Hemodynamics in Patients with Chronic Kidney Disease before Starting Renal Replacement Therapy**
F. Bekhit, Y. Baghdady, N. Hassanin, H. Elfishawi, K. Said 837

Přehledové články | Review articles

- DNA methylation and coronary artery disease: Brief summary of the main findings**
A. Amrani-Midoun, N. Laredj, F. Boukerche 843
- Efekt mezisíňové komunikace v terapii pacientů se srdečním selháním a mírně sníženou a zachovanou ejekční frakcí levé komory – aktuální stav poznání**
F. Málek, M. Mates, T. Mráz, V. Reddy, A. Krüger, P. Neužil 849
- Role of Corin in Cardiovascular Disease**
L. Askin, F. Poyraz 856

Kazuistiky | Case reports

- Surgical treatment of aortic pseudoaneurysm after endovascular repair**
S. Rečíčarová, M. Jonák 862
- Surgical treatment of large aortic pseudoaneurysm in a 17-year-old patient: a case report**
F. Sabateen, M. Nosál, V. Soják, A. S. Nagi, P. Valentík, M. Šagát 866
- An Experimental Case-Based Role Model Study of Mitral NeoChord Implantation with New Tools via Transapical Approach**
E. Doganozu, A. C. Doganozu, D. S. Beyazpinar, A. Sezgin, I. H. Muderrisoglu, A. Aydinalp 870
- Aspirin-induced Anaphylactoid Reactions in a Patient with Acute Coronary Syndrome Complicating Acute Lung Edema: a Case Report**
M. Ardiana, K. Francio, I. M. Sufiyah, F. Triastuti, M. N. Hamdani 874
- Coronary evagination after self-apposing stent deployment: a rare but possible event. A clinical case at 4-year follow-up**
G. Venuti, F. Consolo, C. Morabito, A. Moncada, O. La Cognata, R. De Sarro, A. Di Carlo, A. Lo Savio, M. Cerrito 877

Evropský prostor pro zdravotní data (EHDS) v kontextu digitální transformace kardiologie a systémových změn zdravotního systému v České republice

M. Tábořský, L. Kaška, J. Horecký, J. Batěk, M. Vrablík, A. Linhart, P. Ošťádal 880

Kardio Příloha | Supplement

Osobnosti

Zemřel profesor MUDr. Bohumil Hučín, DrSc.
T. Tláskal. 893

Opustil nás pan profesor MUDr. Bohumil Hučín, DrSc.
M. Aschermann 894

Aktuální sdělení

Profesorka MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D., získala cenu vlády ČR – Česká hlava
M. Aschermann 895

Profesor MUDr. Vladimír Staněk, CSc., FESC, získal státní vyznamenání
M. Aschermann 895

Zpráva o knize

Petr Bartůněk: Eponyma v medicíně aneb po kom to slovo je
J. Petrášek. 896

Abstrakta odborných akcí

21. konference České asociace akutní kardiologie 897

Poděkování recenzentům

Chtěli bychom poděkovat recenzentům, kteří pro časopis *Cor et Vasa* vypracovali recenze v roce 2023. Jsou jimi: Hussein Akroos, Michael Aschermann, Miroslav Brtko, Ivo Bernát, Jan Bultas, Renata Cífková, Sergio Crosca, Giuseppe Dattilo, Guliz Evik, Pavel Gregor, Tomáš Grus, Jan Harrer, Štěpán Havránek, Jaroslav Hlubocký, Jan Janoušek, Pavel Jansa, Petr Kala, Gabriel Kamenský, Bulent Kaya, Jolana Lipoldová, Ivan Málek, Martin Mates, Petr Němec, Bohuslav Ošťádal, Rudolf Poledne, Jana Popelová, Radek Pudil, Vilém Rohn, Hana Rosolová, Eliška Sovová, Miloš Tábořský, Vladimír Tuka, Josef Veselka, Tomáš Větrovský, Jiří Vítovec, Robert Vlachovský, Jiří Widimský, Petr Widimský.

Redakce *Cor et Vasa*

Seznam inzerentů



Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.
Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1
<https://www.boehringer-ingelheim.cz/>



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



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



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



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

Vliv poslechu reprodukované hudby na hodnocení strachu u nemocných před operací srdce

(The effect of listening to reproduced music on the assessment of fear in patients before heart surgery)

Eva Baudyšová, Darja Jarošová, Renáta Zeleníková

Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava-Vítkovice

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 6. 2023

Přijat: 7. 6. 2023

Dostupný online: 4. 12. 2023

Klíčová slova:

Hudba

Intervence

Kardiochirurgie

Strach před operací

Keywords:

Fear of surgery

Heart surgery

Intervention

Music

SOUHRN

Cíl: Cílem intervenční studie bylo zjistit vliv poslechu reprodukované hudby na hodnocení strachu u pacientů před operací srdce.

Metodika: Cílovou populací byli muži s plánovanou operací srdce. Byla provedena intervenční studie (květen–prosinec 2022) na lůžkovém oddělení kardiocentra. Soubor pacientů byl náhodně rozdělen do dvou skupin. U intervenční skupiny byla kromě standardní péče před operací realizována intervence poslechem reprodukované hudby (30 min, jedno setkání, výběr z deseti žánrů). U kontrolní skupiny byla realizována standardní péče před operací (edukace o výkonu, medikace) s klidem na lůžku či v křesle. Pacienti hodnotili předoperační strach třemi dotazníky: Surgical Fear Questionnaire, SFQ; Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale, APAIS, a Visual Analogue Scale for Anxiety, VAS-A. Data byla zpracována Mannovým–Whitneyho a Wilcoxonovým testem, statistickým programem TIBCO STATISTICA 13 na hladině významnosti 5 %.

Výsledky: Z šedesáti respondentů bylo před plánovanou operací bypassů 43 mužů. Všichni respondenti se pohybovali podle výsledků skóre dotazníků ve střední míře strachu v obou měřeních. Mezi intervenční a kontrolní skupinou nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v obou měřeních. V rámci intervenční skupiny byly zjištěny statisticky významné rozdíly v úrovni strachu před hudební intervencí a po ní u dvou dotazníků (změna hodnoty u SFQ: $50,9 \pm 20,14$ na $48,03 \pm 19,57$, $p = 0,004$; změna hodnoty u VAS-A: $72,13 \pm 27,44$ na $71,60 \pm 27,57$, $p = 0,002$). Pacienti udávali vyšší úroveň strachu před intervencí než po intervenci.

Závěr: Poslech reprodukované hudby může snížit vnímaný předoperační strach u pacientů s plánovanou operací srdce v celkové anestezii. Na základě výsledků lze předpokládat, že pacienti, kteří pociťují strach před operací srdce, mohou z intervence poslechu reprodukované hudby profitovat.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The aim of the intervention study was to determine the effect of listening to recorded music on the assessment of fear in patients before heart surgery.

Methods: The target population were men with planned heart surgery. An intervention study was conducted in (May–December) 2022 in the inpatient department of the cardiocenter. The set of patients was randomly divided into two groups. In the intervention group, in addition to the standard care before the operation, the intervention of listening to recorded music was implemented (30 min, 1 meeting, selection from 10 genres). The control group received standard care before surgery (education about the procedure, medication) with rest in bed or in a chair. Patients assessed preoperative fear with three questionnaires: Surgical Fear Questionnaire, SFQ; Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale, APAIS, and Visual Analogue Scale for Anxiety, VAS-A. Data were processed by the Mann–Whitney and Wilcoxon test with the statistical program TIBCO STATISTICA 13 at a significance level of 5%.

Results: Of the sixty respondents, 43 were men before the planned bypass operation. All respondents ranged according to the results of the questionnaire scores in the medium level of fear in both measurements. No statistical difference was found between the intervention and control groups in both measurements. Within the intervention group, statistically significant differences were found in the level of fear before and after the music intervention in two questionnaires (change in SFQ value: 50.9 ± 20.14 to 48.03 ± 19.57 , $p = 0.004$; change in VAS value-A: 72.13 ± 27.44 to 71.60 ± 27.57 , $p = 0.002$).

Conclusion: Listening to recorded music can reduce perceived preoperative fear in patients undergoing planned heart surgery under general anesthesia. Based on the results, it can be assumed that patients who experience fear before heart surgery may benefit from the intervention of listening to recorded music.

Adresa pro korespondenci: Mgr. Eva Baudyšová, Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Syllabova 19, 703 00 Ostrava-Vítkovice, e-mail: z19603@student.osu.cz.

DOI: 10.33678/cor.2023.052

Úvod

Operace srdce vyvolává u pacientů pocity strachu a úzkosti v souvislosti s anestezií a chirurgickým výkonem na jednom z nedůležitějších orgánů těla. Předoperační strach nebo úzkost je emocionální stav u mnoha pacientů podstupujících chirurgický výkon, který může vyvolat zdravotní a psychické komplikace tím, že ovlivní fyziologické projevy, zvýší se spotřeba anestetik a riziko infekce, zpomalí se hojení ran a prodlouží se zotavování po operaci. Prožívaný strach je spojován s následným rostoucím stupněm akutní a chronické pooperační bolesti.^{1,2} V hrudní chirurgii existuje vztah mezi mírou předoperační úzkosti a predikcí klinicky významné akutní bolesti.³ Předoperační strach je definován jako nepříjemný stav napětí, který vyplývá z pochybnosti pacienta nebo jeho obav před podstoupením operace. Součinnost strachu a úzkosti vytváří „syndrom strachu a úzkosti“ známý jako „fear-anxiety syndrom“, vytváří situaci, kdy pacient prožívá současně strach z operace a úzkost z dosud neznámých následků.⁴ Jsou popsány tři dimenze strachu před operací: strach z neznáma, strach z pocitu nemoci a strach o vlastní život.⁵ Úzkost a strach v krátkém čase mobilizují člověka ke změně, nicméně nadměrné a dlouhodobé působení už u něj může způsobit vyčerpání a snížení imunity.⁶

V České republice během let 2007 až 2019 bylo provedeno celkem 110 435 kardiochirurgických operací, ročně to bylo průměrně 8 495 výkonů, z nich převažují aortokoronární bypassy v počtu celkem 69 240, z toho 5 249 v průměru ročně a druhými nejčastějšími jsou výkony na chlopni v počtu 49 103 operací, v průměru 3 777 výkonů ročně.⁷

Již Florence Nightingale ve svých poznámkách z Krymské války uvedla, že poslech hudby zlepšuje celkový stav nemocných vojáků⁸ a personál může využít hudbu pro zlepšení atmosféry prostředí pacienta.⁹ Hudba je v současnosti používána v praxi,¹⁰ snadno se implementuje do prostředí, je v současné době finančně nenáročná a pacient ji může využít jako techniku pro rozptýlení či únik,¹¹ doporučuje se u pacientů před operací a po operaci,¹² mimo jiné usnadňuje i rehabilitační proces.¹³

Výsledky systematického přehledu naznačují, že poslech hudby může mít efekt na vnímání strachu před operací a je alternativou k farmakologickým způsobům snižování předoperačního strachu.¹⁴ V dalším systematickém přehledu zabývajícím se efektem poslechu hudby na průběh zotavení po operaci byla kontrolní intervence vůči hudbě nejčastěji rutinní péče, sluchátka bez hudby, šum a nerušený odpočinek na lůžku. Hudba snížila pooperační bolest, úzkost a užívání analgezie a zvýšila spokojenost pacienta, přičemž délka pobytu se nelišila. Volba hudby a její načasování měly jen malý vliv na výsledek. Hudba byla účinná i v době, kdy byli pacienti v celkové anestezii. Načasování hudby a aplikaci lze přizpůsobit prostředí a ošetřujícímu týmu.¹⁵ Metaanalýza 92 randomizovaných kontrolovaných studií, které sledovaly působení intervence s hudbou vzhledem k úzkosti a bolesti u dospělých chirurgických pacientů, uvádí, že intervence s hudbou snížila úzkost o 21 mm u úzkosti na 100 mm dlouhé vizuální analogové stupnici. Nejistila se významná souvislost mezi účinkem intervence a věkem, pohlavím, výběrem,

načasováním hudby a typem anestezie. Riziko zkreslení studií bylo střední až vysoké.^{16,17} V České republice se problematice hodnocení předoperačního strachu nebo úzkosti věnovalo několik výzkumných studií. Studie provedená v Čechách s cílem porovnat APAIS a VAS-A u pacientů podstupujících elektivní zákrok uvádí, že nejčastější důvody úzkosti byly pooperační bolest, anesteziologické komplikace, pooperační nevolnost a zvracení, obavy z nabytí vědomí po anestezii, chirurgická chyba a odklad operace.^{18,19} Žádná ze studií se nevěnovala konkrétně strachu před operací srdce a nebyl zkoumán efekt intervence na jeho redukci.

Materiál a metodika

Cílem intervenční studie bylo zjistit vliv poslechu reprodukované hudby na hodnocení strachu u pacientů před operací srdce.

Výzkumný soubor

Výzkumný soubor zahrnoval 60 pacientů starších 18 let před plánovanou kardiochirurgickou operací v celkové anestezii (bypass, výkony na chlopních, kombinované operace, srdeční podpora). Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou skupin: intervenční (n = 30) a kontrolní (n = 30).²⁰

Intervence

U pacientů v intervenční skupině kromě standardní předoperační péče byl realizován poslech reprodukované hudby podle hudebního protokolu v minimální délce 30 minut, den před operací odpoledne. Pacienti v intervenční skupině si mohli k poslechu vybrat skladby z deseti hudebních žánrů. Základní nabídka licencovaných skladeb obsahovala deset hudebních žánrů: 1. country, 2. lidová hudba, 3. klasická hudba, 4. jazz, 5. elektronická hudba, 6. pop, 7. reggae, 8. rockové balady, 9. relaxační hudba, 10. hudba s anxiolytickými účinky (klasická hudba od vybraných skladatelů, která obsahuje prvky ovlivňující úzkost a bolest). Relaxační, klasická a hudba s anxiolytickými účinky byla vybrána s ohledem na požadavky Joanna Briggs Institute (JBI), který doporučuje použití lehké, nelyrické hudby s 60 až 80 takty za minutu, v nízkých tónech, nejlépe smyčcových, s minimálními bicími a hlasitostí 60 decibelů.^{21,22} Poslech byl realizován pomocí MP3/MP4 přehrávače se sluchátky přes hlavu nebo pomocí tabletu.

U pacientů v kontrolní skupině byla realizována běžná předoperační péče dle standardů péče pro ošetřující personál akreditovaného Kardiocentra IKEM: informovaný souhlas s operací, edukace a pak ponechání pacienta 30 minut na lůžku/křesle v klidu.

Studie nezasahovala do běžné péče ani předepsané medikace.

Hodnocení strachu před operací

Pro hodnocení strachu a úzkosti byly využity tři standardizované dotazníky: Dotazník strachu z operace (Surgical Fear Questionnaire, SFQ), Amsterdamská škála předoperační úzkosti a potřeby informací (Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale, APAIS), Vizuální

analogová škála pro úzkost (Visual Analogue Scale for Anxiety, VAS-A).

Hodnocení předoperačního strachu bylo u pacientů realizováno den před operací dvakrát: před intervencí a hodinu po intervenci. U kontrolního souboru bylo hodnocení strachu realizováno dvakrát: při prvním setkání a minimálně hodinu potom, kdy byl pacient ponechán v klidu 30 minut.

Dotazník strachu z operace (SFQ)

Dotazník SFQ²³ je osmipoložkový sebesposuzovací měřicí nástroj, který hodnotí strach pacienta z operace. Položky se týkají strachu z operace, anestezie, pooperační bolesti, nepříjemných nežádoucích účinků po operaci, zhoršení zdravotního stavu, neúspěšné operace, neúplného zotavení a dlouhého trvání rehabilitace po operaci a jsou rozděleny do dvou subškál: strach z krátkodobých následků a strach z dlouhodobých následků chirurgického výkonu. Každá položka je hodnocena na jedenáctibodové stupnici v rozsahu od 0 (nemám žádný strach) do 10 (mám velký strach). Celkové skóre nabývá hodnot od 0 do 80. Vyšší skóre na stupnici odpovídá vyšší úrovni strachu.²⁴

Amsterdamská škála předoperační úzkosti a potřeby informací (APAIS)

Cílem dotazníku je identifikovat pacienty, kteří jsou úzkostní, a určit úroveň informací, které pacient vyžaduje. Dotazník APAIS obsahuje šest položek. Každá položka je hodnocena na pětibodové Likertově škále od vůbec ne (1) po velmi (5). Šest výroků se týká posouzení úzkosti související s anestezií a s operací (subškála APAIS-A) a dva s potřebou informací. Pacient se skóre 11 nebo více na škále úzkosti zažívá úzkost. Skóre u subškály hodnotící úzkost (APAIS-A) je v rozpětí od 1 do 20 a u celkového skóre od 1 do 30.²⁵

Vizuální analogová škála pro úzkost (VAS-A)

Koncept vizuálního analogového měřítka přizpůsobený k měření úzkosti (VAS-A) byl poprvé použit v roce 1988.²⁶ Vyhodnocení 10cm (100mm) úsečky se provádí pomocí pravítka, kterým se uvádí hodnota určená pacientem mezi koncovými body 0 až 100. Vyšší skóre znamená větší intenzitu úzkosti. Doporučeno je skórování: žádná úzkost (0–4 mm), mírná úzkost (5–44 mm), střední úzkost (45–74 mm) a silná úzkost (75–100 mm). Práh VAS-A pro klinicky odpovídající stupeň úzkosti je odhadován na hodnotu ko-

Tabulka 1 – Charakteristika intervenční a kontrolní skupiny (n = 60)

Charakteristiky	Intervenční skupina		Kontrolní skupina		Charakteristiky	Intervenční skupina		Kontrolní skupina	
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)
Pohlaví					Bydlení				
Muži	30	100,0	30	100,0	Město	18	60,0	21	70,0
Ženy	0	0,0	0	0,0	Vesnice	12	40,0	9	30,0
Věk					Dokončené vzdělání				
40–49 let	0	0,0	1	3,3	Vysokoškolské	1	3,3	0	0,0
50–64 let	8	26,7	9	30,0	Středoškolské s maturitou	27	90,0	20	66,7
65–74 let	19	63,3	14	46,7	Vyučen	1	3,3	6	20,0
75–84 let	3	10,0	6	20,0	Základní	1	3,3	4	13,3
Pracovní stav					Typ operace				
Důchodce	26	86,7	22	73,4	Bypass	22	73,3	21	70,0
Zaměstnanec	1	3,3	4	13,3	Chlopeň	6	20,0	8	26,7
Osoba samostatně výdělečně činná	3	10,0	4	13,3	Jiné (kombinované, srdeční podpora)	2	6,7	1	3,3
Rodinný stav					Snižuje hudba strach...				
Ženatý/vdaná	28	93,3	29	96,7	Ano	23	76,7	16	53,3
Rozvedený/rozvedená	0	0,0	0	0,0	Ne	0	0,0	0	0,0
Vdovec/vdova	2	6,7	1	3,3	Nevím	7	23,3	14	46,7
Oblíbená hudba (uvedena na 1. místě)					Výběr hudby (převážná část poslechu)				
Country	11	36,7	12	40,0	Country	15	50,0	0	0,0
Pop	9	30,0	8	26,7	Pop	9	30,0	0	0,0
Rock	3	10,0	0	0,0	Rockové balady	3	10,0	0	0,0
Klasická hudba	2	6,7	0	0,0	Klasická hudba	2	6,7	0	0,0
Lidová hudba	1	3,3	1	3,3	Lidová hudba	1	3,3	0	0,0
Jakýkoliv žánr	4	13,3	7	23,3	Jakýkoliv žánr	0	0	0	0,0
Klid bez hudby	0	0,0	2	6,7	Klid bez hudby	0	0	30	100,0

lem 50 mm.²⁷ Krajní body úsečky jsou popsány slovně od naprosto klidný po nejhorší strach, jaký si lze představit.²⁸ Doporučuje se jako užitečný nástroj pro měření pooperační úzkosti²⁹ a úzkosti hospitalizovaných pacientů.³⁰

Analýza dat

Pro popis demografických dat byla použita deskriptivní statistika (aritmetický průměr, medián, směrodatná odchylka). Vzhledem k tomu, že data vykazovala výraznější odchylky od normálního rozdělení, byly k dalšímu statistickému zpracování použity neparametrické testy: Mannův-Whitneyho test pro porovnání dvou skupin a Wilcoxonův test pro porovnání opakovaných měření. Výpočty byly provedeny v programu TIBCO STATISTICA 13 na hladině významnosti 5 %.

Výsledky

Soubor

Průměrný věk mužů byl 66,1 roku. Převažovali respondenti ($n = 43$; 71,7 %) po operaci bypassů, 14 (23,3 %) osob s operací na srdeční chlopi, ostatní byly kombinované výkony (3, 5 %). Předchozí operaci srdce potvrdilo 23 (38,3 %) pacientů, jinou operaci podstoupilo 44 (73,35 %) pacientů, 39 (65 %) pacientů mělo s operací dobrou zkušenost, 9 (15 %) pacientů nemělo žádnou zkušenost a dva (3,3 %) pacienti měli špatnou zkušenost (tabulka 1).

Nejčastějším hudebním žánrem, který pacienti v intervenční skupině zvolili, byla country hudba ($n = 23$;

38,3 %) a popová hudba ($n = 17$; 28,3 %), minimálně byla zvolena lidová, vážná a rocková hudba. Všichni pacienti v intervenční skupině se domnívali, že hudba může pomoci překonat strach a může mít pozitivní vliv na zdravotní stav člověka. U doplňující otázky, co jim pomáhá překonat strach, se respondenti zmínili o zpěvu, poslechu rádia, pobytu na chatě, procházce, pomoci rodiny, sportovní činnosti, důvěře v profesionály a odvaze.

Hodnocení strachu před operací srdce

V subškále APAIS-A hodnotící úzkost u intervenční skupiny bylo průměrné skóre v prvním měření 14,17 a u kontrolní skupiny 14,10 (rozpětí skóre subškály od 1 do 20). Ve druhém měření se průměrné hodnoty úzkosti u subškály APAIS-A u intervenční skupiny snížily na 13,9 a u kontrolní skupiny na 14,03.

Průměrné hodnoty skóre strachu před operací na škále SFQ (rozpětí od 0 do 80, kde vyšší skóre znamená vyšší úroveň strachu) dosahovaly 50,9 v intervenční skupině a 48,63 v kontrolní skupině v prvním měření a ve druhém měření se hodnoty snížily na 48,03 u intervenční skupiny a 47,83 u kontrolní skupiny.

Pacienti před zahájením intervence v intervenční skupině hodnotili strach před operací na škále VAS-A (rozpětí od 0 do 100, kde vyšší skóre znamená vyšší úroveň strachu) průměrným skóre 72,13 a v kontrolní skupině průměrným skóre 71,60. Ve druhém měření se průměrné hodnoty snížily u intervenční skupiny na 71,67 a u kontrolní skupiny na 71,50. Rozdíly v hodnocení strachu před

Tabulka 2 – Hodnocení strachu před operací ($n = 60$)

Skupiny	První měření			Druhé měření		
	Intervenční skupina ($n = 30$) M $\pm$ SD	Kontrolní skupina ($n = 30$) M $\pm$ SD	p^*	Intervenční skupina ($n = 30$) M $\pm$ SD	Kontrolní skupina ($n = 30$) M $\pm$ SD	p^*
Dotazníky						
APAIS-A úzkost	14,17 $\pm$ 4,79	14,10 $\pm$ 4,24	0,859	13,9 $\pm$ 4,94	14,03 $\pm$ 4,27	0,912
SFQ	50,9 $\pm$ 20,14	48,63 $\pm$ 20,10	0,600	48,03 $\pm$ 19,57	47,83 $\pm$ 19,78	0,900
VAS-A	72,13 $\pm$ 27,44	71,60 $\pm$ 27,57	0,359	71,67 $\pm$ 16,90	71,50 $\pm$ 16,99	0,767

APAIS-A – Amsterdam Preoperative Anxiety Information Scale-Anxiety (rozpětí u hodnocení úzkosti APAIS-A: od 1 do 20); M – průměr (mean); SD – směrodatná odchylka; SFQ – Surgical Fear Questionnaire (rozpětí od 0 do 80, kde vyšší skóre znamená vyšší úroveň strachu); VAS-A – Visual Analogue Scale-Anxiety (rozpětí od 0 do 100, kde vyšší skóre znamená vyšší úroveň strachu).

* Mannův-Whitneyho pořadový test.

Tabulka 3 – Porovnání průměrné úrovně strachu v závislosti na intervenci ($n = 60$)

Dotazníky	Skupiny	1. měření M $\pm$ SD	2. měření M $\pm$ SD	p^*
APAIS-A úzkost	Intervenční skupina ($n = 30$)	14,17 $\pm$ 4,79	13,9 $\pm$ 4,94	0,478
	Kontrolní skupina ($n = 30$)	14,10 $\pm$ 4,24	14,03 $\pm$ 4,27	NS
SFQ	Intervenční skupina ($n = 30$)	50,9 $\pm$ 20,14	48,03 $\pm$ 19,57	0,004
	Kontrolní skupina ($n = 30$)	48,63 $\pm$ 20,10	47,83 $\pm$ 19,78	0,012
VAS-A	Intervenční skupina ($n = 30$)	72,13 $\pm$ 27,44	71,60 $\pm$ 27,57	0,002
	Kontrolní skupina ($n = 30$)	71,67 $\pm$ 16,90	71,50 $\pm$ 16,99	0,789

APAIS-A – Amsterdam Preoperative Anxiety Information Scale-Anxiety; M – průměr (mean); SD – směrodatná odchylka; SFQ – Surgical Fear Questionnaire; VAS-A – Visual Analogue Scale-Anxiety.

* Wilcoxonův test.

operací mezi skupinami v prvním a druhém měření nebyly statisticky významné (tabulka 2).

Srovnání hodnocení strachu před operací u pacientů před intervencí a po intervenci

Při srovnání hodnocení strachu před operací před intervencí a po intervenci poslechem hudby byl u intervenční skupiny zaznamenán statisticky významný rozdíl (tabulka 3). Pacienti uváděli nižší úroveň strachu po poslechu reprodukované hudby ve srovnání s úrovní strachu před intervencí. Statisticky významné rozdíly se potvrdily při hodnocení strachu použitím dotazníku VAS-A ($p = 0,002$), u dotazníku SFQ ($p = 0,004$). Snížení skóre strachu před operací kontrolní skupiny u dotazníku SFQ ($p = 0,012$) je rovněž statisticky významné. Při hodnocení strachu před operací pomocí dotazníku APAIS-A bylo u intervenční skupiny po intervenci hodnocení úrovně strachu nižší, ale ne statisticky významně ($p = 0,478$).

Diskuse

Hlavním cílem studie bylo zjistit vliv poslechu reprodukované hudby na hodnocení strachu u pacientů před operací srdce. Jedná se o první studii ověřující efekt poslechu reprodukované hudby na hodnocení strachu před operací srdce u českých pacientů. Z našich výsledků vyplývá, že hudba přispěla ke snížení strachu. Pacienti udávali vyšší úroveň strachu před intervencí než po intervenci. Rozdíl v hodnocení strachu po intervenci poslechem hudby v rámci sledované skupiny byl statisticky významný. Intervence poslechem hudby se prokázala jako účinná při snížení předoperačního strachu u dospělých pacientů před operací srdce při hodnocení strachu před operací podle dotazníků SFQ, VAS-A a APAIS. Dle subškály dotazníku APAIS-A rozdíl nebyl statisticky významný. Dotazníky SFQ a VAS-A ukazují lépe případný dopad intervence na pacientův strach před operací. Pro intervenční studii se nám jeví pro některé pacienty vhodnější jednodimenzionální škála VAS-A než vícepoložkový dotazník s Likertovou škálou (APAIS, SFQ), protože VAS-A je výhradně zaměřena na hodnocení strachu před operací. Dotazník APAIS se zaměřuje i na informace o operaci a anestezii, což intervence neovlivní. Jinak je dobrým screeningem pro určení strachu pacienta před operací. Dotazníky jsou krátké a na vyplnění jednoduché, a tím nezatěžují pacienta. Výsledky této studie nelze zobecnit na celou populaci. V praxi lze více využít nástroje pro měření strachu a úzkosti a sledovat možný efekt nefarmakologických metod v kardiologii, která je převážně založena na invazivních intervencích a farmakologii.

Hudba v medicíně je doporučována v zahraničí jako podpůrná intervence pro redukci strachu a úzkosti či zmírnění bolesti, kde je využívána jako součást holistické péče o pacienta. Vědecké důkazy podporují kromě využití hudby v medicíně také terapii chladem nebo masáží jako účinné nefarmakologické metody v kardiologii. Tyto nefarmakologické metody jsou bezpečné, flexibilní, neinvazivní, snadno aplikovatelné, levné a bez nežádoucích účinků.²⁹ I přes oblíbenost poslechu hudby se stává, že někteří pacienti v nemocničním prostředí hudbu odmítají

kvůli hluku z okolí,³¹ pacient více vnímá zvuky v okolí (přístroje, diskuse personálu), což může ovlivnit pacientovu podrážděnost a nespavost.³² Byly popsány i situace, kdy pacienti, kteří zažili mnoho stresu a bolesti, se rozhodli poslouchat hudbu kratší dobu u určitých časových úsecích nebo ji raději neposlouchali.³³ Novější studie pochází z Číny,³⁴ Spojených států,³⁵ Turecka³⁶ a Iránu³⁷ a orientují se spíše na vliv poslechu hudby na redukci pooperačního strachu, úzkosti a bolesti.

Autoři studií doporučují intervenci hudby jako doplňující metodu k použití farmakologických prostředků v předoperačním období. Poslech hudby před operací by se měl řídit podle předem připraveného hudebního protokolu. Hudební protokol používaný v publikovaných studiích se liší ohledně výběru hudebního žánru, frekvence a doby pouštění hudby či určení vhodného dne pro intervenci.²⁶ U reprodukované hudby je možné určit dobu poslechu: 30 minut, častost: např. počet sezení 1× denně před operací nebo 2× denně první, druhý, třetí den po operaci a výběr doby, kdy je možné hudbu aplikovat (u typů zákroků se liší možnosti), hlasitost 50 až 60 decibelů, výběr hudby dle pacienta či relaxační. Někteří výzkumníci považovali hudbu z vlastní kultury pacienta za efektivnější,^{33,37,38} proto výzkumy spojené s poslechem tradiční hudby dané země nemohou být zobecňovány na populaci.³⁹ V naší studii pacienti vybírali z deseti hudebních žánrů a nejčastěji volili country nebo popovou hudbu. Ačkoliv studie zkoumající vliv hudby na předoperační strach u různých operací jsou běžné, studie zahrnující pacienty v oboru kardiologie jsou méně časté. Předoperační úzkost (a zároveň pooperační bolest) ve vztahu k muzikoterapii hodnotila například studie autorů z Egypta. Muzikoterapeut hrál na strunný dřevěný nástroj podobný loutně etnickou hudbu (arabskou, tureckou). Výsledky studie prokázaly, že hudba snížila stresovou reakci pacientů před kardiologickou operací, nicméně výsledky nebyly statisticky významné.³⁹ Pozitivní vliv hudby na redukci strachu před plánovanou operací popisují studie zahrnující soubor pacientů z různých oborů chirurgie. Studie zahrnující pacienty jednodenní chirurgie (z oborů neurochirurgie, porodnictví a gynekologie, obecné chirurgie, otorinolaryngologie, urologie, plastické chirurgie a kardiovaskulární chirurgie) zjistily nižší úzkost u pacientů po intervenci poslechem hudby.⁴⁰ Rovněž studie z oboru porodnictví a gynekologie popisují, že předoperační hudební intervence může snížit úzkost a bolest u žen podstupujících císařský řez či jiný gynekologický výkon a může ovlivnit snižování fyziologických parametrů a úzkosti.^{36,41,42}

Systematický přehled zahrnující 14 studií u kardiologických pacientů podobně jako naše studie potvrdil pozitivní vliv hudby na strach a bolest u pacientů po operaci srdce.⁴³

Ukazuje se, že pacienti prožívající strach před operací dobře reagují na nefarmakologické intervence a je vhodné, aby byly ošetřujícím personálem v rámci předoperační přípravy těmto pacientům nabízeny. Jak autoři přehledových studií^{44,45} opakovaně upozorňují, výsledky dostupných studií nejsou vždy jednoznačné (vzhledem k nízkému počtu pacientů v souboru, odlišnosti ve výzkumných protokolech) a je potřeba realizovat další studie v této oblasti.

Limitace studie

Studie měla několik limitací: výzkum v klinické praxi realizoval pouze jeden výzkumník v praxi (první autor), malý počet respondentů, obtížnost použití metody intervence hudbou v praxi ohledně provozu oddělení (rušnost), limitace na straně pacientů (nedůvěra, odstoupení od intervence) či naopak Hawthornův efekt (vyhovění výzkumníkovi, že věnuje čas respondentovi), bias, vliv kultury prostředí. Výsledky této studie nelze zobecnit na celou populaci.

Závěr

Z výsledků výzkumu vyplývá, že pacienti podstupující operaci srdce udávali vyšší úroveň předoperačního strachu před intervencí poslechem reprodukováné hudby než po intervenci. Vliv hudby na vnímání strachu před operací byl v rámci sledované skupiny významný. Hudba může být vhodnou nefarmakologickou metodou pro snížení intenzity strachu před operací srdce a je možné, že úzkostnější pacienti z ní mohou profitovat.

Prohlášení autorek o možném střetu zájmů

Autorky prohlašují, že neexistuje žádný střet zájmů.

Financování

Podpořeno Studentskou grantovou soutěží vyhlášenou Lékařskou fakultou Ostravské univerzity, SGS02/LF/2021-2022.

Prohlášení autorek o etických aspektech publikace a informovaný souhlas

Autorky prohlašují, že výzkum byl veden podle etických standardů. Výzkum byl schválen Etickou komisí při Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní Thomayerovou nemocnicí s multicentrickou působností pod jednacím číslem 2651/2215083/22; G-22-02. Účast pacientů ve studii byla dobrovolná a anonymní. Pacienti podepsali informovaný souhlas.

Literatura

1. Theunissen M, Peters ML, Bruce J, et al. Preoperative Anxiety and Catastrophizing: A Systematic Review and Meta-analysis of the Association With Chronic Postsurgical Pain. *The Clin J Pain* 2012;28:819–841.
2. Theunissen M, Peters ML, Schouten EGW, et al. Validation of the surgical fear questionnaire in adult patients waiting for elective surgery. *PLoS One* 2014;9(6):e100225.
3. Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain* 2005;116:16–25.
4. Taylor-Loughran AE, O'Brien ME, Lachapelle R, et al. Defining characteristics of the nursing diagnoses Fear and Anxiety: A validation study. *Appl Nurs Res* 1989;2:178–186.
5. Kindler CH, Harms C, Amsler F, et al. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* 2000;90:706–712.
6. Vymětal J. Speciální psychoterapie. (Úzkost a strach). Praha: Grada Publishing, a.s., 2007:400.
7. ÚZIS ČR. Stručný přehled údajů z Národního kardiologického registru 2007–2019. NZIS REPORT č.

- R01 (09/2020). Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008316/nzis-rep-2020-r01-nkr-kardiologicko-operace-2019.pdf>. Navštíveno: 2. 12. 2023.
8. Nightingale F. Notes on Nursing. What it is, and what it is not. IV. Noise. 1860. Dostupné z: <https://digital.library.upenn.edu/women/nightingale/nursing/nursing.html#V>. Navštíveno: 2. 12. 2023.
9. Pittman S, Kridli S. Music intervention and preoperative anxiety: an integrative review. *Int Nurs Rev* 2011;58:157–163.
10. McCaffrey R, Locsin, RC. Music listening as a nursing intervention: a symphony of practice. *Holist Nurs Pract* 2002;16:70–77.
11. Nilsson U, Unosson M, Kihlgren M. Experience of postoperative recovery before discharge: patients' views. *Journal of Advanced Perioperative Care* 2006;2:93–102.
12. Evans D. The effectiveness of music as an intervention for hospital patients: a systematic review. *J Adv Nurs* 2002;37:8–18.
13. Knight AJ, Wiese N. Therapeutic Music and Nursing in Poststroke Rehabilitation. *Rehabil Nurs* 2011;36:200–204.
14. Bradt J, Dileo C, Shim M. Music intervention for preoperative anxiety. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD006908.
15. Hole J, Hirsch M, Ball E, et al. Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:P1659–P1671.
16. Kühlmann AYR, DE Rooij A, Kroese LF. Meta-analysis evaluating music interventions for anxiety and pain in surgery. *Br J Surg* 2018;105:773–783.
17. Zeleníková R, Homzová P, Homza M, et al. Validity and Reliability of the Czech Version of the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAI5). *J Perianesth Nurs* 2017;32:429–437.
18. Homzová P, Zeleníková R. Measuring preoperative anxiety in patients undergoing elective surgery in Czech Republic. *Cent Eur J Nurs Midw* 2015;6:321–326.
19. Zeleníková R, Homzová P, Homza M, et al. Validity and Reliability of the Czech Version of the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAI5). *J Perianesth Nurs* 2017;32:429–437.
20. What's this fuss about true randomness? 1998–2022. Ireland: Dublin. Company Reg. No. 489434. Dostupné z: <https://www.random.org>. Navštíveno: 2. 12. 2023.
21. Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Best Practice Information Sheet: music as an intervention in hospitals. *Nurs Health Sci* 2011;13:99–102.
22. da Silva KFN, dos Santos Felix MM, da Cruz LF, et al. Effects of music on the anxiety of blood donors: randomized clinical trial. *Acta Paulista de Enfermagem* 2021;34(eAPE00461):1–8.
23. Theunissen M, Peters ML, Schouten EGW, et al. Validation of the Surgical Fear Questionnaire. Validation of the surgical fear questionnaire in adult patients waiting for elective surgery. *PLoS One* 2014;9(6):e100225:1–9.
24. Zeleníková R, Kovářová K, Bujok, P, Theunissen M. The Czech version of the Surgical Fear Questionnaire: measuring validity and reliability. *Cent Eur J Nurs Midw* 2022;13:571–578.
25. Moerman N. Psychological aspects of anesthesia. *Ridderkerk: Riderprint BV*, 1996:20.
26. Luyk NH, Beck FM, Weaver JM. A visual analogue scale in the assessment of dental anxiety. *Anesth Prog* 1988;35:121–123.
27. Abend R, Dan O, Maoz K, et al. Reliability, validity and sensitivity of a computerized visual analog scale measuring state anxiety. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2014;45:447–453.
28. Labaste F, Ferré F, Combelles H, et al. Validation of a visual analogue scale for the evaluation of the postoperative anxiety: A prospective observational study. *Nurs Open* 2019;6:1323–1330.
29. Bento R do NE, De Cruz ICF. Nursing evidence-based interprofessional practice guideline on acute pain in critical cardiac patients – Systematic Literature Review. *Journal of Specialized Nursing Care* 2019;11:1.
30. Ducoulombier V, Chiquet R, Graf S. Usefulness of a Visual Analog Scale for Measuring Anxiety in Hospitalized Patients Experiencing Pain: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Pain Manag Nurs* 2020;21:572–578.
31. Iblher P, Mahler H, Heinze H, et al. Does music harm patients after cardiac surgery? A randomized controlled study. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2011;15:14–23.

32. Hsu SM, Ko WJ, Liao WC, et al. Associations of exposure to noise with physiological and psychological outcomes among post-cardiac surgery patients in ICUs. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:985–989.
33. Bhana VM, Botha ADH. The therapeutic use of music as experienced by cardiac surgery patients of an intensive care unit. *Health SA Gesondheid* 2014;19:1–9.
34. Dai WS, Huang, ST, Xu N et al. The effect of music therapy on pain, anxiety and depression in patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg* 2020;15:1–5.
35. Selle E, Silverman MJ. Randomized feasibility study on the effects of music therapy in the form of patient-preferred live music on mood and pain in patients on a cardiovascular unit. *Arts Health* 2017;9:213–223.
36. Ciğerci Y, Özbayir T. The effects of music therapy on anxiety, pain and the amount of analgesics following coronary artery surgery. *Turk J Thor Cardiovasc Surg* 2016;24:44–50.
37. Ahmadabad MS, Changizi A, Ghorbani S, et al. Effect of listening to preferred music on intensity of pain and physiologic parameters in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *IOSR Journal of Nursing and Health Science* 2016;5:79–82.
38. Robb SL, Burns DS, Carpenter JS. Reporting Guidelines for Music-based Interventions. *Music Med* 2011;3:271–279.
39. Luis M, Doss R, Zayed B, et al. Effect of live oud music on physiological and psychological parameters in patients undergoing cardiac surgery. *Glob Cardiol Sci Pract* 2019;2:e201917.
40. Ni CH, Tsai WH, Lee LM, et al. Minimising preoperative anxiety with music for day surgery patients – a randomised clinical trial. *J Clin Nurs* 2012;21:620–625.
41. Li Y, Dong Y. Preoperative music intervention for patients undergoing cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119:81–83.
42. Labraque LJ, McEnroe-Petite DM. Influence of Music on Preoperative Anxiety and Physiologic Parameters in Women Undergoing Gynecologic Surgery. *Clin Nurs Res* 2016;25:157–173.
43. Kushnir J, Friedman A, Ehrenfeld M, et al. Coping with preoperative anxiety in cesarean section: Physiological, cognitive and emotional effects of listening to favorite music. *Birth* 2012;39:121–127.
44. Chandrababu R, Ramesh J, Sanatombi Devi, E, et al. Effectiveness of music on anxiety and pain among cardiac surgery patients: A quantitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Pract* 2021;27:1–12.
45. Grafton-Clarke C, Grace L, Amer, H. Music therapy following cardiac surgery – is it an effective method to reduce pain and anxiety? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;28:722–727.

PROPANORM®

Long-stay predictors in the intensive care unit after Bentall procedure: retrospective research

Viktoriia Tymoshenko^a, Oleh Zelenchuk^{a,b}, Stepan Maruniak^b,
Serhii Sudakevych^{a,b}, Vitalii Demyanchuk^{a,b}, Borys Todurov^{a,b}

^a Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

^b State Institution Heart Institute Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 6. 2023

Revised: 24. 8. 2023

Accepted: 15. 9. 2023

Available online: 7. 12. 2023

Klíčová slova:

Aneurysma vzestupné aorty

Bentallova operace

Délka pobytu na JIP

Rizikové faktory

SOUHRN

Cíl: Analyzovat frekvenci časných pooperačních komplikací a identifikovat prediktory dlouhodobého pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) po Bentallově operaci.

Materiály a metody: V této retrospektivní studii byly použity údaje ze zdravotní dokumentace dospělých pacientů (ve věku 18–75), kteří v letech 2012 až 2021 prodělali Bentallovu operaci pro aneurysma na vzestupné aortě. Podle délky pobytu na JIP byli pacienti rozděleni do dvou skupin: délka pobytu na JIP do 3 dnů (1. skupina) a délka pobytu na JIP nad 3 dny (2. skupina). K určení prognostických rizikových faktorů byla provedena univariační i multivariační analýza (logistická regrese).

Výsledky: Mezi hlavní charakteristiky pacientů ve 2. skupině patřily jednoznačně vyšší věk ($p = 0,005$), z komorbidit častější přítomnost arteriální hypertenze ($p = 0,044$) a statisticky významně nižší vstupní glomerulární filtrace (GF) ($p = 0,045$). V případě 2. skupiny pacientů byl kvůli vyšší incidenci krvácení ve srovnání s 1. skupinou sběrný zásobník (cell saver) použit 3,6krát častěji ($p = 0,0005$) při téměř 6násobně ($p = 0,0037$) vyšší potřebě rethorakotomie v důsledku krvácení, při 4,3krát ($p = 0,0002$) vyšší incidenci akutní renálního selhání a 3,3krát ($p = 0,0004$) častějším akutním respiračním selháním. Multivariační logistická regrese identifikovala dva nezávislé prediktory dlouhodobého pobytu na JIP: délku mechanické ventilace (OR 1,204 [CI 1,053–1,377], $p = 0,007$) a rozvoj akutního renálního selhání (OR 4,069 [CI 1,040–15,923], $p = 0,044$).

Závěry: Aby se předešlo peroperačním a pooperačním komplikacím, je sice nutno léčit všechny pacienty stejně, ale pacientům s faktory zvyšujícími riziko dlouhodobého pobytu na JIP je nutno věnovat obzvláštní pozornost.

ABSTRACT

Aim: To analyze the frequency of early postoperative complications and predictors of long-stay patients in the intensive care unit (ICU) after the Bentall procedure.

Materials and methods: This retrospective study is based on the obtained medical records of adult patients (aged 18–75), who underwent Bentall procedure for an ascending aortic aneurysm between 2012 and 2021. Depending on the length of ICU stay, all patients were divided into two groups: length of ICU stay up to 3 days (group 1) and length of ICU stay longer than 3 days (group 2). Univariate and multivariate analysis (logistic regression) was used to determine prognostic risk factors.

Results: Patients of the second group were characterized by reliably older age ($p = 0.005$), more frequent presence of arterial hypertension ($p = 0.044$) among concomitant diseases ($p = 0.044$) and significantly lower baseline glomerular filtration rate (GFR) ($p = 0.045$). In case of the second group of patients in comparison with the first one, cell saver was used 3.6 times ($p = 0.0005$) more often and almost 6 times ($p = 0.0037$) more often, as well as the need for rethoracotomy due to bleeding, 4.3 times ($p = 0.0002$) more often acute renal failure and 3.3 times ($p = 0.0004$) more often acute respiratory failure. Multivariate logistic analysis revealed two independent predictors of long-stay ICU: duration of mechanical ventilation (OR 1.204 [CI 1.053–1.377], $p = 0.007$) and development of acute renal failure (OR 4.069 [CI 1.040–15.923], $p = 0.044$).

Conclusions: All the patients must be treated in the same way to avoid per- and postoperative complications, but patients with risk factors for long-stay ICU should be under special attention.

Keywords:

Ascending aortic aneurysm

Bentall's procedure

Length of ICU stay

Risk factors

Address: PhD candidate Stepan Maruniak, Bratyslavská str. 5A, 02166 Kyiv, Ukraine, e-mail: maruniak.stepan@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.071

Introduction

Reconstructive surgery of ascending aortic aneurysms (AAA) is one of the most challenging issues in modern cardiac surgery. As early as 1968, Bentall and De Bono proposed an operation using a composite valve-containing conduit or a self-assembled aortic valve conduit for the surgical treatment of AAA.¹

Today, the Bentall procedure has been widely implemented in various pathological conditions, including aortic regurgitation, Marfan syndrome, aortic dissection, and aortic aneurysm.² At the same time, due to a significant number of complications associated with bleeding from the proximal anastomosis and the site of coronary artery implantation, the original technique has undergone a number of modifications, which allowed this procedure to be performed with a relatively lower incidence of hemorrhagic postoperative complications.^{3–5}

However, despite the modification of the Bentall procedure, a number of postoperative complications still persist, such as hemodynamic instability, acute kidney injury, respiratory failure with prolonged mechanical ventilation, which can affect the length of intensive care unit (ICU) stay.^{6,7}

Prolonged ICU stay leads to significant healthcare costs and excessive consumption of medical resources, as well as to an increase in perioperative mortality and complications.

Aim

To analyze the frequency of early postoperative complications and predictors of long-stay patients in ICU after the Bentall procedure.

Materials and methods

Patient characteristics

In this retrospective study, medical records of adult patients (18 to 75 years of age) who underwent the Bentall procedure for AAA at the State Institution "Heart Institute Ministry of Health of Ukraine" between 2012 and 2021 were obtained. The exclusion criteria were: concomitant cardiac surgery; patients aged younger than 18 years or older than 75 years.

The study was approved by the Ethics Committee of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, protocol No 11 of 16. 11. 2021.

Anesthesia and cardiopulmonary bypass

Intraoperative monitoring included electrocardiogram, invasive blood pressure, central venous pressure, arterial blood oxygen saturation, cerebral oximetry, ultimate respiratory concentration of sevoflurane, nasopharyngeal and bladder temperature, and urine output.

General anesthesia was maintained by titrating sevoflurane at a dose of 1.5 vol% to 2.5 vol% to maintain BIS values from 40 to 60. Sevoflurane was supplied into the oxygenator circuit during cardiopulmonary bypass (CPB) through a calibrated vaporizer.

Mechanical ventilation (MV) was performed using anesthesia machines with FiO₂ of 50% of air-oxygen mixture in the normoventilation mode under the control of arterial blood gases (arterial blood pCO₂ values were maintained at 35–40 mmHg).

All patients were operated on through a midline approach. The Bentall procedure was performed using a heart-lung machine (HLM) with disposable membrane oxygenators. A dose of heparin of 300 IU/kg body weight was administered intravenously before CPB start to achieve an activated clotting time (ACT) above 480 seconds. ACT was measured every 30 minutes during CPB. Protamine sulfate was used to counteract the anticoagulant effect of heparin after CPB termination. The priming volume consisted of 500 ml of colloid solutions, 100 ml of 4.2% sodium bicarbonate solution, 300 ml of 0.9% sodium chloride solution, and 100 ml of 15% mannitol solution. If necessary, deep hypothermic circulatory arrest (DHCA) was performed when the body temperature reached 22 °C. Cerebral oximetry was monitored in all patients using a regional oximeter.

Data collection

Preoperative, intraoperative, and postoperative data were collected. At the preoperative stage, such indicators as demographic characteristics (age, gender, body weight), echocardiographic parameters (left ventricular ejection fraction [LVEF] and ascending aortic diameter) and comorbidities were recorded.

Intraoperative data included surgery duration, aortic cross-clamping duration, and DHCA duration.

Data collected during the postoperative period included duration of MV, use of sell saver, the frequency of postoperative complications (myocardial infarction, acute respiratory failure, acute renal failure, acute hepatic failure, gastrointestinal bleeding, rethoracotomy), length of ICU stay and length of hospitalization.

In our routine ICU practice the usual length of ICU stay after Bentall procedure is 3 days, so the patients who needed more time in ICU were referenced to long-stay group.

The decision about extubation was made regarding the following clinical criteria: full recovery from muscle relaxation and anesthesia; patients are easy to rouse, neurologically intact, lift head and stick out tongue; stable hemodynamics (heart rate and blood pressure are within ordered parameters, bleeding is controlled); spontaneous muscle movement with stable respiratory rate and adequate oxygenation, which was confirmed by arterial blood gases (SaO₂ >92%, on FiO₂ <50%). Postoperative arrhythmias included clinically significant atrial fibrillation (ECG recordings on one or more ECG leads), which demonstrated the presence of atrial fibrillation characteristics ECG features lasting at least 30 s in the (intra- and) postoperative setting which requires treatment with rate or rhythm control agents or requires anticoagulation, and/or extends the duration of hospitalization; ventricular tachycardia, ventricular fibrillation and atrioventricular block. Patients were on continuous ECG monitoring during two days after surgeries. Acute renal failure was defined as absolute increase in sCr, at least 0.3 mg/dL (26.5

μmol/L) within 48 hours or by a 50% increase in sCr from baseline within 7 days, or a urine volume of less than 0.5 mL/kg/h for at least 6 hours. Acute heart failure was defined as a need of using high doses of at least two inotropes intraoperatively and during the first two postoperative days. Indication for using cell saver was anticipated blood loss more than 20% blood volume after protamine administration.

Statistical analysis

The results of the study were presented as the arithmetic mean (M) ± standard deviation (SD). In the case of abnormal distribution of results, the data were presented as median (Me) and the 1st (Q25) and 3rd (Q75) quartiles – Me (Q25; Q75). In the case of a normal distribution of data, the Student's t-test is used to determine the reliability of statistical indicators, and at the same time, in the absence of a normal distribution, the nonparametric Mann–Whitney U-test is used. For the analysis of categorical variables, such as the incidence of postoperative complications in both groups, the Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test was used (when appropriate). For logistic multivariate analysis, factors with a significance of $p < 0.05$ in univariate analysis were included. Differences at $p < 0.05$ (95.5%) were considered significant. To analyze the data obtained, the program of statistical data processing "SPSS Statistics ver. 27" was implemented.

Results

In total, during 2012–2021, 197 Bentall procedures for ascending aortic aneurysm were performed at the State Institution "Heart Institute Ministry of Health of Ukraine". Sixty-seven patients who underwent concomitant cardiac surgery in addition to the Bentall procedure were excluded from the study. One patient died intraoperatively and was excluded from the study. In addition, 5 patients were excluded due to missing data in their medical records. Thus, this study included 124 patients, aged 18 to 70 years. Marfan syndrome was observed in 9 (7.26%) patients and bicuspid aortic valve was detected in 75 (60.5%) patients. In 2 (1.16%) cases, the operation was an emergency.

The most frequent postoperative complications included arrhythmias – 65 (52.4%) cases, acute respiratory failure – 24 (19.4%), acute renal failure – 23 (18.5%), and acute heart failure – 21 (16.9%).

Depending on the length of ICU stay, all patients were divided into two groups: the first group – length of ICU stay up to 3 days – 99 patients; the second group – length of ICU stay longer than 3 days – 25 patients.

Baseline characteristics of patients depending on the length of stay in the ICU are shown in Table 1.

As can be seen from Table 1, patients who stayed in the ICU for more than 3 days were characterized by significantly older age ($p = 0.005$), more frequent presence of arterial hypertension among comorbidities ($p = 0.044$) and significantly lower baseline GFR ($p = 0.045$).

No significant differences are observed between the study groups in intraoperative parameters such as dura-

Table 1 – Initial characteristics of patients depending on length of ICU stay (m±SD)

Parameters		Group 1 (N = 99)	Group 2 (N = 25)	p
Age, years		48.1±13.1	56.4±12.2	0.005
Male gender, n (%)		91 (91.9%)	20 (80.0%)	0.135
BMI, kg/cm²		28.2±7.47	26.4±3.93	0.266
Marfan syndrome, n (%)		9 (9.09%)	0 (0.00%)	0.202
Bicuspid aortic valve, n (%)		56 (56.6%)	19 (76.0%)	0.075
Concomitant diseases, n (%)	AH	78 (78.8%)	24 (96.0%)	0.044
	DM	6 (6.0%)	1 (4.00%)	1.0
	AF	5 (5.05%)	1 (4.00%)	1.0
	COPD	1 (1.01%)	0 (0.00%)	1.0
	CVA	2 (2.02%)	0 (0.00%)	1.0
LVEF, %		57.4±9.64	55.2±13.8	0.348
Ascending aorta diameter, cm		5.41±1.04	5.18±0.70	0.295
GFR, ml/min/1.73 m²		100.6±26.1	88.9±23.5	0.045
Emergency surgery, n (%)		2 (2.02%)	0 (0.00%)	1.0
Cardiac surgery reoperation, n (%)		3 (3.03%)	2 (8.00%)	0.264

AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CVA – cerebrovascular accident; DM – diabetes mellitus; GFR – glomerular filtration rate; LVEF – left ventricular ejection fraction.

tion of surgery ($p = 0.712$), duration of CPB ($p = 0.626$), and duration of hypothermic circulatory arrest ($p = 0.638$) (Table 2).

At the same time, patients who stayed in the ICU for more than 3 days, had a significantly longer stay on MV ($p = 0.0001$) compared with patients who stayed in the ICU for up to 3 days (Table 2).

In addition, due to significantly higher bleeding in patients of the second group compared to the first ($p = 0.0005$), patients of the second group used cell saver 3.6 times more often ($p = 0.0005$) and had a significantly almost 6 times ($p = 0.0037$) higher need for rethoracotomy due to bleeding (Table 2).

Patients in the second group had 4.3 times ($p = 0.0002$) more frequent acute renal failure and 3.3 times ($p = 0.0004$) more frequent acute respiratory failure compared with the first group (Table 2).

Logistic regression analysis identified the following two independent predictors of prolonged ICU stay: the duration of MV and acute renal failure in the early postoperative period (Table 3).

Discussion

The results of our retrospective study have shown that older age, arterial hypertension, and lower GFR, as well as a longer MV, acute renal failure, acute respiratory failure, higher blood loss, and reoperation in the postoperative

Table 2 – Characteristics of the intraoperative and early postoperative period depending on length of ICU stay (m±SD)

Parameters		Group 1 (N = 99)	Group 2 (N = 25)	p
Surgery duration, min		4.16±1.08	4.25±1.02	0.712
CPB duration, min		128.8±39.8	133.2±42.9	0.626
Hypothermic circulatory arrest				
- n (%)		31 (31.3%)	11 (44.0%)	0.145
- average duration, min		10.2±2.45	10.6±3.72	0.638
MV duration, hour		10 (9; 12.5)	12 (12; 25.0)	0.0001
Blood loss in ICU, ml (Me [Q ₁ ; Q ₃])		700 (550; 900)	1 050 (500; 1 200)	0.0005
Cell saver, n (%)		11 (11.1%)	10 (40.0%)	0.0005
Length of hospitalization, days		14 (13.0; 19.0)	19 (14; 23)	0.001
Complications, n (%)	Focal lesions	2 (2.02%)	1 (4.00%)	0.494
	AHF	15 (15.2%)	6 (24.0%)	0.369
	MI	5 (5.05%)	2 (8.00%)	0.627
	Arrhythmia	48 (48.5%)	17 (68.0%)	0.081
	Acute respiratory failure	13 (13.3%)	11 (44.0%)	0.0004
	Acute kidney injury	11 (11.1%)	12 (48.0%)	0.0002
	Acute liver failure	2 (2.02%)	2 (8.00%)	0.180
	Gastrointestinal bleeding	8 (8.08%)	4 (8.00%)	0.258
	Rethoracotomy	2 (2.02%)	5 (12.0%)	0.0037

AHF – acute heart failure; CPB – cardiopulmonary bypass; ICU – intensive care unit; MI – myocardial infarction; MV – mechanical ventilation.

Table 3 – Multivariate logistic regression analysis

Parameters	OR	CI	p
Age, year	1.032	0.960–1.110	0.396
AH, n (%)	9.144	0.418–12.393	0.160
GFR, ml/min	0.991	0.962–1.021	0.552
MV duration, hours	1.204	1.053–1.377	0.007
Blood loss in ICU, ml	0.982	0.962–1.003	0.095
Rethoracotomy, n (%)	1.812	0.180–18.198	0.614
Arrhythmia, n (%)	1.965	0.590–6.544	0.271
Acute respiratory failure, n (%)	1.187	0.225–5.525	0.827
Acute kidney injury, n (%)	4.069	1.040–15.923	0.044

AH – arterial hypertension; GFR – glomerular filtration rate; ICU – intensive care unit; MV – mechanical ventilation.

period were significantly more common in patients who required ICU stay for more than 3 days.

Due to the technical complexity of the Bentall procedure, aortic reconstruction can pose a significant risk of postoperative complications and, accordingly, a long-stay ICU.^{8,9} Thus, according to Dunne et al. (2013), among postoperative complications after surgery for AAA, the prevalence of arrhythmias was 33.7%, acute renal failure – 14.6%, bleeding/tamponade – 14.6%, while hospital mortality was recorded at 15.6%.¹⁰ In our opinion, such a high mortality rate, in contrast to our work, is due to the high frequency of emergency operations (43%) and the presence of concomitant cardiac

surgery. At the same time, the prevalence of acute renal failure and arrhythmias in the postoperative period was relatively similar to our study – 52.4% and 18.4%, respectively.

Indeed, a subsequent study by Benke et al. (2016) showed that NYHA class III and IV (OR 9.2, 95% CI 0.972–87.240, *p* = 0.050), aortic dissection (OR 6.817, 95% CI 1.392–33.393, *p* = 0.018), concomitant coronary artery bypass grafting (OR 15.722, 95% CI, 3.087–80.064, *p* = 0.001) and concomitant mitral valve surgery (OR 5.207, 95% CI 0.987–27.480, *p* = 0.049) were independent risk factors for early complications.¹¹

It is worth noting that the development of postoperative complications can affect the duration of ICU stay. In turn, a prolonged stay in the ICU is associated with an increase in the cost of treatment and additional use of medical resources, and also leads to a shortage of ICU beds, which can lead to the cancellation of operations.¹² In addition, as reported by Giakoumidakis et al. (2011), patients who stay in ICU for a long time are usually characterized by lower quality of life and higher mortality after discharge.¹³

According to Sheng et al. (2019), independent predictors of prolonged ICU stay in patients undergoing surgery for acute aortic dissection type A were the duration of MV, postoperative stroke, acute renal failure, and acute respiratory failure.¹⁴

Despite a number of significant factors in univariate analysis, multivariate logistic analysis in our study revealed only two independent predictors of prolonged ICU stay: duration of MV (OR 1.204 [CI 1.053–1.377], *p* = 0.007) and development of acute renal failure (OR 4.069 [CI 1.040–15.923], *p* = 0.044).

Our study has several limitations. First, the study is retrospective, which may limit our conclusions. Also, the number of patients involved in the study is relatively small, which may call into question the external validity of our study. The research represents the experience of only one center, and Bentall procedures were performed by different cardiac surgical teams, which may also affect the study results. The medical records do not reflect long-term patient outcomes.

To summarize, our results show that older age, arterial hypertension, lower GFR, longer MV, higher blood loss, reoperation rate, acute renal failure, and acute respiratory failure in the postoperative period were significantly more common in patients who required ICU stay for more than 3 days. Longer MV and the development of acute renal failure were independent predictors of prolonged ICU stay. Further studies with larger sample sizes are needed to fully analyze all the factors of prolonged ICU stay in patients undergoing Bentall procedure.

Conflict of interest

The authors stated that there is no potential conflict of interest in research, authorship and/or publication of this article.

Funding

No specific funding was received for research, authorship and/or publication of this article.

Ethical statement

The study was approved by the Ethics Committee of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, protocol No 11 of 16. 11. 2021.

References

1. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23:338–339.
2. Li H, Song Y, Liu X, et al. Short-term outcomes of a novel modified Bentall procedure in acute type A aortic dissection. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2021;62:385–390.
3. Van HD, Pham TB, Chau CL, Vuong NL. Modified Bentall procedure: A 15-year single-center clinical experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2022;30:779–787.
4. Dallan LRP, Dallan LAO, Duncan Santiago JA, et al. Bentall-de Bono procedure for acute aortic dissection. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2021 Mar 2;2021. doi: 10.1510/mmcts.2021.014.
5. Bortolotti U. Avoiding Bleeding in the Modified Bentall Procedure. *Aorta (Stamford)* 2021;9:92–93.
6. Zelenchuk O, Loskutov D, Tymoshenko V, et al. Comparison of early postoperative outcomes after David and Bentall operations in a single center study. *Azerbaijan Medical Journal* 2022;2:89–94.
7. Demyanchuk V, Pogrebnyak V, Zelenchuk O, et al. A novel method of treatment of ascending aortic aneurysm. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology* 2020;4:29–33.
8. Pan E, Kyto V, Savunen T, Gunn J. Early and late outcomes after open ascending aortic surgery: 47-year experience in a single centre. *Heart Vessels* 2018;33:427–433.
9. Schaffer JM, Lingala B, Fischbein MP, et al. Midterm outcomes of open descending thoracic aortic repair in more than 5,000 medicare patients. *Ann Thorac Surg* 2015;100:2087–2094.
10. Dunne B, Marr T, Andrews D, et al. Aortic root replacement for ascending aortic disease: a 10-year review. *Heart Lung Circ* 2013;22:81–87.
11. Benke K, Agg B, Szabo L, et al. Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. *J Cardiothorac Surg* 2016;11:19.
12. Ghotkar SV, Grayson AD, Fabri BM, et al. Preoperative calculation of risk for prolonged intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg* 2006;1:14.
13. Giakoumidakis K, Baltopoulos GI, Charitos C, et al. Risk factors for prolonged stay in cardiac surgery intensive care units. *Nurs Crit Care* 2011;16:243–251.
14. Sheng W, Yang HQ, Han W, et al. Predictors for prolonged stay in the intensive care unit after surgery for acute aortic dissection type A. *Int J Clin Exp Med* 2019;12:4193–4201.



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 **2× 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 natricum odpovídající inkisiranum 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemí (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 inhibítor 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 pístovou 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 pístovou 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_fspis, Spisová značka: SUKL2321417/2021, 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

Inclisiran – první zkušenosti

(Inclisiran – the first experiences)

Michaela Štroffeková, Jana Obrová, Miloš Táborský

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 14. 8. 2023

Přijat: 20. 8. 2023

Dostupný online: 4. 12. 2023

Klíčová slova:

Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění

Familiární hypercholesterolemie

Inclisiran

Hypolipidemická terapie

Kardiovaskulární riziko

Keywords:

Atherosclerotic cardiovascular disease

Cardiovascular risk

Familial hypercholesterolemia

Inclisiran

Hypolipidemic therapy

SOUHRN

Cílem naší práce je prezentace prvních zkušeností s použitím nové parenterální hypolipidemické terapie v klinické praxi. Prezentujeme soubor pacientů, u kterých byla zahájena terapie inclisiranem a u kterých bylo provedeno sledování vývoje parametrů lipidového spektra od prosince 2021 do března 2023. Hypolipidemická terapie inclisiranem se v průběhu tohoto sledování ukázala jako efektivní a bezpečná s dobrou adherencí u sledovaných pacientů.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

We present our first experience with the use of new parenteral hypolipidemic therapy in clinical practice. Our set of patients was started on hypolipidemic therapy with inclisiran and was followed by measuring the lipid spectrum parameters from December 2021 to March 2023. During this follow-up, hypolipidemic therapy with inclisiran proved to be effective and safe with good adherence to therapy.

Úvod

Inclisiran je nové dlouhodobě působící parenterální hypolipidikum. Tato malá interferující RNA (siRNA) inhibuje jaterní tvorbu proproteinových konvertáz subtilisin/kexinového typu 9 (PCSK9). PCSK9 je proteáza, která po vazbě na LDL receptor navozuje degradaci LDL receptoru v lysosomech. Inhibicí tvorby PCSK9 dochází ke snížení degradace LDL receptorů, stoupá jejich recyklace, což má za následek snížení cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL cholesterolu, LDL-C).¹

Účinnost a bezpečnost léčby inclisiranem hodnotí program klinických studií ORION. Studie fáze II a III prokázaly, že inclisiran snižuje LDL-C přibližně o 50 % při dávkování jednou za šest měsíců a že je efektivní jak u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASKVO), tak u pacientů s vysokým kar-

diovaskulárním rizikem včetně pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH).^{2,3} V současné době probíhají další klinické studie fáze III, které přinesou důkazy o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti léčby inclisiranem, a studie ORION-4, zaměřená na zhodnocení ovlivnění kardiovaskulární morbidita a mortality.⁴ Výsledky očekáváme v roce 2026. Přes absenci těchto dat byl inclisiran koncem roku 2020 schválen Evropskou lékovou agenturou a zaregistrován pod obchodním názvem LEQVIO®. Přípravek je indikován jako doplněk k dietním opatřením u osob s heterozygotní FH nebo u osob s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním, u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná. Prezentujeme zde první zkušenosti s tímto léčivým přípravkem na naší klinice.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Michaela Štroffeková, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, e-mail: m.stroffek@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.066

Soubor

Léčba inclisiranem byla nabídnuta pacientům s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (KVO), u kterých byla přes vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu hodnota LDL-C > 2,5 mmol/l, nebo osobám s heterozygotní FH, u kterých byla přes vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu hodnota LDL-C > 3,1 mmol/l. Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie byla definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou statinu (atorvastatinu nebo rosuvastatinu) v kombinaci s ezetimibem. V případě úplné statinové intolerance ezetimibem v monoterapii. Za statinovou intoleranci byla považována intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vedla k jejich vysazení.

U každého pacienta byl zaznamenán vstupní lipidogram – celkový cholesterol (CHOL), LDL-C, cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL cholesterol, HDL-C), triacylglyceroly (TAG), lipoprotein (a) – stejně jako přítomnost dalších ovlivnitelných kardiovaskulárních rizikových faktorů (kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, nadváha až obezita).

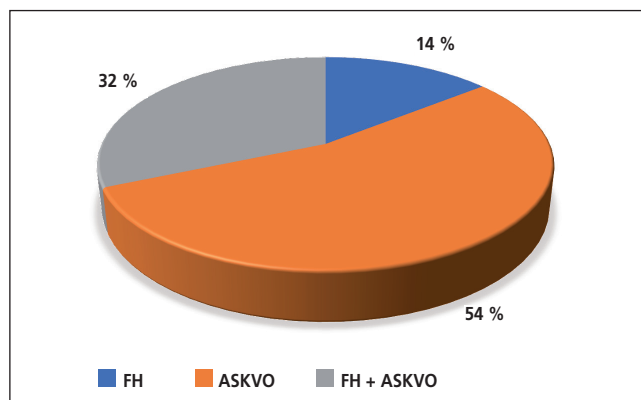
Inclisiran byl podán v dávce 284 mg jako jednorázová subkutánní injekce vstupně, další po třech měsících a poté každých šest měsíců. Před každou aplikací byl proveden odběr na kontrolní lipidogram.

Terapie inclisiranem byla ukončena při prokazatelné nespokojenosti pacienta či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL-C o alespoň 40 % v šestém až devátém měsíci terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C.

Od prosince 2021 do března 2023 byl na naší klinice inclisiran nasazen celkem 35 osobám, z toho 25 mužům, 10 ženám průměrného věku 61 let.

Jednalo se o osoby ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku. Čtrnáct procent splňovalo kritéria pro pravděpodobnou FH dle nizozemského systému skórování (Dutch Lipid Network Criteria). Zvýšených 86 % prodělalo manifestní ASKVO, přičemž 32 % z nich mělo současně možnou FH dle nizozemského systému skórování (obr. 1). Zastoupení sledovaných rizikových faktorů uvádí tabulka 1.

Při zahájení terapie bylo 19 pacientů na kombinované medikaci statin a ezetimib. Sedm pacientů mělo monote-

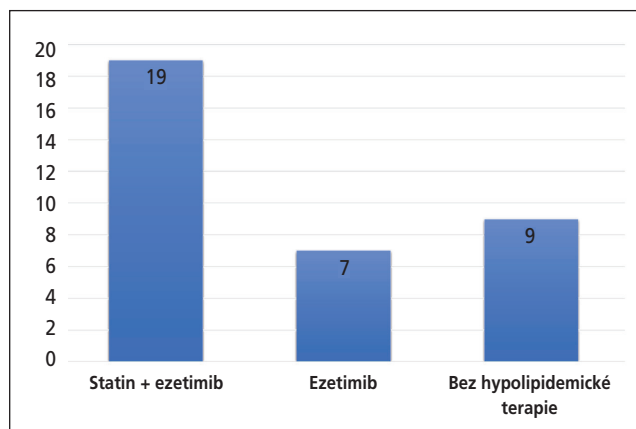


Obr. 1 – Zastoupení diagnóz pacientů, u nichž je indikována terapie inclisiranem. ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; FH – familiární hypercholesterolemie.

Tabulka 1 – Vstupní charakteristika osob

Věk (průměr)	60,6 roku
BMI (průměr)	27,9 kg/m ²
Nadváha: N (%)	16 (50 %)
Obezita: N (%)	10 (31 %)
Lipoprotein (a) (průměr)	131 nmol/l
Arteriální hypertenze: N (%)	27 (77 %)
Diabetes mellitus: N (%)	16 (46 %)
Kouření	
Kuřáci: N (%)	9 (26 %)
Stopkuřáci: N (%)	10 (28 %)

BMI – index tělesné hmotnosti.



Obr. 2 – Hypolipidemická léčba při zahájení terapie inclisiranem

rapii ezetimibem z důvodu statinové intolerance a devět osob bylo bez hypolipidemické terapie z důvodu intolerance obou přípravků (obr. 2). Ve třech případech předcházela inclisiranu léčba inhibitory PCSK9. Důvodem ukončení terapie inhibitory PCSK9 byl nedostatečný efekt či nesnášenlivost.

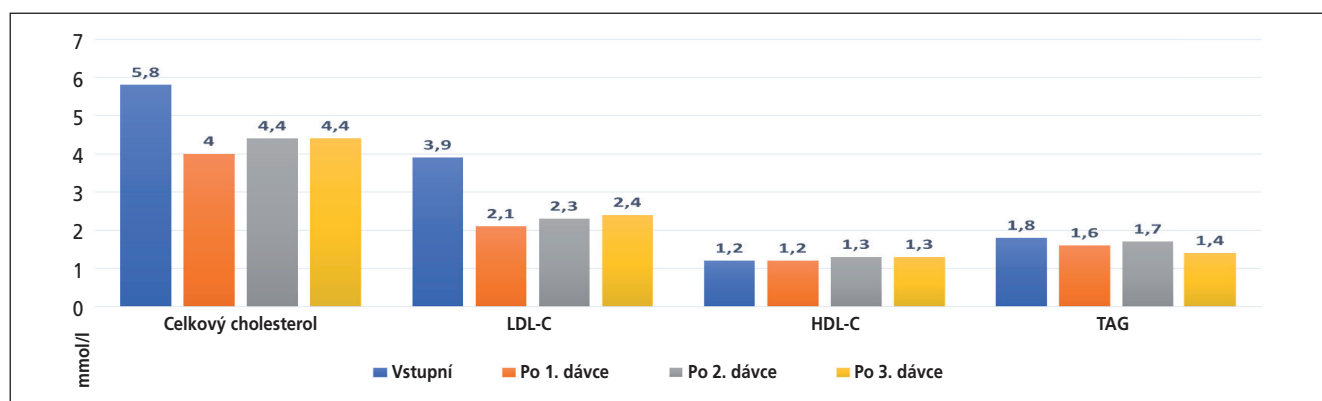
Výsledky

Průměrný pokles LDL cholesterolu byl o 39–47 %, poklesu koncentrace LDL cholesterolu o více než 50 % dosáhlo 17 osob (48 %), cílových hodnot LDL cholesterolu pak dalších 10 osob (obr. 3).

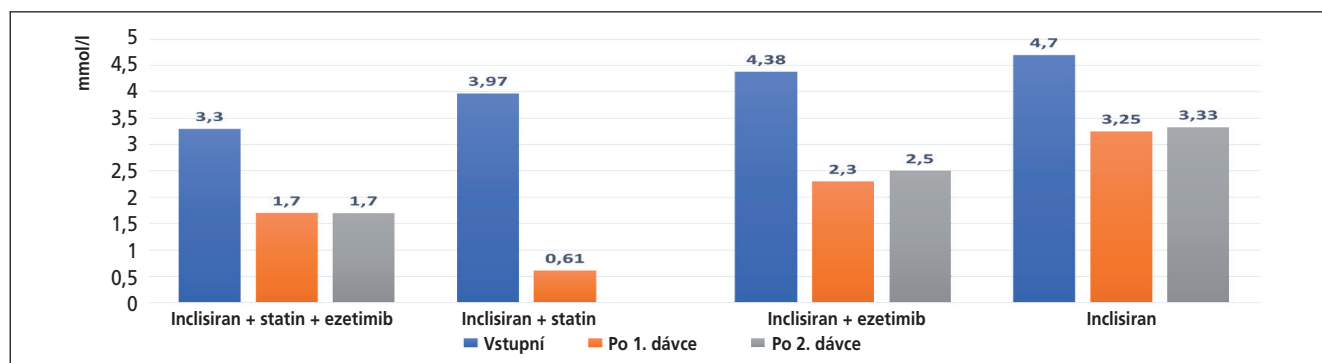
Při kombinované hypolipidemické terapii byl pak efekt terapie výraznější (obr. 4). Závažné nežádoucí účinky aplikovaného léčiva nebyly zaznamenány. U žádného z pacientů jsme nezaznamenali non-adherenci ve formě vynechání plánované návštěvy k aplikaci další dávky léčiva.

Diskuse

Cílem naší práce bylo sledování pacientů na nové parenterální hypolipidemické terapii v reálné klinické praxi. U našich pacientů jsme zjistili uspokojivý efekt léčby a po-



Obr. 3 – Vývoj hodnot lipidových parametrů. HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; TAG – triacylglyceroly.



Obr. 4 – Vývoj LDL-C dle předchozí hypolipidemické terapie

zitivní vývoj sledovaných parametrů lipidového spektra a současně absenci nežádoucích účinků a minimální non-adherenci k terapii. Výsledky z našeho ročního sledování jsou konzistentní s výsledky klinických studií. Z hlediska zavádění parenterální hypolipidemické medikace do klinické praxe se jedná o důležité údaje. Forma aplikace subkutánní injekcí je již několik let běžnou praxí v centrech pro léčbu inhibitory PCSK9, ale jedná se o novou formu běžné kardiologické, interní a angiologické ambulance. Dalším specifickým je úhrada zdravotních pojišťoven. Inclisiran je zdravotní pojišťovnou hrazený ve formě zvlášť účtovaného léčivého přípravku (ZULP). Jedná se o léčivo, které je aplikováno pacientovi přímo v ordinaci lékaře. Podání léčiva je vykázáno spolu s výkonem příslušné parenterální aplikace dle metodiky pro pořizování a předávání dokladů.

Praktické aspekty preskripce inclisiranu

Inclisiran pod firemním názvem LEQVIO® je hrazen od 1. 4. 2023 v odbornostech vnitřní lékařství, kardiologie, dětská kardiologie a angiologie. Léčivý přípravek LEQVIO® je indikován u dospělých s familiární hypercholesterolemií v primární prevenci při LDL-C 3,1 mmol/l a více, v sekundární prevenci u pacientů s FH a KVO při LDL 2,5 mmol/l a více a u pacientů s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním ASKVO při LDL 2,0 mmol/l a více. Úhrada LP je aktuálně sjednávána ve výši 21 623 Kč za jednu aplikaci. Postup k žádosti o zvýšení měsíční úhrady po-

skytuje Všeobecná zdravotní pojišťovna ve svém Dopise k úhradě LEQVIO.⁵ Dávkování dle souhrnu údajů o léčivém přípravku probíhá jako jednorázová subkutánní injekce v podobě jedné počáteční dávky, další je podána po třech měsících a poté každých šest měsíců. Úhrada LEQVIO® je ukončena při neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL-C o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C nebo při prokazatelné nespokojenosti pacienta. Kontrolu lipidogramu ve 24. týdnu terapie je nutno provést navíc, mimo dávkovací schéma. Kontraindikací k aplikaci LEQVIO® je přecitlivělost na složky přípravku. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje, doporučuje se opatrnost.

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s terminálním selháním ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou zkušenosti omezené, doporučuje se opatrnost.⁶

Závěr

Konzistentní lineární souvislost mezi intenzitou a délkou expozice cévního řečiště koncentrací LDL-C a rizikem ASKVO byla prokázána ve více než 200 studiích s více než 2 miliony účastníků a se sledováním přes 20 milionů paciento-roků.⁷ Aktuální cíle pro snížení kardiovaskulárního rizika jsou stanoveny v doporučených postupech ESC/EAS z roku 2019. Doporučení nově vy-

Tabulka 2 – Cílové hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apoB⁹

Riziko	Nízké SCORE < 1 %	Mírné SCORE > 1 % až < 5 % Diabetes mellitus < 10 let u mladých pacientů (typ 1 < 35 let, typ 2 < 50 let)	Vysoké SCORE > 5 % až < 10 % 1 hlavní rizikový faktor (LDL-C > 4,9 mmol/l, TK > 180/110 mm Hg) FH bez dalšího rizikového faktoru Diabetes mellitus 1. nebo 2. typu bez poškození koncových orgánů od > 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem GFR 30–59 ml/min/ 1,73 m ²	Velmi vysoké SCORE > 10 % Zdokumentované kardiovaskulární onemocnění Diabetes mellitus s poškozením orgánů > 3 rizikové faktory nebo diabetes mellitus 2. typu > 20 let FH s alespoň 1 hlavním rizikovým faktorem	Extrémní Kardiovaskulární příhoda do 2 let po první příhodě i přes léčbu statiny v maximální tolerované dávce
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,8 a snížení nejmeně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,4 a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,0
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
ApoB (g/l)	–	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55

FH – familiární hypercholesterolemie; GFR – glomerulární filtrace; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation; TK – krevní tlak.

zdvihují i roli apolipoproteinu B (apoB) při hodnocení rizika ASKVO. Stanovení koncentrace apoB je doporučeno preferovat zejména u osob s velmi nízkou koncentrací LDL-C, hypertriglyceridemií, diabetem či metabolickým syndromem. Koncentrace apoB může být použita pro diagnostiku a screening i v rámci managementu pacientů s dyslipoproteinemií (DLP) jako alternativa LDL-C.⁸ Cílové hodnoty pro všechny sledované parametry lipidového spektra shrnuje tabulka 2.

Metaanalýza 26 randomizovaných studií, které porovnávaly menší a větší redukci LDL-C i při velmi nízkých výchozích hodnotách LDL-C, neprokázala nepříznivé účinky dalšího snižování LDL-C, například zvýšení ne-kardiovaskulární mortality nebo incidence malignity.¹⁰ Metaanalýza dlouhodobých studií rovněž neprokázala souvislost mezi léčbou statiny a zvýšeným rizikem rozvoje demence. Naopak pacienti léčení statiny vykazovali celkem o 29 % nižší riziko incidentní demence.¹¹ Samotnými vysokými dávkami statinů lze koncentraci LDL-C snížit v průměru o 50 %, kombinací statinu a ezetimibu o 65 %, samotnými inhibitory PCSK9 o 60 %, v kombinaci s vysokými dávkami statinů o 75 % a v kombinaci se statinem a ezetimibem o 85 %.¹² I přes dostupné široké možnosti hypolipidemické terapie výsledky observačních studií ukazují, že cílových hodnot LDL-C dosahují pořád nedostatečné počty pacientů.¹³ Současná snaha je zavést do praxe léčbu co nejvíce posilující adherenci pacienta k terapii. První rok zkušeností s užíváním inclisiranu v klinické praxi přináší optimistické výsledky. Využití inclisiranu v klinické praxi přináší neoddiskutovatelný benefit pro pacienty zejména díky níže nastaveným hodnotám LDL-C v indikačních kritériích a možnosti posílení hypolipidemické terapie ambulantními specialisty. Integrace ambulantních kardiologů do dialogu o úhradových mech-

anismech nově zaváděné farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění a o jejich dopadech na každodenní klinickou praxi je klíčová.¹⁴ Na druhou stranu preskripce ve formě ZULP může na první pohled vzbuzovat neopodstatněné obavy z iniciální administrativní zátěže. I přes počáteční opatrnost ale není pochyb, že využití inclisiranu se brzy rozšíří do běžné ambulantní praxe.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají konflikt zájmů.

Financování

Žádné financování.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že jejich práce byla realizována podle etických standardů.

Informovaný souhlas

Pacienti souhlasili se zpracováním a zveřejněním dat.

Literatura

1. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med* 2017;376:4–7.
2. Blaha V. Atherosclerotic cardiovascular diseases and clinical significance of treatment with inclisiran. *Klin Farmakol Farm* 2021;35:69–73.
3. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520–1530.
4. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>. Navštíveno: 3. 12. 2023

5. Informace VZP o úhradách LEQVIO ze dne 2. 5. 2023 – Sdružení Ambulantních Specialistů (sasp.cz). Dostupné na <https://www.sasp.cz/informace-vzp-o-uhradach-leqvio-ze-dne-2-5-2023>. Navštíveno: 3. 12. 2023
6. SPC Leqvio. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 3. 12. 2023
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–2472.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
9. Vrablík M, Piňha J, Bláha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019;4:126–137.
10. CCT Collaboration, Baigent T, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
11. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and Cognition: A Systematic Review and Meta-analysis of Short- and Long-term Cognitive Effects. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1213–1221.
12. Katzmann JL, Tünnemann-Tarr A, Laufs U. Europäische Leitlinien zu Lipiden 2019. *Herz* 2019;44:688–695.
13. Vrablík M. Jak se nám (ne) daří léčit dyslipidemii a proč. *AtheroRev* 2021;6:46–49.
14. Skalická H, Táborský M. Ambulantní kardiologie v praxi: snadno a s přehledem. Praha: Grada Publishing, 2022.

Clinical and Demographic Properties of *Candida* Endocarditis in a Tertiary Heart Center

Sibel Doğan Kaya, Yeşim Uygun Kızmaz

Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Kosuyolu High Specialization Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 17. 7. 2023

Accepted: 5. 8. 2023

Available online: 6. 12. 2023

Klíčová slova:

Candida spp.

Endokarditida

Infekční endokarditida

SOUHRN

Kontext: Kvasinka rodu *Candida* je vzácnou, ale významnou příčinou infekční endokarditidy. Cílem studie bylo zjistit klinické údaje pacientů s kandidovou endokarditidou léčených na kardiologickém a kardiokirurgickém oddělení jedné nemocnice v letech 2012 až 2023.

Metody: Dokumentace pacientů s diagnózou infekční endokarditidy byla prohlédnuta retrospektivně. Sledovaly se demografické údaje, anamnéza, klinické údaje a informace o výsledném stavu a léčbě.

Výsledky: Čtyři (29 %) ze 14 pacientů byly ženy, v 10 (71 %) případech se jednalo o muže. Průměrný věk byl 49,7 ($\pm 8,82$) roku. Průměrná délka hospitalizace byla 39 dní (33–130 dní). Postiženo bylo 5 (38 %) aortálních chlopní, 2 (15 %) aortální + mitrální chlopně, 3 (23 %) mitrální chlopně, ve 2 (16 %) případech byla příčinou vegetace na elektrodě a v 1 (7 %) případě vegetace na plicní chlopní. Ze základních onemocnění trpělo 5 (35 %) pacientů diabetes mellitus, 5 (35 %) bylo na hemodialýze a 4 (30 %) měli kardiostimulátor. Jeden (7 %) pacient prodělal transplantaci srdce, další transplantaci jater. Sedmi (50 %) pacientům byla implantována umělá chlopeň a 7 (50 %) biologická chlopeň. Mikrobiologické vyšetření prokázalo v 8 (57 %) případech přítomnost *C. parapsilosis*, v 5 (35 %) *C. albicans* a v 1 (7 %) případě *C. tropicalis*. V 7 (50 %) případech byla provedena výměna chlopně. Ve vzorku odebraném z chlopně jednoho pacienta prokázala kultivace přítomnost *C. albicans*. Fluconazol byl podáván 6 (43 %) pacientům a echinokandiny v 8 (57 %) případech. V průběhu jednoletého sledování zemřelo 6 (43 %) pacientů. Vyšetření magnetickou rezonancí prokázalo embolii v centrálním nervovém systému u 6 (43 %) pacientů.

Závěry: Kandidová endokarditida je spojena s vysokou mortalitou, přitom nejvhodnější způsob léčby lze vzhledem k jejímu vzácnému výskytu velmi obtížně formulovat.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: *Candida* is a rare but important cause of infective endocarditis. The study aimed to describe clinical data on patients with *Candida* endocarditis treated in cardiology and cardiovascular surgery hospital between 2012–2023.

Methods: Patients diagnosed with infective endocarditis were reviewed retrospectively. Demographic information, medical histories, clinical data, and information on outcome and treatment were presented.

Results: Four (29%) of 14 patients were female, and 10 (71%) were male. The mean age was 49.7 (± 8.82) years. The mean hospital stay was 39 days (33–130 days). The valves involved were 5 (38%) aortic valves, 2 (15%) aortic + mitral valves, 3 (23%) mitral valves, 2 (16%) vegetation on the lead, and 1 (7%) in the pulmonary valve. In the underlying diseases, 5 (35%) had diabetes mellitus, 5 (35%) had hemodialysis, and 4 (30%) had pacemakers. One (7%) of the patients had a heart transplant, and 1 had a liver transplant. Seven (50%) had a prosthetic valve, and 7 (50%) had a natural valve. The detected microbiological factors are: 8 (57%) had *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), 5 (35%) *Candida albicans* (*C. albicans*) and 1 (7%) *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*). There was a valve change in 7 (50%) of them. *C. albicans* grew in the valve culture of one patient. Fluconazole was used in 6 patients (43%), and echinocandins were used in 8 (57%) patients. Six patients (43%) died during 1-year follow-up. Embolism in the central nervous system was detected in 6 patients (43%) on magnetic resonance imaging (MRI).

Conclusions: *Candida* endocarditis has a high mortality, and it is not easy to define the most appropriate treatment because of its rarity.

Keywords:

Candida spp.

Endocarditis

Infective endocarditis

Address: Sibel Doğan Kaya, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Kosuyolu High Specialization Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey, e-mail: sibeldogankaya@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2023.063

Introduction

Infective endocarditis (IE) is the inflammation of the endocardium, the innermost surface of the heart. Fungal endocarditis remains the most severe form of IE, with a 50% mortality rate. The disease may present as native valvular endocarditis, prosthetic valvular endocarditis, endocardial surface inflammation, or cardiac device-associated IE.¹

The *Candida* and *Aspergillus* species are the two most common etiologic fungi found responsible for fungal endocarditis.²

The most common cause of fungal endocarditis is *C. albicans* among the *Candida* species. *Candida* species are commensal microorganisms found in the gastrointestinal tract, lower genital tract, and oral cavity. Because of their low innate virulence, they are of less medical importance in an immunocompetent individual. If the host is immunocompromised for various reasons, the risk of candidiasis increases significantly.³

Fungal endocarditis is rarely seen in healthy individuals and is associated with immunocompromised conditions, intravenous drug use, long-term antibiotic use, and long-term parenteral nutrition. People with a prosthetic heart valve or a history of reconstructive heart surgery are also at a higher risk of fungal endocarditis.⁴

In our study, we aimed to evaluate *Candida* endocarditis's clinical and demographic properties in our tertiary heart centre.

Material and methods

The patients with IE diagnoses between 2012 and 2023 were retrospectively analyzed, and 14 patients were included. The inclusion criteria were: patients >18 years, diagnosed with IE according to the modified Duke criteria, and microbiological confirmation of candidemia. *Candida* identification and susceptibility, VITEK 2 microbial identification system.

Numerical variables were expressed as mean and standard deviation (SD). Discrete data were shown as percentages and absolute numbers.

Results

In our study, 4 (29%) of 14 patients were female, and 10 (71%) were male. The mean age was 49.7 (± 8.82) years. The mean hospital stay was 39 days (range 33–130 days). The diagnosis of 5 (36%) was made by transthoracic echocardiography (TTE) and 9 (64%) by transesophageal echocardiography (TEE). The valves involved were 5 (38%) aortic valves, 2 (15%) aortic+mitral valves, 3 (23%) mitral valves, 2 (16%) vegetation on the lead, and 1 (7%) in the pulmonary valve. Five (35%) of the patients had diabetes mellitus (DM), 5 (35%) had hemodialysis, and 4 (30%) had a history of pacemakers. One (7%) patient had a heart transplant, and 1 had a liver transplant. Seven (50%) had a prosthetic valve, and 7 (50%) had a natural valve. The detected microbiological factors are: 8 (57%) had *C. parapsilosis*, 5 (35%) *C. albicans* and 1 (7%) *C. tropicalis*. Valve replacement occurred in 7 (50%) pa-

tients. *C. albicans* obtained in one valve culture. Flucanazole was used in 6 patients (43%), and echinocandins were used in 8 (57%). Six patients (43%) died within one year. Central nervous system embolism was detected in 6 patients (43%) on MRI.

Discussion

Both native and prosthetic valve endocarditis due to *Candida* species are considered to be biofilm-associated infections that occur after fungal colonization of the heart valves, most likely after an episode of candidemia originating from the gastrointestinal tract.⁴

Candida endocarditis is an acute disease and a growing health problem, especially in the elderly population and immunosuppressed.

In a study involving 398 patients with endocarditis in Egypt, the male gender predominated in 61%.⁵ Infective endocarditis series such as Saudi Arabia, the United Kingdom, and Japan have reported that the male gender is at the forefront. There are theories that this is because estrogen is potentially protective against endothelial damage and that women are less likely to develop sepsis. However, the exact mechanism still needs to be fully understood.^{6–8} In our study, by others male gender was predominant (70%).

In the 10-year study of Arnold et al., the mortality rate of *Candida* endocarditis was high in people with congestive heart failure, candidemia, and heart failure.⁹ It was shown that the left ventricular assist device (LVAD) used before heart transplantation may be contaminated with *Candida*.^{10,11} It is one of the rare heart transplant centres in our country. There was vegetation on the pacemaker in four (30%) patients.

Prosthetic valve endocarditis is a severe complication after valve replacement surgery and is a prominent clinical entity compared to native valve endocarditis. The global annual incidence of prosthetic valve endocarditis ranges from 1.4% to 3.1%.^{12,13}

Baddley et al. found that prosthetic valve endocarditis was 50% more common in patients with candidemia. The same study also concluded that patients with a previous history of Endocarditis and cardiac surgery are more susceptible to this infection.¹⁴ Consistent with the literature, half of the patients in our study had prosthetic valves, and half had natural valves.

In the study of Rivoisy and Siciliano, it was shown that TEE has large vegetations in patients with *Candida* endocarditis and that transthoracic echocardiography (TTE) is less reliable in detecting vegetations.^{15,16}

Since we are a cardiology and cardiovascular surgery centre, TEE is performed more frequently in patients with candidemia, which may lead to more diagnosed candida endocarditis. In our study, five patients (36%) were diagnosed with TTE and 9 (64%) with TEE.

The most common cause of *Candida* endocarditis is *C. albicans*, followed by *C. parapsilosis*, *C. glabrata* and *C. tropicalis*.^{17,18}

Fungal invasive infections caused by *C. parapsilosis* often occur in patients receiving central venous lines and hyperalimentation solutions (parenteral nutrition). In ad-

Table 1 – Demographic and clinical characteristics of patients

Patient No	Age/Gender	Comorbidity	CNS Embolism	Valve type	EF (%)	Valve involvement	Vegetation size (mm)	Operation time (day)	Candida species	Treatment	Mortality
1.	52/F	Valve replacement	+	Prosthetic	25	Mitral	15	No	<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	Exitus
2.	64/M	HCV	-	Native	65	Aortic	15	14	<i>C. albicans</i>	Anidulafungin	Exitus
3.	55/M	Heart tx, pacemaker	+	Prosthetic	15	Aortic + mitral	9	No	<i>C. parapsilosis</i>	Anidulafungin	Exitus
4.	43/M	Valve replacement	-	Prosthetic	50	Aortic abscesses	0	7	<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	Discharged
5.	61/F	CRF, ARF	-	Native	35	Mitral	21	55	<i>C. albicans</i>	Fluconazole	Exitus
6.	59/F	Valve replacement	+	Prosthetic	40	Aortic	17	No	<i>C. albicans</i>	Anidulafungin	Exitus
7.	30/M	Mitral regurgitation DVT	-	Native	55	Mitral	10	27	<i>C. tropicalis</i>	Fluconazole	Discharged
8.	45/M	Wilson disease	-	Prosthetic	35	Aortic	9	No	<i>C. albicans</i>	Fluconazole + anidulofungin	Discharged
9.	61/M	Pacemaker	-	Native	55	Lead	5	No	<i>C. parapsilosis</i>	Anidulafungin	Discharged
10.	60/M	Pacemaker	+	Native	15	Lead	3	No	<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	Discharged
11.	23/M	Liver tx	-	Native	65	Aortic + mitral	10	13	<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	Discharged
12.	31/M	Previous endocarditis	-	Prosthetic	25	Pulmonary	17	21	<i>C. parapsilosis</i>	Anidulafungin	Discharged
13.	71/F	Pacemaker	-	Native	45	Aortic	5	No	<i>C. albicans</i>	Anidulafungin	Discharged
14.	37/M	Burn history	+	Prosthetic	30	Aortic	12	5	<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole + amphotericin B	Exitus

ARF – acute rheumatic fever; CRF – chronic renal failure; DVT – deep vein thrombosis; HCV – hepatitis C virus; tx – transplantation.

dition, a recent Spanish study showed that long-term vascular catheterization and previous surgery were the most critical risk factors.^{19,20}

In a retrospective study of 8 patients treated for candida endocarditis and with a history of intravenous drug use, *C. parapsilosis* was found to be the causative agent in 7 patients, and *C. glabrata* was found in 1 patient.²¹

C. parapsilosis is most common in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement, transplant recipients, and patients receiving parenteral nutrition. In our study, *C. parapsilosis* (67%) was our primary cause and differed from other studies. Other agents were 35% *C. albicans* and 7% *C. tropicalis*, respectively.

The American Society of Infectious Diseases (IDSA) recommends using maintenance therapy with fluconazole for non-surgical patients with candida endocarditis, and guidelines updated in 2016 recommend surgery to prevent relapse alongside medical therapy.²² The latest European Society of Cardiology for the treatment of infective endocarditis (ESC) guidelines also recommend the use of echinocandins in higher doses for treatment.²³

In the Pappas et al. study, eight patients received high doses of caspofungin and had no relevant side effects. Again, in this study, six patients were given fluconazole and a response was obtained with long-term antifungal therapy after surgery.²² In our study, fluconazole was used in 6 patients (43%), and echinocandins were used in 8 patients (57%). In half of the patients, surgical treatment was performed in combination with medical therapy.

Infective endocarditis is a significant healthcare burden due to its high mortality and complications. In the International Collaboration on Endocarditis (ICE)-Prospective Cohort Study, in-hospital mortality was 36%, and one-year mortality was 59%.¹⁸

Despite the widespread availability of modern diagnostic and therapeutic methods, candidal endocarditis is a rising trend worldwide in developing and developed countries.²⁴ In-hospital mortality and readmission rates are on a dangerously increasing trend.^{25,26} In our study, six patients (43%) died within one year, and although mortality rates have decreased in the recent past, the mortality rate was high in the past. Much of our knowledge of *Candida* endocarditis's clinical manifestations, treatment, and mortality comes from case series or small observational studies.²⁷ The mortality of the disease can be up to 43%, often associated with an underlying disease, immunocompro-

mised state, delayed diagnosis, and failure of antifungal therapy, especially in nonsurgical conditions.²⁸

Candida endocarditis is an emerging disease and a growing health concern globally, particularly among the elderly population and immunocompromised individuals. In our study, the mean age was 49.7 years. This situation is due to the referral of patients to our hospital from many centres, the increase in awareness and the fact that it is a tertiary referral hospital.

Limitations of our study include the small sample size and the retrospective design.

Conclusion

In patients with native or prosthetic valve *Candida* endocarditis, we recommend a combined approach using antifungal agents and valve replacement rather than antifungal therapy alone.

Conflict of interest

None declared.

References

1. Pasha AK, Lee JZ, Low SW, Desai H, Lee KS, Al Mohajer M. Fungal Endocarditis: Update on Diagnosis and Management. *Am J Med* 2016;129:1037–1043.
2. Yuan SM. Fungal Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016;31:252–255.
3. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995–2000. *Chest* 2002;122:302–310.
4. Nasser RM, Melgar GR, Longworth DL, Gordon SM. Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia. *Am J Med* 1997;103:25–32.
5. Elamragy A, Meshaal MA, El-Kholy A A, et al. Gender differences in clinical features and complications of infective endocarditis: 11-year experience of a single institute in Egypt. *Egypt Heart J* 2020;72:5.
6. Kaki R, Al-Abdullah N. Descriptive epidemiological, clinical and microbiological features of infective endocarditis at a University Hospital in Saudi Arabia. *Am J Infect Dis* 2019;14:63–68.
7. Yombi JC, Yuma SN, Pasquet A, et al. *Staphylococcal* versus *Streptococcal* infective endocarditis in a tertiary hospital in Belgium: epidemiology, clinical characteristics and outcome. *Acta Clin Belg* 2017;72:417–423.
8. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J* 2017;38:2048–2056.
9. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, et al. *Candida* infective Endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:2365–2373.
10. Maly J, Szarszoi O, Dorazilova Z, et al. Case report: atypical fungal obstruction of the left ventricular assist device outflow cannula. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:40.
11. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2018;56:e01909–e01917.
12. Siciliano RF, Randi BA, Gualandro DM, et al. Early-onset prosthetic valve endocarditis. Prospective study and literature review. *Int J Infect Dis* 2018;67:3–6.
13. Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. *Eur Heart J* 2018;39:623–629.
14. Baddley JW, Benjamin DK, Patel M, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:519–529.
15. Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, et al. Prosthetic Valve *Candida* spp. Endocarditis: New Insights Into Long-term Prognosis-The ESCAPE Study. *Clin Infect Dis* 2018;66:825–832.
16. Siciliano RF, Gualandro DM, Sejas ONE, et al. Outcomes in patients with fungal endocarditis: a multicenter observational cohort study. *Int J Infect Dis* 2018;77:48–52.
17. Giuliano S, Guastalegname M, Russo A, et al. *Candida* endocarditis: systematic literature review from 1997 to 2014 and analysis of 29 cases from the Italian Study of Endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:807–818.
18. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435–1486.
19. Miró JM, Puig de la Bellacasa J, Odds FC, et al. Systemic candidiasis in Spanish heroin addicts: a possible source of infection. *J Infect Dis* 1987;156:857–858.
20. Bisbe J, Miró JM, Latorre X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:910–923.
21. Sankar NP, Thakrar K, Rokas KE. *Candida* Infective Endocarditis During the Infectious Diseases and Substance Use Disorder Syndemic: A Six-Year Case Series. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa142.
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1–e50.
23. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
24. Park LP, Chu VH, Peterson G, et al. Validated risk score for predicting 6-month mortality in infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003016.
25. Pasupula DK, Bhat AG, Siddappa Malleshappa SK, et al. Trends and predictors of 30-day readmission among patients hospitalized with infective endocarditis in the United States. *Cureus* 2019;11:e4962.
26. Bauer BK, Schulze AB, Löher A, et al. *Candida tropicalis* defibrillator endocarditis: a case report and review of current literature. *Med Mycol Case Rep* 2019;25:1–9.
27. Lejko Zupanc T, Logar M. *Candida* endocarditis: a review of twelve episodes in eleven patients. *J Heart Valve Dis* 2017;26:98–102.
28. Ammannaya GKK, Sripad N. Fungal endocarditis: what do we know in 2019? *Kardiol Pol* 2019;77:670–673.

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 nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být 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 rozdrobené a rozmíchané v tekutině či v jablčném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulanty výjima specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azdlová antitumorka a inhibitory HW 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 (obecné, 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, Pláza 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:** 25.5.2023. 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-ELI-CZE-0636



Pulmonary Hemodynamics in Patients with Chronic Kidney Disease before Starting Renal Replacement Therapy

Fouad Bekhit^a, Yasser Baghdady^a, Noha Hassanin^a, Huessin Elfishawi^b, Karim Said^a

^a Department of Cardiovascular Medicine, Kasr Al Ainy, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

^b Department of Nephrology, Kasr Al Ainy, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 6. 7. 2023

Revised: 9. 10. 2023

Accepted: 14. 11. 2023

Available online: 6. 12. 2023

Klíčová slova:

Chronické onemocnění ledvin

Plíce a hemodynamika

Plicní hypertenze

Keywords:

Chronic kidney disease

Pulmonary hemodynamics

Pulmonary hypertension

SOUHRN

Kontext: Plicní hypertenze (PH) je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) onemocněním s vysokou prevalencí; současně je spojeno s nepříznivějším výsledným stavem. Řada studií zkoumala u pacientů s CKD při již zavedené náhradě renálních funkcí (renal replacement therapy, RRT) prevalenci PH neinvazivními metodami. K dispozici je však málo údajů o hemodynamických poměrech pacientů s CKD před zahájením RRT.

Účel: Cílem naší studie bylo popsat, s použitím invazivní katetrizace srdce, hemodynamické poměry v plicích u pacientů s CKD ještě před zahájením RRT.

Metody: Před zahájením RRT bylo celkem 95 pacientů s CKD vyšetřeno na možnou přítomnost PH transthorakální echokardiografií; pacientům se středně vysokou až vysokou pravděpodobností PH bylo nabídnuto invazivní vyšetření hemodynamiky.

Výsledky: Echokardiografické vyšetření zjistilo středně vysokou až vysokou pravděpodobnost přítomnosti PH u 37 (39 %) pacientů s CKD v prediálýze. Z 21 pacientů, u nichž bylo invazivní vyšetření hemodynamiky provedeno, potvrdila invazivní katetrizace srdce u 19 (90,5 %) diagnózu PH. Medián věku studované populace byl 61 let (22–72); mezi pacienty bylo 57 % žen. U většiny studované populace byla pozorována symptomatická dyspnoe (85,7 %). Postkapilární PH byla přítomna v 16 případech (76,2 %), přičemž u tří pacientů (14,3 %) byla prokázána kombinace pre- a postkapilární PH. Průměrný tlak v plicnici koreloval s tloušťkou mezikomorového septa ($p = 0,01$), průměrem levé síně ($p = 0,03$) a s poměrem E/e' ($p < 0,001$). Echokardiografické ukazatele napětí stěny pravé komory a diastolická dysfunkce byly – ve srovnání s pacienty s postkapilární PH v důsledku dilatace pravé komory ($p = 0,001$), středně těžké až těžké insuficience trojčipé chlopně ($p = 0,01$), tloušťky mezikomorové přepážky ($p = 0,05$) a poměru E/e' ($p = 0,03$) – u pacientů s kombinovanou pre- a postkapilární PH ovlivněny statisticky významně.

Závěr: V této monocentrické studii byla převládajícím fenotypem PH u pacientů s CKD v prediálýze postkapilární PH. Echokardiografické markery diastolické dysfunkce korelovaly s invazivně naměřeným průměrným tlakem v plicnici. Pacienti s kombinací pre- a postkapilární PH vykazovali pokročilejší remodelaci pravé komory a vyšší hodnoty markerů diastolické dysfunkce, což ukazovalo na možnou úlohu terminálního selhání ledvin v remodelaci plicní vaskulatury.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: Pulmonary hypertension (PH) is a highly prevalent condition in patients with chronic kidney disease and is associated with worse outcomes. Many studies described the prevalence of PH in patients with chronic renal disease on established renal replacement therapy (RRT) by non-invasive methods. However, there is a paucity of data on the peculiar hemodynamic characterization of patients with CKD prior to established RRT.

Purpose: Our study aimed to describe the pulmonary hemodynamics in chronic kidney disease patients before starting established renal replacement therapy by invasive cardiac catheterization.

Methods: A total of ninety-five patients with CKD before starting established renal replacement therapy was assessed for probability of PH by transthoracic echocardiography, patients with an intermediate to high probability of PH by transthoracic echocardiography were offered invasive hemodynamic evaluation.

Address: Fouad Bekhit, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Kasr Al Ainy, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt,

e-mail: fouadfawzy2000@cu.edu.eg

DOI: 10.33678/cor.2023.083

Results: Thirty-seven (39%) pre-dialysis CKD patients had an intermediate to high echocardiographic probability of PH. Out of the twenty-one patients who proceeded to invasive hemodynamic study; nineteen (90.5%) patients had a confirmed diagnosis of pulmonary hypertension (PH) by invasive cardiac catheterization. The median age of the studied population was 61 years (22–72). Female gender represented 57% of patients. Most of the studied population had symptomatic dyspnea (85.7%). Post-capillary PH was present in 16 cases (76.2%); whereas 3 patients (14.3%) had a combined pre- and post-capillary PH. Mean pulmonary artery pressure was positively correlated with interventricular septal wall thickness (p -value = 0.01), left atrial diameter (p -value = 0.03) and E/e' ratio (p -value <0.001). Echocardiographic indices of right ventricular strain and diastolic dysfunction were significantly affected in patients with combined pre- and post-capillary PH as compared to patients with post-capillary PH such as RV dilatation (p = 0.001), moderate to severe tricuspid incompetence (p = 0.01), septal wall thickness (p = 0.05), and E/e' (p = 0.03).

Conclusion: In this single-center study, post-capillary PH was the predominant phenotype of PH in pre-dialysis CKD patients. Echocardiographic markers of diastolic dysfunction were positively correlated with the invasively measured mean pulmonary artery pressure. Patients with combined pre- and post-capillary PH had a more progressive right ventricular remodeling and higher levels of markers of diastolic dysfunction suggesting the possible role of end stage renal disease on remodeling the pulmonary vasculature.

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease whether or not on renal replacement therapy.¹ CVD is present in >50% of patients undergoing dialysis and the relative risk of death due to cardiovascular (CV) events in HD patients is 20 times higher than in the general population. Pulmonary hypertension (PH) is a highly prevalent condition in patients with CKD and is significantly associated with worse outcomes.^{2,3} Patients with chronic kidney disease starting renal replacement therapy exhibit peculiar hemodynamic features that haven't been well studied. Most of the previous studies except for one prospective study⁴ used non-invasive methods to evaluate the prevalence of pulmonary hypertension in patients with pre-dialysis CKD despite the fact that right heart catheterization is the gold standard method to both confirm the diagnosis and describe the phenotype of the disease.

Patients and methods

Our prospective single center study recruited patients with CKD stage starting permanent renal replacement therapy admitted to the Nephrology Department, Cairo University over two years period from April 2018 to April 2020. Local ethics committee approval was obtained prior to patients recruitment. Written informed consent was obtained from all participants involved in our study. Inclusion criteria were the following: Adults >18 years old, CKD (defined as glomerular filtration rate [GFR] <30 ml/min/1.73 m² assessed by MDRD4-formula)⁵ scheduled for initiating permanent renal replacement therapy and a possible or probable diagnosis of PH by transthoracic echocardiography according to the European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the diagnosis and treatment of PH.⁶

Exclusion criteria were as follows: uncontrolled arterial hypertension (defined as repeated blood pressure measurements before entry into the study >180/110 mmHg), current malignant diseases, pregnancy, left ventricular ejection fraction (LVEF) <50%, congenital heart disease,

organic valvular heart disease causing more than mild regurgitation or stenosis, active myocarditis, endocarditis, pericarditis, hemoglobin concentration <7 g/dl, severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) defined by forced expiratory volume FEV₁ <60% predicted, interstitial lung disease, or known PAH diagnosis or receiving PAH specific medication. Patients with established arteriovenous fistulas were excluded. All eligible patients underwent detailed clinical, laboratory, and echocardiographic evaluation and all enrolled patients had invasive hemodynamic assessment by right and left heart catheterization.

Transthoracic echocardiographic study

Transthoracic echocardiography was performed including standard two-dimensional, M-mode, pulsed wave Doppler, and tissue Doppler modalities. The following measurements were taken: Left ventricular internal dimensions, left ventricular ejection fraction, anteroposterior left atrial dimension by M-mode method and the average E/e' ratio by pulsed wave Doppler of the mitral inflow and tissue Doppler imaging (TDI) of the medial and lateral aspects of the mitral annulus. Assessment of right ventricular function was done by measurement of fractional area change (2D FAC) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE). Right ventricular dilation was determined by confirming the presence of basal RV/LV ratio >1.0. Enlarged right atrial area is defined as >18 cm² in the four-chamber view. The presence or absence of pericardial effusion was assessed.

Tricuspid regurgitation maximal velocity was used to determine RV systolic pressure, which is considered equal to PASP in the absence of pulmonary outflow tract obstruction and/or pulmonic valve stenosis by calculating the systolic trans-tricuspid gradient using the modified Bernoulli equation (as simplified by Hatle et al.) and then adding a calculated right atrial pressure (RAP) by obtaining the diameter of inferior vena cava (IVC) and its respiratory collapsibility.⁷

Invasive hemodynamic catheterization

All catheterization measurements were performed in the supine position at rest using fluoroscopic guidance with standard techniques using a 6F fluid-filled, single-

-lumen catheters. The following pressure measurements were taken: mean right atrial pressure, pulmonary artery pressures (systolic, diastolic, mean PAP), transpulmonary pressure gradient (TPG), diastolic pulmonary vascular pressure gradient, pulmonary and systemic vascular resistance in wood units, systemic arterial pressure (systolic, diastolic, mean PAP) and left ventricular end diastolic pressure. Cardiac index was calculated using Fick method. All measurements were taken at end expiration with an average of three readings, and patients were in room air.

The recently introduced definition and classifications of PH were adopted for the analysis of the results.¹ Post-capillary PH was defined as mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR $\leq$ 2 WU. Precapillary PH was defined as mPAP >20 mmHg, PAWP $\leq$ 15 mmHg, PVR >2 WU. Combined pre- and postcapillary PH was defined as mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg and PVR >2 WU. The presence of any of the following hemodynamic features categorize higher risk patients as stated by the recent European guidelines of PH:⁶ RAP >14 mmHg, CI <2.0 L/min/m² or SVO₂ <60%. Pulmonary vasoreactivity testing is only recommended in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH), heritable, or drug induced PAH to evaluate their candidacy for calcium channel blocker treatment. Our patients, who belonged to the multifactorial group five pulmonary hypertension, were not eligible for vasoreactivity testing as there is no proven benefit of CCB in this subpopulation.⁶

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using a statistical software program (SPSS-18 statistical package program). Data were presented as mean $\pm$ SD, controlled for normal distribution by the Kolmogorov–Smirnov test. Differences between groups were compared with Student's t-test and Mann–Whitney U test, as applicable. Chi-square test was used to estimate the occurrence of categorical variables. Two-tailed bivariate correlations were determined by the Pearson's coefficient. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

A total of ninety-five patients presenting with chronic kidney disease stage 4 or 5 (defined as GFR <30 ml/min/1.73 m² assessed by MDRD4-formula) were assessed for eligibility. Thirty-seven patients (39%) had an intermediate/high probability of PH by TTE. Only twenty-one patients approved to participate in the study and proceeded to invasive hemodynamic assessment by cardiac catheterization. A flow chart of the studied population is illustrated in figure 1.

Baseline clinical and laboratory data

Table 1 shows the clinical, laboratory and CKD characterization of the studied population. Thirteen patients were above the age of 60 years and seven patients were aged 45–60 years. Twelve patients (57%) had an abdominal obesity defined as body mass index (BMI) $\geq$ 30 kg/m². Seventy-six percent of the studied population had symptomatic dyspnea. Two patients had an underlying heredita-

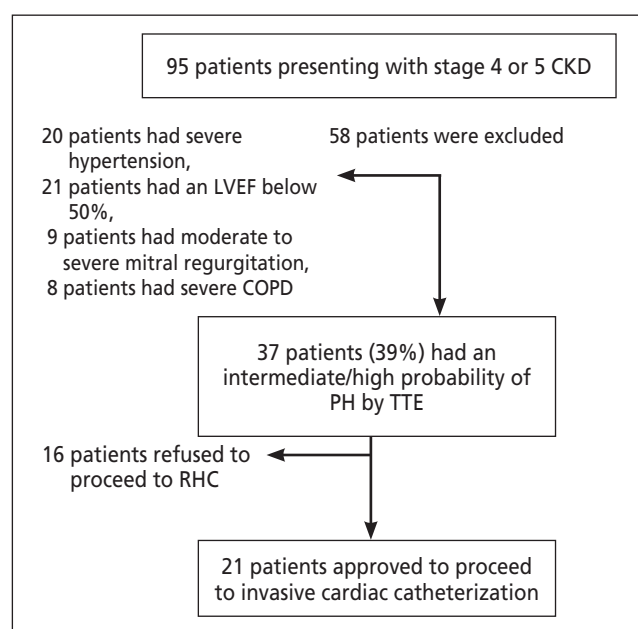


Fig. 1 – Flow chart of the studied population.

Table 1 – Baseline characteristics of the study population

Characteristics	Patients
Age	61 (22–72)
Female gender	12 (57.1%)
Diabetes	8 (38.1%)
Hypertension	17 (81%)
Coronary artery disease (CAD)	1 (4.8%)
Cerebrovascular disease (CVS)	3 (14.3%)
Smoking	7 (33.3%)
Body mass index	32 (21–42)
Dyspnea (WHO class I–IV)	
WHO I	5 (23.7%)
WHO II	1 (4.8%)
WHO III	9 (42.9%)
WHO IV	6 (28.6%)
Treatment	
Beta-blockers	13 (61.9%)
Calcium channel blockers	10 (47.6%)
Blood urea (mg/dL)	145 (52–310)
Blood creatinine (mg/dL)	8.4 (2.5–10.6)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	7 (4–28)
Hemoglobin (g/dL)	9 (7.4–11)
Serum potassium (mmol/L)	4.4 (3.6–5.6)
Duration of follow up in the Nephrology Department with chronic renal disease (months)	6 (3–60)
Etiology of CKD	
Hypertension	16 (76.2%)
Diabetes	2 (9.5%)
Hereditary	2 (9.5%)
Obstructive uropathy	1 (4.8%)

Data are presented as number (%) of patients for categorical variables, and median (range) for continuous variables.

Table 2 – Echocardiographic data in the study population

Echocardiographic variable	
Left ventricular end diastolic dimension (mm)	50 (35–58)
Left ventricular end systolic dimension (mm)	32 (23–36)
Interventricular septal wall thickness (mm)	11 (8–17)
Left atrial diameter (mm)	41 (32–60)
Ejection fraction (%)	66 (54–74)
Pulmonary artery systolic pressure (PASP) (mmHg)	48 (39–90)
Tricuspid regurgitation maximal velocity (TR V _{max}) (m/s)	3.4 (3.0–4.4)
Fractional area change of the right ventricle (%)	43 (36–56)
Right ventricular enlargement	5 (23.8%)
Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (mm)	24 (17–32)
Inferior vena cava diameter (mm)	18 (±4)
Tricuspid incompetence; number (%)	
Mild	15 (71.4%)
Moderate	5 (23.8%)
Severe	1 (4.8%)
Mitral incompetence; number (%)	
Mild	10 (47.6%)
Moderate	2 (9.5%)
Pericardial effusion (mild); number (%)	3 (14.3%)
E/e'	8.1 (7–15)

Data are presented as number (%) of patients for categorical variables, and median (range) for continuous variables.

ry renal disease (one with adult polycystic kidney disease and another patient had oxalosis). Only five patients had hemoglobin values below 9 g/dL. Two patients had stage IV CKD (an estimated GFR 15–30 ml/min/1.73 m²), the rest of patient had stage V CKD.

Echocardiographic data

Table 2 shows the echocardiographic data of the study population. Seven patients had an intermediate likelihood of PH by echocardiography, 14 patients had a high likelihood of PH. Seventeen patients (81%) had left atrial enlargement (left atrial diameter is 40 mm or more). Fourteen patients (67%) had concentric left ventricular hypertrophy (septal wall thickness is 11 mm or more).

Invasive hemodynamic cardiac catheterization

Our patients underwent hemodynamic assessment one or two days after echocardiographic evaluation. Tables 3 and 4 illustrate the results of invasive hemodynamic assessment. Pulmonary hypertension was present in 19 patients (90.5%) when mPAP >20 mmHg was the diagnostic cut-off and was observed in 13 (61.9%) patients when mPAP ≥25 mmHg was used to make the diagnosis of PH. Postcapillary PH was diagnosed in 16 cases (76.2%); whereas combined pre- and post-capillary PH without vasoreactivity testing was found in 3 cases (14.3%). The two patients who turned out not to have PH by invasive assessment had an intermediate likelihood of PH with TR maximal velocities of 2.9 and 3 m/s.

Table 3 – Hemodynamic data in the study population

Characteristics	Median (range)
Heart rate (bpm)	80 (60–120)
Systolic arterial pressure (mmHg)	140 (100–160)
Diastolic arterial pressure (mmHg)	80 (60–100)
Mean arterial pressure (mmHg)	106 (73–120)
Cardiac output (L/min)	4.9 (3.1–8.5)
Cardiac index (L/min/m ²)	2.5 (1.6–4.3)
Right atrial pressure (mmHg)	8 (4–21)
Systemic vascular resistance (WU)	18 (9–32)
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	41 (27–90)
Pulmonary artery diastolic pressure (mmHg)	19 (9–30)
Mean pulmonary artery pressure (mmHg)	27 (17–50)
Left ventricular end diastolic pressure (mmHg)	16 (10–34)
Trans-pulmonary gradient (mmHg)	10 (4–25)
Pulmonary vascular resistance (WU)	2 (1–7)

Data are presented as median (range) for continuous variables.

Table 4 – Pulmonary hypertension by invasive hemodynamic cardiac catheterization

	PH number (%)	No PH number (%)
PAP >20 mmHg	19 (90.5%)	2 (9.5%)
Post-capillary	16 (76.2%)	
Combined (pre- and post-capillary)	3 (14.3%)	
Pre-capillary	0	

Higher risk patients included two patients with all the three features of a low cardiac index below 2 L/min/m², low mixed venous oxygen saturation less than 60%, and a high right atrial pressure more than 14 mmHg, two patients had two criteria and four patients had at least one high risk criterion. Intermediate risk patients included eight patients with one of the following criteria: a cardiac index between 2.0–2.4 L/min/m², a mixed venous oxygen saturation range of 60–65%, and a right atrial pressure range of 8–14 mmHg. Four patients were at a lower risk.

Comparison between patients with post-capillary PH and combined pre- and post-capillary PH

Table 5 shows the differences between the two groups of patients regarding their clinical, laboratory, and echocardiographic characteristics.

Patients with combined pre- and post-capillary PH were of a relatively younger age ($p = 0.03$). Echocardiographic indices of right ventricular strain (RV dilatation [$p = 0.001$], moderate to severe tricuspid incompetence [$p = 0.01$]) were present in the three patients. Markers of diastolic dysfunction (septal wall thickness [$p = 0.05$], and E/e' [$P = 0.03$]) were also significantly higher when compared with patients with isolated post-capillary PH.

There was a trend towards shorter duration of follow up ($p = 0.07$).

Table 5 – Comparison between patients with post-capillary PH and combined pre- and post-capillary PH

Variable	Post-capillary PH	Combined pre- and post-capillary PH	p-value
Clinical variables			
Age	61.5 (51.8–65)	60 (58–60)	0.03
Age >65 years	5	0	0.06
Female gender	10	2	0.23
Diabetes mellitus	6	2	0.32
Hypertension	13	3	0.38
Obesity (BMI >30 kg/m ²)	10	2	0.23
Duration of follow up in the Nephrology Department (months)	24 (4–34)	4 (3–4)	0.07
Laboratory work			
Serum creatinine (mg/dL)	8.4	6.6	0.21
Blood urea (mg/dL)	143 (131–185)	154 (122–154)	0.22
Hemoglobin (g/dL)	9 (8.6–9.5)	9 (9)	0.72
Echocardiographic data			
LVEDD (mm)	51.5 (45.3–57)	50 (45–50)	0.42
IVS (mm)	11 (10–13)	15 (14–15)	0.03
LAD (mm)	41 (36–47.8)	46 (45–46)	0.16
LAD >40 mm	12	3	0.462
LVEF (%)	66.5 (60.1–69.8)	65 (65)	0.42
TR V _{max} (m/sc)	3.3 (3.1–3.5)	3.6 (3.6)	0.05
FAC (%)	44 (40.5–48.5)	40 (36–40)	0.60
TAPSE (mm)	25 (23–27.8)	22 (17–22)	0.50
RV dilatation	1	3	0.001
Moderate MR	1	1	0.304
Moderate and severe TR	3	3	0.011
E/e'	8 (7.1–10.4)	13 (12.2–13)	0.08
Invasive variables			
mPAP	26.5 (21.3–33.5)	40 (29–40)	0.01
CI	2.7 (2.2–3.7)	1.9 (1.9–2.0)	0.10
RAP	8 (7–10.8)	14 (5–14)	0.25
LVEDP	18.3	17.5	0.23

* Data are presented as number (%) of patients for categorical variables, and median (range) for continuous variables.

It was noticed that patients with combined PH had also significantly higher levels of mean pulmonary artery pressure ($p = 0.01$), numerically lower invasively measured cardiac index, and higher right atrial pressures. The three patients had hypertension and two of them were diabetics. All the three patients presented with dyspnea at rest.

Discussion

According to our knowledge, this is the second prospective study evaluating the prevalence of PH by the use of invasive hemodynamic assessment in patients with CKD. At the start of our research we relied on the fifth World Symposium on PH (2013)^{6,8,9} to define pulmonary hypertension as mPAP ≥ 25 mmHg. However, during the preparation of the manuscript, the 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension lowered the cut-off value for defining PH as mPAP >20 mmHg.

One advantage of our study is the use of invasive methodology, the “gold standard” for the assessment of hemodynamic impairment and differential diagnosis between pre- and post-capillary PH,¹⁰ for all study par-

ticipants who had a probability of PH by transthoracic echocardiographic screening. Another advantage of our study is the use of left ventricular (LV) end-diastolic pressure which is considered the gold standard for the diagnostic definition of the phenotype of pulmonary hypertension, rather than pulmonary capillary wedge pressure because it has a superior diagnostic accuracy in patients with elevated left ventricular filling pressures.¹¹ We selected patients with chronic kidney disease stage just before initiating established renal replacement therapy for three months to exclude the hemodynamic effects of chronic dialysis and arteriovenous fistulas on the pulmonary circulation. Our pre-dialysis CKD patients had a 39% prevalence of intermediate to high echocardiographic probability of pulmonary hypertension, similar to the reported prevalence of PH in CKD populations in different previous non-invasive studies.^{12–14} Our patients had a higher frequency of worsening dyspnea (NYHA class IV), which could be due to the selection of patients who were recruited for invasive hemodynamic assessment just before starting renal replacement therapy, and this may have contributed to the higher volume overload conditions, and explained why our studied

population had a predominant phenotype of post-capillary PH and a lower eGFR compared with conservatively managed CKD patients without dialysis in the PEPPER study.⁴ In our study, the prevalence of PH was higher than the other three studies (90.5%) for two reasons. First, patients underwent the procedure on the basis of the echocardiographic likelihood of PH. Second, we implemented the new definition of PH with a cut-off of mPAP >20 mmHg to confirm the diagnosis of PH. In this study, the prevalence of post-capillary PH was found to be 76.2% similar to patients enrolled in the PEPPER study (80%). This can be attributed to the high prevalence of comorbidities causing both CKD and post-capillary PH (e.g. hypertension and diabetes), high cardiac output resulting from anemia of renal disease, left ventricular diastolic dysfunction, as well as from fluid retention.^{15–17} Combined pre- and post-capillary PH was found in 14.3% of the examined CKD patients. They were of a relatively younger age. Echocardiographic indices of right ventricular strain (RV dilatation, moderate to severe tricuspid incompetence) were present in all the three patients. Markers of diastolic dysfunction ($TR V_{max}$, septal wall thickness and E/e') were also significantly higher when compared with patients with isolated post-capillary PH. There was a trend towards shorter duration of CKD diagnosis. Features of a higher risk by hemodynamic assessment (higher levels of mean pulmonary artery pressure, lower cardiac index, and higher right atrial pressures) reflect the possibility that those patients exhibited the disease at an earlier age with markedly uncontrolled risk factors and rapid progression of the disease that caused irreversible pulmonary vascular changes and RV remodeling.

Conclusion

In this single-center study, it was observed that PH is a prevalent disease, yet under-recognized co-morbidity among patients with pre-dialysis CKD who are referred for invasive hemodynamic catheterization. Post-capillary PH was the predominant phenotype of PH in CKD patients. Echocardiographic findings suggest the possible role of diastolic dysfunction in the development of PH in CKD patients. Fewer patients had combined pre- and post-capillary PH with more progressive right ventricular remodeling and higher levels of markers of diastolic dysfunction suggesting the possible effects of end stage renal disease on remodeling the pulmonary vasculature and increased pulmonary vascular resistance.

Limitations

Our study was limited by the small sample size of the studied population. Invasive hemodynamic measurements were taken just before renal replacement therapy was established, thus volume overload may have contributed to the higher prevalence of pulmonary hypertension. A significant proportion of patients had a moderate degree of anemia which may have contributed to the prevalence of pulmonary hypertension in the studied population. Measurement of CI was done by the use of direct Fick method, which has its own pitfalls.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in our study.

Ethical statement

The study received ethical approval by the Faculty of Medicine, Cairo University.

Informed consent

Written informed consent was obtained from all participants involved in our study.

References

1. Walther CP, Nambi V, Hanania NA, Navaneethan SD. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2020;75:935–945.
2. Xu Q, Xiong L, Fan L, et al. Association of pulmonary hypertension with mortality in incident peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2015;35:537–544.
3. Li Z, Liu S, Liang X, et al. Pulmonary hypertension as an independent predictor of cardiovascular mortality and events in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46:141–149.
4. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-Study (PH in Patients with Chronic Kidney Disease). *PLoS One* 2012;7:e35310.
5. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92–99.
6. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
7. Hatle L, Angelsen AJ, Tromsdal A. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1981;45:157–165.
8. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D42–D50.
9. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–D41.
10. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
11. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;136:37–43.
12. Tarras F, Benjelloun M, Medkouri G, et al. Doppler echocardiograph evaluation of pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis. *Hemodial Int* 2013;61:612–622.
13. Casas-Aparicio G, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, et al. The effect of successful kidney transplantation on ventricular dysfunction and pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 2010;42:3524–3528.
14. Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC, et al. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3090–3096.
15. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
16. Tandon HD, Kasturi J. Pulmonary vascular changes associated with isolated mitral stenosis in India. *Br Heart J* 1975;37:26–36.
17. West JB, Mathieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation* 1995;92:622–631.

DNA methylation and coronary artery disease: Brief summary of the main findings

Asma Amrani-Midoun^{a,b}, Nadia Laredj^c, Farouk Boukerche^c

^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 Department, Faculty of Medicine, University Hospital Center of Oran, University of Oran 1 Ahmed Benbella, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 10. 8. 2023

Accepted: 5. 9. 2023

Available online: 7. 12. 2023

Klíčová slova:

Epigenetika

Ischemická choroba srdeční

Kardiovaskulární onemocnění

Metylace DNA

SOUHRN

Kardiovaskulární onemocnění (KVO), a ještě konkrétněji ischemická choroba srdeční (ICHS) jsou i nadále celosvětově hlavní příčinou úmrtí. Byla popsána řada genetických faktorů zvyšujících riziko rozvoje ICHS. Nicméně v etiologii a patofyziologii komplexních onemocnění, jako je ICHS, působí nejen genetické faktory, ale i interakce genetických a environmentálních (vnějších) faktorů. Proto dnes výzkumníci soustřeďují svoji pozornost na epigenom, což je biologické rozhraní, v němž mohou genetika a životní prostředí interagovat. Metylace DNA představuje hlavní epigenetickou formu regulace genové exprese, již se připisuje stále větší úloha v rozvoji KVO. Cílem tohoto krátkého přehledu je proto shrnout výsledky hlavních studií z poslední doby, zabývajících se případným příspěvkem stavu metylace DNA k rozvoji ICHS.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) and more specifically coronary artery disease (CAD) continue to be the leading cause of mortality worldwide. Many genetic factors have been identified to contribute to the risk of developing CAD. However, the etiology and pathophysiology of complex diseases such as CAD are driven not only by genetic factors but also by the interaction between genetic and environmental factors. Therefore, researchers are now exploring the epigenome, a biological interface at which genetics and the environment can interact. DNA methylation is the main epigenetic form of gene regulation, and it is increasingly recognized to play an important role in cardiovascular disease. Thus, we aim in this short review to summarize the main recent studies on the eventual contribution of DNA methylation status in the onset of CAD.

Keywords:

Cardiovascular disease

Coronary artery disease

DNA methylation

Epigenetics

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the major cause of mortality and morbidity worldwide and its burden has doubled these last 30 years.¹ Although, the considerable progress in the diagnosis and treatment of CVD, it is still considered as a public health issue. Coronary artery disease (CAD) is the most common form of CVD. It occurs mainly from the progressive narrowing of the lumen in the coronary arteries due to the development of atherosclerotic plaques, a process known as atherosclerosis.² Consequently, coronary stenosis or thrombosis can occur leading to angina pectoris and/or myocardial infarction (MI). Atherosclerosis is the main cause of CAD; it is an inflammatory disease with abundant immune competent cells in lesions producing mainly pro-inflammatory cytokines.³ Many risk factors like advanced age, male gender, and a family

history of ischemic heart disease have been identified as non-modifiable risk factors while smoking, hypertension (HTN), diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, obesity, and a sedentary lifestyle were identified as modifiable risk factors.⁴ Nevertheless, CAD is modulated by an interplay between lifestyle factors and genetics.² Indeed, the notion that the risk of CAD is heritable was raised since the 1950's.⁵ Recently, the quantified heritability using updated genome-wide approaches estimated the heritability of CAD at 40–50%.⁶ However, the variability in risk and outcomes in this disease is not fully explained by genetics or environmental risk factors individually. There are many treatment strategies for CAD such as revascularization which is the milestone in the treatment of symptomatic CAD. However, revascularization of one or two vascular lesions in chronic coronary syndrome (CCS), tend to improve the symptoms of patients with no long-term survival

Address: 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.2023.067

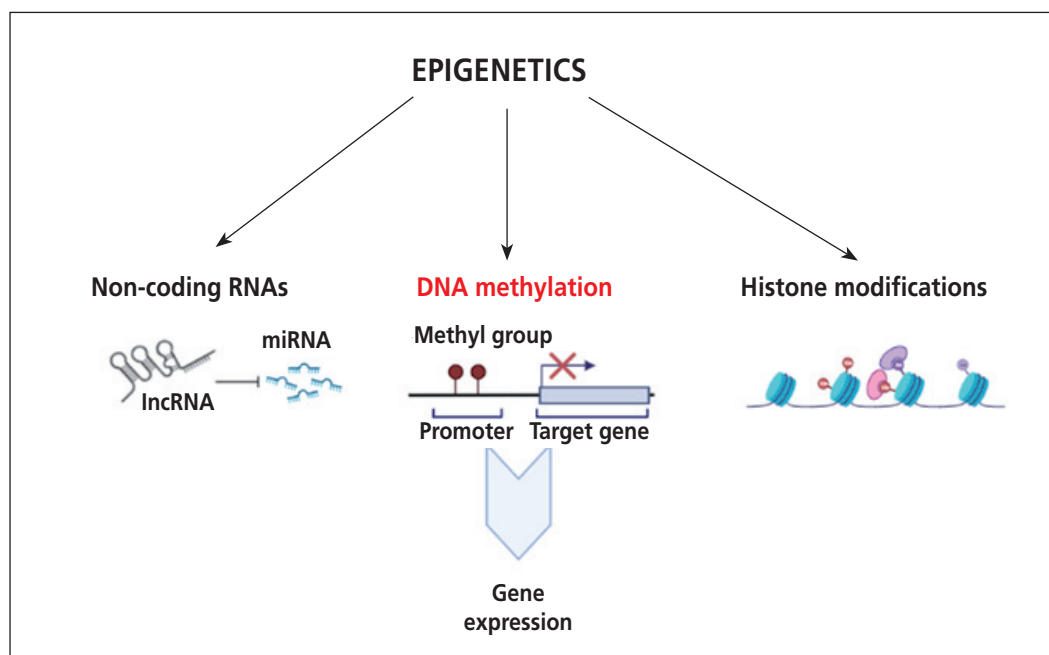


Fig. 1 – Epigenetic mechanisms. This figure was created with the aid of Biorender (<https://biorender.com/>).

proven benefit.⁷ Moreover, many studies reported variations in drug resistance in the treatment of CAD.⁸

Due to the lack of effective treatment strategies to stop the progression of atherosclerosis and the unknown underlying pathophysiological mechanisms of CAD including gene-environmental interactions, many studies started to explore other involved aspects in the onset and development of CAD. Indeed, recent studies have reported that epigenetic mechanism is considered as an important link between genotype and phenotype variability in CVD. Epigenetic mechanisms are defined as the way that genes and the environment interact, can regulate gene expression to control a related phenotype (Fig. 1). Importantly, epigenetic modifications are measurable⁹ and can

be modulated at any life stage through environmental stimuli, like age, drugs, and nutrition.

Cardiovascular disease-related genes function and expression level are regulated through DNA methylation, histone modification and non-coding RNA regulation including mi-RNAs and Long non-coding RNAs.¹⁰ Interestingly, important studies reported that epigenetic modifications can be reversed which make genes and proteins as new targets for cardiovascular disease treatment. Thus, epigenetic markers can be used as cardiovascular biomarkers for diagnosis, treatment and response prediction. In the present review, we highlight recent data about the potential contribution of epigenetic mechanisms including DNA in the development of CAD.

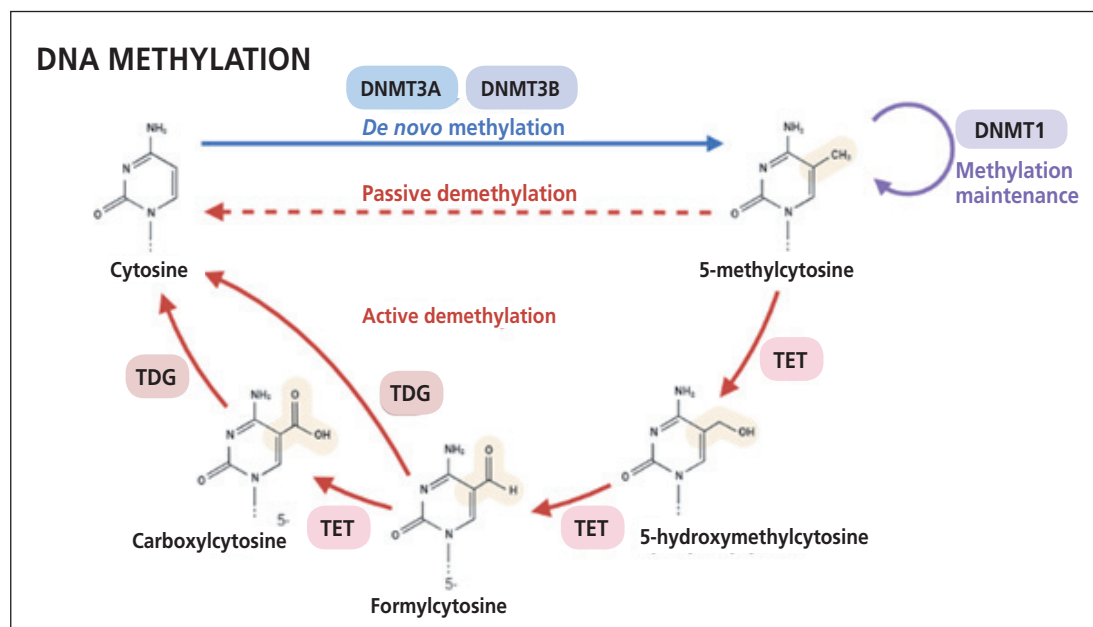


Fig. 2 – DNA methylation mechanism. This figure was created with the aid of Biorender (<https://biorender.com/>).

DNA methylation

DNA methylation is the main epigenetic form of gene expression regulation in mammals. It is a type of epigenetic process where a methyl group is added from the S-adenyl methionine (SAM) to the 5'-position of a cytosine, forming 5-methylcytosine. It is found mostly in regions containing a large number of cytosine 5' to guanine dinucleotides (CpGs) in promoters. Importantly, 70% of all CpG dinucleotides in the genome are methylated. As a result, gene transcription could be turned off if the CpG is methylated. The methylation status of genes is maintained by enzymes such as DNA methyltransferases (DNMTs) and DNA demethylases, whose expressions are regulated at the transcriptional and post-transcriptional levels. There are three major (DNMTs) such as DNMT1 and DNMT3 with two major isoforms, DNMT3A and DNMT3B¹¹ (Fig. 2) DNMT1 has a large regulatory N-terminal domain (NTD), which covers two-thirds of the molecule, and a large C-terminal catalytic domain (CD), which contains all essential motifs of active C5 DNA methyltransferases. Notably, it plays an important role in the reparation of DNA methylation besides the mimic of the original methylation pattern before the replication.¹² Regarding the two isoforms of DNMT3 which are also known as *de novo* DNMT, they add methyl groups to cytosine at unmethylated DNA and can make a new methylation pattern for the unchanged DNA.

DNA methylation and CAD

Several studies have reported that DNA methylation plays an important role in coronary artery disease. In fact, the evaluation of the abnormal methylation status of candidate genes may be used as an important biomarker to assess cardiovascular disease progression. DNA methylation can be detected thanks to the advances of new technologies like micro-arrays and bisulfite sequencing approaches, where it is possible to assess hundreds of thousands of CpGs along the genome in the population. Indeed, methylations at specific cytosine-phosphate-guanine (CpG) sites have been associated with several diseases in epigenome wide association studies (EWAS). EWAS are used to examine genome-wide epigenetic variants (predominantly DNA methylation at CpGs), to detect differences that are statistically associated with phenotypes of interest. Several studies have reported that DNA methylation is associated with CVD and with cardiometabolic risk factors.^{13–15}

Notably, some previous studies have assessed the association between incident coronary heart disease (iCHD) and DNA methylation levels in the genome where they reported that Long Interspersed Nuclear Elements-1

(LINEs-1) hypomethylation in blood is associated with iCHD.^{16,17} Similarly, Kim et al.¹⁸ have explored the DNA methylation level of the ALU and Satellite 2 (AS) repetitive element. However, these authors have found that AS methylation in peripheral blood leukocytes was higher in males with iCHD.

In the same aspect, Agha et al.¹⁹ reported among a sample of 11461 individuals across 9 population-based cohorts from the United States and Europe, differences in blood leukocyte DNA methylation at 52 CpG loci were robustly associated with iCHD. Moreover, Westerman et al.²⁰ reported in 2023 discovery female subjects of several ancestries including 1009 iCHD cases and 2587 replication subjects of European ancestry where 55% were female and 305 had iCHD, several epigenetic associations with incident CVD including DNA methylation in three regions *SLC9A1*, *SLC1A5*, and *TNRC6C* genes. The authors have found after Mendelian randomization analysis at 4 CpGs with methylation quantitative trait loci (meQTLs) in these regions that one CpG in *SLC1A5* is related to incident coronary artery disease.²⁰ Similarly, Kennel et al.²¹ showed that *SLC1A5*, an important carrier for glutamine and other neutral AAs, is decreased in heart failure and is influenced by inflammatory signals. In addition, a recent EWAS on iCHD, Navas-Acien et al.²² reported that blood DNAm was associated with CHD beyond traditional factors associated with cardiovascular disease, with a complex epigenomic signature across populations. Furthermore, Palou-Marquez et al.²³ reported that four independent latent factors (9, 19, 21 – only in women and 27), driven by DNA methylation, were associated with cardiovascular disease independently of classical risk factors. They have also found that three of the genes included in factor 27 were also present in a factor identified to be associated with myocardial infarction (*CDC42BPB*, *MAN2A2*, and *RPTOR*). Interestingly, recently, Luo et al.²⁴ performed an integrative analysis of DNA methylation and mRNA expression data-sets deriving from AMI mouse models at series of time points to identify key epigenetic alterations in AMI.

The authors found a correlation between the development of AMI stage and the modification in a large number of methylation sites during this stage. Additionally, they identified five candidate genes (*Ptpn6*, *Csf1r*, *Col6a1*, *Cyba*, and *Map3k14*) to be associated with MI through the regulation of DNA methylation.

DNA methylation therapy for CAD

DNA methyltransferase inhibitors (DNMTIs) or epi-drugs play a crucial role in the treatment of CAD by regulating targeted gene methylation status (Table 1). DNA methylation has emerged as a potential therapeutic target for

Table 1 – Epigenetic drugs for CHD treatment

Diseases	Epigenetic drugs	Targeted genes	References
Atherosclerosis, coronary heart disease	RG108	<i>DNMT1, DNMT3a</i>	25, 26
Atherosclerosis, coronary heart disease	5-AZA-2-deoxycytidine	<i>ERa, ERb, COL15A1</i>	27, 28
Atherosclerosis, coronary heart disease	Acetylsalicylic acid	<i>ABCA1</i>	29

coronary artery disease (CAD). Several studies have demonstrated that DNA methylation inhibitors can improve the development and progression of atherosclerosis, the underlying cause of CAD.

One of the most commonly used DNA methylation inhibitors is 5-aza-2'-deoxycytidine (5-Aza). A study by Wang et al. (2019) found that 5-Aza reduced atherosclerotic plaque size and improved endothelial function in a mouse model of atherosclerosis. The study also found that 5-Aza reduced the expression of inflammatory cytokines and improved lipid metabolism in the mice, suggesting that DNA methylation plays a role in regulating these processes. These findings suggest that 5-Aza could be a promising therapeutic strategy for CAD.

In the same aspect, Wang et al. (2020) investigated the effect of the DNA methyltransferase inhibitor, decitabine, on the development of atherosclerosis in mice. The study found that decitabine reduced atherosclerotic plaque size, improved endothelial function, and reduced inflammatory cytokine expression in the mice. These findings suggest that decitabine could be another potential therapeutic strategy for CAD. Another study by Huang et al. (2020) investigated the effect of the DNA methyltransferase inhibitor, SGI-1027, on the development of atherosclerosis in a mouse model. The study found that SGI-1027 reduced atherosclerotic plaque size and improved endothelial function in the mice. The study also found that SGI-1027 reduced the expression of genes involved in smooth muscle cell proliferation and migration, suggesting that DNA methylation plays a role in regulating these processes.

Another DNA methylation inhibitor that has shown promise for the treatment of CAD is RG108. A study by Zhang et al. (2021) found that RG108 reduced atherosclerotic plaque size and improved endothelial function in a mouse model of atherosclerosis. The study also found that RG108 reduced the expression of genes involved in smooth muscle cell proliferation and migration, suggesting that DNA methylation plays a role in regulating these processes.

However, it is important to note that the use of DNA methylation inhibitors as a therapeutic strategy for CAD is still in the early stages of development and requires further investigation. For instance, it is not clear which specific genes or pathways are regulated by DNA methylation and how these processes contribute to the development and progression of CAD. Moreover, the long-term safety and efficacy of DNA methylation inhibitors for the treatment of CAD remain to be determined.

Despite these limitations, the potential of DNA methylation inhibitors for the treatment of CAD is a promising area of research. Future studies should aim to elucidate the specific genes and pathways regulated by DNA methylation in CAD, as well as to determine the long-term safety and efficacy of DNA methylation inhibitors in preclinical and clinical studies. If successful, DNA methylation inhibitors could offer a novel and effective therapeutic strategy for the treatment of CAD, a leading cause of morbidity and mortality worldwide.

Conclusion

Epigenetic studies are a promising way to understand molecular mechanisms of diseases. However, there is a lack of information about the potential link between DNA methylation and coronary heart disease. Thus, we tried in this short review to focus on the main recent findings about the potential implication of DNA methylation in CHD etiology. We have also summarized some epigenetic drugs used in the treatment of CHD. Further studies on the role of other aspects of epigenetics like histone methylation and acetylation, miRNA, and long non coding RNA are needed to unravel the epigenomic signatures linked to CHD which could contribute to better understanding of their mechanisms and to the definition of new therapeutic targets and preventive strategies.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical statement

Not applicable.

Informed consent

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Data availability

The analyzed data sets generated during the study are available from the corresponding author on a reasonable request.

References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
3. Frostegård J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33–43.
4. Longmore JM, et al. *Oxford handbook of clinical medicine*. Ninth edition. Oxford: Oxford University Press, 2014:902.
5. Gertler MM, Garn SM, White PD. Young candidates for coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1951;147:621–625.
6. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet* 2017;18:331–344.
7. Duan L, Liu C, Hu J, et al. Epigenetic mechanisms in coronary artery disease: The current state and prospects. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:311–319.
8. Mahmood A, et al. *Drugs Resistance in Heart Diseases*. In: Ahmed S, et al., eds. *Biochemistry of Drug Resistance*. Springer International Publishing, 2021:295–334.
9. Stephens KE, Miaskowski CA, Levine JD, et al. Epigenetic regulation and measurement of epigenetic changes. *Biol Res Nurs* 2013;15:373–381.
10. Shi Y, Zhang H, Huang S, et al. Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduct Targeted Ther* 2022;7:200.

11. Xie S, Wang Z, Okano M, et al. Cloning, expression and chromosome locations of the human DNMT3 gene family. *Gene* 1999;236:87–95.
12. Mortusewicz O, Schermelleh L, Walter J, et al. Recruitment of DNA methyltransferase I to DNA repair sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:8905–8909.
13. Reed ZE, Suderman MJ, Relton CL, et al. The association of DNA methylation with body mass index: distinguishing between predictors and biomarkers. *Clin Epigenetics* 2020;12:50.
14. Hedman AK, Mendelson MM, Marioni RE, et al. Epigenetic Patterns in Blood Associated With Lipid Traits Predict Incident Coronary Heart Disease Events and Are Enriched for Results From Genome-Wide Association Studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001487.
15. Richard MA, Huan T, Ligthart S, et al. DNA Methylation Analysis Identifies Loci for Blood Pressure Regulation. *Am J Hum Genet* 2017;101:888–902.
16. Wei L, Liu S, Su Z, et al. LINE-1 hypomethylation is associated with the risk of coronary heart disease in Chinese population. *Arq Bras Cardiol* 2014;102:481–488.
17. Guarrera S, Fiorito G, Onland-Moret NC, et al. Gene-specific DNA methylation profiles and LINE-1 hypomethylation are associated with myocardial infarction risk. *Clin Epigenetics* 2015;7:133.
18. Kim M, Long TI, Arakawa K, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Cardiovascular Disease Risk. *PLoS One* 2010;5:e9692.
19. Agha G, Mendelson MM, Ward-Caviness CK, et al. Blood Leukocyte DNA Methylation Predicts Risk of Future Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease. *Circulation* 2019;140:645–657.
20. Westerman K, Sebastiani P, Jacques P, et al. DNA methylation modules associate with incident cardiovascular disease and cumulative risk factor exposure. *Clin Epigenetics* 2019;11:142.
21. Kennel PJ, Liao X, Saha A, et al. Impairment of Myocardial Glutamine Homeostasis Induced By Suppression of the Amino Acid Carrier SLC1A5 in Failing Myocardium. *Circ Heart Fail* 2019;12:e006336.
22. Navas-Acien A, Domingo-Reloso A, Subedi P, et al. Blood DNA Methylation and Incident Coronary Heart Disease: Evidence From the Strong Heart Study. *JAMA Cardiol* 2021;6:1237–1246.
23. Palou-Márquez G, Subirana I, Nonell L, et al. DNA methylation and gene expression integration in cardiovascular disease. *Clin Epigenetics* 2021;13:75.
24. Luo X, Hu Y, Shen J, et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression reveals key molecular signatures in acute myocardial infarction. *Clin Epigenetics* 2022;14:46.
25. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:111–121.
26. Yu J, Qiu Y, Yang J, et al. DNMT1-PPARgamma pathway in macrophages regulates chronic inflammation and atherosclerosis development in mice. *Sci Rep* 2016;6:30053.
27. Kim J, Kim JY, Song KS, et al. Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and in-vitro vascular senescence. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:72–80.
28. Connelly JJ, Cherepanova OA, Doss JF, et al. Epigenetic regulation of COL15A1 in smooth muscle cell replicative aging and atherosclerosis. *Hum Mol Genet* 2013;22:5107–5120.
29. Guay SP, Légaré C, Houde AA, et al. Acetylsalicylic acid, aging and coronary artery disease are associated with ABCA1 DNA methylation in men. *Clin Epigenetics* 2014;6:14.

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate



Dávkování 1x denně¹

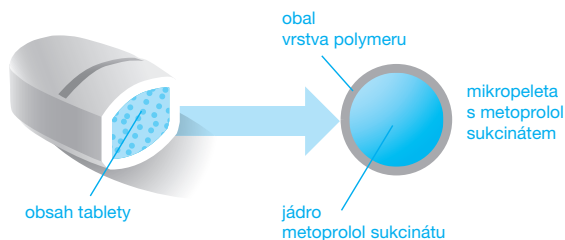
Podávání léku 1x denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

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

Stavba tablety Betaloc® ZOK¹



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

1. SPC Betaloc ZOK.

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

3. Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28-32.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

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

Dávkování u 7 schválených indikací¹



Chronické srdeční selhání¹

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



Hypertenze¹

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



Udržovací léčba po infarktu myokardu¹

200 mg 1x denně



Angina pectoris¹

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



Srdeční arytmie¹

100–200 mg 1x denně



Funkční srdeční poruchy s palpitacemi¹

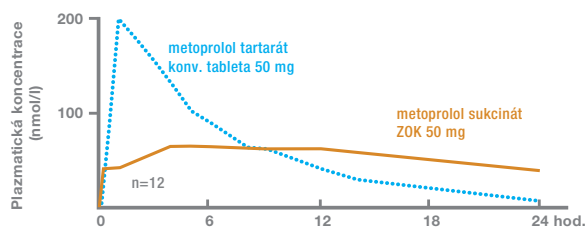
100 mg 1x denně, lze zvýšit na 200 mg



Profylaxe migrény¹

100–200 mg 1x denně

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



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

kalciového kanálu; inhibitory CYP2D6; současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek betablokátorů; při současném užívání s dalšími antihypertenzivy, tricyklickými antidepresivy, barbituráty nebo fenothiazinem dochází k prohloubení hypotenzního účinku; současně užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku; užívání betablokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Metoprolol by neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Mezi časté nežádoucí účinky patří bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácně doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** Betaloc® ZOK 25 mg: 21.3. 2001; Betaloc® ZOK 50 mg: 20.12. 2000; Betaloc® ZOK 100 mg: 15. 4. 1998; Betaloc® ZOK 200 mg: 20.12. 2000. **DATUM REVIZE TEXTU:** 15. 3. 2021. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Betaloc® ZOK 25 mg: 58/117/01-C.; Betaloc® ZOK 50 mg: 58/628/00-C; Betaloc® ZOK 100 mg: 58/015/98-C; Betaloc® ZOK 200 mg: 58/629/00-C.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

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

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

MAH/Výhradní distributor:

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

Datum výroby materiálu: březen 2021

Kód materiálu:

CZ-BET-2021-05-inzerát

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



RECORDATI

Efekt mezisíňové komunikace v terapii pacientů se srdečním selháním a mírně sníženou a zachovanou ejekční frakcí levé komory – aktuální stav poznání

(The effect of an inter-atrial communication in the treatment of the patients with heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction – current state of knowledge)

Filip Málek^a, Martin Mates^a, Tomáš Mráz^a, Vivek Reddy^{a,b}, Andreas Krüger^a, Petr Neužil^a

^a Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

^b Mount Sinai Hospital New York, USA

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 25. 4. 2023

Přijat: 8. 5. 2023

Dostupný online: 26. 11. 2023

Klíčová slova:

Mezisíňová komunikace

Srdeční selhání

Tlak v levé síni

Vědecké důkazy

SOUHRN

Zvýšení tlaku v levé síni v klidu a zejména při zátěži je hlavní příčinou symptomů a zvýšeného rizika hospitalizace a úmrtí u pacientů se srdečním selháním. Mechanistický přístup se zavedením zařízení s vytvořením mezisíňového zkratu (inter-atrial shunt device, IASD) s cílem snížit tlak v levé síni u pacientů s mírně sníženou a zachovanou ejekční frakcí levé komory se ukázal být v pilotní studii proveditelný a bezpečný. V nerandomizované studii REDUCE LAP-HF a v randomizované studii REDUCE LAP-HF I bylo zavedení IASD spojeno se zlepšením symptomů a hemodynamických parametrů. Dopad zavedení IASD na riziko kardiovaskulárních příhod včetně úmrtí a rizika hospitalizace pro srdeční selhání byl cílem multicentrické randomizované falešnou procedurou kontrolované studie REDUCE LAP-HF II. Přehledový článek se zaměřuje na zdůvodnění metody a výsledky zásadních studií s IASD.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

An elevated left atrial pressure at rest and especially at stress is the main cause of symptoms and an increased risk of hospitalization and death in patients with heart failure. The mechanistic approach with implantation of inter-atrial shunt device (IASD) to reduce left atrial pressure in the patients with heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction was feasible and safe in a pilot study. In a non-randomized REDUCE LAP-HF and a randomized REDUCE LAP-HF I study the implantation of IASD was associated with improved symptoms and hemodynamic parameters. The effect of IASD on the risk of cardiovascular events including death and risk of heart failure hospitalizations was the objective of a multicentric randomized sham procedure controlled REDUCE LAP-HF II study. The review article is focused on the rationale of the method and the results of essential studies.

Keywords:

Heart failure

Interatrial communication

Left atrial pressure

Scientific evidence

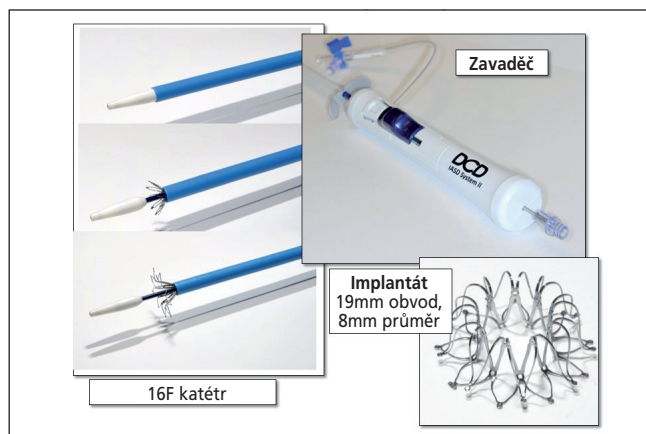
Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, FHFA, Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, e-mail: Filip.Malek@homolka.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.068

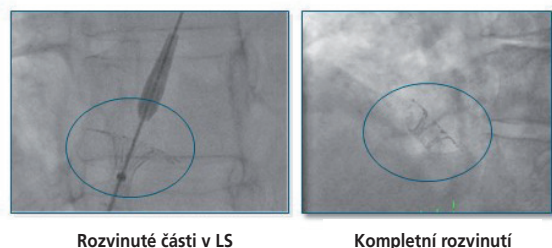
Úvod

Za rozvoj a přítomnost symptomů je u pacientů se srdečním selháním odpovědné zvýšení plicních tlaků levé komory (LK) v klidu a při zátěži.^{1,2} Zvýšení plicních tlaků LK a tlaku v levé síni (LS) u pacientů se srdečním selháním s mírně sníženou (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) a zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) je spojeno se zvýšením rizika hospitalizace z kardiovaskulárních příčin. Zvýšení tlaku v plicnici v zaklínění (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) > 12 mm Hg je spojeno se zvýšením mortality.^{3,4} K rozvoji symptomů, jako je dušnost, únavnost a retence tekutin, přispívá u srdečního selhání několik mechanismů. Hlavním patofyziologickým faktorem je zvýšení tlaku v levé síni, které se přenáší do plicního kapilárního řečiště především při zátěži. Modelem zvýšení tlaku v levé síni a jeho následků je mitrální stenóza. Je známo, že u pacientů, kteří měli mitrální stenózu a současně defekt septa síní (Lutembacherův syndrom), byla progresse symptomů

při mitrální stenóze pomalejší. Pacienti s mitrální stenózou a defektem septa síní měli symptomy menší závažnosti i při pokročilé mitrální vadě.⁵ Uzávěr defektu septa síní u pacientů s latentním srdečním selháním a diastolickou dysfunkcí levé komory byl spojen s rizikem náhlého vzestupu tlaku v levé síni a vznikem plicního edému.⁶ Na základě výše uvedených poznatků byl vytvořen společností DC Devices koncept mezisiňové komunikace s definovaným rozměrem s cílem snížit tlak v levé síni bez nežádoucího ovlivnění tlaku v pravé síni a volumového přetížení (Interatrial Septal Device System, IASD™, DC Devices Inc., Tewksbury, MA, USA, nyní Corvia Inc.). Implantát IASD™ byl vyroben z materiálu na bázi sloučeniny niklu (nitinol) s rozměrem 19 mm, který se zavádí perkutánně do mezisiňového septa a vytváří permanentní komunikaci o velikosti 8 mm. Návrh systému IASD™ vycházel z hemodynamického modelu, který hodnotil vztah mezi velikostí komunikace a snížením tlaku v levé síni.⁷ Zařízení bylo koncipováno tak, aby se snížilo riziko vzniku trombu. K implantaci byl vyvinut speciální katétr (obr. 1). Na základě úspěšných preklinických zkoušek byla první implantace IASD v rámci pilotní klinické studie provedena 6. 4. 2013 v Kardiocentru Nemocnice Na Homolce (V. Reddy, P. Neužil). Vlastní zákrok se prováděl v lehké analgosedaci. Do pravé femorální žíly se zaváděl 16F zavaděč. Transseptální punkce byla prováděna uprostřed fossa ovalis pod echokardiografickou kontrolou (transezofageální nebo intrakardiální echokardiografie). Vodicí drát se zavedl do horní levé plicní žíly. Zařízení se rozvinulo po vysunutí ze speciálního katétru nejprve na straně levé síně, poté na straně pravé síně. Správná pozice byla ověřena echokardiograficky a skiaskopicky (obr. 2). Po zákroku byli pacienti léčeni kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg trvale a duální antiagregační terapií s clopidogrelem v dávce 75 mg po dobu šesti měsíců. Pacienti s fibrilací síní nebo jinou indikací k antikoagulační terapii zůstali na chronické antikoagulační terapii. Po výkonu byla doporučena profylaxe infekční endokarditidy po dobu šesti měsíců.



Obr. 1 – Corvia Medical (DCD) IASD™

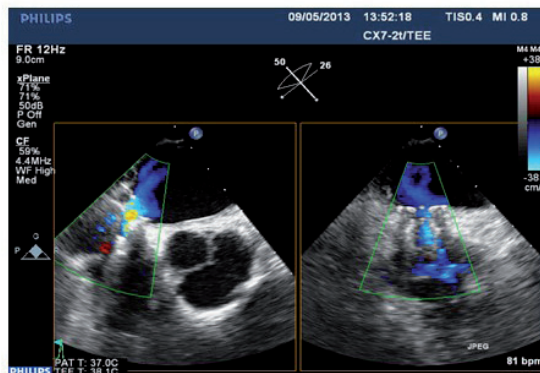


Rozvinuté části v LS

Kompletní rozvinutí

Skioskopie IASD™

Echokardiografické obrázky IASD™ L → P zkrat



Obr. 2 – Corvia IASD™ – vizualizace implantátu v průběhu implantace a po implantaci

Studie s mezisíňovou komunikací IASD™

Pilotní studie DC Devices

Cílem pilotní multicentrické studie s vytvořením mezisíňové komunikace bylo zjistit, zda u pacientů s HFmrEF a HFpEF a se zvýšeným PCWP, povede tato metoda k poklesu plicních tlaků a odstranění nebo zmenšení dušnosti bez hemodynamických nežádoucích účinků. Dále bylo cílem zjistit, zda dojde ke snížení rizika následné hospitalizace pro srdeční selhání a zda dojde ke zlepšení kvality života. Tato pilotní studie předpokládala, že vytvoření mezisíňové komunikace katetrizační metodou bude pro pacienty bezpečné. Do pilotní studie byli zařazeni pacienti s EF LK $\geq 45\%$ a alespoň jednou hospitalizací pro srdeční selhání v předchozím roce nebo s dlouhodobou symptomatologií odpovídající funkční třídě NYHA III. U pacientů s chronickou fibrilací nebo flutterem síní byla nutná dobrá kontrola tepové frekvence ($\leq 90/\text{min}$ v klidu) a stabilní farmakoterapie zahrnující diuretika alespoň dva týdny před zařazením do studie. Hlavním kritériem pro zařazení byl tlak v plicnici v zaklínění v klidu ≥ 15 mm Hg anebo ≥ 25 mm Hg při zátěži (izometrická zátěž handgripem). Dalším kritériem pro zařazení byl průkaz poruchy diastolické funkce levé komory pomocí pulsní dopplerovské a tkáňové echokardiografie a průkaz zvětšení levé síně. Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody, hluboké žilní trombózy, plicní embolie, nemocní s nálezem trombu v levé síni, pacienti s významnou chlopní vadou a jedinci s klidovou plicní arteriální hypertenzí a odhadem systolického tlaku v plicnici > 60 mm Hg nebyli do studie zařazeni. Do studie bylo zařazeno 11 pacientů ze tří center. Výsledky studie byly pozitivní.⁸ PCWP během 30–90 dní po implantaci IASD™ poklesl o 28% z $19,0 \pm 5$ mm Hg na 14 ± 3 mm Hg ($p = 0,005$). Tlak v pravé síni a systolický tlak v plicnici zůstaly na stejné úrovni jako před zákrokem. Zlepšila se symptomatologie (NYHA III/IV u 100% na 45% , $p = 0,044$), vzdálenost šestiminutového testu chůze (6MWT) se prodloužila z 322 ± 151 m na 368 ± 123 m ($p = 0,025$) a došlo i ke zlepšení kvality života (skóre v dotazníku Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire [MLWHF] se vyšlo z 53 ± 17 na 18 ± 19 , $p = 0,005$). Symptomatické zlepšení přetrvávalo u většiny pacientů i jeden rok po výkonu. Pokračoval trend k prodloužení vzdálenosti při 6MWT a trend ke zlepšení kvality života, snížil se počet hospitalizací pro srdeční selhání. Průměrná dávka furosemidu se během roku zvýšila z 60 ± 66 mg/den na 95 ± 143 mg/den (NS), zejména díky zvýšení dávky u pacientů vyžadujících opakovanou hospitalizaci pro srdeční selhání. U žádného z pacientů se sinusovým rytmem (64%) nedošlo během 12 měsíců ke vzniku nové fibrilace síní.⁹ U žádného z pacientů nedošlo ke vzniku závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) během 12 měsíců. Bylo hlášeno 17 závažných nežádoucích příhod (SAE) u sedmi pacientů. Sedm z nich (41%) se týkalo opakovaných hospitalizací téhož pacienta pro srdeční selhání, u kterého bylo zaznamenáno šest hospitalizací před implantací IASD a pět hospitalizací v průběhu sledování po výkonu. U jednoho pacienta s anamnézou blokády levého Tawarova raménka došlo k rozvoji atrioventrikulární blokády III. stupně s nutností kardiostimulace. Pouze u jednoho z pacientů došlo ke komplikaci v průběhu výkonu: špatné uvolnění systému

s nutností odstranění původního IASD přes vodící drát a následně implantace nového systému.

Studie REDUCE LAP-HF

Úspěšnost zavedení IASD™ byla dale ověřována v rámci multicentrické studie REDUCE LAP-HF TRIAL (A study to evaluate the DC Devices, Inc. IASD™ System II to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure).¹⁰ K zařazení pacientů do studie byla použita metoda hemodynamického vyšetření při zátěži na stacionárním ergometru připevněném ke katetrizačnímu stolu se zavedením plicnicového katétru jugulární žilou. Hlavními kritérii pro zařazení byl PCWP v klidu ≥ 15 mm Hg nebo ≥ 25 mm Hg při dynamické zátěži při tlaku v pravé síni < 14 mm Hg v klidu nebo < 20 mm Hg při zátěži. Na studii se podílelo 25 center z Evropy, Austrálie a Nového Zélandu. Hlavním sledovaným ukazatelem byl dopad systému na snížení PCWP v klidu a při zátěži za šest měsíců, změna $VO_{2\text{max}}$, změna vzdálenosti při 6MWT a změna kvality života. Do studie bylo zařazeno 64 pacientů, 22 mužů a 42 žen, průměrný věk souboru byl 69 let. Průměrná EF LK souboru byla 47% . Výsledky studie REDUCE LAP-HF byly pozitivní. Během šesti měsíců od zavedení IASD™ došlo ke zlepšení funkční třídy NYHA, zlepšení kvality života (hodnoceno pomocí dotazníků), prodloužení doby vzdálenosti při 6MWT a prodloužení doby zátěže při spiroergometrii. Došlo k významnému zvýšení srdečního výdeje v klidu a při zátěži, nedošlo ke snížení průměrné hodnoty PCWP v klidu, ale došlo k významnému snížení PCWP při zátěži 20 W ($p = 0,012$) a na vrcholu zátěže ($p = 0,025$). Došlo k velmi významnému příznivému ovlivnění PCWP indexovaného na práci na vrcholu zátěže ($p = 0,0001$). Při hodnocení efektu IASD™ po 12 měsících přetrvávalo u pacientů příznivé klinické zlepšení oproti stavu před zavedením systému.¹¹ Dlouhodobé sledování pacientů ze studie REDUCE LAP-HF ukázalo, že u některých pacientů je k udržení euvolemie a příznivých hemodynamických parametrů nutná vysoká dávka kličkového diuretika v kombinaci s thiazidovým diuretikem a vysoká dávka spironolaktonu.¹²

Studie REDUCE LAP-HF I

Pacienti ze studie REDUCE LAP-HF I: A Phase 2 Randomized, Sham-Controlled Trial (randomizovaná, falešnou procedurou zaslepená studie fáze 2) byli zařazeni na základě těchto kritérií: srdeční selhání funkční třídy NYHA III a IV, EF LK $\geq 40\%$, PCWP ≥ 25 mm Hg při zátěži a rozdíl mezi PCWP a tlakem v pravé síni (PCWP-RA) ≥ 5 mm Hg. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k implantaci IASD™ a k tzv. falešné proceduře (sham procedure), kdy byla pouze provedena pravostranná katetrizace a kontrola mezisíňového septa intrakardiálním ultrazvukem. Cílem studie bylo zjistit vliv zavedení IASD™ na zátěžovou hemodynamiku. Do studie REDUCE LAP-HF I bylo zařazeno 44 pacientů, 22 k implantaci IASD™, 22 k falešné proceduře. Výsledky studie byly pozitivní, u aktivně léčené skupiny došlo ke snížení PCWP v klidu a při zátěži ve srovnání s kontrolní skupinou a rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,01$) (tabulka 1).¹³ Metoda byla bezpečná, nebyl rozdíl v závažných příhodách mezi skupinami (major adverse cardiovascular, cerebrovascular and renal events, MACCRE). Při jednoročním sledování byla stejně

Tabulka 1 – REDUCE LAP-HF I: A Phase 2 Randomized, Sham-Controlled Trial¹³

Výsledek	IASD, n = 22	Kontroly, n = 22	Hodnota p
Primární parametr účinnosti, změna v 1 měsíci			0,028
PCWP při 20 W	-3,2	0,9	
PCWP při 40 W	-1,0	-1,9	
PCWP při 60 W	-2,3	-1,3	
Primární parametr bezpečnosti MACCRE	0/22 (0 %)	1/22 (4,5 %)	1,00
Sekundární parametry			
Změna RAP (mm Hg)	0,5	0,5	0,673
Změna PAP (mm Hg)	-2,7	-0,7	0,111
Změna CO (l/min) (termodiluce)	1,6	-0,5	< 0,001

CO – srdeční výdej; IASD – zařízení s vytvořením mezisiňového zkratu (inter-atrial shunt device); MACCRE – major adverse cardiovascular, cerebrovascular, and renal events; PAP – tlak v plicnici; PCWP – tlak v plicnici v zaklínění (pulmonary capillary wedge pressure); RAP – tlak v pravé síni.

Tabulka 2 – REDUCE LAP-HF II – charakteristika souboru¹⁶

Parametr	IASD, n = 314	Falešná procedura, n = 312
Věk medián (roky)	73	72
Ženy (%)	64	59
BMI medián (kg/m ²)	31	32
Hypertenze (%)	89	87
Dyslipidemie (%)	70	68
Diabetes mellitus (%)	37	37
CHOPN (%)	23	17
ICHs (%)	13	19
Pacemaker (%)	22	17
Fibrilace síní (%)	50	53
Kuřáctví (%)	45	52

BMI – index tělesné hmotnosti; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; IASD – zařízení s vytvořením mezisiňového zkratu (inter-atrial shunt device); ICHs – ischemická choroba srdeční.

jako u předchozí studie mezisiňová komunikace otevřená s levoprávním zkratem.¹⁴

Studie REDUCE LAP-HF II

Cílem studie REDUCE LAP-HF II bylo zjistit dopad zavedení IASD™ na kompozitní výsledný ukazatel: úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda do 12 měsíců, celkový počet příhod spojených se srdečním selháním během 24 měsíců a změna dotazníku kvality života ve 12 měsících.¹⁵ Ve studii REDUCE LAP-HF II bylo randomizováno 626 pacientů (n = 314 IASD, n = 312 falešná procedura). Ve studii převažovaly

ženy (64 %, resp. 59 %), hlavní komorbiditou byla arteriální hypertenze téměř u 90 % pacientů, dále dyslipidemie u téměř 70 % nemocných, fibrilaci síní mělo přes 50 % pacientů a diabetes mellitus 37 % nemocných v obou skupinách. Kardiostimulátor mělo 22 %, resp. 17 % pacientů (tabulka 2). Převažovala funkční třída NYHA III (77 %, resp. 78 %), medián ejekční frakce levé komory byl 60 %, kličkovým diuretikem bylo léčeno 83 %, resp. 81 % nemocných. Hospitalizaci pro srdeční selhání absolvovalo v posledním roce 26 %, resp. 32 % pacientů a hospitalizaci, návštěvu pohotovosti nebo akutní kontrolu pro zhoršení srdečního selhání 43 % nemocných v obou skupinách před zařazením do studie (tabulka 3). Kromě diuretické

Tabulka 3 – REDUCE LAP-HF II – charakteristika souboru¹⁶

Parametr	IASD, n = 314	Falešná procedura, n = 312
NYHA II, %	21	21
NYHA III, %	77	78
NYHA IV, %	2	2
Medián EF LK (%)	60	60
Medián skóre HFpEF	6,0	6,0
Počet diuretik 1 (%)	50	51
Počet diuretik 2 (%)	42	43
Kličková diuretika (%)	83	81
Medián dávky FSM (mg)	40	40
HFH < 12 měsíců (%)	26	32
Počet HFH 1 (%)	65	78
HFH, ER nebo akutní návštěva	43	43

EF LK – ejekční frakce levé komory; ER – mimořádná návštěva na pohotovosti; FSM – furosemid; HFH – hospitalizace pro srdeční selhání; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; IASD – zařízení s vytvořením mezisiňového zkratu (inter-atrial shunt device); NYHA – New York Heart Association.

Tabulka 4 – REDUCE LAP-HF II – charakteristika souboru¹⁶

Parametr	IASD, n = 314	Falešná procedura, n = 312
ACEI	24	25
ARB	39	37
BB	70	70
ARNI	2	2
MRA	53	51
Inhibitory SGLT2	2	4
Digoxin	3	5
OAC	47	52
ASA	37	40

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II; ARNI – inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu; ASA – kyselina acetylsalicylová; BB – betablokátory; IASD – zařízení s vytvořením mezisiňového zkratu (inter-atrial shunt device); MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů; OAC – perorální antikoagulancia; SGLT2 – sodíko-glukózové kotransportéry 2.

Tabulka 5 – REDUCE LAP-HF II – charakteristika souboru¹⁶

Parametr	IASD, n = 314	Falešná procedura, n = 312
Medián NT-proBNP (pg/ml)	1 008	1 223
Fibrilace síní		
Medián NT-proBNP (pg/ml)	300	343
Absence fibrilace síní		
PCWP < 15 mm Hg	30 %	28 %
PCWP ≥ 15 mm Hg	70 %	72 %
Medián TAPSE	20	20
Medián skóre MAGGIC	23	23
Medián CHA ₂ DS ₂ -VASc	5	4
Medián celkového skóre KCCQ	45	45
Medián eGFR (ml/min/1,73 m ²)	58	55

eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; IASD – zařízení s vytvořením mezisíňového zkratu (inter-atrial shunt device); NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; PCWP – tlak v plicnici v zaklínění (pulmonary capillary wedge pressure); TAPSE – amplituda pohybu trikuspidálního prstence.

Tabulka 6 – REDUCE LAP-HF II výsledky: primární cílový ukazatel – win ratio 1,0 (95% CI 0,8–1,2), $p = 0,85$ ¹⁶

Cílový ukazatel	IASD, n = 309	Falešná procedura, n = 31	Hodnota p
Úmrtí z KV příčin nebo CMP	1 % (4)	1 % (2)	0,41
Úmrtí z KV příčin	1 % (3)	1 % (2)	0,65
CMP	1	0	0,32
HF/pacientů/let	0,28	0,25	0,45
Medián změny KCCQ	10,2	9,4	0,73
Medián změny NYHA	–0,5	0,0	0,0065
Složený bezpečnostní ukazatel	38 %	31%	0,11
Mortalita z KV příčin	1 %	1 %	0,66
Funkce ledvin zhoršená	7 %	8 %	0,65
MACE	4 %	1 %	0,025
Nová FS/FLS	1 % (4)	1 % (2)	0,42
≥ 30% zvětšení PS nebo ≥ 30% pokles TAPSE	30 %	25 %	0,15

CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní; FLS – flutter síní; HF – srdeční selhání; IASD – zařízení s vytvořením mezisíňového zkratu (inter-atrial shunt device); KV – kardiovaskulární; MACE – závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda; PS – pravá síň; TAPSE – amplituda pohybu trikuspidálního prstence.

terapie s mediánem dávky furosemidu 40 mg byli pacienti léčení ve vysokém procentu blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron, betablokátory a antikoagulační nebo antiagregační terapií (tabulka 4). Medián N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) byl nad 300 pg/ml u obou skupin při absenci fibrilace síní a nad 1 000 pg/ml při fibrilaci síní. U více než u 70 % pacientů v obou skupinách byl PCWP v klidu

větší než 15 mm Hg (tabulka 5). Ve studii REDUCE LAP-HF II nebyl nalezen rozdíl v primárním kombinovaném výsledném ukazateli (mortalita z KV příčin nebo nefatální ischemická mozková příhoda za 12 měsíců a celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání nebo mimořádné kontroly pro zhoršení srdečního selhání za 12 měsíců a změna skóre KCCQ za 12 měsíců).

Tzv. win ratio (statistická metoda hodnocení složeného výsledného ukazatele v klinických studiích na základě klinických priorit) bylo 1,0 ($p = 0,85$). Nebyly nalezeny rozdíly ve výskytu jednotlivých parametrů primárního kombinovaného výsledného ukazatele. Pouze byla pozitivní změna ve funkční třídě NYHA. Nebyl nalezen rozdíl ve složeném parametru bezpečnosti ($p = 0,11$) (tabulka 6). Při analýze podskupin byla aktivní léčba spojena s vyšším rizikem příhod spojených se srdečním selháním u pacientů s SAP při zátěži ≥ 70 mm Hg ($p = 0,002$), u pacientů s vyšším indexem objemu pravé síně (≥ 29,7 ml/m²) a u mužů ($p = 0,02$).¹⁶ Post-hoc analýza studie REDUCE LAP-HF II ukázala, že pacienti s plicní vaskulární rezistencí (PVR) < 1,74 Woodových jednotek (Wj) na vrcholu zátěže významně profitovali ze zavedení IASD™ (win ratio 1,28, $p = 0,032$, incident rate ratio 0,71, změna KCCQ 5,5, $n = 382$). Naopak pacienti s PVR ≥ 1,74 Wj ($n = 188$) měli větší riziko příhod spojených se srdečním selháním a došlo i ke zhoršení kvality života (incident rate ratio 2,48, změna KCCQ –6,2, $p = 0,031$ pro interakci).¹⁷

Studie REDUCE LAP-HFrEF

V roce 2017 bylo zahájeno zařazování pacientů do multicentrické studie REDUCE LAP-HFrEF (A study to evaluate the IASD™ System II to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure with reduced ejection fraction) s cílem zjistit bezpečnost a účinnost implantace IASD™ u pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí levé komory. Hlavním kritériem pro zařazení je chronické srdeční selhání NYHA III a ambulantní NYHA IV, s ejekční frakcí levé komory mezi 20 % a 40 % a zvýšením PCWP v klidu ≥ 18 mm Hg navzdory maximální tolerované optimální farmakoterapii HFrEF. Nábor pacientů byl přerušen v době pandemie covidu-19, nicméně studie je stále aktivní.¹⁸

Závěry

Implantace IASD™ byla podle výsledků klinických studií bezpečná a byla spojena se zlepšením hemodynamických parametrů a se zvýšením tolerance zátěže. V multicentrické, randomizované, falešnou procedurou kontrolované studii byl dopad implantace IASD™ na mortalitu z kardiovaskulárních příčin a výskyt příhod spojených se srdečním selháním a kvalitou života pacientů se srdečním selháním s HFmrEF a HFpEF neutrální. Analýza podskupin ukázala, že implantace IASD™ byla spojena se zlepšením cílového kombinovaného výsledného ukazatele u žen a nemocných s menším objemem pravé síně a nižším tlakem v plicnici při zátěži. Post hoc analýza pak identifikovala plicní vaskulární rezistenci při zátěži < 1,74 Wj jako významný parametr úspěšnosti metody. Na základě tohoto výsledku se plánuje klinická randomizovaná studie RESPONDER-HF, která bude mít jako jeden ze zařazovacích paramet

trů výše uvedenou úroveň plicní vaskulární rezistence při zátěži.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Financování

Podpořeno grantem institucionální podpory MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG 160502.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

- Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jepesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012;5:444–451.
- Maeder MT, Thompson BR, Htun N, Kaye DM. Hemodynamic determinants of the abnormal cardiopulmonary exercise response in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2012;18:702–710.
- Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic Implications of Left Ventricular Filling Pressure With Exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:149–156.
- Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014;35:3103–3112.
- Lutembacher R. De la stenose mitrale avec communication interauriculaire. *Arch Mal Coeur* 1916;9:237–260.
- Ewert P, Berger F, Nagdyman N, et al. Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: a contraindication for closure? *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:177–180.
- Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail* 2014;20:212–221.
- Søndergaard L, Reddy V, Kaye D, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:796–801.
- Malek F, Neuzil P, Gustafsson F, et al. Clinical outcome of transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel implant. *Int J Cardiol* 2015;187:227–228.
- Hasenfuß G, Hayward H, Burkhardt D, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 2016;10025:1298–1304.
- Kaye DM, Hasenfus G, Neuzil P, et al. One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003662.
- Dujka L, Neuzil P, Reddy V, et al. Long-term follow-up of a patient undergoing interatrial shunt device implantation for treatment of heart failure with a preserved ejection fraction. *J Int Med Res* 2022;50:1–8.
- Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [REDUCE elevated Left Atrial Pressure in patients with Heart Failure]): a phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation* 2018;137:364–375.
- Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, et al. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the REDUCE elevated Left Atrial Pressure in patients with Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:968–977.
- Berry N, Mauri L, Feldman T, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure: rationale and design of the pivotal randomized trial to REDUCE elevated Left Atrial Pressure in patients with Heart Failure II (REDUCE LAP-HF II). *Am Heart J* 2020;226:222–231.
- Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet* 2022;399:1130–1140.
- Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, et al.; on behalf of the REDUCE LAP-HF II Investigators. Latent Pulmonary Vascular Disease May Alter the Response to Therapeutic Atrial Shunt Device in Heart Failure. *Circulation* 2022;45:1592–1604.
- A study to evaluate the IASD™ System II to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure with reduced ejection fraction. Dostupné z: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03093961>. Navštíveno: 26. 11. 2023.

SÍLA TROJÍ OCHRANY



JARDIANCE® chrání dospělé pacienty snížením rizika:

- CKD** – progresse onemocnění ledvin nebo KV úmrtí^{†1}
- HF** – hospitalizace pro HF nebo KV úmrtí^{†2,3}
- DM2+KVO** – KV úmrtí^{§4}



POZNÁMKY

*Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami EMPEROR-Reduced s populací 3 730 dospělých pacientů s symptomatickým chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (EF LK ≤ 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Reduced bylo kompozitum KV úmrtí nebo HHF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 25% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,75; 95% CI = 0,65–0,86; p < 0,001).[†] Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie EMPEROR-Preserved s paralelními skupinami s populací 5 988 dospělých pacientů se symptomatickým s chronickým srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí (EF LK > 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Preserved bylo kompozitum KV úmrtí nebo HHF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 21% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,79; 95% CI = 0,69–0,90; p < 0,001).[‡]

† Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie EMPA-KIDNEY s paralelními skupinami s populací 6 609 pacientů s CKD hodnotila účinnost a bezpečnost JARDIANCE 10 mg ve srovnání s placebem. Primárním cílovým parametrem ve studii EMPA-KIDNEY bylo kompozitum KV úmrtí nebo progresse onemocnění ledvin. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 28% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,72; 95% CI = 0,64–0,82; p < 0,001).[‡]

§ Primárním kompozitním cílovým parametrem ve studii EMPA-REG OUTCOME byl 3bodový ukazatel MACE definovaný jako doba do KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody podle analýzy společné skupiny užívající JARDIANCE ve srovnání s placebem. Pacienti byli dospělí s nedostatečnou kompenzací DM2 a s ICHS, ICHDK nebo po IM či cévní mozkové příhodě. 14% RRR pro 3bodový ukazatel MACE (HR = 0,86; 95% CI = 0,74–0,99; p = 0,04 pro superioritu) byl zejména tvořen snížením rizika KV úmrtí (HR = 0,62; 95% CI = 0,49–0,77).[§]

ZKRATKY

ICHS – ischemická choroba srdeční; **CI** – interval spolehlivosti; **CKD** – chronické onemocnění ledvin; **KV** – kardiovaskulární; **KVO** – kardiovaskulární onemocnění; **HF** – srdeční selhání; **HFmEF** – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí; **HFpEF** – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; **HFREF** – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; **HHF** – hospitalizace pro srdeční selhání; **HR** – poměr rizik; **EF LK** – ejekční frakce levé srdeční komory; **MACE** – velká nežádoucí kardiovaskulární příhoda; **IM** – infarkt myokardu; **ICHDK** – ischemická choroba dolních končetin; **RRR** – snížení relativního rizika; **DM2** – diabetes 2. typu.

REFERENCE

1. Herrington WG et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127. 2. Packer M et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. 3. Anker SD et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. 4. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 5. Souhrn údajů o přípravku JARDIANCE. Ingelheim am Rhein, Německo; Boehringer Ingelheim International GmbH; červenec 2023 (dostupné na www.sukl.cz)

Zkrácená informace o léčivém přípravku Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. *K léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podávání:** **Diabetes mellitus II. typu:** počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. **Srdeční selhání:** doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. ***Chronické onemocnění ledvin:** doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem 2. typu se účinek empagliflozinu na snížení glykémie u pacientů s hodnotou eGFR < 45 ml/min/1,73 m² snižuje a u pacientů s hodnotou eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pravděpodobně mizí zcela. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Empagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolémie. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetes mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykémie zvážit nižší dávku inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykémie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem); dále vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolémie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolémie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. *Nejčastějším nežádoucím účinkem v klinickém hodnocení u chronického onemocnění ledvin byla dna a akutní selhání ledvin, které byly častěji hlášeny u pacientů, kteří dostávali placebo. Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 28x1, 30x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla:** EU/1/14/930/013 – 28 tbl (10 mg), EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg), EU/1/14/930/018 – 100 tbl (10 mg). **Datum poslední revize textu:** 24. 7. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznámte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku

PC-CZ-103021

Role of Corin in Cardiovascular Disease

Lutfu Askin, Fatih Poyraz

Department of Cardiology, Gaziantep Ersin Arslan Education and Research Hospital, Gaziantep, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 5. 2023

Accepted: 20. 6. 2023

Available online: 7. 12. 2023

Klíčová slova:

Corin

Hypertenze

Kardiovaskulární onemocnění

Srdeční selhání

Keywords:

Cardiovascular disease

Corin

Heart failure

Hypertension

SOUHRN

Transmembránová serinová proteáza II. typu corin, která se vyskytuje ve významném množství v srdci, aktivuje natriuretické peptidy. Do oběhu je corin uvolňován z myocytů. Cirkulující solubilní corin je spojen s hypertenzí, srdečním selháním, infarktem myokardu, preeklampií i s cévními mozkovými příhodami. Naše výsledky naznačují, že solubilní corin může fungovat jako senzitivní a specifický biomarker predikující riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Cirkulující solubilní corin lze bohužel obtížně použít v klinické praxi. Tento přehled shrnuje výsledky nejnovějších studií zkoumajících souvislost mezi corinem a KVO a naznačuje směry dalšího výzkumu s cílem zpřesnit predikci rizika, prognózu a farmakoterapii KVO a podpořit jeho rutinní stanovování v rámci laboratorního vyšetření.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Corin, a type II transmembrane serine protease present in significant amounts in the heart, activates natriuretic peptides. Corin enters the circulation from myocytes. Hypertension, heart failure, myocardial infarction, preeclampsia, and stroke are linked to circulating soluble corin. Our results suggest that circulating soluble corin may be a sensitive and specific cardiovascular disease (CVD) risk and predictive biomarker. Unfortunately, circulating soluble corin is difficult to use clinically. This review summarizes recent corin and CVD studies and suggests future corin research to improve risk prediction, prognosis, and medical treatment of CVDs and encourage its use as a regular laboratory test.

Introduction

Corin, a newly identified cardiac transmembrane serine protease, stimulates atrial natriuretic peptide (ANP).¹ This protease controls the heart and blood pressure.¹ Brain, kidney, pregnant uterus, and bone express corin.^{2,3} Cardiovascular disease (CVD) animal models alter corin expression.^{4,5} In various CVD studies, serum or plasma-soluble corin concentrations were assessed. This protease may be a biomarker since blood-soluble corin has been connected to CVD risk and prognosis.

Corin's clinical use is difficult. Unknown processes relate CVDs to circulating soluble corin. Most case-control and nested cross-sectional studies cannot relate corin to CVDs. Circulating soluble corin differs from tissue corin. Unknown. Most CV epidemiology studies have only measured soluble corin levels, not activity. Examine the overall population's demographics before employing circulating soluble corin as a biomarker. Corin is unrelated to several demographic parameters.⁵

Corin reviews have examined myocardial protease structure, function, and control in hypertension and heart

failure. Hypertension, heart failure, myocardial infarction (MI), pregnancy, and stroke have been associated to circulating soluble corin levels. We analyze all data on circulating soluble corin and CVDs to determine its biomarker potential. Population-based study suggests *CORIN* gene mutations may cause CVD. We discuss soluble corin's structure, function, and measurement in circulation. This review emphasizes present issues and suggests future research to use corin in risk assessment, prognosis, and CVD treatment.

Corin structure

The 22-exon *CORIN* gene covers >200 kb on chromosome 4 in region p12–13. Corin domain boundaries match gene intron-exon junctions. Corin, a 1042-amino-acid serine protease, contains a TM domain, an N-terminal cytoplasmic tail, and numerous extracellular domains. Extracellular domains include one scavenger and a C-terminal trypsin-like protease.⁶

Address: Lutfu Askin, MD, Gaziantep Ersin Arslan Education and Research Hospital, 2700 – Gaziantep, Turkey, e-mail: lutfuaskin23@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.055

The activation of corin

The human corin protein starts out as an inactive zymogen that needs to be cut at Arg801-Ile802 in order to work. The protease domain alters during cleavage to activate. The precursor peptide remains attached to the active corin fragment through a disulfide bond after the 801 arginine (Arg) and 802 isoleucine (Ile) cleavages (SeS). Single-chain Corin is inactive. Mutation at R801A, the conserved activation cleavage site, abolishes corin's function, proving that activation is important.⁷

The biological function of corin

Corin stimulates ANP and BNP (Fig. 1).¹ ANP and BNP regulate fluid and blood pressure.⁸ Corin stimulates cell-surface natriuretic peptides during cardiomyocyte secretion. *CORIN* gene-knockout mice have no enzymes to activate pro-ANP to ANP after intravenous soluble corin.⁴ Corin cleaves pro-ANP and activates pro-BNP.^{1,2} Pro-ANP activation is more efficient and sequence-specific. Figure 1 depicts the biological role of corin.

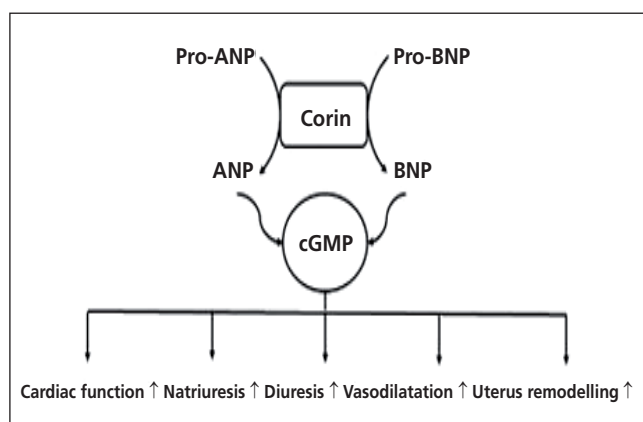


Fig. 1 – Biological role of corin. Corin can convert pro-ANP and pro-BNP to their active forms (ANP and BNP). The binding of ANP and BNP to the natriuretic peptide receptor promotes the synthesis of intracellular cyclic guanosine monophosphate (cGMP). This process can improve cardiac function and result in natriuresis, diuresis, vasodilatation, and uterus remodelling. Adapted from: Yu R, et al. *Clinica Chimica Acta* 2018;485:106–112.

Corin structure and function

Auto-cleavage and metalloproteinase-mediated hydrolysis remove cardiomyocyte-expressed corin.⁹ Pathological or physiological conditions activate type II transmembrane serine proteases.^{10,11} Tissue-vasculature-soluble corin may circulate.² Cell culture uses numerous soluble corins. Western blot and immunoprecipitation revealed 100-, 160-, and 180-kDa soluble corin fragments in transfected HEK 293 cells and HL-1 cardiomyocytes. Conditioned media have three activated corin-soluble fragments.⁹ The 180-kDa soluble corin fragment from ADAM10 fills most extracellular space. Corin autocleavage at Arg-164 in the

frizzled-1 domain creates the 160-kDa soluble corin fragment, whereas Arg427 in the LDLR-5 domain produces the 100-kDa fragment.

In transfection experiments,⁷ soluble corin enzymes that don't have a transmembrane domain may also be able to handle pro-ANP. Plasma-free soluble corin processes the natriuretic peptide.⁷ The 180-kDa soluble corin fragment seems to handle most natriuretic peptides. Inactive soluble corin fragments are 100- and 160-kDa.⁹ The LDLR repeats and frizzled-1 domain are required to metabolize natriuretic peptides, but Corin's transmembrane domain is not.¹²

Corin measurement

Heparin-treated plasma had a soluble corin content equivalent to serum but was higher than sodium citrate or EDTA-treated plasma. EDTA- or sodium citrate-treated serum or plasma did not diminish corin levels after three freeze-thaw cycles. Sodium citrate and EDTA are better plasma corin quantification anticoagulants than heparin. Circulating corin may be a superior CVD biomarker than other peptides due to its stability.¹³

Corin and cardiovascular disease

Hypertension

Salt-water imbalance elevates blood pressure. Vasodilating, diuretic, and natriuretic peptides regulate the salt and water balance.¹⁴ Corin-deficient animals gained weight and developed hypertension. Wang et al.¹⁵ found that the *CORIN* variant allele (T555I/Q568P) defectively activated natriuretic peptides. Dries et al.¹⁶ reported hypertension in 10–12% of African-Americans with this *CORIN* variant allele. Dong et al.¹⁷ found a novel *CORIN* gene mutation in exon 12 in a Chinese hypertensive family with high systolic and diastolic blood pressure. Zhang et al.¹⁸ discovered a hypertensive-specific *CORIN* gene exon 1 insertion variation. Corin protein structure and function change in vivo. *CORIN* gene mutations cause hypertension.

A 2498-person cross-sectional investigation found greater serum corin levels in hypertensives.¹⁹ Following multivariate correction, higher serum corin increased hypertension risk. As the research was cross-sectional, the authors concluded that high blood soluble corin levels may be a risk factor or marker for hypertension. Hypertension promotes natriuretic peptides by increasing serum corin. Zhang et al.²⁰ support this idea. Short-term high-salt diets boost corin levels to manage salt and water balance in humans and animals. 391 hypertensives and 264 controls had reduced plasma soluble corin levels.²¹ These data show circulating soluble corin may be a hypertension biomarker.

Other heart disease

Several studies on heart disease have examined the corin protein, which maintains cardiac function. Wang et al.²² created a *CORIN* variant allele (T555I/Q568P) in transgenic mice with elevated heart pro-ANP and cardiac hy-

pertrophy. African-Americans with this *CORIN* mutation may develop heart disease and die or be hospitalized.²³ Ibebuogu et al.²⁴ and Peleg et al.²⁵ showed reduced plasma corin levels in heart failure and coronary syndrome patients. Another study of 484 heart failure patients and 484 healthy controls linked serum corin to chronic heart failure.²⁶ Heart failure classification lowered soluble corin levels. Healthy and acute MI (AMI) patients exhibited comparable serum corin levels. Serum corin concentrations in 856 patients and 856 healthy participants were considerably lower in the former and were linked with MI in men and women.²⁷ Chen et al. discovered atrial fibrillation-associated plasma corin levels in 141 patients and 127 controls.²⁸

Soluble corin impacts the prognosis of heart disease. Barnett et al.²⁹ found that 99 coronary artery bypass graft patients with a larger relative plasma corin reduction from baseline had surgical heart failure at 60 months. Feistritzer et al.³⁰ demonstrated that 48-h plasma corin levels after acute ST-segment elevation MI (STEMI) predicted 4-month infarct size. Decreased plasma soluble corin predicted poor 5-year survival in a large prospective cohort of 1382 MI patients.³¹ Serum-soluble corin may suggest cardiac disease. Corin overexpression improves heart function and longevity in dilated cardiomyopathy mice.³²

Stroke

Corin stimulates blood natriuretic peptides, which increase stroke risk.³³ Circulating soluble corin may cause stroke. 597 stroke patients (116 hemorrhagic and 481 ischemic) and 2498 healthy controls showed reduced blood soluble corin concentrations in Peng et al.,³⁴ decreased serum soluble corin indicated 3-month severe impairment following acute stroke.³⁵ These findings show circulating soluble corin may be a clinical stroke biomarker.

Preeclampsia

In situ hybridization found that pregnant mice's decidual cells had corin mRNA and that human decidual cells had a lot of corin protein. Corin mRNA and protein were found in pregnant mice and people using PCR, immunohistochemical staining, and cDNA microarray. Non-pregnant uteri exhibited low corin. Late-pregnant *CORIN* gene-deficient rats developed gestational hypertension from uterine corin protein. Pregnancy-induced hypertension patients and animals agree. Preeclampsia patients with two *CORIN* gene mutations – K317E and S472G – produced defective corin proteins in vitro. K317E suppresses corin zymogen activation, whereas S472G decreases cell surface corin.³⁶ *CORIN* gene mutations may induce pre-eclampsia.

Most case-control studies found that people with preeclampsia had higher levels of soluble corin. This suggests that high blood pressure may increase corin secretion to stop preeclampsia. Plasma corin was found to negatively affect preterm preeclampsia.³⁷ Cui et al. found higher plasma soluble corin levels in preeclampsia patients.⁵ Liu, Zaki, and Miyazaki et al. connected high blood-soluble corin to hypertensive diseases of pregnancy.^{38–40} Clinically, soluble corin may indicate preeclampsia.

Perspectives

Soluble corin may predict and prognosticate CVD. Circulating soluble corin causes CV issues via unknown mechanisms. These links complicate therapeutic circulating soluble corin testing. Here, we advise additional research. Case-control studies dominate soluble corin and CVD research. Case-control studies cannot establish causation. Circulating soluble corin may cause CV issues. Soluble corin causes CVD and needs prospective cohort research. Prospective research on abnormal soluble corin levels should prevent CVD. Soluble corin may indicate CVDs.

Soluble corin activates natriuretic peptides, causing CV problems. Soluble corin may cause CV problems. Association and correlation statistics disprove it. Natriuretic peptide routes reduce hypertensive soluble corin.^{4,14} Peng et al. found increased serum corin in hypertensives.¹⁹ Soluble corin causes preeclampsia. Circulating soluble corin and CVD require more study. In the failing heart, corin expression increased but corin activity did not,⁴¹ highlighting the relevance of corin activity detection for assessing the link between circulating soluble corin and CVDs. Most recent CVD investigations measured serum or plasma corin levels, not soluble corin activity. CVD research needs to evaluate soluble corin activity and quantity.

Age, race, employment, income, and marriage affect CVD.⁴² Disease-related demographic variables may misrepresent the relationship between circulating soluble corin and CVDs if left untreated. Before using corin as a laboratory indicator, study its demographics. Clinical corin usage rises.² Soluble corin has no demographics. Population-based multivariate analysis simplifies age, sex, BMI, waist circumference, blood pressure, lipids, and glucose to predict CVD.⁴² Collinearity may confuse. Many studies have examined whether other variables impact circulating soluble corin and CVDs. Confounder-prespecified subgroup analysis should explore corin's risk variable interaction.

Recent studies

Chinese people with higher baseline serum corin had a higher risk of CVD events and stroke, but not coronary heart disease. This was true even when traditional risk factors were taken into account. The mechanism by which serum corin predicts stroke requires additional study.⁴³ Chronic kidney disease (CKD) increases cardiac and serum corin but suppresses corin activity. Reduced PCSK6 expression may cause it.⁴⁴ The Corin-(B-type natriuretic peptide)-BNP-neprilysin (NEP) protein pathway may cause atrial fibrillation (AF)-related ischemic stroke. Corin protein gene promoter CpG methylation causes AF-associated ischemic stroke.⁴⁵ Renal corin function increases natriuresis during excessive salt ingestion in mice.⁴⁶

Black *CORIN* gene variants did not affect NP expression, circulating NP levels, BP, or hypertension in candidate gene analysis. Underrepresented populations require more research on CV genetics.⁴⁷ NT-proANP and corin may be useful indicators for assessing target organ damage in pregnant hypertensives.⁴⁸ ANP regulates blood pressure and electrolytes. Plasma ANP reduction raises

Table 1 – The main topic points of recent studies

Reference no.	Authors	Subjects	Main theme
15	Wang et al.	Mice	A <i>CORIN</i> variant allele (T555I/Q568P) in transgenic mice with elevated heart pro-ANP and cardiac hypertrophy
16	Dries et al.	Hypertensive patients	Hypertension in 10–12% of African-Americans with this <i>CORIN</i> variant allele
28	Chen F et al.	AF patients	Atrial fibrillation-associated plasma corin levels in 141 patients and 127 controls
29	Barnet et al.	KAH patients	99 coronary artery bypass graft patients with a larger relative plasma corin reduction from baseline had surgical heart failure at 60 months
30	Feistritzer et al.	ACS patients	48-h plasma corin levels after acute ST-segment elevation myocardial infarction predicted 4-month infarct size
34	Peng et al.	Stroke patients	Circulating soluble corin may cause stroke. 597 stroke patients (116 hemorrhagic and 481 ischemic) and 2498 healthy controls showed reduced blood soluble corin concentrations.
40	Miyazaki et al.	Pregnants	Clinically, soluble corin may indicate preeclampsia
44	Yang et al.	CKD patients	Chronic kidney disease (CKD) increases cardiac and serum corin but suppresses corin activity. Reduced PCSK6 expression may cause it.
50	Wang et al.	CAD patients	Missense mutation functional testing improves rare variant association analysis. Despite substantial pathophysiology and a tentative relationship, uncommonly deleterious <i>CORIN</i> mutations or circulating corin concentrations did not enhance CVD risk.
51	Gommans et al.	HF patients	Neprilysin and corin levels predict chronic heart failure (HF) patient outcomes. Enzyme control may help to categorize chronic HF patients for personalized therapy, according to recent results.
52	Abassi et al.	Pregnants	Mesometrial triangle (MT) and placenta express corin and PCSK6. In hyperinsulinemic dams (HD) placentas, corin/PCSK6 machinery causes pregnancy-induced hypertension (PIH) and intrauterine developmental restriction.
53	Xue et al.	Rats	Corin deficits in diabetic nephropathy (DN) cause endothelial dysfunction through mitogen-activated protein kinase (MAPK) and endothelial NO synthase (eNOS) signaling and renoprotection via pro-ANP processing

CVD risk. Corin matures ANP precursors. Corin deficiency disturbs electrolyte and fluid balance and ANP synthesis. Cell surface proteolytically activated zymogen corin folding, intracellular trafficking, cell surface expression, and zymogen activation may reduce corin activity. Hypertensive corin variants limit corin action. Corin and ANP have numerous physiological functions in non-cardiac tissues.⁴⁹ Missense mutation functional testing improves rare variant association analysis. Despite substantial pathophysiology and a tentative relationship, uncommonly deleterious *CORIN* mutations or circulating corin concentrations did not enhance CVD risk.⁵⁰

Neprilysin and corin levels predict chronic heart failure (HF) patient outcomes. Enzyme control may help categorize chronic HF patients for personalized therapy, according to recent results.⁵¹ Mesometrial triangle (MT) and placenta express corin and PCSK6. In hyperinsulinemic dams (HD) placentas, corin/PCSK6 machinery causes pregnancy-induced hypertension (PIH) and intrauterine developmental restriction.⁵² Corin deficits in diabetic nephropathy (DN) cause endothelial dysfunction through mitogen-activated protein kinase (MAPK) and endothelial NO synthase (eNOS) signaling and renoprotection via pro-ANP processing.⁵³ The main topic points of recent studies are shown in Table 1.

Conclusions

Circulating soluble corin may be a sensitive and specific marker for CVD risk prediction and prognosis, despite inconsistent data. These results suggest corin-based CVD prevention, diagnosis, therapy, and prognosis. Further prospective and in-depth research are required to address the foregoing issues and promote corin's therapeutic use.

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

1. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:8525–8529.

2. Ichiki T, Huntley BK, Heublein D, et al. Corin is present in the normal human heart, kidney, and blood, with pro-B type natriuretic peptide processing in the circulation. *Clin Chem* 2011;57:40–47.
3. Polzin D, Kaminski HJ, Kastner C, et al. Decreased renal corin expression contributes to sodium retention in proteinuric kidney diseases. *Kidney Int* 2010;78:650–659.
4. Chan JC, Knudson O, Wu F, et al. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:785–790.
5. Cui Y, Wang W, Dong N, et al. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature* 2012;484:246–250.
6. Pan J, Hinzmann B, Yan W, et al. Genomic structures of the human and murine corin genes and functional GATA elements in their promoters. *J Biol Chem* 2002;277:38390–38398.
7. Knappe S, Wu F, Masikat MR, et al. Functional analysis of the transmembrane domain and activation cleavage of human corin: design and characterization of a soluble corin. *J Biol Chem* 2003;278:52363–52370.
8. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006;27:47–72.
9. Jiang J, Wu S, Wang W, et al. Ectodomain shedding and autocleavage of the cardiac membrane protease corin. *J Biol Chem* 2011;286:10066–10072.
10. Lin CY, Tseng IC, Chou FP, et al. Zymogen activation, inhibition, and ectodomain shedding of matriptase. *Front Biosci* 2008;13:621–635.
11. Stirnberg M, Maurer E, Horstmeyer A, et al. Proteolytic processing of the serine protease matriptase-2: identification of the cleavage sites required for its autocatalytic release from the cell surface. *Biochem J* 2010;430:87–95.
12. Knappe S, Wu F, Madlansacay MR, Wu Q. Identification of domain structures in the propeptide of corin essential for the processing of proatrial natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2004;279:34464–34471.
13. Dong N, Dong J, Liu P, et al. Effects of anticoagulants on human plasma soluble corin levels measured by ELISA. *Clin Chim Acta* 2012;411:1998–2003.
14. Zhou Y, Jiang J, Cui Y, Wu Q. Corin, atrial natriuretic peptide and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1071–1073.
15. Wang W, Liao X, Fukuda K, et al. Corin variant associated with hypertension and cardiac hypertrophy exhibits impaired zymogen activation and natriuretic peptide processing activity. *Circ Res* 2008;103:502–508.
16. Dries DL, Victor RG, Rame JE, et al. Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation* 2005;112:2403–2410.
17. Dong N, Fang C, Jiang Y, et al. Corin mutation R539C from hypertensive patients impairs zymogen activation and generates an inactive alternative ectodomain fragment. *J Biol Chem* 2013;288:7867–7874.
18. Zhang Y, Li H, Zhou J, et al. A corin variant identified in hypertensive patients that alters cytoplasmic tail and reduces cell surface expression and activity. *Sci Rep* 2014;4:7378.
19. Peng H, Zhang Q, Cai X, et al. Association between high serum soluble corin and hypertension: a cross-sectional study in a general population of china. *Am J Hypertens* 2015;28:1141–1149.
20. Zhang J, Yin Y, Chen L, et al. Short-term high-salt diet increases corin level to regulate the salt-water balance in humans and rodents. *Am J Hypertens* 2018;31:253–260.
21. Zhang Y, Zhou T, Niu Y, et al. Identification and function analysis of CORIN variants in hypertensive patients. *Hum Mutat* 2017;38:1700–1710.
22. Wang W, Cui Y, Shen J, et al. Salt-sensitive hypertension and cardiac hypertrophy in transgenic mice expressing a corin variant identified in blacks. *Hypertension* 2012;60:1352–1358.
23. Rame JE, Tam SW, Mcnamara D, et al. Dysfunctional corin i555(p568) allele is associated with impaired brain natriuretic peptide processing and adverse outcomes in blacks with systolic heart failure: results from the Genetic Risk Assessment in Heart Failure substudy. *Circ Heart Fail* 2009;2:541–548.
24. Ibebuogu UN, Gladysheva IP, Houg AK, Reed GL. Decompensated heart failure is associated with reduced corin levels and decreased cleavage of pro-atrial natriuretic peptide. *Circ Heart Fail* 2011;4:114–120.
25. Peleg A, Ghanim D, Vered S, Hasin Y. Serum corin is reduced and predicts adverse outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:159–165.
26. Yu Z, Lu X, Xu W, et al. Serum corin is associated with the risk of chronic heart failure. *Oncotarget* 2017;8:100353–100357.
27. Zhang SM, Shen JX, Li H, et al. Association between serum corin levels and risk of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2016;452:134–137.
28. Chen F, Xia Y, Liu Y, et al. Increased plasma corin levels in patients with atrial fibrillation. *Clin Chim Acta* 2015;447:79–85.
29. Barnet CS, Liu X, Body SC, et al. Plasma corin decreases after coronary artery bypass graft surgery and is associated with postoperative heart failure: a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:374–381.
30. Feistritzer HJ, Klug G, Reinstadler SJ, et al. Circulating corin concentrations are related to infarct size in patients after ST segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;192:22–23.
31. Zhou X, Chen J, Zhang Q, et al. Prognostic Value of Plasma Soluble Corin in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2008–2014.
32. Gladysheva IP, Wang D, McNamee RA, et al. Corin overexpression improves cardiac function, heart failure, and survival in mice with dilated cardiomyopathy. *Hypertension* 2013;61:327–332.
33. Cushman M, Judd SE, Howard VJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and stroke risk: the reasons for geographic and racial differences in stroke cohort. *Stroke* 2014;45:1646–1650.
34. Peng H, Zhu F, Shi J, et al. Serum soluble corin is decreased in stroke. *Stroke* 2015;46:1758–1763.
35. Hu W, Chen S, Song Y, et al. Serum soluble corin deficiency predicts major disability within 3 months after acute stroke. *PLoS ONE* 2016;11:e0163731.
36. Dong N, Zhou T, Zhang Y, et al. Corin mutations K317E and S472G from preeclamptic patients alter zymogen activation and cell surface targeting. *J Biol Chem* 2014;289:17909–17916.
37. Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, et al. Longitudinal changes in maternal corin and mid-regional proatrial natriuretic peptide in women at risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;5:190–198.
38. Liu Y, Hu J, Yu Q, et al. Increased serum soluble corin in mid pregnancy is associated with hypertensive disorders of pregnancy. *J Women's Health (Larchmt)* 2015;24:572–577.
39. Zaki MA, El-Banawy Sel D, El-Gammal HH. Plasma soluble corin and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide levels in pregnancy induced hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2012;2:48–52.
40. Miyazaki J, Nishizawa H, Kambayashi A, et al. Increased levels of soluble corin in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Placenta* 2016;48:20–25.
41. Chen S, Sen S, Young D, et al. Protease corin expression and activity in failing hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:1687–1692.
42. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129:49–73.
43. Chen L, Zhang Q, Zhang M, et al. Soluble Corin Predicts the Risk of Cardiovascular Disease: A 10-Year Follow-Up Study. *JACC Asia* 2022;2:490–501.
44. Yang SF, Li SY, Lin FY, et al. Chronic Kidney Disease Is Associated With Increased Cardiac Corin Expression But Decreased Proatrial Natriuretic Peptide Conversion Activity. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e025208.

45. Shen X, Dong N, Xu Y, et al. Analyzing Corin-BNP-NEP Protein Pathway Revealing Differential Mechanisms in AF-Related Ischemic Stroke and No AF-Related Ischemic Stroke. *Front Aging Neurosci* 2022;14:863489.
46. Zhou T, Zhang S, Du C, et al. Renal Corin Is Essential for Normal Blood Pressure and Sodium Homeostasis. *Int J Mol Sci* 2022;23:11251.
47. Parcha V, Irvin MR, Lange LA, et al. Corin Missense Variants, Blood Pressure, and Hypertension in 11 322 Black Individuals: Insights From REGARDS and the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e025582.
48. Zhang W, Zhou Y, Dong Y, et al. Correlation between N-terminal pro-atrial natriuretic peptide, corin, and target organ damage in hypertensive disorders of pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24:644–651.
49. Dong N, Niu Y, Chen Y, et al. Function and regulation of corin in physiology and disease. *Biochem Soc Trans* 2020;48:1905–1916.
50. Wang M, Lee-Kim VS, Atri DS, et al. Rare, Damaging DNA Variants in CORIN and Risk of Coronary Artery Disease: Insights From Functional Genomics and Large-Scale Sequencing Analyses. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003399.
51. Gommans DHF, Revuelta-Lopez E, Lupon J, et al. Soluble Neprilysin and Corin Concentrations in Relation to Clinical Outcome in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021;9:85–95.
52. Abassi Z, Kinaneh S, Skarzinski G, et al. Aberrant corin and PCSK6 in placentas of the maternal hyperinsulinemia IUGR rat model. *Pregnancy Hypertens* 2020;21:70–76.
53. Xue M, Shi Y, Pang A, et al. Corin plays a protective role via upregulating MAPK and downregulating eNOS in diabetic nephropathy endothelial dysfunction. *FASEB J* 2020;34:95–106.

Surgical treatment of aortic pseudoaneurysm after endovascular repair

Sandra Rečičárová^{a,b}, Michael Jonák^a

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

^b First Faculty of Medicine, Charles University, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 11. 6. 2023

Revised: 22. 7. 2023

Accepted: 30. 7. 2023

Available online: 28. 11. 2023

Klíčová slova:

Aortální pseudoaneurysma

Endovaskulární výkon

Falešná výduť hrudní aorty

Chirurgická léčba

Keywords:

Aortic pseudoaneurysm

Endovascular repair

Surgical treatment

Thoracic aortic false aneurysm

SOUHRN

Pseudoaneurysma hrudní aorty je raritní komplikace kardiokirurgické operace nebo výkonů na hrudní aortě. Prezентujeme případ pacienta, u kterého vznikla falešná výduť v distální anastomóze jeden rok po operaci podle Bentalla z indikace disekce aorty. Endovaskulární výkon s implantací okluderu byl úspěšně proveden. Nicméně za tři roky se objevila nová falešná výduť z levé koronární tepny, u níž byla indikována chirurgická resekce.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Thoracic aortic false aneurysm (TAFE) is a rare complication after cardiac surgery or after procedures on the thoracic aorta. We present a case report of a patient after Bentall's procedure for aortic dissection who developed an aortic pseudoaneurysm in distal anastomosis one year after surgery. Endovascular repair with occluder implantation was successfully performed. Three years later another false aneurysm from the left coronary artery occurred which had to be resected in open surgery.

Introduction

Thoracic aortic false aneurysm (TAFE) is a dilation of the aorta that originates due to the disruption of all wall layers. It is contained by the periaortic connective tissue and surrounding mediastinal structures.¹ It typically occurs as a rare complication of cardiac surgery² or after traumatic³, inflammatory, or infectious⁴ event. Patients are often asymptomatic. Their progression is unpredictable, they usually expand rapidly and can cause compression or invasion of the surrounding structures.^{1,5,6}

Case report

A 57-year-old Caucasian male with a history of Bentall's procedure for aortic dissection before twelve years, with a history of ischemic coronary artery disease, and hypertension, was undergoing regular follow-up for asymptomatic aortic pseudoaneurysm at the Institute for Clinical and Experimental Medicine in Prague. Bentall's procedure with mechanical valve conduit predispo-

sed the patient to anticoagulation therapy with warfarin. A Gelatine-Resorcine-Formaline (GRF) biological glue was used twice during surgery in the aortic root area and on the distal anastomosis.

Aortic false aneurysm in distal anastomosis was first described on the computer tomography (CT) scan one year after Bentall's surgery on the patient's first CT scan postoperatively. The measurements of the leak were 23 × 18 millimeters. The patient did not come to regular follow-up later, the next CT scan was performed after seven years. It progressed to a size of 90 × 80 × 55 millimeters. The finding was suitable for endovascular therapy and the patient underwent a septal occluder implantation in total anesthesia. A transesophageal echocardiogram was performed throughout the procedure for assistance. Arterial access was obtained through the right femoral artery. A 5-French pigtail diagnostic catheter was advanced to the ascending aorta for aortic angiography and displayed the pseudoaneurysm's neck width of 5 millimeters. The deployment was successfully performed. A final aortogram confirmed the location of the septal occluder device with only a small residual leak towards the TAFE cavity.

Address: Sandra Rečičárová, MD, MBA, Department of Cardiovascular Surgery, IKEM, Vídeňská 1958/9, Prague 140 00, e-mail: sandrarecicarova@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2023.062

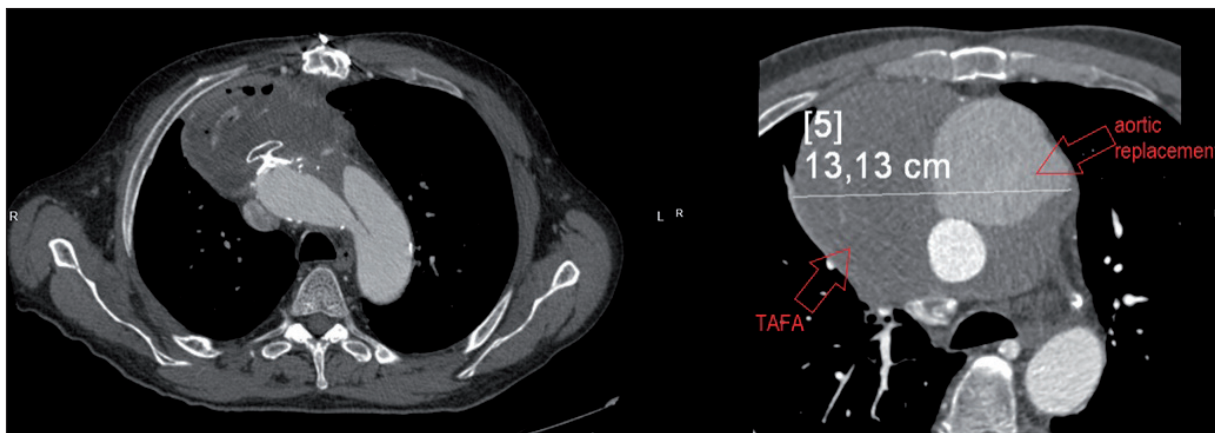


Fig. 1 – CT scan.

During the follow-up, a CT scan performed three years after occluder implantation showed a new false aneurysm from left coronary artery reimplantation with measurements of 110 × 130 × 120 millimeters making an impression of the right pulmonary artery (Fig. 1). The false aneurysm cavity was filled by two-thirds with a thrombus. The patient was therefore indicated for surgical reoperation and aortic pseudoaneurysm closure.

The extramediastinal cardiopulmonary bypass with cannulation of an axillary artery and femoral vein followed by deep hypothermic circulatory arrest to 18 °C was initiated before sternotomy. After releasing adhesions (Fig. 2) the aortic pseudoaneurysm was opened in circulatory arrest and the thrombotic mass was evacuated (Fig. 3). The leak in the distal anastomosis and the left coronary artery reimplantation was stabilized with PTFE – pledget (Fig. 4). The procedure was uneventful.

The patient was discharged 7 days after the procedure. Clinical follow-up confirmed aortic pseudoaneurysm resolution. Sixteen months after the surgery, the patient is in a good health state with no further complications.

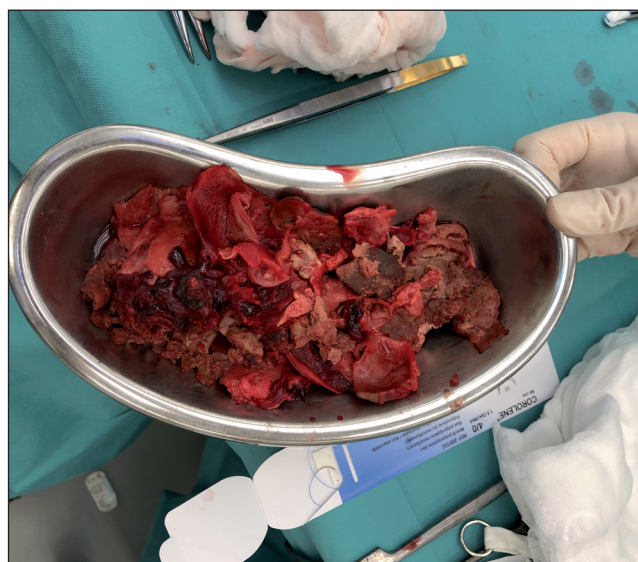


Fig. 3 – Evacuated thrombotic mass.

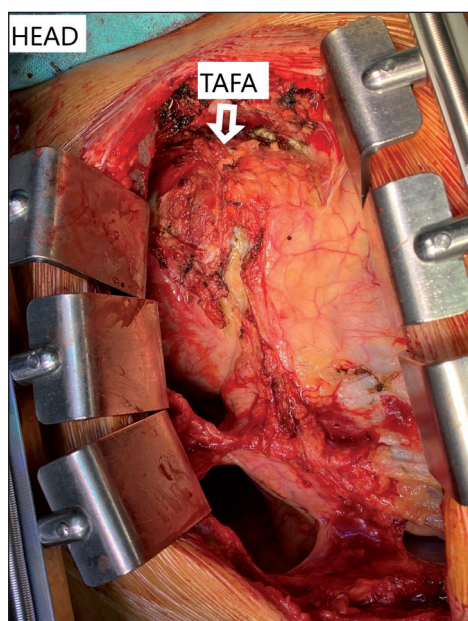


Fig. 2 – Perioperative picture of TAAFA.

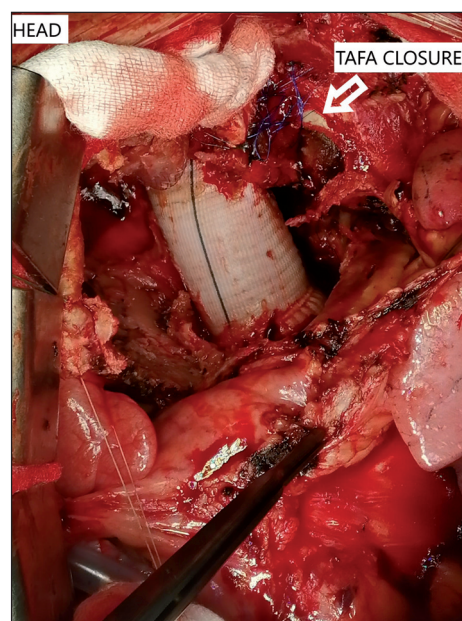


Fig. 4 – Perioperative picture of TAAFA closure.

Discussion

All types of aortic false aneurysm treatment are possible including surgical treatment or endovascular repair. The surgical treatment remains the golden standard. Conservative treatment is established in patients with small, stable TAFA or patients unacceptable for reoperation and endovascular repair. The opportunity to avoid open surgery is appealing especially with the recent advance in the field of vascular interventional radiology. Endovascular treatment is preferred as the first choice of treatment if technically and anatomically possible. Complications associated with reoperation are avoided and it presents a smaller burden for the patient.⁷

Redo surgery presents a greater burden on the patient but fortunately, strategies to lower possible risks have been designed.⁸ Therefore, a cardiopulmonary bypass was initiated before re sternotomy, we considered it to be a safe possibility how to avoid profuse hemorrhage. Local repair of suture dehiscence was performed as it poses a smaller risk than radical aortic prosthesis replacement.

Early detection of TAFA during long-term postoperative follow-up, an individually tailored approach of a multidisciplinary team is necessary for favorable treatment outcomes.⁹

Conflict of interest

None.

Funding

None.

Ethical statement

The case report was conducted in accordance with the principles embodied in the Declaration of Helsinki and in accordance with our local statutory requirements.

Informed consent

The patient gave a written informed consent to participate in the study.

References

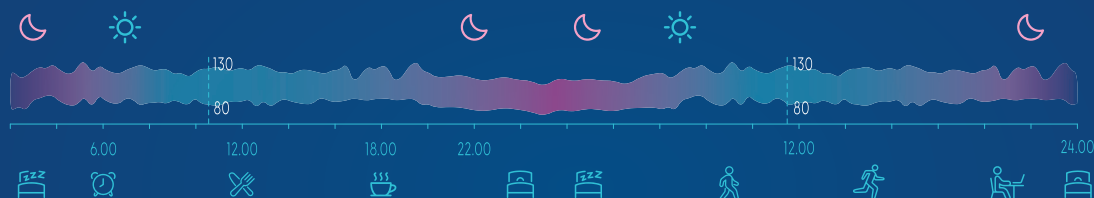
1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2873–2926.
2. Sullivan KL, Steiner RM, Smullens SN, et al. Pseudoaneurysm of the ascending aorta following cardiac surgery. *Chest* 1988;93:138–143.
3. Brutel De La Riviere A, Aytug Z, Quaegebeur JM. Surgical treatment of acute traumatic rupture of the thoracic aorta. *Ned Tijdschr Geneesk* 1981;125:341–344.
4. Aebert H, Birnbaum DE. Tuberculous pseudoaneurysms of the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:411–412.
5. Malvindi PG, Van Putte BP, Heijmen RH, et al. Reoperations for aortic false aneurysms after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1437–1443.
6. Katsumata T, Moorjani N, Vaccari G, et al. Mediastinal False Aneurysm After Thoracic Aortic Surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70:547–552.
7. Huang LJ, Yu FC, Sun LZ, et al. Treatment of aortic pseudoaneurysm with interventional procedure. *Chin Med J (Engl)* 2006;119:612–616.
8. Atik FA, Navia JL, Svensson LG, et al. Surgical treatment of pseudoaneurysm of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:379.e1–385.e1.
9. Dumont E, Carrier M, Cartier R, et al. Repair of aortic false aneurysm using deep hypothermia and circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2004;78:117–120.



YLPIO[®]

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

CÍLOVÝ TLAK VE DNE V NOCI



Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety**. **Složení:** Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). **Nežádoucí účinky:** Související s telmisartanem: Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. Související s indapamidem: Hypokalemie, únava, závrať, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny:** Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamterén, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současně podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:** Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová ($\geq 3 \text{ g/den}$) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími torsade de pointes (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště torsade de pointes. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko torsade de pointes. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současně léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. **Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:** Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepressiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepressivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininémie.

U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natrémii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující torsade de pointes. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální encefalitidě s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po $80 \text{ mg} / 2,5 \text{ mg}$. **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO. MED. CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

PRO. MED. CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promedcs.com

**PRO. MED. CS
Praha a.s.**

Surgical treatment of large aortic pseudoaneurysm in a 17-year-old patient: a case report

Fadi Sabateen, Matej Nosál', Vladimír Soják, Aref Seif Nagi, Pavel Valentík, Michal Šagát

Department of Pediatric Cardiac Surgery, Children's Heart Centre, National Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava, Slovakia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 28. 3. 2023

Revised: 10. 5. 2023

Accepted: 28. 5. 2023

Available online: 30. 11. 2023

Klíčové slová:

Antegrádna perfúzia mozgu

Hlboká hypotermia

Náhrada aortálnej chlopne

Nicksová operácia

Ochrana mozgu

Pseudoaneurizma aorty

Keywords:

Antegrade cerebral perfusion

Aortic pseudoaneurysm

Aortic valve replacement

Cerebral protection

Deep hypothermia

Nicks procedure

SÚHRN

Pseudoaneurizmy (nepravé aneurizmy) aorty predstavujú zriedkavé, avšak život ohrozujúce stavy, ktoré sa vyskytujú najčastejšie po predchádzajúcich kardiokirurgických výkonoch. Príčiny ich vzniku sú multifaktoriálneho charakteru, ako je trauma hrudníka alebo infekcia. Klinický obraz môže byť variabilný. Manifestácia ochorenia môže byť asymptomatická, alebo na druhej strane až s katastrofickým priebehom. V našej kazuistike prezentujeme úspešnú chirurgickú liečbu veľkej pseudoaneurizmy vzostupnej aorty u asymptomatického 17-ročného pacienta, ktorý pred 10 mesiacmi podstúpil náhradu aortálnej chlopne.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Aortic pseudoaneurysms are rare, but life threatening conditions, that occur most commonly after previous cardiac surgery. The causes could be multifactorial such as chest trauma or infection. Clinical presentation can vary from asymptomatic to catastrophic outcomes. We report the successful surgical repair of a large ascending aortic pseudoaneurysm in an asymptomatic 17-year-old patient who had undergone aortic valve replacement 10 months ago.

Introduction

Ascending aortic pseudoaneurysms are rare, but life threatening conditions, that occur most commonly after previous cardiac surgery with a reported incidence of less than 0.5%.¹ Also pseudoaneurysms of ascending aorta could be secondary to blunt thoracic trauma, aortic infection or iatrogenic aetiologies: catheter-based interventions.² Ascending aortic pseudoaneurysms are typically asymptomatic and found incidentally. The gold standard for treatment remains surgical, but novel treatments have been proposed including Amplatzer plugs.³ Without intervention, they progressively expand, rupture, compress, and erode surrounding structures or become a nidus for infection and systemic embolism.⁴

We report the successful surgical repair of a large ascending aortic pseudoaneurysm in an asymptomatic patient who had undergone aortic valve replacement 10

months ago. Informed consent was obtained from the patient's legal guardian for using the patient's clinical information for submission and publication.

Case report

Our patient is a 17-year-old boy, weighing 52 kg, who was born with double outlet right ventricle (DORV), subaortic ventricular septal defect (VSD), bicuspid aortic valve (BAV) and subaortic membrane. He underwent a complete repair: intraventricular tunnel, VSD closure, with excision of the subaortic membrane at 2 months of life. After that, he was on regular follow-up at our centre and because of severe aortic stenosis at age of 16 years, he underwent Nicks procedure using Matrix patch™ (Auto Tissue GmbH Berlin, Berlin, Germany), and aortic valve replacement with a 19mm St. Jude bileaflet mechanical valve.

Address: Fadi Sabateen MD, Department of Pediatric Cardiac Surgery, Children's Heart Centre, National Institute of Cardiovascular Diseases, Pod Kráskou hôrkou 1, 831 01 Bratislava, Slovakia, e-mail: fadi.sabateen@nusch.sk

DOI: 10.33678/cor.2023.049

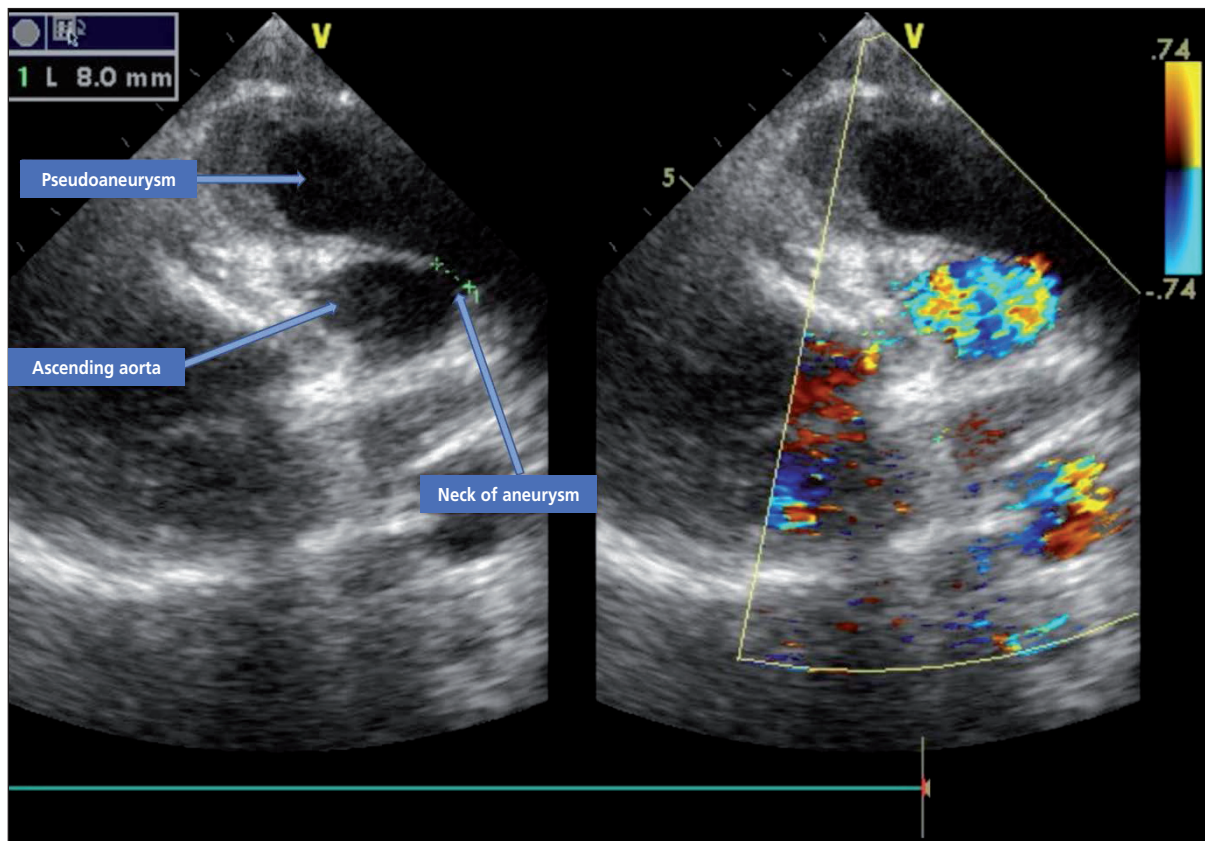
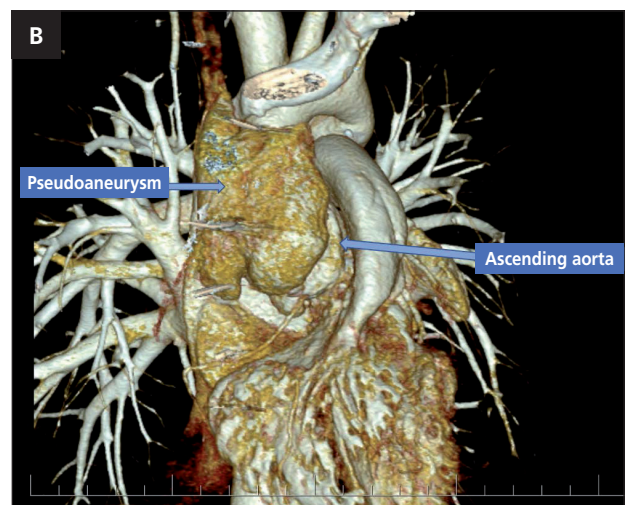
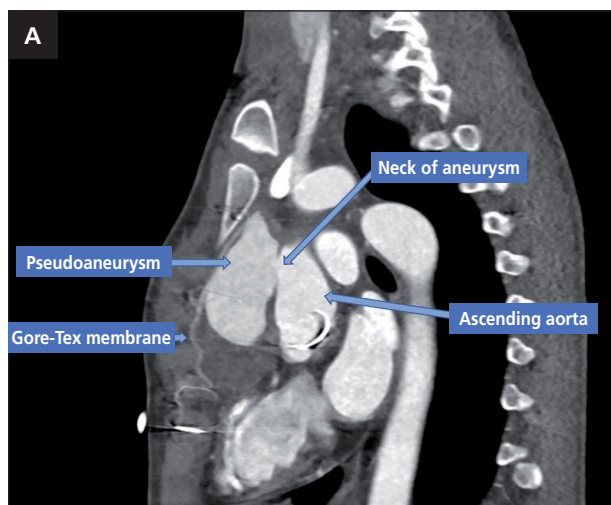


Fig. 1 – Transthoracic echocardiography, revealing a large pseudoaneurysm arising from anterior wall of the ascending aorta.

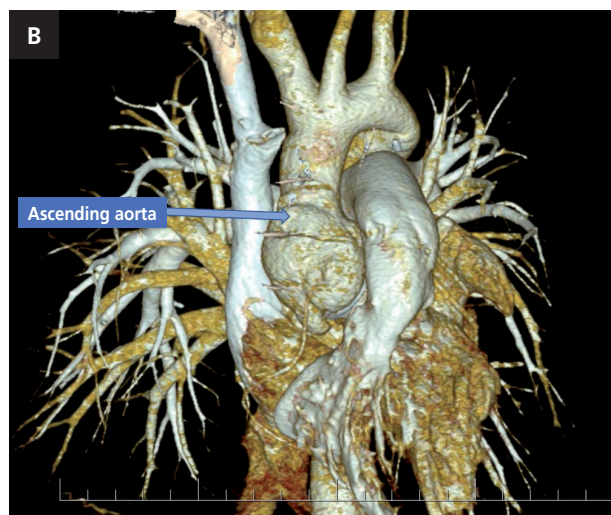
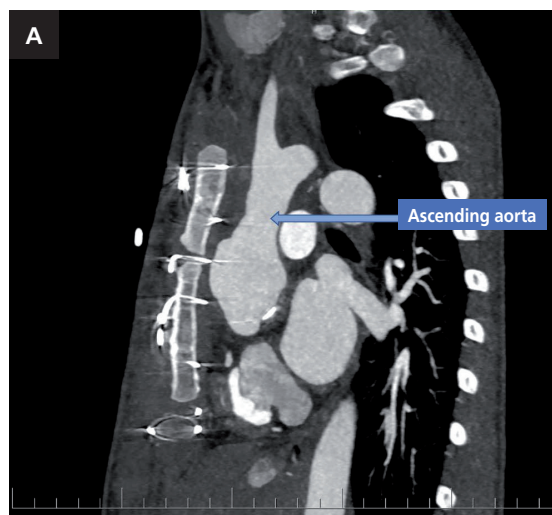
The postoperative period had been uneventful except pleural effusion requiring drainage, and the patient was discharged at postoperative day 21 under oral anticoagulation. Transthoracic echocardiography (TTE) after the operation and chest X-ray at discharge showed no abnormalities.

Ten months later he was transferred from the outpatient clinic to our institution for tertiary care. At the referring clinic, the echocardiography revealed a large and atypical echo-free space in front of his ascending aorta.

Upon hospital readmission, the physical examination revealed normal vital signs, normal clicking heart sounds consistent with a mechanical valve, and no clinical signs of infection. Electrocardiogram and blood tests were normal. His echocardiography (Fig. 1), showed normal systolic function, normal functioning aortic mechanical valve, and no evidence of vegetation, and revealed a large echo-free space 46×20 mm which arose from the anterior wall of his ascending aorta and connected to the aorta with an 8 mm narrow neck. These findings were confirmed on



Figs 2A and 2B – Preoperative computed tomography angiograms demonstrating a pseudoaneurysm arising from the anterior wall of the ascending aorta. Dimensions were $70 \times 47 \times 26$ mm with a 13 mm neck.



Figs 3A and 3B – Computed tomography angiogram 2 months after surgery showed no evidence of recurrence.

computed tomography (CT) angiogram, which showed a pseudoaneurysm arising from the anterior wall of the ascending aorta. The lesion was 70 × 47 × 26mm in size and had a 13 mm neck (Figs 2A and 2B). The patient was discussed with the Heart team and surgical repair was indicated using deep hypothermia and circulatory arrest.

Before sternotomy, cardiopulmonary bypass (CPB) was instituted by means of right common femoral artery perfusion and right common femoral, right internal jugular venous drainage. The patient was cooled to 24 °C and once the desired temperature was reached, re-sternotomy was performed. The pseudoaneurysm was entered after removing the Gore-Tex membrane, which was placed to cover the heart, and the circulatory arrest was initiated. The innominate artery was identified and mobilized then the antegrade cerebral perfusion was begun with a flow rate of 30–40 ml/kg/min, the cardioplegic solution was infused directly via the coronary ostia. A 12 × 8 mm hole in the ascending aorta was found, along the aortotomy suture lines from the previous operation. The edges of the hole and the surrounding tissue appeared infected and friable. A thrombus was removed from the pseudoaneurysm and swab cultures were taken. A local debridement was done and the defect in ascending aorta wall was closed using a patch from Contegra conduit (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA). After rewarming the cardiopulmonary bypass was weaned off without incident. Circulatory arrest time was 23 min, selective antegrade cerebral perfusion time was 41 min, and total CBP duration was 188 min. The patient made an uneventful postoperative recovery without neurologic sequelae.

Microbiological analysis of the pseudoaneurysm isolated *Staphylococcus epidermidis* from one sample, but all blood cultures before and after the surgical intervention were negative. Intravenous antibiotic therapy was initiated and continued for 16 days, then oral antibiotics were administered.

The patient was discharged uneventfully on the 17th postoperative day. We repeated a cardiac CT scan (Figs 3A and B) at 2 months following surgery which showed no pseudoaneurysm and the patient is well at a 2.5-year follow-up.

Discussion

Aortic pseudoaneurysm is caused by the rupture of at least one layer of the aortic wall, which is surrounded and contained by the remaining aortic walls and adjacent mediastinal structures.⁵ Most commonly, it can occur after previous cardiac surgery, and may even develop many years later (up to ten years) after aortic surgery, as recently reported in one case by Rečičárová et al.⁶ However, the causes could be multifactorial such as chest trauma, infection, connective tissue disorders, technical problems with anastomosis, or aortic wall degeneration.

Many different forms of clinical presentation have been described, with a significant proportion of patients (53%) being asymptomatic,⁷ as initially found in our case. As the pseudoaneurysm gradually increases in size, symptoms may appear, mainly due to compression of adjacent structures; including chest pain, dyspnea, superior vena cava syndrome or acute coronary syndrome, or right-side heart failure signs. It can also manifest as a pulsatile mass or peripheral embolism, aortic regurgitation, mediastinitis, or sepsis.^{4,7}

Various treatments of aortic pseudoaneurysm are advocated in the literature, including percutaneous and surgical repairs, however, percutaneous repair was mainly reported in the adult population.^{3,5} Surgical repair still remains the gold standard, especially because of the infected nature of the lesion in some cases that precludes the use of percutaneous devices. Surgical treatment, with cardiopulmonary bypass via the femoral artery and femoral vein or a combination of the subclavian artery and the femoral vein, followed by deep hypothermia with low cardiac output or circulatory arrest prior to sternotomy, is considered the best approach in most cases.⁷ In our case we used the right common femoral artery perfusion and right common femoral, right internal jugular venous drainage followed by deep hypothermic circulatory arrest with selective cerebral antegrade perfusion.

Many surgical techniques have been described in the literature to repair pseudoaneurysms and reconstruct the ascending aorta.^{4,7} In general, the repair technique

depends on the size, location, and presence of infection of the pseudoaneurysm. It varies from primary closure using simple sutures, insertion of patch graft, or aortic graft replacement. We used a patch from the Contegra conduit to reconstruct the defect in ascending aorta. We tried to avoid using prosthetic materials because of the infected appearance and the friability of the surrounding tissues. Also, we believe that the Contegra patch in this position is more hemostatic than prosthetic materials.

Careful follow-up and prophylaxis for infective endocarditis (IE) are essential in these patients. However, since transthoracic echocardiography is often inadequate to examine the ascending aorta, especially in adolescents and adults, transesophageal echocardiography (TEE), CT or cardiac magnetic resonance imaging (CMR) should be considered. After aortic surgery, the literature on CT scan follow-up ranges; some authors suggest annual follow-up with contrast-enhanced chest CT.⁷ In addition, several centres use the CT surveillance protocol recommended by the European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of aortic diseases.⁸

Conclusion

Early diagnosis, careful preoperative planning, and appropriate treatment of such a rare complication can be lifesaving.

Conflict of interest

The authors report no financial relationships or conflicts of interest regarding the content herein.

Funding

The authors report no financial support.

Ethical statement

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

Informed consent

Informed consent was obtained from the patient's legal guardian for using the patient's clinical information for submission and publication.

References

1. Sullivan KL, Steiner RM, Smullens SN, et al. Pseudoaneurysm of the ascending aorta following cardiac surgery. *Chest* 1988;93:138–143.
2. Shrestha M, Khaladj N, Baraki H, et al. Aortic root reoperation: a technical challenge. *J Heart Valve Dis* 2010;19:177–181.
3. Hussain J, Strumpf R, Wheatley G, et al. Percutaneous closure of aortic pseudoaneurysm by Amplatzer occluder device-case series of six patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:521–529.
4. Katsumata T, Moorjani N, Vaccari G, et al. Mediastinal false aneurysm after thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70:547–552.
5. Gul M, Inci S, Izgu I, et al. Iatrogenic Ascending Aortic Pseudoaneurysm: A Scary Bomb After Coronary Artery Bypass Surgery. *Cor Vasa* 2020;62:495–496.
6. Rečičárová S, Ivák P, Pirk J. Surgical management of ascending aorta pseudoaneurysm in a patient with COVID-19. *Cor Vasa* 2023;65:113–115.
7. Malvindi PG, van Putte BP, Heijmen RH, et al. Reoperations for aortic false aneurysms after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1437–1443.
8. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873–2926.

An Experimental Case-Based Role Model Study of Mitral NeoChord Implantation with New Tools via Transapical Approach

Ersin Doganozu^a, Ayşe Ceren Doganozu^b, Deniz Sarp Beyazpınar^c, Atilla Sezgin^c, Ibrahim Haldun Muderrisoglu^d, Alp Aydınalp^d

^a Department of Cardiology, Aydınlar 29 Mayıs State Hospital, Çankaya/Ankara, Turkey

^b Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara Training and Research Hospital, Altındağ/Ankara, Turkey

^c Department of Cardiovascular Surgery, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara Hospital, Bahçelievler Ankara, Turkey

^d Department of Cardiology, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara Hospital, Bahçelievler Ankara, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 1. 3. 2023

Revised: 20. 4. 2023

Accepted: 9. 5. 2023

Available online: 6. 12. 2023

Klíčová slova:

Chlopenní vada

Mitrální chlopeň

Zvířecí modely

Keywords:

Animal role models

Mitral valve

Valve disease

SÚHRN

Rostoucí seniorská křehkost stárnoucí populace vyžaduje stále méně invazivní výkony. I když se invazivita kardiokirurických výkonů díky novým postupům a technickým prostředkům stále snižuje, je řada kandidátů operace na chlopních považována za nevhodné k výkonu z důvodu seniorské křehkosti, nestabilního oběhového systému, případně proto, že prodělali infarkt myokardu, a jejich život je tak ohrožen každý den, kdy nejsou operováni. Hlavním smyslem této experimentální modelové studie bylo ověřit nový způsob implantace umělých šlašinek mitrální chlopně apikální cestou s použitím nových nástrojů.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Increasing fragility with the aging population compels less invasive procedures. Even if cardiac surgeries are getting minimally invasive with new techniques and technological development in the field, many valve surgery candidates suffer from being qualified as inoperable due to fragility, unstable circulatory system, and to be post-myocardial infarction and their life is in danger every day that they are not operated. The main purpose of this case-based role model study is to invent a new technique for implanting a transapical mitral valve NeoChord implantation with new tools.

Introduction

In parallel with the ongoing technological developments in cardiology and cardiovascular surgery, minimally invasive approaches and percutaneous intervention methods in heart valve surgery have increased in recent years.¹ The increasing number of fragile patients in our ageing society urges us to invent less invasive new technologies to reduce the high mortality rates of major surgical operations. (High mortality rates of major surgeries and increased fragile patients with an ageing population force us to invent new techniques which are less invasive and have less mortality than major surgeries.) Mitral regurgitation has been treated by open surgical approaches for decades.² In 2008, a minimally invasive approach was defined called "transapical endovascular implantation of NeoChord" which we think is not appropriate for the physiology of

the mitral valve.³ We present a role model study of an alternative technique to NeoChord implantation with new tools which are developed by us.

Case report

The study was designed as a role model study with a domestic pig. The pig was operated upon at the Experimentaanimals' production and research center in the Veterinarian Faculty of Baskent University. This study was approved by University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no: KA14/287) and supported by University Research Fund. The animal was treated by policies and principles of good laboratory practice for animal care and with the European Union guidelines (86/609/EEC). The pig was 3 years old and weighed 350 kilograms.

Address: Ersin Doganozu, MD, Department of Cardiology, 29 Mayıs State Hospital, Aydınlar mh. Dikmen Cd. No:312, 06105 Çankaya/Ankara,

e-mail: ersindoganozu@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.044

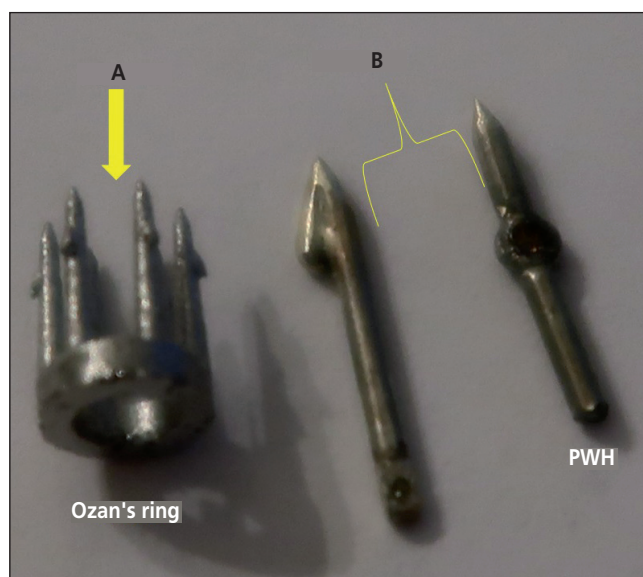


Fig. 1 – (A) Ozan's ring: Contents of it: A ring-based six arrows with notches. The purpose of the apparatus is to stabilize the myocardium and to resist the widening of the hole that is made by the Seldinger needle. (B) Picket with the hole: The purpose of the apparatus is to pierce the mitral valve. It is placed on the dilatator of the sheath. After piercing the mitral valve is pushed by a Teflon wire to the atrial face of the mitral valve. Two types of PWH were designed but middle-hole PWH was used for the experiment.

The domestic pigs which are candidates for cardiac studies weigh generally 40–70 kilograms.³ Two kinds of new apparatus that are patented by the Turkish Patent Institute (patent no: 2021/019396) were used in the experimental study.

Equipment

Figure 1A presents Ozan's Ring: The purpose of the apparatus is to stabilize the myocardium and to resist the widening of the hole that is made by the seldinger needle.

Figure 1B shows picket with the hole: The purpose of the apparatus is to pierce the mitral valve. It is placed on the dilatator of the sheath. After piercing the mitral valve it is pushed by a Teflon wire to the atrial face of the mitral valve.

The step-by-step description of the procedure

- Left ventricle is punctured by a seldinger needle and a J guide wire is advanced to the left ventricle.
- The apparatus which has a diameter as the distal part of an 8 F sheath is loaded (**Ozan's ring**) on the 8 F sheath, it is advanced to the apical of the left ventricle till it penetrates the myocardium, and the sheath is removed except J wire.
- The 7 F sheath is advanced on the guide wire into the left ventricle.
- With TEE guidance, the sheath is manipulated under the posterior leaflet of the mitral valve.
- The NeoChord is attached to the part of the second apparatus (**picket with the hole-PWH**), the chord is placed on the top of the dilatator, and when the heart rate is paced at 200 beats/min, the second apparatus is pushed with TEE guidance to pierce the

posterior leaflet. With a J-tipped Teflon wire, the second apparatus is pushed from the dilatator tip to the atrial surface of the mitral valve, and the dilatator is removed.

- Three pro-glides are placed on the apical left ventricle at 10-14-18 o'clock.
- A sheath will be removed and bleeding control is achieved by making an apical knot with pro-glides.
- Then the processing is terminated.
- The subject will be allowed to remain alive for about an hour, after which it will be sacrificed and the entrance and placement of the NeoChord will be observed.

Pilot pig procedure

Anesthesia and monitoring

The domestic pig was premedicated with ksilazine 10 mg/kg and keteamine 20 mg/kg. Atropin was administrated at 1 mg intramuscular followed by orotracheal intubation under general anesthesia with the infusion of ksilazin and keteamine. General anesthesia was maintained intravenously via peripheral venous access. The domestic pig laid on the operating table in a supine position and the superficial femoral artery was cannulated via the seldinger technique and a 6 F sheath was introduced. Hemodynamic follow-up was going on via the femoral artery. Electrocardiography monitorization and saturation were monitored by GE GA18911793818 The CARESCAPE* VC150.

The procedure

Midline sternotomy was performed and the pericardium was opened because the pig heart was out of reach of the seldinger needle. Although the procedure was planned to be performed under transesophageal echocardiography (TEE) the heart could not be visualized most probably due to pneumothorax that developed during sternotomy and the overweight of the domestic pig. We decided to continue the procedure by attaching the TEE probe over to the heart. The seldinger needle was advanced into the left ventricle from the side of the left anterior

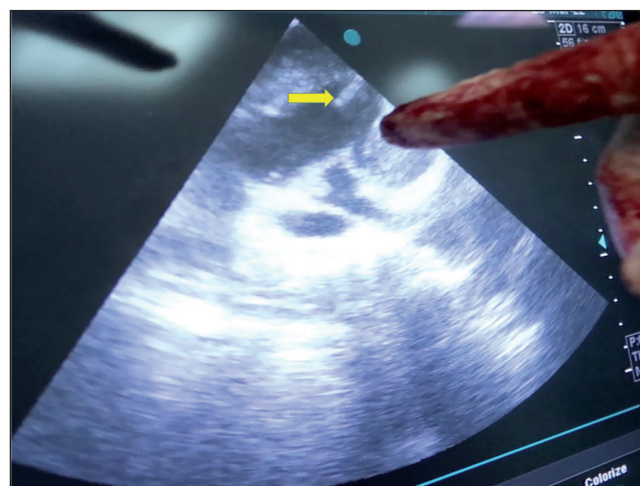


Fig. 2 – 7F sheath was visualized in the left ventricle with insufficient imaging in transapical echocardiography that was administered in one-to-one contact with the apex.

descending artery. The J guide wire was advanced to the left ventricle and the needle was removed. An 8 F sheath and PWH apparatus over the sheath was advanced into the wall of the left ventricle till the apparatus was implanted in the myocardium. Hereupon, an 8 F sheath was extracted while the J wire was inside and a 7F sheath was advanced over the J wire and the PWH apparatus is advanced through the valve. The sheath was visualized inside of the left ventricle (Fig. 2). The hemodynamics of the pig deteriorated due to pneumothorax and the echocardiographic images were insufficient to manipulate the sheath under the posterior leaflet of the mitral valve. The cardiovascular team decided to terminate the procedure. Intracardiac propofol was used for sacrifice. The heart was displaced and the desired experimental study was performed in a disconnected heart.

Discussion

The novel-developed apparatus called **Ozan's ring** is going to be expected to be helpful to stop bleeding into the pericardium by fixing the parietal and visceral pericardium percutaneously. The apparatus was produced by a 3D printer. The PWH apparatus was made with silver by a goldsmith. The apparatuses produced by a professional manufacturer would be serviceable. Although the current pilot role model study is unsuccessful, it can be considered an initial step for future percutaneous or laparoscopic apical intracardiac interventions.

Although surgical treatments are the gold standard of heart valve surgery, recent developments in the field demonstrate that endovascular procedures may provide an alternative to open-heart operations for heart valve interventions.⁴⁻⁷ Transcatheter aortic valve implantation is one of the leading operations in this field, tricuspid and pulmonary interventions have become popular recently.⁸⁻¹⁰ Furthermore, recent percutaneous approaches to mitral valve repair include the Carillon device¹¹ and Mitra-clip¹² also for NeoChord implantation³ an off-pump minimal invasive surgical technique has been developed in recent years.

Technological developments in the field pave the way for practitioners to perform minimal surgical procedures. New techniques and novel systems are required for development in the field. The present role model study is planned for the first step of apical laparoscopic and percutaneous procedures. The structure of the myocardium consists of longitudinal transverse and circumferential muscle fibers and the myocardium works in torsion detorsion mechanics. In light of this information and clinical experience, it is obvious that the hole created by an apical intervention will expand with the movement of the working heart and myofibrils. The expansion of an apical 6 F size intervention to 8-9 F after half an hour of operation is of high possibility. The Ozan's ring aims to prevent this enlargement at the heart apex and to help control bleeding by keeping the heart muscle together during the procedure. As long as there is no total rupture of the chordae tendineae, we consider that the newly developed system will be effective in the treatment of the posterior mitral valve and its parts, however, the probability of success in total ruptures will decrease. Therewithal the P1-2 mitral valve parts might be

the most suitable parts for this system. Although considering the possibility of treating the anterior leaflet with this newly developed system is lower than the posterior leaflet, it is obvious that this idea should be supported by current experiments. To focus on the reasons for the failure of the role model study, despite the apparatus being successful to stop the enlargement of the entrance hall and controlling bleeding, technological inadequacies were made challenging the procedures. The inadequacy of echocardiographic images seriously affected the feasibility of the procedure. An animal laboratory with C-arm fluoroscopy and intravascular echocardiography would be suitable for studies like the present study.

The **Ozan's Ring** apparatus was designed primitively with 6 notched arrows on a round base and produced by a 3D printer. If it would be designed as a gun that penetrates and fixes all of the endocardium, pericardium, and myocardium, the procedure could be performed with less risk of bleeding and much more safety. Also, the apparatus could be designed notchless with a condom that has twisted tips that are straightened while connected with arrows. This design may help to drain blood to the outside of the human body.

Conclusion

We concluded that this role model study is significant in that it has the potential to be a precursor to laparoscopic or percutaneous intracardiac procedures. The method that we administered in the current study is innovative and groundbreaking if it would be performed. Future role model studies must be designed with materials that would have a better technological design in equipped animal laboratories.

Authors' contribution

The authors state that the article is original, has not been submitted for publication in other journals and has not yet been published either wholly or in part. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Ersin Doganozu: Idea, design, writer, literature review.

Ayşe Ceren Doganozu: Resources, materials.

Deniz Sarp Beyazpınar: Resources, materials, literature review.

Atilla Sezgin: Audit/Consulting.

Ibrahim Haldun Muderrisoğlu: Audit/Consulting, design.

Alp Aydınalp: Analyses and/or comments, critical review, design.

Acknowledgements

We would like to thank the nurse Levent Ulutaş and the nurse Kevser İleri for their voluntary support and employees of the Animal Experiments Laboratories of Başkent University for their dedicated work.

Conflict of interest

The authors don't have any conflict of interest.

Ethical statements

This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:

KA14/287) at 16. 3. 2020 and supported by Baskent University Research Fund.

References

1. Rosengart, Todd K, MA Borger, et al. Percutaneous and minimally invasive valve procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology, Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117:1750–1767.
2. David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1143–1152.
3. Maisano F, Michev I, Rowe S, et al. Transapical endovascular implantation of neochordae using a suction and suture device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:118–123.
4. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of the new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed-chest pigs. *Eur Heart J* 1992;13:704–708.
5. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 2000;102:813–816.
6. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006–3008.
7. Lutter G, Kuklinski D, Berg G, et al. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:768–776.
8. Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, et al. Development of a stent-bio valve with round-shaped leaflets: in vitro hydrodynamic evaluation for transcatheter pulmonary valve implantation (TPVI). *J Artif Organs* 2016;19:357–363.
9. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2998–3008.
10. Cai S, Bowers N, Dhoot A, et al. Natural history of severe tricuspid regurgitation: outcomes after transcatheter tricuspid valve intervention compared to medical therapy. *Int J Cardiol* 2020;320:49–54.
11. Khan MS, Siddiqi TJ, Butler J, et al. Functional outcomes with Carillon device over 1 year in patients with functional mitral regurgitation of Grades 2+ to 4+: results from the REDUCE-FMR trial. *ESC Heart Fail* 2021;8:872–878.
12. Zhou S, Egorova N, Moskowitz G, et al. Trends in MitraClip, mitral valve repair, and mitral valve replacement from 2000 to 2016. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;162:551–562.

Aspirin-induced Anaphylactoid Reactions in a Patient with Acute Coronary Syndrome Complicating Acute Lung Edema: a Case Report

Meity Ardiana, Kevin Francio, Inna Maya Sufiyah, Fita Triastuti, Muhammad Nuh Hamdani

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 3. 2023

Accepted: 26. 3. 2023

Available online: 7. 12. 2023

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

Anafylaxe

Hypersenzitivita

Kyselina acetylsalicylová

SOUHRN

Kontext: Antiagregační terapie sice představuje základní způsob léčby pacientů s akutním koronárním syndromem, avšak vzhledem k tomu, že již byl popsán případ hypersenzitivity na kyselinu acetylsalicylovou, může být léčba pacienta s akutním koronárním syndromem problematická.

Popis případu: Na oddělení urgentního příjmu byla přepravena 65letá Jávanka s dyspnoe přetrvávající po dobu tří dní a s ortopnoe. Na základě fyzikálního vyšetření a výsledků pomocných testů byla pacientce stanovena diagnóza akutní dekompenzace srdečního selhání. Třetí den léčby byla na EKG záznamu pozorována nová inverze vlny T ve svodech V_1 až V_6 , I a aVL, prokazující akutní koronární syndrom bez elevace úseku ST. Byla podána nasycovací dávka antiagregancií (clopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové). Tři dny po podání léčiv si pacientka stěžovala na náhlé zhoršení dušnosti; současně byly slyšet hvízdavé zvuky. Vzniklo tak podezření na alergickou reakci, a vzhledem k četným alergickým reakcím na nesteroidní antiflogistika v anamnéze pacientky se předpokládalo, že tentokrát reakci vyvolala kyselina acetylsalicylová.

Diskuse: Kyselina acetylsalicylová se jako inhibitor COX-1 často podílí na vyvolání hypersenzitivních reakcí. V takových případech je léčebnou strategií podání silnějšího antagonisty receptoru $P2Y_{12}$ a rychlá perorální desenzibilizace ihned po stabilizaci pacientova stavu.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: Antiplatelet therapy is an essential treatment for patients with acute coronary syndrome. But a history of aspirin hypersensitivity has been reported and it might be challenging to treat a patient with this case.

Case: A 65-year-old Javanese woman came to the emergency department and presented with dyspnea for three days and with orthopnea. Based on physical and supporting examination, the patient was diagnosed with ADHF. However, on the 3rd day of treatment, ECG showed new T wave inversion at lead V_1 to V_6 , I, and aVL lead to NSTEACS. Loading doses of antiplatelets (clopidogrel and aspirin) were administered. Three hours after the drug administration, the patient complained of sudden worsening shortness of breath with pronounced wheezing. Allergic reaction was suspected and due to the patient's history of multiple NSAIDs allergies, aspirin was suspected as the culprit.

Discussion: Aspirin as a COX-1 inhibitor, is often implicated with hypersensitivity reactions. Using a more potent $P2Y_{12}$ receptor antagonist and performing rapid oral desensitization once the patient has stabilized is a strategy in this kind of case.

Keyword:

Acute coronary syndrome

Anaphylaxis

Aspirin

Hypersensitivity

Address: Meity Ardiana, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine Universitas Airlangga – Dr. Soetomo General Hospital, Jl. Mayjend Prof. Dr Moestopo No 4-6, Surabaya, East Java 60285, Indonesia, e-mail: meityardiana@fk.unair.ac.id

DOI: 10.33678/cor.2023.028

Background

Antiplatelet therapy is an essential treatment for patients with acute coronary syndrome. Aspirin has been regarded as the cornerstone treatment due to its potency, efficacy, wide availability, and low cost, particularly for patients in developing countries. Aspirin was long recommended for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) based on its survival benefit in the ISIS-2 trial.¹ Dual antiplatelet therapy consisting of aspirin and P2Y₁₂ receptors antagonist becomes more important, particularly if stent implantation is considered.²

Treatment for acute coronary syndrome patients with a history of drug hypersensitivity might be challenging.³ Hypersensitivity reactions force clinicians to determine whether to continue administering aspirin or halt aspirin treatment and begin alternative programs such as aspirin desensitization procedures. Here, we reported invaluable experience identifying strategies to improve clinical outcomes in a patient with acute coronary syndrome who had anaphylactoid reactions to aspirin.

Case report

A 65-year-old Javanese woman came to the emergency department and presented with dyspnea for three days and with orthopnea. Chest pain, fever, or cough are denied. The patient had a history of hypertension controlled by candesartan, diabetes mellitus treated with insulin injection, and spondyloarthropathy treated with methotrexate. The patient has an allergy to some non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antibiotics, if exposed to the drugs which she is allergic to, she starts coughing and wheezing.

On admission, blood pressure was 160/100 mmHg with a heart rate of 112 beats per minute, respiratory rate of 30 times per minute, and oxygen saturation of 91% in room air. From physical examination, we found grade II/IV systolic heart murmur at the apex, crackles at the base of both lungs with no wheezing, and no edema at all limbs. Chest X-ray showed cardiomegaly with prominent pulmonary vasculature (Fig. 1). The initial electrocardiogram showed sinus tachycardia without any other abnormality (Fig. 2, day 1). From echocardiography, we found restrictive motion of posterior mitral leaflet with moderate mitral regurgitation and normal left ventricle ejection fraction. Based on this examination, the patient was diagnosed with acute decompensated heart failure (ADHF) and got loop diuretic and intravenous nitrates as treatment. The patient felt relieved, and no more orthopnea was found with this treatment but crackles still present minimally.

Laboratory findings showed impaired renal function with serum creatinine 1.8 mg/dL and blood urea nitrogen 27 mg/dL, other laboratory parameters are within normal limit.

On Day 3 admission, ECG showed new T wave inversion at lead V₁ to V₆, I, and aVL which was not present at the initial ECG (Fig. 2, day 3). We followed it up by checking troponin I level and the result was 42.34 ng/mL (normal range < 35). We assessed the patient with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) and



Fig. 1 – The patient's initial chest X-ray results.

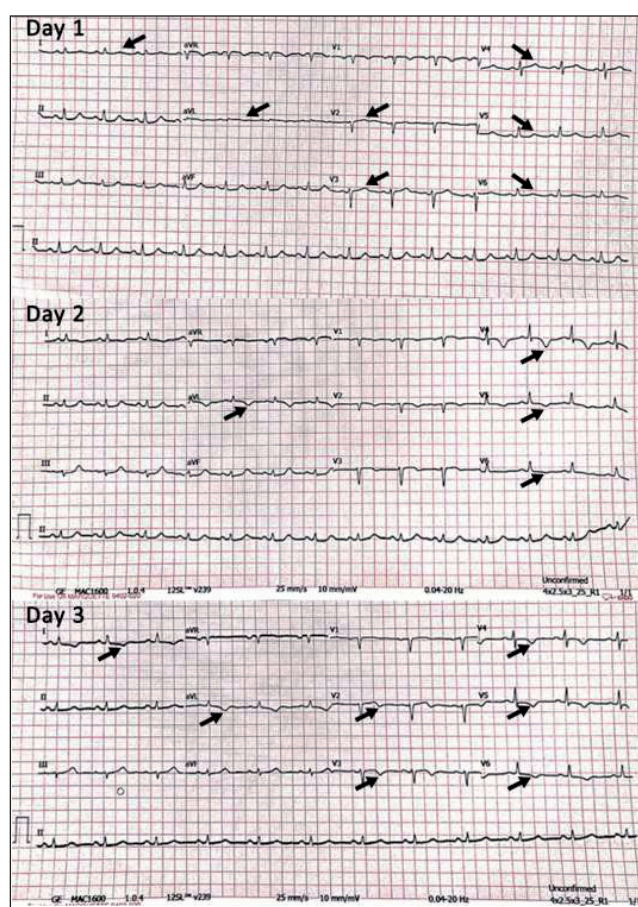


Fig. 2 – The patient's ECG evolution from day 1 to day 3. Showing new T waves inversion on day 2, indicating acute myocardial ischemia. Note the arrows pointing at the T waves which all still upright in the first day but started to be inverted in the second and third day.

categorize it to very high risk with GRACE score 153. We decided to give a loading dose of antiplatelets using 300 mg aspirin and 300 mg clopidogrel orally for the patient, and started giving fondaparinux subcutaneous injection.

About 3 hours after we administered the drugs, the patient complained of sudden worsening shortness of breath with pronounced wheezing with no progressive crackles, itchy rash almost on almost all of her body surface and edema of palpebra. Allergic reaction was suspected, methylprednisolone and diphenhydramine intravenous injection was given and the symptoms diminished. Due to the patient's history of multiple NSAIDs allergy, aspirin was suspected as the culprit and was discontinued from the patient, and after that the patient did not have any allergic reaction symptoms any more. Methylprednisolone was also administered routinely once a day afterwards. Since we decide not to use aspirin for the patient, we decide to use ticagrelor 90 mg twice daily as the antiplatelet and continue administering the fondaparinux injection. From the diagnostic coronary angiography, we found coronary artery disease with significant stenoses at left main, left anterior descending, and left circumflex coronary artery. The patient was suggested then to undergo bypass surgery.

Discussion

Platelet activation and coagulation cascade is an essential process in the initial phase and evolution of NSTEMI-ACS. Therefore, platelet activation inhibitors and anticoagulation are essential in managing NSTEMI-ACS.¹ Aspirin, as the cornerstone of treatment, and other NSAIDs, especially COX-1 inhibitors, are often implicated with hypersensitivity reactions. The prevalence of aspirin hypersensitivity is 0.5–1.9% of the general population.⁴ The hypersensitivity reaction varies from respiratory and cutaneous manifestation to anaphylactic shock, and in general, the intensity is dose-dependent.⁵ Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) can manifest as respiratory and non-respiratory, with 64–66% of cases allergic to common allergens tested by skin test.⁵ Non-respiratory manifestations develop more frequently in patients with severe respiratory manifestations and occur within a few minutes to three hours after drug exposure.⁵ Aspirin desensitization is recommended, and rapid desensitization may be performed for patients who urgently need aspirin treatment. Despite its effectiveness, potential risks of reactions like urticaria, angioedema, bronchospasm, and dyspnea may arise and make it underutilized.^{5,6}

Clopidogrel 75 mg daily is an appropriate alternative for patients who are intolerant or allergic to aspirin for long-term treatment. In cases of aspirin intolerance, more potent P2Y₁₂ inhibitors, such as prasugrel or ticagrelor, may be preferred over clopidogrel as single antiplatelet therapy for a limited duration.² With a history of lots of NSAID allergy from the patient, it is dilemmatic for us to differentiate between a true allergic reaction and an anaphylactoid reaction. Since there is no record of an aspirin desensitization program at our center, we decide to stop aspirin and give ticagrelor as a more potent P2Y₁₂ for the patient.

The patient's shortness of breath needs to be differentiated between bronchoconstriction or acute heart failure. Rales and rhonchi manifest as a result of fluid leakage from pulmonary capillaries into alveoli, while wheezing manifests as reactive bronchoconstriction. Rales caused by heart failure are usually finer, extending upwards from the

base of the lungs, while those due to other causes tend to be coarser. In congested patients with advanced heart failure, rales or rhonchi may be absent due to a compensatory increase in local lymphatic drainage. The physical presence of fluid in the bronchial wall and secondary bronchospasm can lead to a condition known as cardiac asthma. Misdiagnosed and incorrect therapy with bronchodilators may be associated with an increased risk of death.⁷

Conclusion

Aspirin is essential in the treatment of acute coronary syndrome, particularly if percutaneous coronary intervention is considered. For patients with a history of hypersensitivity to aspirin, the optimal management of acute coronary syndrome is unclear. We follow a strategy for addressing this problem by using a more potent P2Y₁₂ receptor antagonist and performing rapid oral desensitization in the ensuing hours, once the patient has been stabilized.

Conflict of interest

The authors declare there is no conflict of interest.

Funding

The authors did not receive any fund for this study

Ethical statement

Ethical consent for this case study was provided by Dr. Soetomo General Hospital.

Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

References

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.
2. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 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.
3. Cheong Z, Tan CYL, Lim CP, et al. Patient characterization and predictors of aspirin desensitization response. *Asia Pac Allergy* 2021;11:e20.
4. Schiano P, Steg PG, Barbou F, Monségu J. A strategy for addressing aspirin hypersensitivity in patients requiring urgent PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:75–78.
5. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. Vol. 135. *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd.: 2018:62–75.
6. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:3–10.
7. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th edition. Elsevier Saunders: 2015, Philadelphia.

Coronary evagination after self-apposing stent deployment: a rare but possible event. A clinical case at 4-year follow-up

Giuseppe Venuti^a, Francesca Consolo^b, Claudia Morabito^a, Alice Moncada^b, Olga La Cognata^b, Rosalba De Sarro^b, Alessandro Di Carlo^b, Armando Lo Savio^b, Marco Cerrito^a

^a Department of Cardiothoracic and Vascular Science, Division of Cardiology, Papardo Hospital, Messina, Italy

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 9. 3. 2023

Accepted: 16. 3. 2023

Available online: 7. 12. 2023

Klíčová slova:

Evaginace koronární tepny

Koronarografie

Samoexpandibilní stent

SOUHRN

Kontext: Evaginace (vychlípení) koronární tepny je abnormalita spojená – bez ohledu na (ne)přítomnost ischemické choroby srdeční (ICHS) – s nepříznivým dlouhodobým výsledným stavem. Patogeneze evaginace koronární tepny není zcela objasněna; za prediktory zvětšení koronární tepny působením mechanismů, jako jsou dlouhodobě probíhající zánět, suboptimální endotelizace a pozitivní remodelace cév, jsou považovány intrakoronární manipulace a perkutánní koronární intervence (PCI). Častější příčinou remodelace cév jsou některé typy stentů, například samoexpandibilní stenty.

Popis případu: Popisujeme případ 79leté ženy, která podstoupila perkutánní koronární intervenci pro námažovou anginu pectoris a již jsme implantovali samoexpandibilní stent v mírně ektatickém segmentu r. circumflexus levé koronární tepny a klasický stent pro léčbu jiné léze s dobrými výsledky. O čtyři roky později prokázalo koronarografické vyšetření aneurysma obklopující dříve implantovaný samoexpandibilní stent; nicméně průtok koronárními tepnami byl normální, takže nebylo zapotřebí žádné další intervence.

Závěry: Pokud je nám známo, náš článek popisuje jako první úlohu implantace samoexpandibilního stentu při vzniku evaginace; popis případu z klinické praxe může být užitečný v tom smyslu, že upozorňuje na možnost této situace u pacientů po PCI, jimž byl implantován tento typ stentu.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Background: Coronary evagination is a coronary abnormality that has been associated with poor long-term outcomes irrespective of the presence of concomitant coronary artery disease (CAD). Its pathogenesis is still not well understood; intracoronary manipulation and percutaneous coronary intervention (PCI) are considered predictors of coronary enlargement through mechanism such as prolonged inflammation, suboptimal endothelialization and vessel positive remodeling. Some stent platforms, like self-apposing stents, seem to be more involved, causing more vessel remodeling.

Case presentation: We report the case of a 79-year-old woman who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) because of effort angina pectoris; we used a self-apposing stent in a slightly ectatic segment of left circumflex artery and a conventional stent to treat another lesion, with good results. Four years later, a coronary angiography showed an aneurysm surrounding previously implanted self-apposing stent platform; anyway, the coronary flow was normal, so no further intervention was required.

Conclusions: To the best of our knowledge, this is the first paper considering the implication of self-apposing stent properties in evagination generation; this clinical case can be useful to pay attention to patients who underwent percutaneous coronary intervention and received this type of stent.

Keywords:

Coronary angiography

Coronary evagination

Self-apposing stent

Address: Claudia Morabito, MD, Department of Cardiothoracic and Vascular Science, Division of Cardiology, Papardo Hospital, Contrada Papardo, 98158 Messina, Italy, e-mail: claudiamorabito@hotmail.it

DOI: 10.33678/cor.2023.021

Background

Coronary abnormalities (CA) such as aneurysms and evaginations have been associated with poor long-term outcomes irrespective of the presence of concomitant coronary artery disease (CAD).¹

Although CA pathogenesis is still not well understood, intracoronary manipulation and percutaneous coronary intervention (PCI) are considered predictors of coronary enlargement.^{1,2} A few studies tried to demonstrate the correlation between specific stent platform and coronary evaginations, concluding as early-generation drug-eluting stents (DES) can be a factor. Hence, delayed arterial healing with evidence of prolonged inflammation may occur following early-DES platform, leading to suboptimal endothelialization, vessel positive remodeling and struts malapposition.³

The Stentys Xposition was a self-apposing sirolimus eluting stent that was designed to limit strut malapposition to the intima, representing a valid alternative to common-use stents in dedicated scenarios.⁴ We present a rare case of coronary evagination progression after Stentys deployment at a 4-year follow up.

Case report

A 79-year-old woman was referred to our institution due to effort angina pectoris, grade 3 according to Canadian Cardiovascular Society (CCS 3). In her clinical history, there was hypertension, dyslipidemia, and type-2 diabetes in pharmacological treatment and a previous single episode of atrial fibrillation.

An electrocardiogram (ECG) showed sinus rhythm with diffused repolarization abnormalities (flat and negative

T waves) while a transthoracic echocardiography (TTE) showed lateral wall hypokinesia with mildly depressed ejection fraction. Myocardial markers were negative (HS-troponin 1.5 ng/L); other blood exams, including blood count, renal function, electrolytes were normal, except BNP, slightly increased (546 pg/dL).

A coronary angiography was performed and the patient underwent left circumflex artery (LCx) and left anterior descending artery (LAD) percutaneous coronary intervention (PCI) with the deployment of a self-apposing stent and a conventional stent, respectively. In particular, after LCx lesion preparation with a semi-compliant 2.5 mm balloon, a 3.0–3.5/22 mm STENTYS Xposition S self-Apposing stent was implanted along a slightly ectatic segment, with good result.

Four years later, because of episodes of chest pain and dyspnea during ordinary physical activity without significant changes at ECG and TTE, the patient was admitted to our center in order to undergo coronary angiography. Neither de novo stenosis nor in-stent restenosis were detected, however, a coronary evagination surrounding the borders of the previously implanted Stentys platform was depicted (Fig. 1). Intravascular ultrasound and optical coherence tomography were unfortunately unavailable during the procedure time. Considering the TIMI grade 3 flow, i.e. a normal coronary perfusion with the flow that fills the distal coronary bed completely, and the absence of new lesions, no further intervention was required. The patient was discharged the day after with optimal medical therapy.

Discussion

Coronary evagination is a coronary abnormality whose pathogenesis can be divided in non-iatrogenic (CAD,

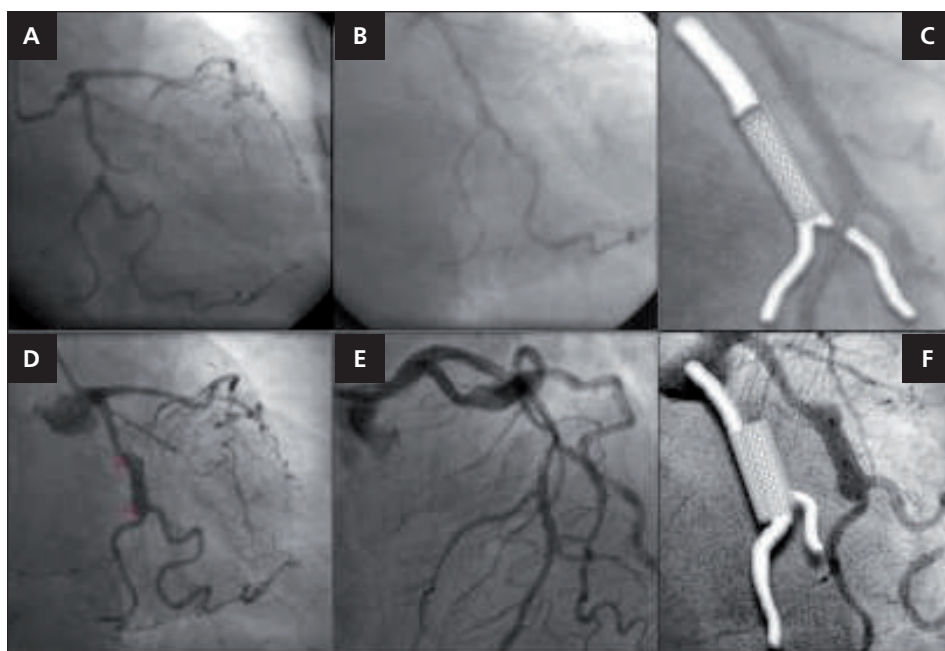


Fig. 1 – (A) Coronary angiography showing severe lesion into left circumflex artery. (B, C) Final result after PCI and self-apposing stent implantation. (D–F) Four-year follow up coronary angiography showing a long aneurysmatic segment into left circumflex artery.

vasculitis, connective tissue diseases and so on) and iatrogenic.^{1,5-7}

Despite plenty of studies and researches, vessel remodeling mechanisms in post-PCI scenario are not completely clear yet, although multiple factors are apparently involved. Firstly, device-related factors, including drug, stent material, design, and the interaction with adjunctive therapy such as coronary atherectomy may play a role. Secondly, patient or lesion features, including coronary risk factors, preexistent vessel remodeling, plaque characteristics, local inflammatory activity, and shear stress. Lastly, procedure-related factors, such as deep vessel wall cutting due to cutting balloon therapy, can also lead to subsequent vessel dilatation.²

Some DES platforms were related to vessel remodeling caused by delayed arterial healing with evidence of prolonged inflammation, resulting in incomplete reendothelialization and acquired malapposition.³ Pre-clinical and human post-mortem findings evidenced that the inflammatory response following DES implantation is related mostly with sirolimus eluting stent (SES) and paclitaxel eluting stent (PES); SES induces marked granulomatous adventitial inflammation and fibrosis and thus positive remodeling, while PES exhibits extensive fibrin deposition and medial smooth muscle cell necrosis. Instead, zotarolimus eluting stent (ZES) and everolimus eluting stent (EES) show only low levels of inflammation and fibrin deposition,⁸⁻¹² so some authors consider SES and PES causing more vessel remodeling than ZES and EES.¹³

Both drugs and polymers of DES have been suspected as triggers for evagination formation. Radu et al. conducted an intravascular imaging-based study using early-generation SES that evidenced vessel manipulation at baseline and the polymer, rather than the drug, potential causes of vessel remodeling.³

Our case shows a coronary evagination at 4-year follow up following Stentys Xposition S implantation. The Stentys Xposition S coronary stent was a self-apposing, sirolimus-eluting stent, which is no longer available. It was designed to improve strut apposition to the vessel wall, representing an alternative to traditional stents in dedicated scenarios such as significant mismatch in diameter from proximal to distal segments of the target vessel, true bifurcation lesions needing 2-stent treatment, acute coronary syndrome with high thrombotic burden, ectatic vessel and saphenous venous graft PCI. Thanks to the elastic and shape memory properties of nitinol, the struts appose to the vessel wall with a low chronic outward force; after deployment, the platform enlarges overtime as far as the struts reach the intima.⁴ The coronary evagination depicted in our case may be the result of multiple factors, in which, among device features, the chronic outward force exerted by the Stentys could be pivotal.

Even taking into consideration self-apposing stents are no longer on the market and the stent cohort is very small when compared to the total amount of patients receiving DES, we believe our finding is worth outlining. In fact, coronary abnormalities have been associated with an increased risk of cardiovascular adverse events^{3,14} and poor long-term outcomes irrespective of the presence of concomitant CAD.^{1,15,16}

Conclusions

To the best of our knowledge, this is the first paper considering the implication of self-apposing stent properties in evagination generation; this clinical case can be useful to pay attention to patients who underwent percutaneous coronary intervention and received this type of stent.

Conflict of interest

None.

Funding body

None.

References

1. Kawsara A, Núñez Gil JJ, Alqahtani F, et al. Management of Coronary Artery Aneurysms. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1211–1223.
2. Fitzgerald PJ, Otake H. Evaluation of Vessel Response to Percutaneous Coronary Intervention. *Rev Española Cardiol* (English Ed.) 2008;61:1001–1006.
3. Radu MD, Räber L, Kalesan B, et al. Coronary evaginations are associated with positive vessel remodelling and are nearly absent following implantation of newer-generation drug-eluting stents: An optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 2014;35:795–807.
4. Pellegrini D, Cortese B. Focus on STENTYS® Xposition S Self-Apposing® stent: A review of available literature. *Future Cardiol* 2019;15:145–159.
5. Morabito C, Casale M, Crea P, et al. Atrial fibrillation and thrombophilia. DOAC as a valid alternative? A clinical case. *Cor Vasa* 2020;62:470–472.
6. Dattilo G, Borgia F, Guarneri C, et al. Cardiovascular Risk in Psoriasis: Current State of the Art. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:85–91.
7. Casale M, Dattilo G, Imbalzano E, et al. The thromboembolism in COVID-19: the unsolved problem. *Panminerva Med* 2023;65:51–57.
8. Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS, et al. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries. *Circulation* 2009;120:141–149.
9. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, et al. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:390–398.
10. Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, et al. Pathology of Second-Generation Everolimus-Eluting Stents Versus First-Generation Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Humans. *Circulation* 2014;129:211–223.
11. John MC, Wessely R, Kastrati A, et al. Differential Healing Responses in Polymer- and Nonpolymer-Based Sirolimus-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:535–544.
12. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized Hypersensitivity and Late Coronary Thrombosis Secondary to a Sirolimus-Eluting Stent. *Circulation* 2004;109:701–705.
13. Kleber FX, Schulz A, Köhn P. Positive Vessel Remodelling. *Eur Med J* 2018;111–115.
14. Bitto R, Casale M, Morabito C, et al. Takotsubo Cardiomyopathy: a Benign Condition or a Bad Omen? *Angiology* 2018;69:100–102.
15. Corrado E, Dattilo G, Coppola G, et al. Low- vs high-dose ARNI effects on clinical status, exercise performance and cardiac function in real-life HFrEF patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78:19–25.
16. Dattilo G, Bitto R, Correale M, et al. Trend of perceived quality of life and functional capacity in outpatients with chronic heart failure and in treatment with sacubitril/valsartan: a real-life experience. *Minerva Cardiol Angiol* 2022;70:555–562.

Evropský prostor pro zdravotní data (EHDS) v kontextu digitální transformace kardiologie a systémových změn zdravotního systému v České republice

(European Health Data Space (EHDS) in the context of the digital transformation of cardiology and systemic changes of the health system in the Czech Republic)

Miloš Tábořský^a, Lenka Kaška^b, Jiří Horecký^c, Jiří Batěk^d, Michal Vrablík^e, Aleš Linhart^f, Petr Ošťádal^g

^a Kardiologické centrum, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Národní telemedicínské centrum, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b Aliance pro telemedicínu a digitalizaci zdravotnictví a sociálních služeb, Pfizer ČR

^c Asociace poskytovatelů sociálních služeb ČR, European Ageing Network

^d Aliance pro telemedicínu a digitalizaci zdravotnictví a sociálních služeb

^e III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

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

^g Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 30. 11. 2023

Přijat: 1. 12. 2023

Dostupný online: 4. 12. 2023

Klíčová slova:

Digitalizace zdravotnictví
Digitální zdravotní gramotnost
EHDS
Informační systémy
Práva pacientů

Keywords:

Digitalization of health system
Digital health literacy
EHDS
Information systems
Patients' rights

I. Preamble

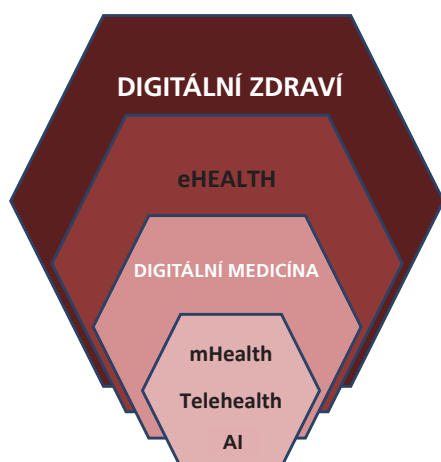
Toto odborné stanovisko České kardiologické společnosti (ČKS) – České asociace preventivní kardiologie (ČAPK) vzniklo jako nezávislý akademický materiál seznamující medicínskou veřejnost se systémovou transformací českého zdravotnictví v kontextu návrhu nařízení Evropské unie (EU) o vzniku a realizaci jednotného Evropského prostoru pro zdravotní data (EHDS). Považujeme za důležité motivovat subjekty zodpovědné za implementaci EHDS v ČR, aktivovat vypsání dotačních titulů Ministerstva pro místní rozvoj (MMR) / Ministerstva vnitra (MV) k možnosti systémové změny v této oblasti včetně informačních systémů a podpořit strategickou aktivitu v oblasti digitální zdravotní gramotnosti lékařů i pacientů.

Evropská komise se rozhodla harmonizovat sdílení elektronických zdravotních dat napříč EU a za tímto účelem vydala v květnu 2022 návrh nařízení EU o Evropském

prostoru pro zdravotní data. Byla při tom vedena myšlenkou, že míra digitalizace zdravotních dat se v jednotlivých členských státech liší v závislosti na kategoriích dat a na míře účasti poskytovatelů zdravotní péče, kteří evidují zdravotní data v elektronické podobě. Aby se tedy podpořilo uplatňování práv pacientů (subjektů osobních údajů) na přístup k elektronickým zdravotním datům a jejich výměnu, je třeba přijmout opatření na úrovni EU s cílem zabránit další roztržičnosti.¹ Je těžké si plně představit, jak dalekosáhlý význam pro zdravotnické systémy a pro pacienty bude mít harmonizace vytváření, zpracování a sdílení elektronických zdravotních dat, a to na přeshraniční úrovni. Zároveň všichni víme, či minimálně cítíme, že doba digitální transformace zdravotnictví je již zde a tento vývoj je nezastavitelný. Je tedy třeba tuto myšlenku přijmout a zejména pochopit, v čem bude harmonizace spočívat, jaká v ní bude role každého z nás a jaké benefity přinese.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.3367/8/cor.2023.088



Obr. 1 – Vztah pojmů v rámci digitálního zdravotnictví. AI – umělá inteligence.

DEFINICE

Digitální zdravotnictví zahrnuje technologie, platformy a systémy, které mají za účel podporovat zdravý životní styl, wellness a zapojit jednotlivce do péče o zdraví, shromažďovat, ukládat a sdílet zdravotní data a/nebo podporovat lékařské a zdravotnické vědy a klinický provoz.¹ Různé definice eHealth se mohou velmi lišit. Za základní lze považovat definici WHO (viz box 2), která správně odkazuje na „používání informací“. Elektronické zdravotnictví (eHealth) je totiž zejména koncept **sdílení elektronických zdravotních dat**.

Digitální zdravotnictví (box 1) je jakousi velkou množinou, ve které se nachází mnoho menších množin, jakýchsi elementů, ze kterých se digitální zdravotnictví skládá (obr. 1). Cílem tohoto pojednání není a nemůže být zabývat se všemi těmito aspekty. Proto si autoři stanovili cíl konkrétnější, a to seznámit s konceptem sdílení zdravotních dat na přeshraniční úrovni v EU, který je obsažen v návrhu nařízení EU o Evropském prostoru pro zdravotní data (European Health Data Space, EHDS).²

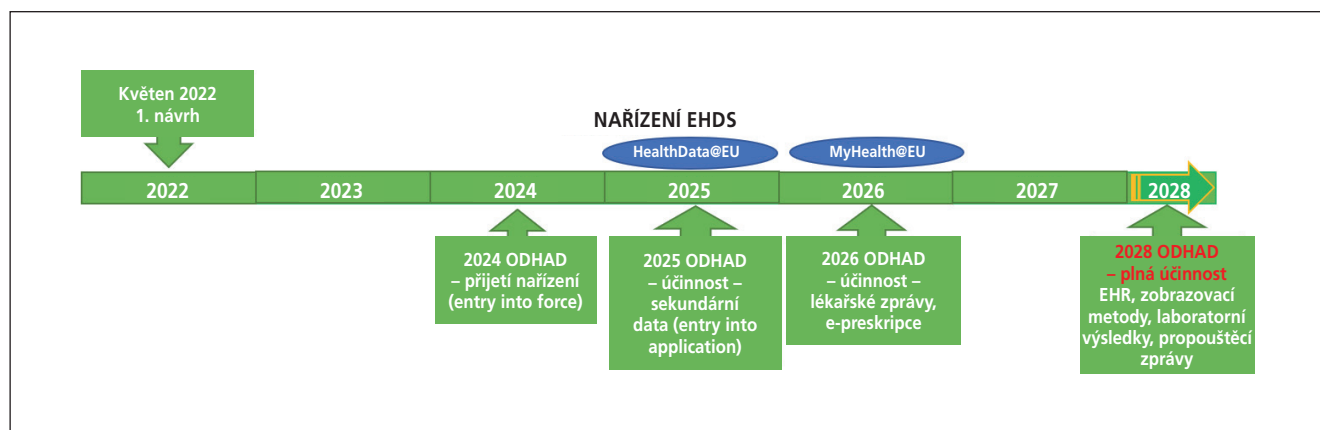
EHDS je nejen výzvou, ale především šancí na systémovou změnu našeho zdravotnického systému a jedna ze zásadních podmínek udržitelnosti *pro futuro*. Materiál vznikl v úzké návaznosti na Národní kardiovaskulární plán ČKS.

II. Principy EHDS

Obecně platí, že každé jednotlivé poskytnutí zdravotní péče generuje zdravotní data (zdravotní záznamy). Pokud zdravotní data neexistují v elektronickém formátu anebo pokud jsou uchovávána pouze v izolovaném informačním systému (IS), má to značný vliv na efektivitu a kvalitu poskytované zdravotní péče. Je obtížné zabránit duplicitním vyšetřením, nadužívání léčiv, provádět „online“ efektivní monitoring či seznámit se s úplným zdravotním stavem pacienta v případě poskytování urgentní či přeshraniční péče. Bez dat je také velmi obtížné pro státní orgány chránit zájmy v oblasti veřejného zdraví a předcházet zdravotním hrozbám či se s nimi účinně vypořádat. To ostatně ukázala celosvětová pandemie v letech 2020–2022. Z pohledu EU odhalila „pan-

demie covidu-19 naléhavou potřebu a vysoký potenciál pro interoperabilitu a harmonizaci na základě stávajících technických odborných znalostí na vnitrostátní úrovni“.³ A urychlila implementaci některých eHealth služeb. Průzkum Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2022 uvádí, že 59 % dotazovaných zemí zavedlo během pandemie novou legislativu nebo procesy na podporu telehealth a 67 % těchto zemí vytvořilo mHealth služby poskytující přístup k elektronickým zdravotním záznamům (EHR).⁴ Stejně se rozhodla postupovat také Evropská komise, která v rámci poučení se z covidové krize upřednostnila přípravu nařízení o Evropském prostoru pro zdravotní data (dále jen „nařízení o EHDS“). Formu nařízení zvolila z důvodu jeho přímé právní závaznosti, což znamená, že platí v celém svém rozsahu v celé EU. Nařízení se netransponuje do právních řádů jednotlivých zemí (na rozdíl od směrnice) a samo se stává součástí národních právních řádů. Jedná se o nejvyšší stupeň harmonizace. Evropská komise měla tři základní důvody, proč nařízení o EHDS navrhnout a proč zvolit zrovna formu nařízení. Za prvé z důvodu ochrany veřejného zdraví, kdy pandemie ukázala reálnou neexistenci standardizovaných zdravotních dat napříč EU, což neumožňuje evropským institucím efektivně předcházet zdravotním hrozbám, či je řešit. Za druhé Evropská komise zjistila přílišné ochrannářství zdravotních dat na základě různého výkladu nařízení GDPR, jak ukázala studie o implementaci nařízení GDPR,⁵ přičemž právě toto ochrannářství způsobuje neochotu členských států budovat opravdu propojené a interoperabilní eHealth systémy. Je nutné si uvědomit, že zdravotní data pacienta jsou jeho osobní údaje chráněné GDPR, které navíc patří do zvláštní kategorie tzv. citlivých údajů, které se nesmějí zpracovávat, s výjimkou deseti důvodů stanovených v čl. 9 odst. 2 písm. a)–j) nařízení GDPR (např. souhlas pacienta, zdravotnická dokumentace atd.). A stejně jako má každá fyzická osoba v EU právo volného pohybu, se předpokládá, že také její zdravotní data se budou pohybovat spolu s ní. Nejlogičtější opatřením k zajištění tohoto cíle je právě vybudování přeshraniční infrastruktury pro výměnu elektronických dat ze zdravotnické dokumentace. Důvodová zpráva nařízení o EHDS k tomu uvádí: „Fyzické osoby se dnes potýkají s obtížemi při uplatňování svých práv v souvislosti s jejich elektronickými zdravotními daty, včetně přístupu ke svým elektronickým zdravotním datům a přenosu těchto dat na vnitrostátní i přeshraniční úrovni. Je tomu tak navzdory ustanovením nařízení (EU) 2016/679 (dále jen „nařízení GDPR“),⁶ v němž jsou chráněna práva fyzických osob k jejich údajům, včetně zdravotních dat.“⁷ Třetím důvodem předložení návrhu nařízení o EHDS byla obava EU z fragmentace národních eHealth systémů, kdy si mnoho zemí EU vytvářelo své vlastní eHealth systémy, avšak bez žádoucí přeshraniční (a někdy také vnitrostátní) interoperability a standardizace.

Návrh nařízení o EHDS byl oficiálně předložen k projednávání v legislativním procesu v květnu 2022. V tuto chvíli (listopad 2023) se všeobecně předpokládá, že návrh bude přijat v roce 2024, kdy se očekávají finální dohody o pozměňovacích návrzích mezi Radou EU a Evropským parlamentem. Nařízení by mělo vejít v účinnost postupně, a to v období čtyř po sobě následujících let. Plné účinnosti by tedy mohlo nabýt v roce 2028 (obr. 2).



Obr. 2 – Odhadovaná časová osa přijímání nařízení EHDS. EHDS – Evropský prostor pro zdravotní data; EHR – elektronický zdravotní záznam.

DEFINICE

eHealth: WHO definuje eHealth jako nákladově efektivní a bezpečné používání informací a komunikačních technologií pro podporu zdraví a oblastí se zdravím souvisejících, včetně poskytování zdravotních služeb, monitoringu zdraví, zdravotní gramotnosti, zdravotního vzdělávání, poznatků a výzkumu.

Zdroj: WHO EMRO | eHealth | Healthtopics

Na závěr úvodních informací je pro úplnost třeba dodat, že návrh o EHDS nevznikl v digitálním vakuu, nýbrž je součástí digitální strategie EU, tzv. Evropské digitální dekády 2030 (z roku 2020), jejíž jádro tvoří šest legislativ-

ních předpisů (obr. 3A, 3B).⁸ Evropský prostor pro zdravotní data je prvním z deseti „prostorů“ (spaces), které budou na základě digitální strategie vytvořeny.⁹ Návrh nařízení o EHDS tedy v mnoha aspektech navazuje na jiné předpisy v oblasti digitalizace EU a pro jeho úplný a správný výklad je třeba jej interpretovat v souladu s dalšími legislativními akty EU.

III. Struktura EHDS

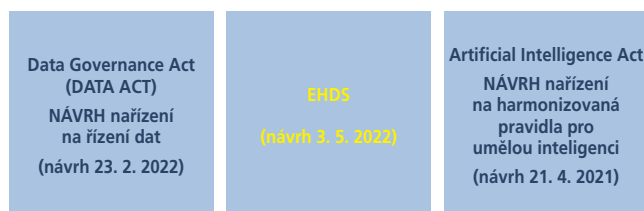
Návrh nařízení o EHDS se skládá z devíti kapitol a 72 článků. Nejdůležitějšími kapitolami jsou:

Kapitola II Primární využití elektronických zdravotních dat. Tato kapitola rozvíjí práva fyzických osob podle nařízení GDPR. Také popisuje povinnosti různých zdravotnických pracovníků, pokud jde o elektronická zdravotní data. Stanovuje povinnost každého členského státu zřídit **orgán pro digitální zdravotnictví**, který bude odpovědný za monitorování a zajištění těchto práv, stejně jako určit vnitrostátní **kontaktní místo** pověřené prosazováním povinností a požadavků podle této kapitoly. A zejména tato kapitola navrhuje společnou přeshraniční infrastrukturu (portál) pro sdílení primárních elektronických zdravotních dat napříč EU, která se bude jmenovat **MéZdraví@EU (MyHealth@EU)**.¹⁰

Kapitola III Systémy EHR a aplikace v oblasti wellness se zaměřuje na zavedení povinného systému certifikace pro systémy EHR, kde tyto systémy musejí splňovat základní požadavky týkající se interoperability a bezpečnosti. Tento přístup je nezbytný k zajištění kompatibility elektronických zdravotních záznamů mezi jednotlivými systémy a k umožnění snadného přenosu elektronických zdravotních dat mezi nimi. Tato kapitola vymezuje povinnosti každého subjektu vytvářejícího systém EHR, požadavky týkající se shody těchto systémů EHR, jakož i povinnosti orgánů dozoru nad trhem odpovědných za tyto systémy. Tato kapitola rovněž obsahuje ustanovení



Obr. 3 – (A) Přijaté legislativní akty v rámci Evropské digitální dekády 2030.



(B) Dosud projednávané legislativní akty EU v rámci Evropské digitální dekády 2030. EHDS – Evropský prostor pro zdravotní data.

o označení pro aplikace v oblasti wellness (tzv. labelling) a zřizuje databázi EU, v níž budou certifikované systémy EHR a označené aplikace v oblasti wellness registrovány.¹¹

Kapitola IV Sekundární využití elektronických zdravotních dat usnadňuje sekundární využití elektronických zdravotních dat, např. pro výzkum, inovace, bezpečnost pacientů apod. Pro přeshraniční sdílení těchto anonymizovaných nebo pseudonymizovaných zdravotních dat vytvoří Evropská komise přeshraniční infrastrukturu (portál) pro sdílení napříč EU, která se bude jmenovat **Zdravotní-Data@EU (HealthData@EU)**. Definuje povinnosti **držitelů dat** ke zpřístupnění dat pro sekundární využití a **práva uživatele dat**, který bude zdravotní data poptávat. Vymezuje také povolené účely, pro které je možno data poskytnout, stejně jako zakázané účely. Členské státy budou mít povinnost zřídit dohledovou autoritu, tzv. **subjekt pro přístup ke zdravotním datům** (health data access body) pro sekundární využití elektronických zdravotních dat a zajistit, aby držitelé dat zpřístupňovali elektronická data uživatelům dat na základě vydaného povolení k datům. K zajištění bezpečnosti takto předávaných dat vytvoří subjekty pro přístup ke zdravotním datům bezpečné uživatelské prostředí. Obsahuje rovněž povinnost zveřejňovat všechna sekundární zdravotní data v otevřených databázích (open data) a ustanovení o provádění datové nebo altruismu ve zdravotnictví.¹²

A) PRIMÁRNÍ VYUŽITÍ ELEKTRONICKÝCH ZDRAVOTNÍCH DAT

Myšlenka přeshraničního sdílení primárních (tedy osobních) zdravotních dat pacientů v rámci infrastruktury MéZdraví@EU, kterou zřídí Evropská komise a všechny státy na ni povinně napojí své vnitřní eHealth systémy, je myšlenkou skutečně převratnou. Avšak v době digitálních transformací v podstatě nezbytnou. Stále více Evropanů překračuje státní hranice, aby mohli pracovat, studovat, navštěvovat příbuzné nebo cestovat. V zájmu usnadnění výměny zdravotních dat a v souladu s potřebou posílit postavení občanů by občané měli mít přístup ke svým zdravotním datům v elektronickém formátu, který bude možné uznávat a přijímat v celé Unii.¹³ Proto nařízení o EHDS stanovuje povinnost vést všechna osobní elektronická zdravotní data primárních kategorií v evropském formátu pro výměnu zdravotních záznamů, což je nutný prvek standardizace. Technické specifikace této standardizace však budou stanoveny až prováděcími akty. Stejně tak budou prováděcími akty stanoveny kategorie poskytovatelů zdravotní péče, kteří registrují zdravotní data elektronicky. Elektronicky budou muset být vedeny všechny kategorie zdravotních dat, a to bez ohledu na to, zda je poskytuje pacient, zdravotnický pracovník nebo jiná osoba. Ve standardizovaném formátu EHR se budou vést také odvozená a druhotná data, jako jsou například diagnostika, testy a lékařské prohlídky, jakož i data pozorovaná a zaznamenaná automatickými prostředky.¹⁴ Členské státy zajistí připojení všech poskytovatelů zdravotní péče ke svým vnitrostátním kontaktním místům pro digitální zdravotnictví a zajistí obousměrnou výměnu elektronických zdravotních dat s tímto kontaktním místem. Členské státy zavedou přístup zdravotnických pracovníků k alespoň šesti „prioritním kategoriím“ dat, včetně možnosti jejich výměny. Jedná se o patientské souhrny, el. před-

pisy, el. dispenzace, lékařské snímky a zprávy o snímcích, laboratorní výsledky, propouštěcí zprávy.

Za účelem přístupu ke zdravotním datům budou mít členské státy povinnost vybudovat tzv. služby přístupu (electronic health data access services), které si můžeme představit jako přístupové portály či aplikace pro pacienty a zdravotnické pracovníky. V současnosti platí, že podle nařízení GDPR nemusejí správci údajů poskytnout pacientovi přístup k jeho zdravotním datům okamžitě.¹⁵ To chce Evropská komise změnit, a proto výslovně stanovuje právo fyzické osoby na okamžitý a bezplatný přístup ke svým osobním elektronickým zdravotním datům ve snadno čitelné, konsolidované a dostupné podobě. EK zdůrazňuje, že i když na mnoha místech existují portály pro pacienty, mobilní aplikace apod., včetně vnitrostátních řešení v některých členských státech, právo na přístup ke zdravotním datům je dosud mnohde běžně uplatňováno poskytnutím požadovaných zdravotních dat v tištěné podobě nebo jako naskenované dokumenty, což je časově náročné. Tato skutečnost může závažným způsobem narušit včasný přístup fyzických osob ke zdravotním datům a mít negativní dopad na fyzické osoby, které takový přístup potřebují okamžitě z důvodu naléhavých okolností, které souvisejí s jejich zdravotním stavem.¹⁶

Telemedicina je také upravena v rámci kapitoly II, avšak pouze velmi okrajově. V souvislosti s přeshraniční péčí se stanovuje, že pokud členský stát souhlasí s poskytováním služeb telemedicíny, přijme za stejných podmínek poskytování služeb stejného typu ze strany poskytovatelů zdravotní péče, kteří se nacházejí v jiných členských státech. Rada EU však navrhuje ustanovení o telemedicině z nařízení zcela vyjmout, protože dle názoru členských států má být tato problematika řešena ve směrnici 2011/24 EU o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči.¹⁷

Nařízení o EHDS obsahuje také ustanovení o přeshraničním výdeji léků, přičemž stanovuje povinnost členských států zajistit, aby všechny lékárny na jejich území umožňovaly výdej léků na základě elektronických lékařských předpisů vystavených v jiném členském státě (ePreskripcie). I tyto recepty by měly proudit přes MéZdraví@EU. Platforma MéZdraví@EU však bude do budoucna umožňovat poskytování i dalších doplňkových služeb, např. telemedicíny, mHealth, přístupu pacientů ke svým přeloženým zdravotním datům, včetně očkovacích průkazů apod. Jaké doplňkové služby budou moci občané toho kterého státu čerpat, závisí na rozhodnutí členského státu. Průzkum WHO mezi evropskými zeměmi ukazuje, že 82 % zemí běžně používalo elektronickou preskripci již v roce 2022.¹⁸

Za provádění kapitoly o primárním využití elektronických zdravotních dat bude v každé zemi odpovědný orgán pro digitální zdravotnictví (digital health authority), který bude mimo jiné dohlížet na vnitrostátní kontaktní místa pro digitální zdravotnictví a spolupracovat na dalším rozvoji platformy MéZdraví@EU.

B) PRÁVA PACIENTŮ

Nařízení o EHDS také definuje práva pacientů v oblasti zacházení s jejich elektronickými zdravotními daty, a harmonizuje tak tato práva napříč EU. Práva pacientů k zacházení se svými elektronickými zdravotními daty se

v současnosti liší stát od státu. Nařízení o EHDS tedy navrhuje zakotvit tato práva pacientů:

1) Právo okamžitého přístupu pacienta k datům o něm:

Fyzické osoby mají právo na okamžitý a bezplatný přístup ve snadno čitelné, konsolidované a dostupné podobě ke svým osobním elektronickým zdravotním datům. Toto právo je základním právem každého pacienta. Přestože toto právo zřejmě všechny členské země mají zakotveno již dnes (mimo jiné protože vychází z GDPR), určitě ne všechny země vedou zdravotnickou dokumentaci plně elektronicky, a tudíž „okamžité zpřístupnění elektronických dat“ není v těchto zemích umožněno. Mezi tyto země patří i ČR, a to i přesto, že ČR patří mezi 86 % evropských zemí, které mají právo pacienta elektronicky přistoupit ke svým zdravotním datům legislativně zakotveno,¹⁹ avšak jedná se pouze o možnost, nikoli o standardní cestu každého přístupu.

2) Právo na elektronickou kopii: Fyzické osoby mají právo obdržet elektronickou kopii alespoň svých elektronických zdravotních dat v prioritních kategoriích, a to v evropském formátu.

3) Právo vložit svá zdravotní data: Fyzické osoby mohou zadávat svá elektronická zdravotní data do vlastních systémů EHR nebo systémů údajů fyzických osob, k jejichž zdravotním informacím mají přístup, a to prostřednictvím služeb přístupu nebo aplikací spojených s těmito službami. Tyto informace se označí tak, že je zadala fyzická osoba nebo její zástupce.

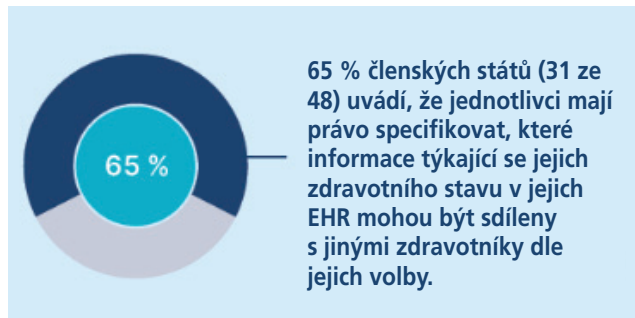
4) Právo na opravu: Členské státy zajistí, aby fyzické osoby mohly při uplatňování práva na opravu (podle článku 16 nařízení GDPR) snadno požádat o opravu online, a to prostřednictvím služeb přístupu. Průzkum WHO ukazuje, že 83 % evropských zemí poskytuje svým občanům právo opravy, ale pouze 43 % jde až tak daleko, že dovoluje pacientům zdravotní data také mazat.²⁰

5) Právo udělovat souhlas se sdílením dat: Fyzické osoby mají právo umožnit přístup k jejich elektronickým zdravotním datům nebo požádat držitele dat z odvětví zdravotnictví nebo sociálního zabezpečení, aby předal jejich elektronická zdravotní data příjemci dat z odvětví zdravotnictví nebo sociálního zabezpečení, a to okamžitě, bezplatně a bez překážek ze strany držitele dat nebo výrobců systémů využívaných tímto držitelem. A to i v případě, že se držitel dat a příjemce dat nacházejí v různých členských státech.

6) Právo na přijetí a přečtení dat: Fyzické osoby mají právo, aby v případě, že jsou prioritní kategorie osobních elektronických zdravotních dat předávány nebo zpřístupňovány pacientem v souladu s evropským formátem pro výměnu elektronických zdravotních záznamů, tato data přečetli a přijali další poskytovatelé zdravotní péče.

7) Právo omezit přístup ke svým el. zdravotním datům: Fyzické osoby mají právo omezit přístup zdravotnických pracovníků ke všem svým elektronickým zdravotním datům nebo k jejich části. Členské státy stanoví pravidla a zvláštní záruky týkající se těchto mechanismů omezení. Jak uvádějí české patientské organizace ve své Pozici k elektronizaci zdravotnic-

tí a EHDS: „Myšlenka, že jednotlivec by mohl omezit nebo zakázat přístup do své zdravotnické dokumentace lékaři, ať už k celé, nebo k její části, se zdá v kontextu českého zdravotnictví přímo převratná.“²¹ Toto právo totiž dosud není v českém právním řádu zakotveno. Přesto je toto právo plně v souladu s nařízením GDPR. Průzkum WHO uvádí, že 65 % evropských států má toto právo legislativně zakotveno, ze zemí východní Evropy to je pouze 40 % zemí (obr. 4). Česká republika k nim však nepatří.²²



Obr. 4 – Zakotvení práva pacienta rozhodovat o sdílení jeho zdravotních dat mezi zdravotníky.²² EHR – elektronický zdravotní záznam.

8) Právo být informován o přístupu jiné osoby ke zdravotním datům pacienta: Fyzické osoby mají právo obdržet informace o poskytovatelích zdravotní péče a zdravotnických pracovnících, kteří získali přístup k jejich elektronickým zdravotním datům v souvislosti se zdravotní péčí. Informace se poskytují okamžitě a bezplatně prostřednictvím služeb přístupu k elektronickým zdravotním datům.

9) Právo elektronické identifikace: Právo být elektronicky identifikován při používání telemedicínských služeb nebo služeb osobního přístupu ke zdravotnické dokumentaci.

10) Právo na stížnost: Právo pacienta stěžovat si, jednotlivě nebo společně, u orgánu pro digitální zdraví (digital health authority).

Členské státy budou mít povinnost zřídit jednu nebo více **služeb přístupu** k elektronickým zdravotním datům na celostátní, regionální nebo místní úrovni. Služby přístupu jsou v podstatě aplikace nebo portály, přes které lze na elektronická data nahlížet. Tyto služby přístupu umožní pacientům uplatňovat jejich práva ad 1) a 2).

Dále členské státy zřídí jednu nebo více **služeb zastupování** umožňujících pacientovi zmocnit jiné fyzické osoby dle své volby k přístupu ke svým elektronickým zdravotním datům jeho jménem. Služby zastupování musejí poskytnout povolení bezplatně, a to elektronicky nebo v tištěné podobě. Umožní opatrovníkům nebo jiným zástupcům, aby jim byl automaticky nebo na požádání povolen přístup k elektronickým zdravotním datům fyzických osob, jejichž záležitosti spravují. Tyto služby zastupování budou muset být mezi členskými státy interoperabilní.

Díky výše uvedeným právům pacientů dle EHDS budou moci fyzické osoby při cestách do zahraničí účinně sdílet svá osobní elektronická zdravotní data v jazyce cílové země nebo si při stěhování do jiné země budou moci vzít

svá osobní elektronická zdravotní data s sebou, a to vše prostřednictvím platformy MéZdraví@EU. Pacienti budou mít další možnosti digitálního přístupu ke svým elektronickým zdravotním datům a jejich přenosu, a to na základě ustanovení nařízení GDPR. Poskytovatelé zdravotní péče nebo poskytovatelé digitálních služeb a produktů budou povinni sdílet elektronická zdravotní data s třetími stranami ze zdravotnictví, které si pacient vybere. Návrh poskytne prostředky k prosazování těchto práv (prostřednictvím společných norem, specifikací a označení), aniž by byla ohrožena požadovaná bezpečnostní opatření na ochranu práv fyzických osob podle nařízení GDPR. Přispělo by to k větší ochraně osobních údajů souvisejících se zdravím a k volnému pohybu těchto údajů, jak je zakotveno v článku 16 Smlouvy o fungování EU a v nařízení GDPR.²³

C) SEKUNDÁRNÍ VYUŽITÍ ELEKTRONICKÝCH ZDRAVOTNÍCH DAT

Pokud jde o sekundární využití elektronických zdravotních dat, výzkumní pracovníci, inovátoři, tvůrci politik a regulační orgány by měli mít při své práci přístup ke kvalitním datům, a to bezpečným způsobem, s důvěryhodnou správou a s nižšími náklady, než pokud by se opírali o souhlas. Nařízení o EHDS proto stanovuje vznik přeshraniční platformy pro sdílení sekundárních dat, která se bude nazývat ZdravotníData@EU (HealthData@EU). Zároveň je navrhováno vytvořit společný rámec pro sekundární využití, který má snížit roztříštěnost a překážky pro přeshraniční přístup. Členské státy zřídí kontrolní orgány, tzv. **subjekt/subjekty pro přístup ke zdravotním datům** (health data access body), které budou rozhodovat o žádostech uživatelů dat a v případě vyhovění žádosti budou přímo žádat držitele dat o poskytnutí dat. Subjekt pro přístup ke zdravotním datům bude hrát v celém procesu sdílení a zveřejňování sekundárních dat velmi aktivní roli, což by mělo snížit náklady regulačních orgánů a tvůrců politik na přístup k elektronickým zdravotním datům.²⁴

Nařízení o EHDS ve své kapitole IV (sekundární využití dat) vytváří nový regulační rámec pro sekundární použití dat, na základě kterého získají uživatelé dat (jakákoli fyzická nebo právnická osoba) právo získat zdravotní data pro sekundární použití, pokud je požadují pro tzv. oprávněné účely (např. vědecký výzkum, statistiky, vzdělávání, veřejný zájem apod.). Držitel požadovaných dat musí zpřístupnit data, která spadají do patnácti kategorií elektronických dat pro sekundární využití (zdravotnická dokumentace, genetická a genomická data, registry zdravotních dat, data z klinických hodnocení, dotazníky a průzkumy, data s dopadem na zdraví apod.). Subjekt pro přístup ke zdravotním datům tato data zpracuje a zpřístupní v rámci svého bezpečného prostředí pro přenos těchto dat od držitele k uživateli. Uživatel dat může žádat o přístup k pouze anonymizovaným datům, přičemž případnou anonymizaci provede subjekt pro přístup ke zdravotním datům. Zároveň určí výši poplatků, které je uživatel dat povinen uhradit. Jedná se o poplatky pro subjekty pro přístup ke zdravotním datům za jejich služby a dále o poplatky pro držitele dat, které odrážejí náklady na poskytování dat. Soukromí držitelé dat mohou rovněž účtovat poplatky za shromažďování dat.

Nařízení o EHDS se však nezastavuje pouze u sdílení sekundárních dat mezi držiteli dat a uživateli dat. Návrh nařízení otevírá zcela nový svět informovanosti o již existujících datových souborech (datasety) napříč EU tím, že stanovuje povinnost subjektům pro přístup ke zdravotním datům vytvářet tzv. katalog datových souborů EU (složený z vnitrostátních katalogů), který bude obsahovat základní skutečnosti o existujících datových souborech (zdroj, povaha dat, podmínky pro zpřístupnění) tak, aby uživatelům dat usnadnil nalezení datasetů dostupných v EHDS. Evropská komise uznává, že v oblasti potřebné harmonizace datových souborů (například registrů) napříč EU je stále ještě hodně práce před námi, což vyvolává problémy se srovnatelností a ztěžuje přeshraniční výzkum. Plánuje se tedy stanovení podrobnějších pravidel pro harmonizaci, kódování a registraci elektronických zdravotních dat, a to prováděcími akty.

Dalším krokem, který bezpochyby povede k systémové dostupnosti sekundárních dat ze zdravotnictví, je povinnost pro držitele anonymizovaných elektronických zdravotních dat zajistit přístup k těmto datům prostřednictvím důvěryhodných **otevřených databází** (open data). Díky zveřejnění sekundárních dat v těchto databázích budou mít všichni uživatelé v podstatě neomezený přístup a také možnost uložit si tato data. Pro zajištění důvěryhodnosti otevřených veřejných databází budou mít spolehlivou, transparentní a udržitelnou správu a transparentní model přístupu uživatelů.

D) SYSTÉMY EHR A WELLNESS APLIKACE

Aby bylo zajištěno dodržování práv pacientů a zdravotnických pracovníků, měly by mít systémy EHR (electronic health record) uváděné na vnitřní trh EU možnost bezpečně ukládat a předávat vysoce kvalitní elektronická zdravotní data. Jedná se o klíčovou zásadu EHDS, jež má zajistit bezpečný a volný pohyb elektronických zdravotních dat v celé EU. Za tímto účelem by měl být zaveden **povinný systém certifikace pro systémy EHR**, které zpracovávají prioritní kategorie elektronických zdravotních dat. Autocertifikace musí prokázat soulad se základními požadavky na interoperabilitu a bezpečnost, které jsou v EU stanoveny.

Nařízení o EHDS se vztahuje na systémy EHR tvořené výrobci zdravotnických prostředků a na poskytovatele vysoce rizikových systémů umělé inteligence (AI). Nevztahuje se na obecný software používaný ve zdravotnickém prostředí. Software nebo modul softwaru, který spadá do definice zdravotnického prostředku nebo vysoce rizikového systému AI, by měl být certifikován v souladu s nařízením (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích a případně s dosud nepřijatým Aktem (nařízením) o umělé inteligenci, které stanoví také požadavky na interoperabilitu těchto systémů EHR.

V zájmu další podpory interoperability a bezpečnosti mohou členské státy vymezit zvláštní pravidla pro zadávací řízení, úhrady, financování nebo používání systémů EHR na vnitrostátní úrovni. Tato pravidla by neměla bránit volnému pohybu systémů EHR v EU. Některé členské státy již povinnou certifikaci systémů EHR nebo povinné testování interoperability zavedly, pokud dojde k jejich připojení k vnitrostátním digitálním zdravotnickým službám. Tyto požadavky se obvykle odrážejí v zadávacích

řízení organizovaných poskytovateli zdravotní péče či správními orgány. Povinná certifikace EU systémů EHR by měla stanovit základ, který lze použít při zadávacích řízeních na vnitrostátní úrovni. Aby bylo pacientům zaručeno účinné uplatňování jejich práv podle tohoto nařízení, měli by poskytovatelé zdravotní péče toto nařízení dodržovat i v případě, že systém EHR vyvíjejí sami a používají jej pouze pro vlastní potřeby za účelem provádění vnitřních činností, aniž by jej uvedli na trh za úplatu nebo odměnu. V této souvislosti by tito poskytovatelé zdravotní péče měli splňovat všechny požadavky vztahující se na výrobce. Evropská komise stanoví společné specifikace prováděcími akty, které se budou týkat datových souborů, kódovacích systémů a technických specifikací, jakož i požadavků a zásad v oblasti bezpečnosti, důvěrnosti, integrity, bezpečnosti pacientů a ochrany osobních údajů, a rovněž specifikací souvisejících s používáním elektronické identifikace.

Uživatelé aplikací v oblasti wellness (například mobilních aplikací) by měli být informováni o možnosti těchto aplikací připojit se do systémů EHR nebo do vnitrostátních elektronických zdravotních řešení a dodávat jim data v případech, kdy jsou data vytvořena těmito aplikacemi užitečná pro účely zdravotní péče. Pro účely přenositelnosti údajů je rovněž důležitá možnost u těchto aplikací exportovat data v interoperabilním formátu. Evropská komise v konceptu nařízení o EHDS navrhla nastavit **certifikaci (označování, labelling) těchto wellness systémů EHR** jako dobrovolnou, protože se domnívala, že by povinná certifikace nebyla přiměřená kvůli velkému počtu těchto wellness aplikací a omezenému významu jejich dat pro účely zdravotní péče. S tímto přístupem však nesouhlasí členské státy EU a ani Evropský parlament, přičemž oba tyto orgány navrhuji povinnou certifikaci.²⁵ Ta by se nevztahovala na vysoce rizikové systémy AI.

Existuje samozřejmě veřejný zájem na tom, aby zadavatelé a uživatelé těchto produktů mohli nalézt interoperabilní řešení pro své konkrétní potřeby či onemocnění. Proto bude zřízena **databáze EU interoperabilních systémů EHR a aplikací v oblasti wellness**. V případě zdravotnických prostředků a systémů AI by registrace měla být zachována ve stávajících databázích (databáze dle nařízení [EU] 2017/745 o zdravotnických prostředcích a budoucí AI Act databáze [nařízení o umělé inteligenci]). Výrobci musejí každý produkt bezplatně vybavit tzv. informačním listem a návodem k použití, aby byli uživatelé plně informováni o výrobci, účelu systému EHR, jaká data sbírá a sdílí a jakým specifikacím vyhovuje.

IV. Digitální zdravotní gramotnost (digital health literacy)

Digitální gramotnost je definována jako proměnlivá schopnost dětí a dospělých používat digitální technologie a porozumět jejich rizikům. Vztahuje se nejen na aplikované technické dovednosti nezbytné pro používání a přístup k internetu, ale také na schopnost kriticky a důvěrně se pohybovat v prostředí internetu.²⁶ **Digitální zdravotní gramotnost** je podmnožinou pojmu digitální gramotnost a může být definována jako schopnost hledat, najít, porozumět a zhodnotit informaci související se zdravím získa-

nou z elektronického zdroje a aplikovat získaný poznatek při přijímání rozhodnutí o zdraví za účelem řešení nebo vyřešení zdravotního problému.²⁷

Pokud se ale pohybujeme v oblasti tvoření eHealth systémů, je potřeba chápat definici digitální zdravotní gramotnosti o mnoho šířeji. Jedná se o obecnou informovanost o toku elektronických zdravotních dat, o jejich ochraně, o právech a povinnostech pacientů, zdravotnických pracovníků a dalších osob v systému eHealth a o jeho struktuře, fungování, procesech a benefitech pro různé zúčastněné skupiny.

Digitální technologie mění způsob poskytování zdravotní péče, a tím i zdravotnické systémy po celém světě. Mají také velký potenciál zlepšit zdraví a kvalitu života jednotlivce i celých populací.²⁸ Technologie rozšířily způsoby interakcí mezi pacientem a lékařem. Získat informaci o zdraví, domluvit si schůzku s lékařem online, mít virtuální návštěvu u lékaře, asynchronní digitální messaging s lékařem, různé zdravotnické prostředky sledující zdravotní parametry (wearables), eMonitoring přístroje, to všechno jsou technologie již dnes dostupné.²⁹

A právě proto je nezbytné, aby byli občané, a tedy pacienti a široká veřejnost, stejně jako lékaři a všichni další zdravotničtí pracovníci, výzkumní pracovníci, státní orgány mající působnost v oblasti zdravotnictví a mnoho dalších osob a institucí, které jsou účastníci zdravotnického systému, informováni o současném stavu digitalizace a také o jejím budoucím stavu, který zřejmě nastane do roku 2028, tedy do předpokládaného roku plné účinnosti nařízení o EHDS. Zajištění této informovanosti o konkrétních změnách, které nastanou na národní úrovni každého státu po implementaci Evropského prostoru pro zdravotní data, by měla být nejvyšší prioritou těch, kdo činí rozhodnutí (decision-makers), a architektů národních eHealth systémů. Zajištění vysoké informovanosti o takto kritických změnách je nenahraditelnou součástí každé digitální transformace, a to zejména ze dvou důvodů:

1. Akceptace a podpora od klíčových skupin: Digitální transformace, zejména budování celonárodních eHealth systémů, s sebou přináší mnoho nových práv pro určité skupiny (pacienti, uživatelé dat apod.), avšak také mnoho nových povinností pro odbornou skupinu účastníků, zejména pro lékaře a jiné zdravotnické pracovníky, pro poskytovatele zdravotní péče, pro IT pracovníky a administrativní pracovníky ve zdravotnictví apod. Informovanost o tom, co se chystá, pochopení důvodu těchto procesů a vnímání transformace jako pozitivního procesu, který ve svém důsledku přinese všem těmto skupinám značné benefity a zjednoduší výkon jejich práv a povinností, jsou zcela klíčové pro přijetí těchto náročných změn.

Nejvhodnějším a nejefektivnějším řešením, které by vedlo k vysoké informovanosti výše uvedených skupin, zejména široké veřejnosti a lékařů, je celonárodní informační kampaň. Taková vládní kampaň by měla být plánována jako dlouhodobá. Digitální transformace ve zdravotnictví v sobě zahrnuje mnoho důležitých aspektů (eHealth, telemedicína, wearables, systémy EHR, sekundární data, kyberbezpečnost apod.), a proto by kampaň musela oslovit mnoho různorodých skupin. Proto by bylo nejvhodnější zahrnout do ní v podstatě všechny komunikační nástroje, a to jak mediální (TV, rozhlas, tisk, sociální média, out-

door reklama apod.), tak vzdělávací (vládní a nevládní školicí instituty, univerzity, neziskové organizace apod.). Jedině intenzivním šířením strategicky připravených informací je možné zvýšit povědomí široké a odborné veřejnosti o chystaných změnách, a získat tak jejich pochopení a mentální akceptaci, která snižuje riziko odmítnutí a neimplementace či slabé implementace.

2. Digitální inkluze a riziko vyloučení: Digitální transformace ve zdravotnictví s sebou přináší riziko tzv. digitálního vyloučení (digital divide), tedy riziko zvýšené nerovnosti v oblasti přístupu ke zdravotní péči. Tento termín zahrnuje široké spektrum sociálních rozdílů v přístupu a v použití digitálního vybavení a digitálních služeb, obzvláště počítačů, chytrých telefonů, schopnosti používat internet, ať již z pohledu připojení, či ovládání.²⁶ Zdravotní péče se stane více závislou na nástrojích založených na technologiích a ti, kdo k nim nebudou mít přístup či je nebudou umět používat, mohou být vyloučení buď z poskytování určitého druhu zdravotní péče, či z možnosti efektivně využívat svá práva v oblasti zacházení s elektronickými zdravotními daty.

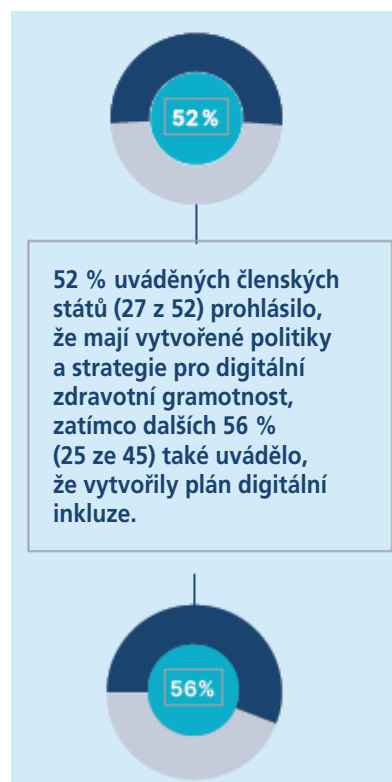
Řešení, která zvyšují slabou digitální zdravotní gramotnost, jsou v zásadě dvě. Jedná se o vzdělávání a o sociální podporu. Jak uvádí odborná studie, většina řešení, která výrazně zlepšila digitální zdravotní gramotnost, proběhla v oblasti vzdělávání a školení. Mohlo se jednat o otevřené online kurzy pro veřejnost, univerzitní školení na eHealth v průběhu vysokoškolského vzdělávání nebo o online videoportály pro děti a dospělé. O dost méně zaznamenaných řešení proběhlo v oblasti sociální podpory, kde se jednalo o podporu jedinců formou učení se od zkušenějších členů rodiny, profesionálů nebo kolegů.²⁶

Například v České republice vyhodnotili zástupci 110 českých pacientských organizací digitální zdravotní gramotnost jako jeden ze svých čtyř požadavků vznesených směrem k české vládě v roce 2023, kdy vznikla česká pacientská pozice k elektronizaci zdravotnictví a EHDS. Čeští pacienti v oblasti digitální gramotnosti žádají připravenost pacientů, zdravotníků a poskytovatelů na vedení plně elektronické zdravotnické dokumentace, na sdílení zdravotních dat a na nové možnosti, práva a povinnosti, které elektronizace všem skupinám přinese. Požadují vytvoření ucelené vládní strategie ČR pro vzdělávání a informovanost všech dotčených subjektů o elektronizaci zdravotnictví, přičemž součástí této strategie by měly být celostátní informační kampaně a vzdělávací aktivity. Čeští pacienti v rámci své pozice upozorňují, že případný malý důraz na vzdělávání široké veřejnosti může vysoce zkomplikovat cestu k plně elektronické zdravotnické dokumentaci, v jejímž centru stojí poučený pacient.³⁰

WHO definuje tři pilíře digitální zdravotní transformace, přičemž v prvním pilíři zdůrazňuje kritickou roli vlád a vládních agentur, které by měly přijmout národní strategie digitálního zdraví a politik a které by měly dohlížet na přijetí a aplikaci digitálního zdravotnictví, dostupnost zdrojů k jeho financování a propagaci zdravotní gramotnosti a digitální inkluze.³¹

Průzkum provedený WHO v roce 2022 mezi zeměmi evropského regionu ukázal, že pouze 52 % těchto států má vytvořené politiky a strategie pro digitální zdravotní

gramotnost a 56 % uvádělo, že vytvořily plán digitální inkluze (obr. 5).³²

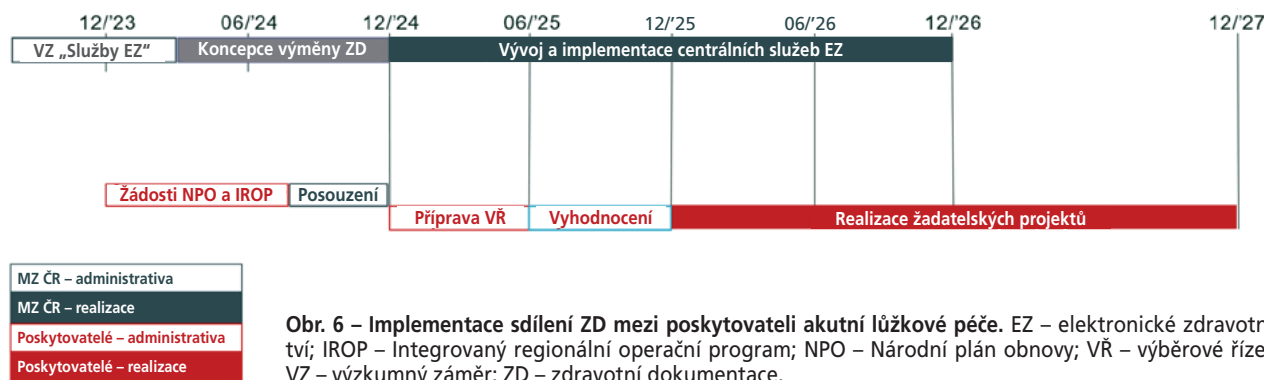


Obr. 5 – Průzkum WHO – politika a strategie digitální zdravotní gramotnosti

V. Návrhy a doporučení k efektivní implementaci EHDS v ČR

Česká kardiologická společnost výrazně podporuje elektronizaci zdravotnictví a vytvoření Evropského prostoru pro zdravotní data. Uvědomuje si také ohromné benefity pro lékaře, pacienty a celý zdravotnický systém, které může správná a úplná implementace přinést. Tyto benefity však nastanou, pouze pokud bude elektronizace českého zdravotnictví provedena v pozitivním duchu a ve smyslu „tak otevřená, jak nejvíce to jde“ a „pouze tak omezená, jak je to nezbytné“. V opačném případě, tedy pokud bude architektura eHealth vedena restriktivně, bude sledovat jen několik málo vybraných cílů, nebude projektována jako úplná (tedy jako povinná pro všechny poskytovatele zdravotní péče) a nebude vznikat na základě otevřených veřejných i odborných diskusí a vnitrostátní i mezinárodní spolupráce, bude český eHealth systém s nejvyšší pravděpodobností nastaven a implementován nesprávně a nevhodně, jeho plné napojení na EHDS nebude možné a případné benefity pro účastníky systému (stakeholdery) a systém samotný budou pouze minimální, ne-li žádné.

V České republice již vznikl základní legislativní rámec, a to přijetím zákona o elektronizaci zdravotnictví a na něj navazujících novel zákona o zdravotních službách a dalších zákonných a podzákonných norem. Obáváme se však, že ani tento legislativní základ zatím nepředstavuje ucelenou přípravu na implementaci EHDS.



Proto jsme definovali 15 doporučení v šesti pilířích:

PILÍŘ I. SPOLUPRÁCE, VEŘEJNÁ DISKUSE

1. Vytvořit platformu otevřené spolupráce na elektronizaci českého zdravotnictví – v této platformě by měli být zastoupeni zástupci poskytovatelů, pacientů, IT sektoru, poskytovatelů dnešních informačních systémů (IS), výzkumníků a odborníků např. na standardizaci, ochranu osobních údajů, kyberbezpečnost AI a další relevantní oblasti a odpovědné orgány. Cílem platformy by měla být otevřená diskuse o budoucí architektuře eHealth systému, jeho napojení na systém EU EHDS, vnitřní přípravě poskytovatelů zdravotní péče, ochraně osobních údajů, právech a povinnostech účastníků systému, vyhodnocování dopadu na jednotlivé účastníky apod.
2. Vytvářet legislativní normy až po důkladné diskusi v rámci této platformy.
3. Vyhledávat a udržovat širokou mezinárodní spolupráci za účelem zajištění harmonizace napříč státy EU a k prevenci čistě „českého“ přístupu, který by se v budoucnosti mohl ukázat jako slepá ulička pro napojení na Evropský prostor pro zdravotní data.

PILÍŘ II. ARCHITEKTURA EHEALTH A PLÁN IMPLEMENTACE

4. Vytvořit architekturu českého eHealth, která bude v souladu s principy navrženými v nařízení o EHDS (tedy sdílení primárních a sekundárních dat), a seznámit s ní širokou a odbornou veřejnost, finalizovat ji co nejdříve, avšak na základě diskusí v rámci platformy otevřené spolupráce, navržené výše. Architektura by měla využívat stávající procesy a systémy poskytovatelů zdravotních služeb, integrovat již existující eHealth moduly a služby (lékový záznam, záznam o očkování apod.) a využívat služby eGovernmentu (elektronická identita, portál občana).
5. Stanovit závazné technické standardy a prováděcí předpisy umožňující realizaci navržené architektury. Ty by měly zahrnovat alespoň standardy zdravotní dokumentace (ZD), standardy a výkonnostní parametry jednotlivých funkčních celků, podrobné popisy procesu sdílení ZD a bezpečnostní standardy.

Významným pokrokem je nedávné uveřejnění první verze standardů elektronické zdravotní dokumentace Ministerstvem zdravotnictví ČR. Tyto standardy nyní procházejí procesem širšího odborného posouzení a počátkem příštího roku by se měly stát součástí závazných předpisů.

Již nyní je zřejmé, že pro splnění takových předpisů bude třeba podstatným způsobem upravit nejen většinu IS poskytovatelů zdravotních služeb, ale také postupy při jejich používání zdravotními pracovníky (více strukturované pořizování ZD). Docílit toho bez zvýšení administrativní zátěže již tak přetíženého personálu poskytovatelů, či dokonce úpravu systémů využít ke snížení takové zátěže nebude vůbec jednoduché.

Stále ale chybějí funkční popisy toho, jak bude komunikována dostupnost standardizované ZD u poskytovatelů, jakým způsobem budou podávány a zpracovávány žádosti o poskytnutí ZD, jestli a jak budou v rámci výměny využity centrální služby elektronického zdravotnictví, jaké technické a bezpečnostní standardy budou pro celý systém závazné. Taková podrobná specifikace je nezbytná pro určení způsobu a rozsahu úprav stávajících IS poskytovatelů zdravotních služeb.

6. Vypracovat jasný plán pro postupné budování českého eHealth dle eHealth architektury a v souladu s technickými standardy a prováděcími předpisy. Plán by měl jasně popsat návaznosti a časování jednotlivých fází tak, aby bylo možno dodržet termíny nařízení EHDS. Měl by rovněž jasně stanovit, která fáze bude závazná pro jaké účastníky systému, a stanovit role a zodpovědnosti každého z účastníků při realizaci.

Dosavadní odborné diskuse o sdílení ZD se v naprosté většině týkají pouze poskytovatelů akutní lůžkové péče (obr. 6). Pro splnění nařízení EHDS je ale nezbytné, aby bylo ZD možno sdílet mezi většinou poskytovatelů, včetně praktických a odborných lékařů v oblasti primární péče. Je tedy důležité, aby plán co možná nejdříve stanovil, kdy a v jakém rozsahu se sdílení standardní ZD stane závazným pro jednotlivé skupiny poskytovatelů, včetně poskytovatelů v primární péči.

PILÍŘ III. DOSTATEČNÉ A UDRŽITELNÉ FINANCOVÁNÍ

7. Zajistit dostatečné a dlouhodobě udržitelné financování budování i provozu celého eHealth systému. Ministerstvo zdravotnictví ČR v květnu tohoto roku potvrdilo, že považuje za klíčové zdroje financování zejména Národní plán obnovy a Integrované regionální operační programy. To potvrzují i nedávno publikované výzvy (výzva NPO č. 22 a výzvy IROP č. 78, 79 a 80). Ty jako oprávněné žadatele uvádějí pouze vyjmenované poskytovatele urgentní lůžkové péče, tj. ostatních poskytovatelů se tento zdroj financování netýká.

Je tedy třeba jasně stanovit, zda a kdy bude obdobné dotační financování přístupné i ostatním skupinám poskytovatelů zdravotních služeb, zejména poskytovatelům v primární péči.

Dotační výzvy mohou ovšem pokrývat pouze náklady na vybudování systému, nikoli na jeho provoz. Je tedy rovněž důležité diskutovat a vyjasnit, z jakých prostředků bude tento provoz v budoucnosti hrazen.

PILÍŘ IV. DIGITÁLNÍ ZDRAVOTNÍ GRAMOTNOST

8. Připravit vládní strategii na zajištění digitální zdravotní gramotnosti, a zajistit tak vzdělání a informovanost všech dotčených subjektů ve zdravotnictví, a to jak odborné, tak široké veřejnosti. Strategie by měla zahrnovat aktivity mediální a vzdělávací, stejně jako aktivity digitální inkluze.
9. Zajistit dlouhodobé financování strategie digitální zdravotní gramotnosti z EU a národních fondů a rozpočtů.

PILÍŘ V. PROPACIENTSKÝ PŘÍSTUP

10. Zajistit, aby měli pacienti možnost nahlížet na všechna zdravotní data shromažďovaná o jejich osobě jakýmkoli poskytovatelem zdravotní péče, a to z jednoho centrálního přístupového bodu (např. portál, aplikace), který bude pacientům nabízet všechny existující eHealth služby.
11. Připravit propacientské novely zákona o elektronizaci zdravotnictví a zákona o zdravotních službách, které zaručí pacientům reálný výkon práv garantovaných nařízením o EHDS.
12. Ke službě udělování souhlasů pacientů pro třetí osoby přidat také službu udělování digitálního souhlasu pacienta se sdílením zdravotnické dokumentace mezi poskytovateli zdravotní péče.
13. Chránit zdravotní data jako citlivé osobní údaje v souladu s nařízením GDPR, avšak v souladu s interpretací EU, která varuje před přílišným ochrannářstvím zdravotních dat.³³

PILÍŘ VI. SYSTÉMOVÝ PŘÍSTUP K SEKUNDÁRNÍM DATŮM

14. Vytvořit systémový přístup k sekundárním zdravotním datům. Je třeba nastavit legislativní rámec stanovující povinnost držitelů sekundárních dat, včetně státních orgánů, ke zpřístupňování sekundárních zdravotních dat (plně anonymizovaných) v otevřených databázích a ročních zprávách a stanovit regulační prostředí (tedy pravidla a podmínky) anonymizace a pseudonymizace zdravotních dat k zajištění nejvyšší ochrany osobních zdravotních údajů, včetně robustního systému kontroly přístupu k údajům. V případě zpřístupnění na žádost je potřeba vyloučit úřednickou libovůli, avšak podpořit stanovení jasných kritérií, na základě kterých budou data poskytnuta, včetně postupu pro stanovení výše úhrady nákladů.

Tvorba české koncepce sekundárního použití zdravotních dat až po přijetí EHDS může znamenat pozdní přípravu na implementaci. K přenosu evropských nařízení a standardů (zejména ohledně přeshraniční infrastruktury ZdravotníData@EU) do ČR pak zřejmě bude sloužit i plnění v rámci zakázky MZ ČR VZ0173289 „Služby EZ – Příprava implementace EHDS“, která je v současné době

vyhodnocována. Její obsah a časový rámec je však zatím odborné veřejnosti neznámý.

15. Používat sekundární data k hodnocení efektivity zdravotního systému a k analýzám funkčnosti, bezpečnosti, kvality apod. a tato hodnocení dále zveřejňovat, zakládat na nich dlouhodobé strategie, změny, reformy a politiky.

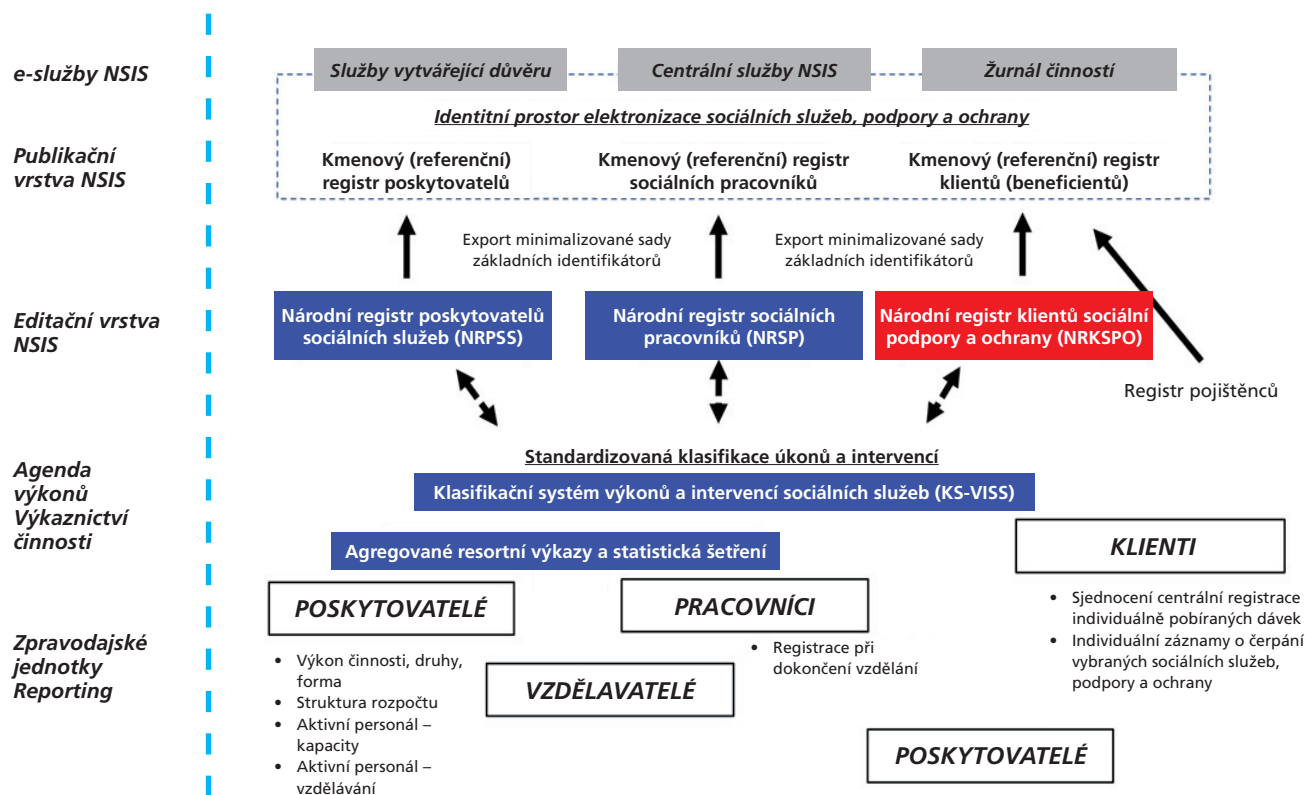
Jako komparativní příklad můžeme uvést situaci ve Slovenské republice, kde byla nezávislým Centrem inovativního zdravotnictví (HealthHub) vytvořena doporučení k implementaci EHDS pro novou slovenskou vládu, která jsou velmi podobná těm, jež navrhujeme výše. Navíc centrum (HealthHub) správně definuje, že implementace EHDS může narazit na několik klíčových překážek, mezi které patří:

- fragmentované datové systémy a problémy s interoperabilitou mezi různými systémy a organizacemi zdravotní péče;
- právní a regulační problémy, včetně rozdílů v předpisech o ochraně údajů a soukromí v jednotlivých členských státech EU;
- technické překážky integrace a harmonizace údajů v důsledku různých formátů údajů, norem a infrastruktury;
- obavy o ochranu soukromí a potenciální odpor jednotlivců v souvislosti se sdílením jejich zdravotních dat;
- nedostatek standardizovaných rámců a směrnic pro správu údajů v členských státech;
- omezené zdroje a finanční prostředky na zavedení potřebné infrastruktury a technologií na podporu EHDS;
- problémy při zabezpečování bezpečnosti údajů a ochrany před neoprávněným přístupem nebo narušením;
- etické aspekty a zabezpečení zodpovědného používání zdravotních údajů během celého životního cyklu údajů;
- odpor nebo nedostatek ochoty spolupracovat a sdílet údaje mezi poskytovateli zdravotní péče, vědci/ výzkumníky a zainteresovanými stranami;
- těžkosti při zapojování pacientů a získávání jejich informovaného souhlasu se sdílením údajů.³⁴

S touto definicí potenciálních překážek se můžeme plně ztotožnit. Některé z těchto překážek lze alespoň na národní úrovni pozitivně ovlivnit kvalitní domácí přípravou na implementaci EHDS.

VII. Nutnost propojení zdravotnických a sociálních dat ve prospěch pacientů a systému

Neprovázanost sociálního a zdravotního systému v ČR lze obecně označit za dlouhodobý problém, jehož řešením se ve svých programových prohlášeních zabývalo několik posledních vlád. První aktivity v tomto směru můžeme sledovat již v roce 1994. Od té doby existovala řada meziřesortních či jiných odborných skupin, pokusů a návrhů řešení tzv. zdravotně-sociálního pomezí.



Obr. 7 – Návrh vytvoření a propojení NSIS. NSIS – Národní sociální informační systém. Zdroj: prof. L. Dušek, Ph.D., ÚZIS ČR.

Jedním z problémů, který pozorujeme jak u sociálního, tak i u zdravotního systému, je neexistence standardizovaných a interoperabilních digitálních dat. Fragmentovaná data, která v současnosti máme, zase nejsou systémově ani analyzována, ani vyhodnocována. To představuje zásadní překážku v možné a potřebné integraci sociálních a zdravotních služeb, jakož i pro vytváření nástrojů pro preventivní a intervenční programy a opatření. Dále pro efektivní zacílení poskytování nejen sociálních a zdravotních služeb, ale i pojistných a nepojistných dávek, zvyšování kvality péče a kvality života a racionalizaci veřejných výdajů.

Také v případě sociálních služeb jsou data vykazována a sbírána roztržitě, bez jednotného pojetí a řízení, v nízké kvalitě a s minimálním využitím. Tato skutečnost se ukázala mimo jiné během pandemie covidu-19, kdy chyběly např. přehledy počtu zaměstnanců a jejich pozic v sociálních službách, dostatečné přehledy u očkovaných osob apod. Jakékoliv propojení sociálních a zdravotních dat pak zcela chybí.

Počátkem roku 2023 došlo k dohodě obou dotčených resortů³⁵ ve věci vytvoření jednotného informačního a datového systému³⁶ prostřednictvím Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR a dále k propojením stávajících dat. Naplnění tohoto cíle má v tuto chvíli půlroční zpoždění, které je dáno zpožděním a problémy ohledně předání tzv. sociálních dat z Ministerstva práce a sociálních věcí a jím zřízených organizací.³⁷

Vytvoření Národního sociálního informačního systému (NSIS) dle obrázku 7 představuje nejen vznik fungujícího

informačního systému v oblasti sociálních služeb, ale také jeho propojení s dalšími stávajícími systémy.

První oblasti, které již byly ÚZIS ČR identifikovány jako přínosné pro „spárování“ a které byly diskutovány v rámci odborné veřejnosti jako klíčové a přínosné, jsou např.:

1. Mapování zátěže systému zdravotních a sociálních služeb, rozsahu péče a systému úhrad u seniorních pacientů s Alzheimerovou chorobou, nespecifickou demencí, se zvláštním zaměřením na péči v závěru života.
2. Celkové náklady související s péčí o onkologické pacienty a dopad onkologických onemocnění na důchodový systém a systém sociální podpory, význam prevence a screeningových programů.
3. Dopad vybraných chronických onemocnění na důchodový systém a systém sociální podpory: roztroušená skleróza jako model.
4. Dopad vybraných závažných psychiatrických onemocnění na důchodový systém a systém sociální podpory.
5. Analýza dostupnosti dlouhodobé péče pro pacienty postižené centrální mozkovou příhodou (CMP): dopad na důchodový systém a systém sociální podpory.
6. Stanovení standardní délky dočasné pracovní neschopnosti, analýza a zvýšení efektivity kontrol posuzování dočasné pracovní neschopnosti.

V tuto chvíli stále existuje vize a záměr tato data propojit. Jejich faktické propojení a interpretace výsledků komparace a analýz proběhne snad již v krátké době.

Existuje zde však stále celá řada kritických momentů, kterými jsou:

- kvalita (a rychlost) dodaných „sociálních“ dat;
- propojení, analýza dat a jejich interpretace;
- využitelnost výstupů oběma resorty pro další rozvoj (jak operativní, tak strategický).

Proto popisované spojení a sdílení dat jak zdravotních, tak sociálních systémů lze označit jako strategickou nezbytnost, a to z mnoha důvodů. Jenom díky propojení zdravotních a sociálních dat můžeme přijímat správné strategie k řešení důsledků stárnutí populace, efektivity veřejných rozpočtů, nárůstu počtu chronicky nemocných občanů/pacientů a pokles osob v ekonomicky produktivním věku.

VIII. Souhrn

V souladu s výše definovanými doporučeními a vedení snahou zajistit českému zdravotnictví maximum benefitů plynoucích z eHealth a snahou předejít případným překážkám při implementaci platforem EU pro sdílení dat primárních i sekundárních, motivujeme zodpovědné státní orgány, aby se doporučeními důkladně zabývaly, převzaly je do budované architektury českého eHealth a zahájily úzkou spolupráci s ČKS, Českou lékařskou společností Jana Evangelisty Purkyně, plátcí zdravotní péče, patientskými organizacemi a dalšími zainteresovanými subjekty českého zdravotnictví. Jedině tak budeme úspěšní a využijeme veškerý možný potenciál tohoto ambiciózního projektu. Rád bych také velmi poděkoval všem autorům a organizacím, kteří se na vzniku tohoto odborného stanoviska ČKS podíleli.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nezávislého odborného stanoviska ČKS nemají žádný konflikt zájmů pro problematiku EHDS.

Literatura

1. Gutter Z. In: Táborský M, et al. Digitální medicína 2022, Praha: EEZY, 2022:23.
2. Nařízení EHDS, Preambule, Recital 20 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
3. Nařízení EHDS, Důvodová zpráva, str. 1 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
4. WHO, Digital Health in the WHO European Region 2023: The Ongoing Journeys to Commitment and Transformation, 2023, s. XIV.
5. Evropská komise, Assessment of the EU Member States' rules on health data in the light of the GDPR (Posouzení pravidel členských států EU týkajících se zdravotních dat s ohledem na nařízení GDPR), 2021.
6. Nařízení Evropského parlamentu. Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů) (Úř. věst. L 119, 4. 5. 2016, s. 1).
7. Nařízení EHDS, Důvodová zpráva, str. 1 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
8. EC, Staff Working Document. Implementation of the Digital Decade objectives and the Digital Rights and Principles, 27. 9. 2023, s. 17, 44, 45, 47.
9. Europe's digital decade: 2030 targets | European Commission (europa.eu).
10. Nařízení EHDS, Důvodová zpráva, str. 18 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
11. Nařízení EHDS, Důvodová zpráva, str. 19 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
12. Nařízení EHDS, Důvodová zpráva, str. 19 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
13. Nařízení EHDS, Preambule str. 23 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
14. Nařízení EHDS, Preambule, str. 23 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
15. Nařízení GDPR, čl. 15.
16. Nařízení EHDS, Preambule, str. 24 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
17. Rada EU, Kompromisní text EHDS kapitoly II a III (doc.13318/22).
18. WHO, Digital Health in the WHO European Region 2023: The Ongoing Journeys to Commitment and Transformation, 2023, s. XIII.
19. WHO, Digital Health in the WHO European Region 2023: The Ongoing Journeys to Commitment and Transformation, 2023, s. XVI.
20. WHO, Digital Health in the WHO European Region 2023: The Ongoing Journeys to Commitment and Transformation, 2023, s. 97.
21. ATDZ, Patientská pozice k elektronizaci zdravotnictví a EHDS, 2023.
22. WHO, Digital Health in the WHO European Region 2023: The Ongoing Journeys to Commitment and Transformation, 2023, s. 97.
23. Nařízení EHDS, Důvodová zpráva, str. 15 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
24. Nařízení EHDS, Důvodová zpráva, str. 15 (EUR-Lex - 52022PC0197 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).
25. Rada EU, První kompromisní text k návrhu nařízení o EHDS, kapitoly II a III (doc. 13318/22).
26. Arias López MDP, Ong BA, Borat Frigola X, et al. Digital literacy as a new determinant of health: A scoping review. PLOS Digit Health 2023;2:e0000279.
27. Digital health literacy – DigitalHealthEurope.
28. Global strategy on digital health 2020–2025. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostupné z: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/gsa4dhaa2a9f352b0445bafbc79ca799dce4d.pdf>. Navštíveno: 4. 12. 2023.
29. Alkureishi M, Choo Z, Rahman A, et al. Digitally Disconnected: Qualitative Study of Patient Perspectives on the Digital Divide and Potential Solutions. JMIR Hum Factors 2021;8:e33364.
30. ATDZ, Patientská pozice k elektronizaci zdravotnictví a EHDS, 2023
31. WHO, Digital Health in the WHO European Region 2023: The Ongoing Journeys to Commitment and Transformation, 2023, s. X.
32. WHO, Digital Health in the WHO European Region 2023: The Ongoing Journeys to Commitment and Transformation, 2023, s. XII, XIII.
33. Sdělení Evropské komise ze dne 24. 6. 2020 „Data protection as a pillar of citizens' empowerment and the EU's approach to the digital transition – two years of application of the General Data Protection Regulation“ COM/2020/264 final, s. 7.
34. HealthHub: „5+1 Doporučení pro zdravá data ve zdravotnictví“, září 2023.
35. Ministerstvo práce a sociální věcí, Ministerstvo zdravotnictví.
36. Národní sociální informační systém ENSIS.
37. ČSSZ, GR ÚP.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Osobnosti

Aktuální sdělení

Zpráva o knize

Abstrakta odborných akcí

Zemřel profesor MUDr. Bohumil Hučín, DrSc.



Po dlouhé těžké nemoci zemřel 8. listopadu 2023 ve věku 89 let jeden z průkopníků moderní české dětské kardiologie, výborný operatér, dlouholetý primář kardiokardiologického oddělení a spoluzakladatel Dětského kardiocentra ve Fakultní nemocnici Motol, pan profesor MUDr. Bohumil Hučín, DrSc.

Profesor Hučín se narodil 30. 3. 1934 ve Velkých Popovicích. Vystudoval medicínu na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze. Již během studií se zajímal o embryologii, porodnictví a chirurgické obory. Po promoci nastoupil v roce 1958 na chirurgické oddělení nemocnice ve Vlašimi, kde během pěti let získal výbornou chirurgickou erudici u primáře Krinkeho. Po atestaci z chirurgie přešel na Klinikou dětské chirurgie profesora MUDr. Václava Kafky, DrSc. Zde se stal členem kardiokardiologického týmu a od profesora Kafky se učil základům dětské kardiologie, což ale v té době byly převážně operace bez mimotělního oběhu, podvaz otevřené tepenné dučejce, resekce koarktace aorty, spojivé operace u cyanotických srdečních vad, septektomie u transpozice velkých arterií a bandáž plicnice u vad s velkým plicním průtokem. Profesor Kafka prováděl i některé operace na otevřeném srdci, ale operace v mimotělním oběhu v té době tak úspěšné nebyly kvůli zastaralému vybavení. Ve světě se již zavádělo mnoho nových operací s využitím dokonalejšího přístroje pro mimotělní oběh, zvláště šetrnější a přesnější pumpy, dokonalejších oxygenátorů a vřazení účinnějších filtrů. Úspěšně se zaváděly i nové operace vrozených srdečních vad u nejmenších dětí. U novorozenců a kojenců se stále častěji využívalo nové metody spojené s hlubokou hypotermií a krátkou zástavou oběhu, která v té době byla zvláště pro nejmenší děti se složitými srdečními vadami šetrnější a bezpečnější. Doktor Hučín měl na konci 60. let příležitost vycestovat do Londýna a navštívit tam několik předních pracovišť, kde se dětská kardiologie na vysoké úrovni prováděla. V Londýně se seznámil s výbornými britskými i americkými kardiokardiology, skutečnými pionýry dětské kardiologie, kteří významně ovlivnili jeho názory na celou složitou problematiku chi-

urgické léčby vrozených srdečních vad, Johnem Kirklinem, Jamesem Malmem, Aldo Castanedou a Donaldem Rossem. MUDr. Bohumil Hučín pracoval na Klinice dětské chirurgie Fakultního lékařství Univerzity Karlovy od roku 1963 do roku 1976 ve funkci aspiranta, vědeckého pracovníka, odborného asistenta a vedoucího kardiokardiologického oddělení. Po roce 1968 a v době „normalizace“ emigrovali docent Brodský a MUDr. Stark, profesor Kafka odešel do důchodu. Šéfem Kliniky dětské chirurgie se stal profesor MUDr. Václav Tošovský, DrSc., který se snažil vytvořit lepší podmínky pro dětskou kardiologii. Primářem kardiokardiologického oddělení se stal MUDr. Bohumil Hučín, CSc., který na základě svých zkušeností z Londýna začal budovat kardiokardiologický tým. V té době se také začala prohlubovat spolupráce s dětskými kardiology, zvláště s docentkou Padovcovou, doktorkou Voříškovou a docentem Šamánkem. Spolu s doc. MUDr. Milanem Šamánkem, DrSc., který se zabýval myšlenkami na vybudování celonárodního systému péče o děti s vrozenou srdeční vadou, začali plánovat založení Dětského kardiocentra jako komplexního pracoviště dětské kardiologie a kardiologie s celostátní působností. Ve spolupráci s doktorem Starkem, který se stal přednostou kardiokardiologického pracoviště v Great Ormond Street Hospital v Londýně, získala řada dětských kardiokardiologů, kardiologů i anesteziologů výborný trénink na předním světovém kardiokardiologickém pracovišti zaměřeném na léčbu vrozených srdečních vad u dětí. Byli to zvláště mladí chirurgové MUDr. Pavel Horváth, MUDr. Tomáš Honěk a MUDr. Martin Kostelka a kardiolog MUDr. Václav Chaloupecký. Primář Hučín se svými kolegy propracovali hlavní zásady práce kardiokardiologického oddělení, převzali některé pracovní postupy z předních zahraničních pracovišť a iniciovali jejich přepracování pro podmínky našeho pracoviště. Postupně se primář Hučínovi podařilo vytvořit tým mladých chirurgů s mimořádným nadšením pro dětskou kardiologii. V roce 1976 se celý tým dětských kardiokardiologů, kardiologů, anesteziologů, intenzivistů i perfuziologů přestěhoval do Fakultní nemocnice Motol, kde bylo v roce 1977 založeno z iniciativy docenta Šamánka Specializované pracoviště pediatrické kardiologie a kardiologie jako integrované kardiologicko-kardiokardiologické pracoviště pro děti od narození do 18 let. MUDr. Bohumil Hučín, CSc., byl jakožto nejzkušenější operatér a vedoucí kardiokardiologického týmu hlavním spoluzakladatelem Dětského kardiocentra. V roce 1977 se stal primářem kardiokardiologického oddělení a v této funkci působil 27 let, až do odchodu do důchodu v roce 2004. V roce 1984 se doktor Hučín habilitoval a v roce 1990 byl jmenován profesorem chirurgie. Pod jeho vedením byly postupně zdokonaleny všechny metody mimotělního oběhu a ochrany myokardu, metody kardiokardiologie a intenzivní pooperační péče, které umožnily zavádění nových operačních metod, snížení operační mortality a snížení výskytu komplikací i po složitých operačních výkonech. Profesor Hučín osobně zavedl celou



řadu nových operačních metod u novorozenců a kojenců s kritickou vrozenou srdeční vadou a u dětí s komplexními srdečními vadami. Nejvýznamnější byl jeho přínos u korektivních operací transpozice velkých arterií, zvláště fyziologické korekce transpozice podle Mustarda a podle Senninga, anatomická korekce transpozice podle Jateneho (tzv. arteriální switch), operace komplexní transpozice se stenózou plicnice podle Rastelliho, několik metod korekce dvojvýtokové pravé komory, korekce totálního anomálního návratu plicních žil, korekce společného arteriálního trunku, korekce tunelu mezi aortou a levou komorou a Rossova operace. Profesor Hučín se zvláště zabýval otázkami korekce vrozených srdečních vad u novorozenců a kojenců. Této problematice se věnoval také ve své habilitační práci, doktorské disertační práci a při úspěšném řešení řady výzkumných úkolů podporovaných granty. Profesor Hučín dosáhl jako kardiochirurg a hlavní operátor mimořádných výsledků, když se pod jeho vedením podařilo snížit operační mortalitu v Dětském kardiocentru pod 2 %. Profesor Hučín byl autorem a spoluautorem více než 500 vědeckých prací a přednesl asi 250 přednášek v oboru dětská kardiologie. Je autorem úspěšné knihy Dětská kardiologie, jež vyšla ve dvou vydáních a kterou doplnil výbornými ilustracemi MUDr. Pavel Žáček. Profesor Hučín byl členem výboru České společnosti kardiologické chirurgie ČLS JEP a řádným členem řady mezinárodních odborných společností, zvláště Evropské asociace kardiotorakální chirurgie (EACTS). Za jeho vedení kardiologického oddělení bylo Dětské kardiocentrum uznáno jako školici základna pro vzdělávání kardiologů v pediatrii kardiologii, kde se školila řada evropských kardiologů a pracoviště bylo pověřeno uspořádáním 10. mezinárodního kongresu EACTS v roce 1996. Kongres byl mimořádně úspěšný. V roce 1999 byl profesor Hučín pověřen touto společností uspořádáním a vedením odborného sympozia New Technologies in Cardiac Surgery v Tomsu na Sibiři a v roce 2002 vedl mezinárodní workshop pro kardiologii centrální Asie v Bishkeku v Kyrgyzstánu. V roce 1984 byli profesor Hučín, profesor Šamánek a primářka Voříšková oceněni státní cenou Československé republiky. V roce 2010

profesor Hučín získal cenu J. E. Purkyně. I po odchodu do důchodu pracoval pan profesor Hučín na našem pracovišti dále jako konzultant a pomáhal mladším chirurgům na sále i radou při řešení složitých vrozených srdečních vad a při operaci dospělých pacientů s vrozenou srdeční vadou.

Na otázku „Co považujete za svůj největší profesní úspěch?“ pan profesor v roce 2013 odpověděl: „To, že jsem se mohl věnovat dětské kardiologii, je pro mne pořád obraz takového velkého úspěchu a satisfakce. Je potřeba hodně tvrdé práce, smysl pro týmovou spolupráci, není to one man show. Každý musí přispět svým dílem, a i když je jeden vede, všichni ostatní přidávají to nejlepší ze sebe. Práce, kterou jsem dělal, přinášela okamžité výsledky, což člověka uspokojí a těší. Darovat někomu život, dítěti, které jej ztrácí a má těžké problémy, to je fantastický pocit.“ (<https://zdravi.euro.cz/clanky/odvaha-a-pokora-jsou-predpokladem-uspesnosti-445841>)

Pan profesor Hučín byl výborným dětským kardiologem, výborným primářem kardiologického oddělení a mezinárodně respektovaným odborníkem, který úspěšně navázal na zakladatele pražské školy dětské kardiologie profesora Václava Kafku. Profesor Hučín se stal nejvýraznějším učitelem a vůdčí osobností pražské dětské kardiologie, která dnes dosahuje mimořádných a i v zahraničí obdivovaných výsledků. Na pana profesora Hučina budeme vždy vzpomínat jako na našeho moudrého a laskavého učitele. Na profesora Hučina budeme s láskou a vděčností vzpomínat i tisíce jeho pacientů s vrozenou srdeční vadou, kteří již dospěli a díky úspěšné operaci mohou prožít normální život.

Osobně si považuji za čest, že jsem pana profesora Hučina znal, že mne přivedl k dětské kardiologii a že byl po mnoho let mým vzorem, výborným učitelem a rádcem.

Vážený pane profesore, děkuji Vám za vše, co jste pro nás všechny udělal. Nikdy na Vás nezapomeneme. Čest jeho památce.

*Prof. MUDr. Tomáš Tláškal, CSc.,
Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice Motol,
e-mail: Tomas.Tlaskal@fnmotol.cz*

Opustil nás pan profesor MUDr. Bohumil Hučín, DrSc.

Vynikající dětský kardiolog, jeden ze zakladatelů moderní české dětské kardiologie, pan profesor MUDr. Bohumil Hučín, DrSc., nás opustil 8. 11. 2023. Velmi krásné rozloučení připravil jeho žák, kolega a přítel, profesor MUDr. Tomáš Tláškal, CSc., který shrnul ohromný přínos profesora Hučina v kardiologii u dětí – s láskou a vděčností na něho budou vzpomínat tisíce jeho pacientů s vrozenou srdeční vadou, kteří díky úspěšné operaci mohou prožít normální život. Velké byly jeho schopnosti organizační – spolu s docentem Šamánkem založil v roce 1977 specializované pracoviště pediatrii kardiologie a kar-

diologie jako integrované kardiologicko-kardiologické pracoviště pro děti od narození do 18 let. V té době to bylo první pracoviště tohoto typu na světě! Byl ovšem také velmi moudrý a laskavý učitel, který založil moderní dětskou kardiologickou školu a vychoval minimálně dvě generace dětských kardiologů.

Výbor České kardiologické společnosti se s úctou a s díky loučí s osobností velikána české dětské kardiologie. Čest jeho památce!

*Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FACC, FESC,
za výbor ČKS*

Profesorka MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D., získala cenu vlády ČR – Česká hlava



Profesorka Mořovská a Mgr. Jana Havlíková, náměstkyně ministryně pro vědu, výzkum a inovace

Česká kardiologie se zásluhou prof. MUDr. Zuzany Mořovské, Ph.D., z 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze dočkala významného úspěchu – získala ocenění vlády České republiky – hlavní cenu Česká hlava 2023.

Foto: Česká hlava

Zuzana Mořovská je profesorkou vnitřního lékařství Univerzity Karlovy, vede akutní kardiologii v Kardio-centru FNKV, v současné době je i členkou výboru Evropské kardiologické společnosti, kde se věnuje mimo jiné problematice vlivu genderu na kardiovaskulární onemocnění. Ocenění Česká hlava je mimořádným úspěchem jak osobním, tak i celé české kardiologie, profesorka Mořovská je první ženou, která národní cenu vlády Česká hlava získala. Sama k tomu dodala: „Pokud to ocenění bude motivací pro ženy vědkyně, tak to splnilo své poslání, převzetí této ceny pro mě znamená možnost vizualizace, že v této zemi se dá dělat nejenom kvalitní výzkum, ale že tato země ten kvalitní výzkum i hodnotí.“

Za výbor České kardiologické společnosti i za celou kardiologickou obec upřímně paní profesorce gratulujeme a přejeme mnoho úspěchů v její náročné a velmi prospěšné činnosti jak pro její pacienty, tak v oblasti vědecké.

Michael Aschermann

Profesor MUDr. Vladimír Staněk, CSc., FESC, získal státní vyznamenání



Foto: KPR: Zuzana Bönisch



Foto: KPR: Tomáš Fongus

V letošním 3. čísle našeho časopisu jsme blahopřáli panu profesorovi Vladimíru Staňkovi k devadesátým narozeninám.¹ To jsme ještě nevěděli, že 28. října 2023 bude pan profesor na Pražském hradě vyznamenán prezidentem republiky Petrem Pavlem medailí Za zásluhy 1. stupně. Stalo se tak v den státního svátku a všem kardiologům udělalo velkou radost, že byl oceněn náš významný kardiolog a milý kolega, klinik, vědec a učitel. Za výbor České kardiologické společnosti i za celou kardiologickou obec

moc Vladimírovi gratuluji a přeji mu dobré zdraví do dalších let.

Srdečně,

Michael Aschermann

Literatura

1. Kautzner J. Prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc., FESC, slaví 90. narozeniny. Cor Vasa 2023;65:568–569.



Petr Bartůněk: Eponyma v medicíně aneb po kom to slovo je

Praha: Grada Publishing a.s., 2023, 288 stran.
První vydání, formát 167 × 240 mm, vázaná vazba,
černobílý výtisk.
ISBN: 978-80-271-3971-2.
Cena: 509 Kč.

Jediným autorem této zajímavé publikace je docent MUDr. Petr Bartůněk, CSc., bývalý přednosta IV. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Není to jeho prvotina, je autorem a/nebo editorem asi 20 monografií a řady časopiseckých článků. V nakladatelství Grada Publishing je jako autor znám, vydal zde několik úspěšných monografií.

Zvolené téma je výjimečné: v naší literatuře bylo zpracováno jen dvakrát. Poprvé v roce 2000, autorem byl profesor Masarykovy univerzity v Brně MUDr. Libor Páček, DrSc. (Anatomická eponyma, Praha, Galén 2000, 103 stran). Uváděná eponyma se však týkala výhradně anatomů. Podruhé zpracoval toto téma MUDr. Martin Polák, primář interního oddělení Klaudiánovy nemocnice v Mladé Boleslavi (Syndromy ve vnitřním lékařství od A do Z. Praha, Grada Publishing 2021, 195 stran). Tato malá, heslovitě psaná kniha uváděla jen některá eponyma používaná ve vnitřním lékařství.

Rukopis představované knihy je rozdělen do tří částí: první, nejrozsáhlejší se týká eponym z oblasti vnitřního lékařství, druhá, méně rozsáhlá eponym z neinterní oblasti. Závěrečná, třetí část uvádí eponyma používaná ve vyšetřovacích postupech, v označení lékařských nástrojů a zdravotnické techniky. Ta ovšem někdy přesahuje do vnitřního lékařství. Jednotlivá eponyma jsou psána podle jednotné šablony: nejprve je uveden popis symptomu/syndromu, vyšetřovací metody, nástroje apod., pak jeho historie. Nejrozsáhlejší částí je různě rozsáhlé curriculum vitae osobnosti, podle níž se příznak, syndrom, technika, přístroj/nástroj jmenuje. U většiny eponym je fotografie příslušného badatele. Některé fotografie jsou nízké kvality, ale je nutné si uvědomit, že byly zhotoveny před více než 100–150 lety. Jako recenzent dobře vím, jaké měl autor knihy obtíže některé fotografie nebo souhlas s jejich

použitím získat. Rozsah jednotlivých medailonků se různí; byl dán dosažitelností informací o osobním a pracovním životě jednotlivých osobností.

Téma ze své podstaty vyčerpáno nebylo, ani vyčerpáno být nemohlo. Odhaduje se, že v současnosti je eponym několik tisíc, a stále přibývají další. Zvláště genetika a hematologie přinášejí jedno eponymum týdně. Je chvályhodné, že nebyla opomenuta eponyma jak starých, tak současných badatelů (Škoda, Bohdalek, Purkyně, Janků, Heřmanský a Pudlák, Pacák a Zhuang). Je zajímavé, že řada významných badatelů (i nobelistů) eponymum nemá.

Text je psán hezkou češtinou, je zajímavý a bude čtivý. Jeho kvalitu ovlivnila literární zkušenost autora. Rovněž je nesporné, že k obohacení textu přispělo velké množství fotografií.

Obsahově složitý text s velkým počtem fotografií kladl zvýšené nároky na redakční práci. Ale vše zdravotnická redakce nakladatelství Grada Publishing a.s. úspěšně zvládla a odevzdala velmi kvalitní práci.

Komu knihu doporučit?

Kniha především prospěje těm, kteří budou psát odborně-historické pojednání. A ještě informace pro kardiology: s eponymy je spojena velká řada kardiologů a fyziologů, jak těch velmi známých (Karl Albert Ludvík Aschoff, Sunao Tawara, Jan Evangelista Purkyně, Adolf E. Fick, Paul Dudley White, Vilém Ganz ad.), tak méně známých. Ti všichni se stali nezapomenutelnými, protože je budou ještě řadu let připomínat eponyma s jejich jmény.

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

21. konference České asociace akutní kardiologie Hotel Thermal, Karlovy Vary, 3.–5. 12. 2023

ÚSTNÍ SDĚLENÍ

(* jsou označena nelékařská ústní sdělení)

■ SPECIFIKA OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE PŘI EXPLANTACI PERKUTÁNNÍ SRDEČNÍ PODPORY IMPELLA CP*

Arnoltová J

Akutní kardiologie, IKEM, Praha

Mechanické podpory oběhu

Impella CP je stále častěji používaná krátkodobá perkutánní srdeční podpora u pacientů s kardiogenním šokem. Úspěšnost léčby do značné míry záleží na ošetrovatelské péči, jejímž smyslem je zabránění komplikací a jejich včasné rozpoznání. Nedílnou součástí léčby pomocí této srdeční podpory je její bezpečné odstranění. Cílem tohoto sdělení je představit dosavadní zkušenosti na našem pracovišti s explantací systému Impella CP pomocí tří způsobů – chirurgické revize, manuální komprese a cévního okluderu Manta.

■ SYNDROM BRUGADOVÝCH*

Beran P

*Kardiologická klinika, Centrum vysoce
specializované komplexní kardiiovaskulární péče FN
Plzeň*

Zajímavé případy

Syndrom Brugadaových je primární elektrické onemocnění srdce spojené s maligními komorovými arytmiemi. Onemocnění je geneticky podmíněné, avšak jen u 20 % nemocných lze prokázat mutaci genu *SCN5A* kódujícího proteiny sodíkového kanálu. U většiny nemocných včetně těch s jasnou rodinnou anamnézou běžné genetické vyšetření příčinu nezjistí. Prvním projevem onemocnění může být náhlá smrt, včasná diagnostika je proto zásadní. Charakteristické pro onemocnění jsou EKG změny ve svodech z pravého prekordia. Ty jsou většinou přechodné, je proto nezbytné, aby byla EKG křivka s takovými změnami zachována, i když třeba není technicky zcela dokonalá. Klíčovou úlohou zde proto zastává sestra, která EKG pořizuje. Měla by tyto změny umět rozpoznat a upozornit na ně lékaře. Změny v EKG mohou být zcela jednoznačné (tzv. I. typ), mohou být nejednoznačné (typ II a III). Při

podezření na syndrom Brugadaových u nemocného s jiným typem EKG křivky, než je diagnostický (typ I), se provádí ajmalinový test. Principem testu je podání antiarytmika ajmalinu, který blokuje sodíkový kanál. Jeho funkce je u syndromu Brugadaových snižena a další snížení jeho aktivity může vést ke vzniku EKG s charakteristickými změnami. Ajmalinový test se provádí podáním 1 mg ajmalinu na 1 kg tělesné hmotnosti pacienta. Podání musí být pomalé za trvalého sledování EKG. Při významném rozšíření komplexu QRS nebo vzniku klinicky závažné komorové ektopie musí být přerušeno. Samotné EKG, i když je klíčové, k diagnostice ale nestačí. Musí být přítomny i další diagnostické ukazatele nebo pozitivní rodinná anamnéza. Cílem této prezentace je seznámit posluchače s méně známým syndromem bratří Brugadaových, sdělit, jakým způsobem lze syndrom Brugadaových diagnostikovat pomocí EKG či ajmalinového testu.

■ DETEKCE HEMOLÝZY SYSTÉMEM HEMCHECK. AKUTNÍ PŘÍJEM IKEM*

Bobek V, Šramko M

Akutní příjem, IKEM, Praha

Zajímavé případy

Príspevek popisuje zkušenosti s problematikou detekce hemolýzy krve v odebraném biologickém materiálu prostřednictvím systému Helge H10 – Quant (HemCheck) na akutním kardiologickém příjmu v IKEM. Hemolýza ve vzorku krve znemožňuje detekovat některé diagnosticky zásadní analyty, především pak při vyšetřování pacientů s akutním koronárním syndromem. Vzniklá časová prodleva způsobená opakováním náběru z důvodu hemolýzy vzorku komplikuje logistiku odbavování pacientů na akutním příjmu. Cílem práce bylo prověřit spolehlivost systému pro detekci hemolýzy HemCheck. Celkem bylo provedeno 121 odběrů venózní krve do zkumavek Vacuette (98) a astrupových stříkaček (23), které prošly analýzou provedenou výše zmíněným systémem a následně byly vzorky zaslány standardním způsobem a následně klinické biochemie k provedení rutinní statimové analýzy. Z celkového počtu 121 vzorků došlo pouze v pěti případech ke shodě hlášené hemolýzy systémem HemCheck, kterou následně potvrdila i naše laboratoř. V ostatních případech se detekce hemolýzy rozcházela v tom smyslu, že systém HemCheck deklaroval hemolýzu vzorků, avšak laboratoř následně nikoli nebo naopak, systém HemCheck hemolýzu nedetekoval, zatímco laboratoř hlásila problém



s analýzou pro zjevnou hemolýzu. Naším závěrem je tedy zkušenost, že systém detekce hemolýzy v krevních odběrech HemCheck prokázal nedostatečnou spolehlivost pro přínos v klinické práci na našem oddělení.

■ INFEKČNÍ ENDOKARDITIDA Z POHLEDU SESTRY*

Čechová Z, Gattringerová L

Kardiologická jednotka intenzivní péče, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň-Lochotín

Zajímavé případy

Infekční endokarditida jako onemocnění, které se v Evropě vyskytuje s četností cca 13,8 případu na 100 000 obyvatel, zůstává závažným zdravotnickým problémem. Přes všechny pokroky v diagnostice i v léčbě zůstává její mortalita vysoká.

Ošetrovatelská péče u pacienta s infekční endokarditidou má mnoho hledisek. V první řadě se především v ambulantní sféře jedná ve spolupráci s lékařem o vyhledávání a edukování pacientů, kteří vzhledem ke svému chronickému srdečnímu onemocnění jsou ve zvýšeném riziku onemocnění infekční endokarditidou a kteří mají podstoupit z hlediska vzniku endokarditidy rizikový zdravotnický výkon.

Neméně důležitá je ošetrovatelská péče o hospitalizované pacienty s endokarditidou, ať již na intenzivním, nebo na standardním lůžku. Infekční endokarditida ve většině případů pro pacienta znamená dlouhý pobyt v nemocnici, intravenózní antibiotickou léčbu, riziko vzniku komplikací daných buď samotnou endokarditidou, nebo dlouhým pobytem v nemocničním prostředí a vlastními komorbiditami pacienta. Z tohoto důvodu je role sestry nezastupitelná v kvalitní a empatické komunikaci s pacientem a jeho blízkými, ve spolupráci na monitoraci stavu pacienta a laboratorních nálezů včetně monitorace účinku ATB léčby, ve včasné odhalování komplikací.

V našem sdělení shrnujeme náš pohled na roli sestry v péči o pacienta s infekční endokarditidou s přihlédnutím k nedávno vydané aktualizované verzi doporučených postupů pro infekční endokarditidu Evropské kardiologické společnosti.

■ ZEFEKTIVNĚNÍ KOMUNIKACE S PACIENTY S TRACHEOSTOMICKOU KANYLOU*

Červenková L

Koronární jednotka, VFN v Praze, Praha 2

Zajímavé případy

Přednáška se zaměřuje na alternativní a augmentativní metody u pacientů se zajištěnými dýchacími cestami – tracheostomií. Představíme vám metody používané na naší koronární jednotce, které byly vytvořeny pro potřeby daného oddělení, pomáhají zefektivnit komunikaci mezi pacientem, personálem a rodinou. Nejčastěji využíváme komunikační tabulky, které jsou sestaveny z jednoduchých piktogramů.

■ SLEDOVÁNÍ KOMPLIKACÍ U LEVOSTRANNÉ MECHANICKÉ PODPORY IMPELLA*

Gabrišková M¹, Prošková M², Krüger A²

¹ Akutní kardiologie, NNH, Praha; ² KJ, NNH, Praha

Mechanické podpory oběhu

Úvod: V posledních letech roste počet pacientů, kteří mají zavedené krátkodobé mechanické podpory oběhu. Levostranné podpory používáme u nemocných s kardiogenním šokem při těžké dysfunkci levé komory, při rizikové koronární intervenci nebo při katetrizační ablaci komorové tachykardie u rizikových nemocných.

Soubor a metodika: Na našem pracovišti jsme sledovali výskyt komplikací u nemocných s levostrannou mechanickou podporou srdce. Nemocní měli zavedenou mechanickou podporu Impella CP nebo Impella 5.0 (Abiomed, Massachusetts, USA). Sledovali jsme krvácení s nutností krevních převodů, lokální a jiné komplikace.

Výsledky: Všichni pacienti v našem souboru byli hemodynamicky monitorováni, v případě kardiogenního šoku byl srdeční výdej měřen invazivně plicnicovým katétre. V pravidelných intervalech byl hodnocen stav vnitřního prostředí, krevní obraz a kompletní koagulační parametry. Všichni nemocní byli monitorováni tkáňovou oxymetrií.

Závěr: Levostranná mechanická podpora umožňuje provádění rizikových koronárních intervencí a bezpečnou ablaci hemodynamicky významných komorových arytmií u rizikových nemocných. Můžeme tak překlenout i tak závažný stav jako kardiogenní šok. Komplexní péče o pacienty pomáhá předcházet komplikacím, které mohou být s těmito výkony spojeny.

■ NEOBVYKLÁ PŘÍČINA PLICNÍHO EDÉMU U SPORTOVKYNĚ STŘEDNÍHO VĚKU

Gottwaldová K¹, Bulíčková M², Hroua M¹

¹ Interna, Oblastní nemocnice Kolín, Kolín;

² Tělovýchovné lékařství, Oblastní nemocnice Kolín, Kolín

Zajímavé případy

Prezentujeme případ 47leté ženy, trénované amatérské sportovkyně, která byla hospitalizována pro akutní plicní edém vzniklý v plavecké části triatlonového závodu. Na základě anamnézy, klinického obrazu a provedených vyšetření byl stav uzavřen jako plaváním indukovaný plicní edém. Vlivem působení faktorů prostředí a fyzické zátěže dochází k redistribuci krevního průtoku do hrudníku, ke zvýšení tlaku v plicních cévách a následnému vzniku plicního edému. Jedná se o akutní potenciálně život ohrožující stav, kdy při včasné diagnostice a adekvátní terapii dochází k rychlému ústupu symptomů. Cílem našeho sdělení je zvýšení informovanosti odborné veřejnosti o této relativně vzácné diagnóze.

■ CESTA K TRANSPLANTACI*

Hájková L, Kresta F

IKK – Koronární jednotka, FNB, Brno

Zajímavé případy

Kazuistika popisuje případ šedesátipětiletého pacienta s významným nálezem na třech koronárních tepnách, u kterého byl indikován kardiochirurgický výkon. Stav pacienta byl komplikován epizodami maligních arytmií. Progredující stav vyžadoval akutní řešení. Koronární intervence byla provedena za mechanické podpory srdečního oběhu. Pacientův stav byl nadále vážný a komplikovaný komorovými arytmiemi. Byla provedena řada léčebných opatření vedoucích ke stabilizaci stavu pacienta. Pacient byl umístěn na seznam čekatelů transplantace srdce a po několika dnech byla provedena samotná transplantace.

■ EXTRAKORPORÁLNÍ MEMBRÁNOVÁ OXYGENACE V LÉČBĚ ŠOKU KOMBINOVANÉ ETIOLOGIE NA PODKLADĚ TĚŽKÉ STENÓZY NA TRIKUSPIDÁLNÍ BIOPROTÉZE U PACIENTKY S INFEKČNÍ ENDOKARDITIDOU

Hnát T¹, Alan D¹, Vejvoda J¹, Pollert L², Mošna F², Burkert J³, Ošťádal P⁴

¹Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Fakultní nemocnice v Motole, Praha; ²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Fakultní nemocnice v Motole, Praha; ³Klinika kardiovaskulární chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Fakultní nemocnice v Motole, Praha; ⁴Prague

Mechanické podpory oběhu

Prezentujeme kazuistiku 24leté pacientky s anamnézou intravenózního abúzu drog, již po náhradě trikuspidální

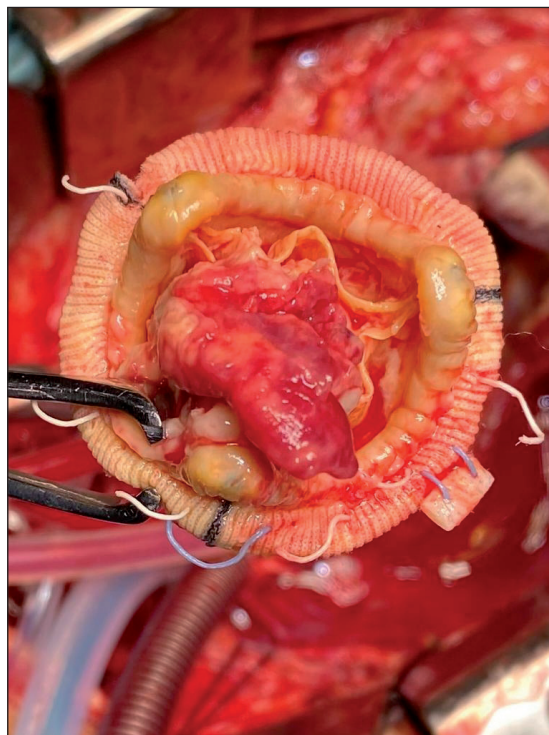
chlopně bioprotézou, která byla přeložena na naše pracoviště pro progredující oběhovou nestabilitu při recidivě infekční endokarditidy.

Echokardiografické vyšetření našlo velkou vegetaci prakticky obturující bioprotézu, způsobující těžkou trikuspidální stenózu s gradientem až 28/16 mm Hg, s extrémní dilatací pravé síně (trikuspidální regurgitace byla jen malá). Odebrané hemokultury prokázaly dobře citlivý kmen *S. aureus*, laboratorně byla přítomná elevace zánětlivých parametrů spojená s projevy šoku, multiorgánového selhání s pancytopenií, koagulopatií, akutním renálním a jaterním selháním.

Na indikačním semináři (heart team) byl vzhledem k celkovému stavu a extrémnímu perioperačnímu riziku iniciálně zvolen konzervativní postup. I na maximální terapii, zahrnující vysoké dávky vazopresorů a antibiotika, však rychle dochází k výraznému zhoršování oběhového selhání, proto byla jako ultimum refugium zavedena venoarteriální extrakorporální membránová oxygenace (VA-ECMO) s cílem oběhově pacientku stabilizovat a připravit k definitivnímu chirurgickému řešení (bridge to operation).

Na VA-ECMO došlo k postupnému zlepšování orgánových funkcí, normalizaci laktátemie, krevetvorby i koagulopatie, trvá však těžká obstrukce trikuspidální chlopně i nadále vedoucí k nízkému nativnímu srdečnímu výdeji. Po další přípravě byla pacientka akceptována k operaci, během které byla provedena excize původní náhrady, tkáňový débridement a implantace nové bioprotézy. VA-ECMO bylo peroperačně odpojeno, pacientka byla dále bez potřeby mechanické oběhové podpory.

Další průběh hospitalizace byl komplikován suchou gangrénou aker dolních končetin s nutností bilaterální amputace v bércích, po prolongované ATB terapii a intenzivní rehabilitaci byla pacientka propuštěna do domácího prostředí.





■ VZÁCNÉ KOMPLIKACE PO TEVAR BĚHEM SLUŽBY NA JIP

Holub J, Procházka P

II. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

Zajímavé případy

Endovaskulární ošetření hrudní aorty (TEVAR) je léčebná modalita, která se dostala dramaticky do popředí jako terapie volby při onemocněních hrudní aorty, a to především pro svou dostupnost, relativní jednoduchost v aplikaci a možnost volby u pacientů, kteří nejsou schopni pro komorbiditu a případně celkový stav podstoupit chirurgickou léčbu. Nicméně i tato léčebná modalita je zatížena komplikacemi, které se mohou vyskytnout kdykoliv v průběhu péče o pacienta.

Cílem sdělení je upozornit na relativně méně často se vyskytující komplikace – v podobě akutně vzniklé míšní ischemie ihned po odeznění analgosedace a dále masivního krvácení při rozvíjející se diseminované intravaskulární koagulaci v průběhu observace. Míšní poranění je hlavní komplikací po komplexním ošetření aneurysmatu, která dramaticky ovlivňuje kvalitu života pacienta i přesto, že bylo dosaženo technického úspěchu. Riziko vzniku míšní ischemie spočívá především v celkové délce a umístění stentgraftu při nerespektování cévního zásobení míchy a průběhu kolaterálního řečiště. Zvratu neurologických příznaků míšní ischemie lze dostáhnout farmakologickým zvýšením systémového krevního tlaku a okamžitým zahájením drenáže mozkomíšního moku. Krvácení z gastrointestinálního a urogenitálního traktu s rozvojem diseminované intravaskulární koagulace je taktéž vzácnou komplikací TEVAR. V současnosti se jedná o téma, které je málo prostudované a existuje pouze několik klinických případů, které se věnují DIC pro vzniklý endoleak a konzumpci při trombotizaci vaku aneurysmatu. Otázkou zůstává, zda existuje spojitost mezi rozvojem DIC v důsledku míšního poškození.

■ ELEKTRICKÁ IMPEDANČNÍ TOMOGRAFIE PLIC Z POHLEDU SESTRY*

Homolová B, Krüger A, Švenková K

Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Varia

Úvod: Elektrická impedanční tomografie plic (EIT) představuje metodu pro neinvazivní a kontinuální monitorování plicní mechaniky a funkce bez nutnosti radiační expozice pacienta.

Metody: Na našem pracovišti využíváme systém Enlight 1800 (TIMPEL, Eindhoven, Nizozemsko) ke kontinuálnímu sledování plicní ventilace u vybraných pacientů s oběhovou nestabilitou, kteří jsou na umělé plicní ventilaci (UPV). Pomocí 32 periferně umístěných elektrod a vysokofrekvenčního vzorkování (50 cyklů za sekundu) jsou analyzovány změny v elektrické impedanci plic, jež umož-

ňují průběžnou optimalizaci a přizpůsobení ventilačních parametrů podle individuálních potřeb pacientů.

Výsledky: S použitím EIT jsme byli schopni nepřetržitě a s vysokým rozlišením sledovat ventilaci a detekovat regionální odchylky v distribuci vzduchu v plicích. To nám umožnilo provádět rychlé úpravy v parametrech UPV, což vedlo k optimalizaci plicního managementu. Navíc schopnost EIT identifikovat asymetrie v perfuzi umožnila detekci komplikací, jako je například plicní embolie, což rozšiřuje využití této technologie v akutní kardiologii.

Závěr: EIT představuje inovativní metodu umožňující zefektivnění péče a minimalizaci potenciálních rizik spojených s ventilační terapií. Tato technologie nabízí značný potenciál pro včasnou detekci a reakci na patofyziologické změny v plicních funkcích, a významně tak přispívá k optimalizaci léčby a zvyšování standardů akutní kardiologické péče.

■ ATYPICKÁ PŘÍČINA NEMOCNIČNÍ NÁHLÉ ZÁSTAVY OBĚHU

Kala P, Hnát T, Ošťádal P

Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Srdeční zástava

Kazuistika: 66letý pacient po Tx plic hospitalizovaný pro rejekci štěpu. V den plánované dimise vytažen dialyzační katétr z VJI, krátce po posazení k jídlu nalezen v bezvědomí, zahájena KPR, na EKG PEA, ROSC do tří minut, klinicky stabilní, polosed k vyšetření, následován desaturací, bolestmi na hrudi, EKG obrazem globální ischemie, což odeznělo v poloze na zádech, na oxygenoterapii normosaturace. Bedside echokardiografie, dobrá systolická funkce, nedilatovaná LK, bez lok. poruchy kinetiky, mírná dilatace PK celé vyplněné v.s. vzduchovými bublinami, vč. PS, DDŽ nedilatovaná, kolabující, bez bublinek.

Provedena sutura podkoží a kůže po dialyzačním katétu, naložena drobná komprese, zahájena oxygenoterapie HFNO a doplněna akutní CTAG plicnice, kde jen drobná segmentální (v.s. vzduchová) embolizace. Po návratu z CT echokardiografie již bez bublin v PK a PS, pacient při vědomí, na HFNO stabilní. Propuštěn po 3 dnech bez významného neurologického deficitu.

Závěr a diskuse: Vzduchová žilní embolizace je potenciálně závažná komplikace CŽK, potencováno stavy redukcí centrální žilní tlak. Echokardiografie může diferenciatně diagnosticky rychle detekovat intrakardiální vzduchové bubliny a známky akutního přetížení pravé komory.

Terapie zahrnuje kromě zamezení dalšímu přísunu vzduchu intravaskulárně a základních postupů zajištění průchodnosti dýchacích cest, ventilace a stabilizace oběhu, důraz na polohování pacienta, objemovou terapii. Vysoká inspirační frakce O₂ urychluje resorpci intravaskulárních vzduchových bublin zvýšením parciálního tlaku O₂ a snížením parciálního tlaku dusíku, což vede k rychlejší difuzi dusíku ze vzduchových bublin, a tím k jejich zmenšení a snadnější resorpci. V raritních závažných případech nereagujících na výše uvedené postupy je možné využití

hyperbarické komory. Prognóza závisí na množství embolizovaného vzduchu, komorbiditách pacienta a celkové závažnosti stavu, u pacientů s indikací k hyperbarické oxygenoterapii byla popsána hospitalizační mortalita 12–30 %.

■ OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE U PACIENTA S KARDIOGENNÍM ŠOKEM LÉČENÉHO SEKVENČNĚ POMOCÍ VA-ECMO, IMPELLA-CP, IMPELLA 5.5 A KOMBINOVANÉ TRANSPLANTACE SRDCE A LEDVINY*

Koblih M, Šramko M

Oddělení akutní kardiologie, IKEM, PRAHA

Mechanické podpory oběhu

Cílem tohoto sdělení je pomocí kazuistiky popsat ošetrovatelskou péči u pacienta s kardiogenním šokem léčeného během hospitalizace pomocí tří typů mechanických srdečních podpor: VA-ECMO, Impella-CP a Impella 5.5. Jedná se o 35letého muže bez předchozí kardiologické anamnézy, s CHRI na peritoneální dialýze po léčbě myelodysplastického syndromu v dětství. Na naši kliniku byl přivezen RZP pro obraz STEMI přední stěny s typickou bolestí na hrudi trvající deset hodin. SKG prokázala uzávěr kmene levé věnčité tepny. Během vyšetření došlo k rozvoji refrakterní fibrilace komor s nutností KPR. Za probíhající KPR (celkem 30 minut) provedena PCI RIA/RC a implantace VA-ECMO, po které došlo k obnově stabilního sinusového rytmu. Následně vzhledem k těžké poruše funkce levé komory srdeční a známkám plicního edému provedena implantace Impella CP s dobrým efektem. U pacienta došlo časné k obnově dobrého vědomí, do 24 h byl úspěšně extubován. Za dalších 24 h byla provedena explantace VA-ECMO a ponechána podpora oběhu pomocí Impella CP současně s prováděním CUVHD a později SLED. Vzhledem k předpokládané nutnosti prodloužené podpory oběhu byla pátý den provedena výměna Impella-CP za chirurgicky implantovanou Impella 5.5. Tento typ podpory umožnil rehabilitaci a provedení nezbytných vyšetření jako kandidáta T_x srdce a ledviny. Vzhledem k poškození myokardu nedošlo ani po 25 dnech léčby ke zlepšení srdeční funkce a u pacienta byla indikována kombinovaná Tx srdce a ledviny. Transplantace proběhla 35. den hospitalizace. Od transplantace trvá dobrá funkce štěpu srdce i ledviny a další průběh byl nekomplikovaný. Léčba pomocí všech tří perkutánních srdečních podpor měla ošetrovatelská specifika týkající se monitorace, polohování a rehabilitace, laboratorních vyšetření a způsobu odstranění podpor.

■ VÝSTUPY GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ JEDINCŮ PŘEŽIVŠÍCH NEISCHEMICKOU SRDEČNÍ ZÁSTAVU (CARDIAC ARREST SURVIVORS), PILOTNÍ ČESKÁ STUDIE

Krebsová A¹, Votýpka P², Peldová P², Segetová M¹, Hašková J¹, Tavačová T³, Kutílková E⁴, Janoušek J⁵, Kautzner J¹, Macek Jr. M²

¹ Kardiologie, IKEM, Praha; ² ÚBLG, FN Motol, Praha; ³ DKC, 2. LF UK, FN Motol, Praha; ⁴ Klinika kardiologie, Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, IKEM, Praha; ⁵ DKC, FN Motol, Praha

Srdeční zástava

Cíl: Určení příčiny neischemické srdeční zástavy u reprezentativní kohorty jedinců po oběhové zástavě (CAS).

Soubor a metodika: Mezi roky 2015–2023 bylo vyšetřeno 209 případů CAS, byla provedena klinicko-genetická konzultace, molekulárně genetické vyšetření a doplněna neinvazivní kardiologická vyšetření.

Výsledky: Bylo vyšetřeno 129 mužů a 80 žen, průměrného věku 37 ± 12 let. Jako příčina srdeční zástavy byla na indikujícím pracovišti určena klinická diagnóza idiopatické fibrilace komor (iVF) u 127/209, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (ARVC) u 11/209, hypertrofické kardiomyopatie (HCM) u 3/209, jiných forem kardiomyopatie u 25/209, arytmiického syndromu (LQT, BrS, CPVT) u 33/209 případů a arytmogenního prolapsu mitrální chlopně (AMVP) u 8/209 případů. Molekulárně genetické vyšetření odhalilo jistou dědičnou příčinu (P/LP DNA variantu) u 55/209 (26 %) případů. Nejvyšší záchyt P/LP varianty byl u diagnózy ARVC (73 %), naopak nejnižší záchyt u klinické diagnózy dilatační kardiomyopatie. Genetická stratifikace určila diagnózu v kohortě iVF v 21 % a upravila klinickou diagnózu jinde především ve smyslu skryté arytmogenní kardiomyopatie.

Souhrn: Většina případů neischemické srdeční zástavy je klinicky nejasné etiologie (iVF), HCM je minimálně zastoupena (3/209, po genetické stratifikaci 4/209). Kardiogenetické vyšetření stanoví příčinu srdeční zástavy až v jedné čtvrtině všech případů, a to především dg. skryté kardiomyopatie bez rozvinutých morfologických změn (gen PKP2 12/209). Následují další maligní diagnózy LQT2 (9/209), LQT3 (7/209) a CPVT (5/209). Výsledky jsou zásadní pro individualizaci péče o CAS a primární prevenci náhlé smrti u příbuzných.

Financováno: Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD- ZDO-VA2-001, (Program EXCELES, číslo projektu: LX22N-PO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

■ KRÁTKODOBÉ MECHANICKÉ SRDEČNÍ PODPORY VE FN BRNO*

Krejčí P

Koronární jednotka, FN Brno, Brno

Mechanické podpory oběhu

Představení krátkodobých mechanických srdečních podpor používaných na Koronární jednotce a Klinice dětské anesteziologie a resuscitace ve FN Brno.



Indikace, při kterých podpory používáme, jejich mechanismus účinku a nejčastější komplikace, s nimiž se setkáváme, i jak je řešíme.

IABP používaná ke snížení srdeční zátěže, zvýšení přísunu živin k srdečnímu svalu a snížení spotřeby kyslíku myokardem.

V-A ECMO umožňují stabilizaci a léčbu nemocných v těžkém kardiorespiračním selhání. Impella CP slouží ke stabilizaci hemodynamické situace pacienta.

■ IMPEDANČNÍ TOMOGRAFIE U NEMOCNÝCH PO OBĚHOVÉ ZÁSTAVĚ

Krüger A¹, Janotka M¹, Naar J¹, Vondráková D², Ošťádal P², Neužil P¹

¹ Kardiovaskulární centrum, Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha; ² Kardiovaskulární centrum, Kardiologické oddělení, FN Motol, Praha

Srdeční zástava

Úvod: V posledních letech stoupá počet nemocných, kteří jsou po prolongované resuscitaci či přímo v oběhové zástavě transportováni do zdravotnických zařízení. Často se setkáváme s poresuscitačním syndromem a s traumaty hrudníku po dlouhé zevní srdeční masáži. Elektrická impedanční tomografie (EIT) je neinvazivní metoda kontinuálního monitorování plicních parametrů, která umožňuje optimalizaci ventilace bez nutnosti další radiační expozice nemocného.

Soubor a metodika: Analyzovali jsme soubor osmi nemocných po oběhové zástavě s četnými frakturami žeber, u kterých jsme optimalizovali ventilační parametry na podkladě EIT systémem Enlight 1800 (TIMPEL, Eindhoven, Nizozemsko). U nemocných jsme v pravidelných intervalech posuzovali změny v hodnotách ventilačních parametrů, distribuce plicní ventilace a změny hodnoty PEEP (positive end-expiratory pressure) a dále posuzovali délku ventilace. Na podkladě změřených hodnot jsme optimalizovali ventilační parametry nebo indikovali bronchoskopii.

Výsledky: Průměrný věk v našem souboru byl 58 let (37–75 let). Všichni nemocní byli v celkové analgosedaci. U nemocných, kteří byli monitorováni systémem EIT, došlo k signifikantní změně hodnoty PEEP ($-2,1 \pm 3,4$ cm H₂O vs. $0,7 \pm 2,1$ cm H₂O; $p < 0,05$) a změně inspiračního tlaku Ppeak ($-2,9 \pm 3,1$ cm H₂O vs. $3,4 \pm 2,8$ cm H₂O; $p < 0,05$). Nepozorovali signifikantní rozdíl v délce ventilace u nemocných se systémem EIT.

Závěr: Metoda elektrické impedanční tomografie umožňuje minimalizovat rizika spojená s ventilací nemocných. Bez nutnosti radiační expozice můžeme optimalizovat nastavení ventilačních parametrů, a tím zvyšovat standardy péče o kriticky nemocné pacienty.

■ TAKOTSUBO SYNDROM: JE OXIDAČNÍ STRES NEZBYTNÝ PRO AKUTNÍ ATAKU? NEPŘÍMÉ DŮKAZY SVĚDČÍ O GLOBÁLNÍM DOPADU NA METABOLISMUS, ORGANELY A MYOKARD

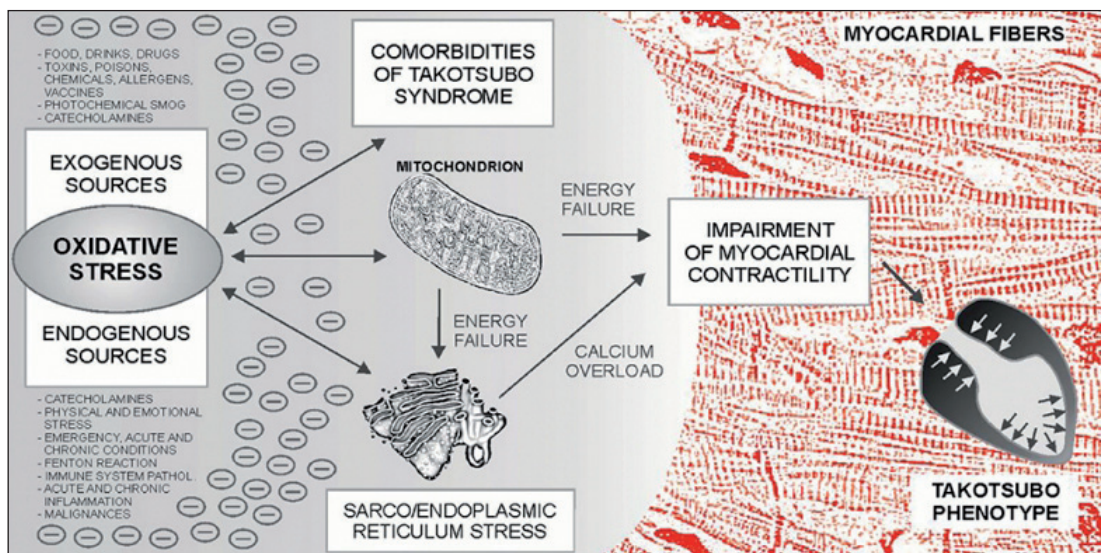
Maňoušek J¹, Hlásenský J¹, Pařenica J¹, Pávková Goldbergová M², Kala P¹

¹ Interní kardiologická klinika, FN Brno, Brno;

² Ústav patologické fyziologie, LF MUNI, Brno

Akutní koronární syndromy

Nepřímé důkazy v přehledových článkách i kazuistikách o takotsubo syndromu (TTS) ukazují, že přítomnost / zvýšená intenzita oxidačního stresu (OS) může být společným rysem akutních atak již v preakutním stadiu. Zdroje OS, které jsme rozdělili na exogenní (faktory prostředí včetně farmakologických a toxických) a endogenní (katecholaminy, komorbidity), se mohou vzájemně kombinovat. OS je spojován s patologiemi reprezentujícími komorbiditu a spouštěče TTS. Hlavním zdrojem (elektronů) OS jsou mitochondrie. Naše analýza farmakoterapie související s akutním TTS ukazuje řadu interakcí (především cytostatik a glukokortikoidů) s mitochondriálním cytochromem



P450 i dalšími enzymy důležitými pro OS. Nejdiskutovnějším mechanismem u TTS je efekt katecholaminů na myokard; jejich metabolický efekt však byl donedávna opomíjen. V posledních letech přibýly práce o metabolických změnách u TTS. Existují důkazy o interferenci mezi OS, účinky katecholaminů (včetně jejich oxidovaných forem – tzv. aminochromů), metabolickými procesy a antioxidační ochranou. Ofenziva OS může vést k rychlému vyčerpání antioxidační ochrany včetně systému homocystein-methionin, jehož aktivita s věkem klesá. Dochází k alteraci funkce efektorových subcelulárních struktur (mitochondrie, sarko-/endoplazmatické retikulum) se změnami buněčné energetiky, intracelulárního obratu vápníku s narušením buněčné funkce kardiomyocytů, ev. neuronů (neuromyokardiální interference). Na orgánové úrovni (nervový systém a srdce) může dojít k neurokardiogennímu omráčení. Intenzivní OS může pro akutní ataku TTS představovat „conditio sine qua non“. Tento názor by měl být potvrzen biochemickými změnami v době akutní ataky či experimentálně. TTS je zřejmě složitější patologií, než se zatím zdá.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr,65269705).

■ TESTOVÁNÍ VAZOREAKTIVITY KORONÁRNÍCH TEPEŇ POMOCÍ ACETYLCHOLINU – PILOTNÍ PROJEKT

Moravcová H¹, Rezek M², Hlinomaz O³

¹ 1. IKAK, FN USA Brno, LF MU, Brno; ² 1. IKAK, FN USA Brno, ICRC, Brno; ³ ICRC – LF MU

Varia

Úvod: Spasmy koronárních tepen mohou být jednou z možných příčin akutních i chronických koronárních syndromů. Jsou spojeny i se vznikem závažných arytmií a náhlé srdeční smrti. Testování pomocí intrakoronárního podání acetylcholinu je jednou z doporučených metod k potvrzení koronárních spasmů. Doposud však nebyla tato metoda v České republice rutinně dostupná.

Cíl: Cílem naší pilotní studie bylo zavést testování pomocí acetylcholinu do klinické praxe, zhodnotit bezpečnost podání a případné nežádoucí účinky.

Metodika: Pacienty jsme vyšetřovali pomocí jednotného protokolu, který spočíval v postupném podání acetylcholinu ve zvyšující se dávce nejprve do levé koronární tepny a v případě negativního výsledku následně do pravé koronární tepny. EKG bylo rutinně natáčeno na začátku a konci procedury a po každém podání jakéhokoli léčiva do koronární tepny či vzniku bolestí na hrudi.

Výsledky: Vyšetřili jsme 25 pacientů. Další nábor byl zastaven pro výpadek dodávky acetylcholinu. Indikace k vyšetření byly: klinické podezření na vazospastickou anginu s předchozím negativním koronarogramem (76 %), pacienti s infarktem myokardu bez obstrukce koronárních tepen (16 %) a přeživší po mimonemocniční srdeční zástavě či fibrilaci komor (8 %). V průběhu testu nedošlo u nikoho ke klinicky významným nežádoucím účinkům, které by vedly k jeho přerušení. Nejčastější nežádoucí účinky byly arytmiické, zejména bradykardie přechodného cha-

rakteru (44 %). Test byl pozitivní v 56 % případů – z toho 57 % difúzní spasmus, 29 % mikrovaskulární dysfunkce, 14 % multifokální spasmus.

Závěr: Testování vazoreaktivity koronárních tepen pomocí acetylcholinu je v našich podmínkách proveditelnou metodou, která se, dle námi získaných prvních zkušeností, ukázala jako relativně bezpečná, bez významných nežádoucích účinků. Během naší pilotní studie mělo 56 % pacientů pozitivní výsledek.

■ MASIVNÍ PLICNÍ EMBOLIE ANEB KONEC JEDNÉ KORONÁRNÍ LEGENDY*

Navrátilová M, Malík J, Horálková E

Koronární jednotka, III. interní klinika, VFN, Praha

Srdeční zástava

Plicní embolie je život ohrožující stav a relativně často se vyskytující onemocnění s mortalitou, která je nezanedbatelná a neprávem podceňována. U většiny pacientů postačuje antikoagulační léčba za hospitalizace na monitorovaném lůžku, u části však hrozí obstrukční šok a zástava oběhu. Pokud je adekvátní monitorace a léčba včas zahájena, bývá dostatečně účinná. Sebelepší příznaky nelze podceňovat a je třeba včas vyhledat odbornou pomoc. Ve sdělení bude poukázáno nejen na závažnost daného onemocnění, ale i na varovné a často přehlížené signály. Krátká vzpomínka bude také věnována velice pozitivní osobě, které se tato diagnóza stala osudnou.

■ ECMO A TAVI V JEDNOM SEZENÍ – NENÍ TO UŽ PŘÍLIŠ?

Novák M¹, Kala P², Tomášek A³, Třetina M³, Sikora J³, Malík P³

¹ Koronární jednotka, kardio-katetrizační – rtg laboratoř, FNUSA, CKTCH Brno, LF MUNI, Brno;

² Kardio-katetrizační – rtg laboratoř, FN Brno a CKTCH Brno; ³ Kardio-katetrizační – rtg laboratoř, CKTCH Brno

Mechanické podpory oběhu

Popisujeme kazuistiku dvou pacientů.

- 1) Muž, 73 let, s kritickou aortální stenózou, již kompletně nachystaný k TAVI. U pacienta došlo k velmi rychle progredujícímu srdečnímu selhání až do obrazu srdeční zástavy. Po 35 minutách KPR byl převezen na hybridní sál k zavedení VA-ECMO a ihned poté podstoupil TAVI. Sledování pacienta aktuálně deset měsíců – pacient je žijící s potřebou dlouhodobé ošetrovatelské péče.
- 2) Žena, 76 let, s kritickou aortální stenózou a velmi těžkou dysfunkcí levé komory srdeční. Pacientce na kombinované farmakologické podpoře oběhu bylo zavedeno VA-ECMO a poté podstoupila TAVI. Další průběh nekomplikovaný, pacientka je aktuálně ve velmi dobrém funkčním stavu.



■ RECIDIVA FULMINANTNÍ MYOKARDITIDY PO NÁKAZE VIREM SARS-COV-2 – KDYŽ JEDNA MECHANICKÁ PODPORA NESTAČÍ

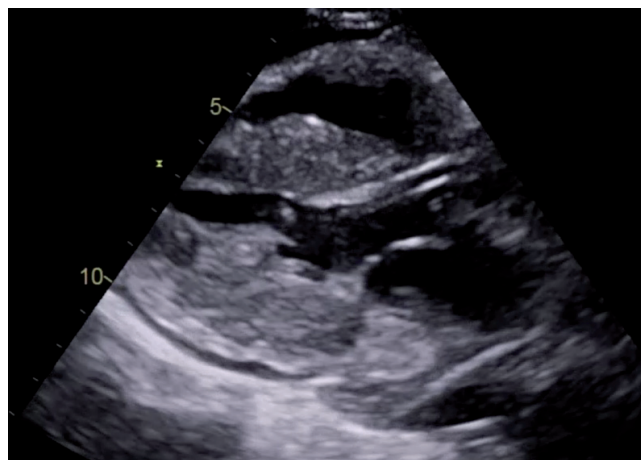
Ondrůš T, Pařenica J, Stašek J, Šujaková L, Zatočil T, Kaňovský J, Poloczek M, Boček O, Jeřábek P, Kala P

Interní kardiologická klinika, FN Brno, Brno

Mechanické podpory oběhu

Úvod: Fulminantní myokarditida je zánětlivé onemocnění myokardu charakterizované progredujícím akutním srdečním selháním vedoucím až ke kardiogennímu šoku a úmrtí. Infekce virem SARS-CoV-2 je relativně častou příčinou myokarditidy, fulminantní průběh onemocnění je naštěstí málo častý. Recidiva fulminantní myokarditidy je popisována raritně.

Metodika a výsledky: Kazuistickým sdělením popisujeme případ mladé ženy, která překonala fulminantní zánět srdečního svalu v roce 2015. Pacientka byla odeslána na naše oddělení v listopadu 2022 s příznaky akutní myokarditidy po naze virem SARS-CoV-2. Navzdory iniciální hemodynamické stabilitě a jen lehké systolické dysfunkci levé komory stav nemocné rychle progreduje do kardiogenního šoku. Pacientce byla časně zavedena krátkodobá mechanická srdeční podpora – mikroaxiální krevní pumpa (Impella CP). I přes její optimální funkci a maximální farmakoterapii dochází k další progresi šoku, nemocná byla tentýž den napojena na mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO). Opakované echokardiografické vyšetření ukazuje masivní otok srdečního svalu s minimálním srdečním výdejem. Po čtyřech dnech dochází k postupné regresi otoku a zlepšování systolické funkce levé komory. Průběh byl komplikován refrakterním selháním ledvin s nutností použití eliminačních metod. Po normalizaci srdeční funkce byla po sedmi dnech ukončena Impella CP, den poté ECMO. K obnově renálních funkcí došlo po 36 dnech. Pacientka byla po 46 dnech hospitalizace propuštěna v dobrém klinickém stavu.



Závěr: Fulminantní myokarditida při infekci SARS-CoV-2 je potenciálně smrtelné, ale vyléčitelné onemocnění. Použití mechanických podpor oběhu společně s farmakologickou léčbou, pečlivou prevencí všech možných komplikací a podporou multiorgánového selhání je stěžejní pro překonání těžkého kardiogenního šoku. Sdělení je doprovázeno bohatou obrazovou dokumentací.

■ PREDIABETES U PACIENTŮ SE STEMI – VÝSKYT A CHARAKTERISTIKA POPULACE

Ondrůš T¹, Pařenica J¹, Bouček L², Žubor M¹, Kala P¹

¹ Interní kardiologická klinika, FN Brno, Brno;

² Oddělení klinické biochemie, FN Brno, Brno

Akutní koronární syndromy

Úvod: Prediabetes je metabolické onemocnění charakterizované poruchou glukózové homeostázy. Navzdory

	Diabetes	Prediabetes	Sine	p ¹	p ²	p ³
Urea (mmol/l ± SD)	7,2 ± 3,9	6,2 ± 2,5	5,7 ± 2,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Kreat (μmol/l ± SD)	100,1 ± 54,7	90,1 ± 28,7	87,3 ± 35,6	0,11	< 0,001	0,05
Gly-vstup (mmol/l ± SD)	13,8 ± 5,6	9 ± 2,7	8,2 ± 2,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Leu (× 10 ⁹ ± SD)	12,6 ± 4,4	12,1 ± 4,6	11,8 ± 4,1	0,06	< 0,001	0,3
Hb (g/l ± SD)	137,6 ± 18,5	140,5 ± 15,8	142,8 ± 16,5	0,01	< 0,001	0,03
hsTnT (ng/l ± SD)	4 664,7 ± 8 913,9	4 403 ± 6 658,5	4043 ± 5457,4	0,41	0,47	0,76
NT-proBNP (pg/ml ± SD)	5 370,4 ± 7 986,7	3709,2 ± 5760	2980,2 ± 4 699,7	0,11	< 0,001	0,05
KM (μmol/l ± SD)	365,4 ± 113,8	362 ± 100,1	335,3 ± 95,3	0,65	< 0,001	< 0,001
Gly-lačná (mmol/l ± SD)	15,9 ± 6,2	9,4 ± 3	8,4 ± 2,9	< 0,001	< 0,001	< 0,001
TAG (mmol/l ± SD)	2,3 ± 1,8	2 ± 1,7	1,9 ± 1,3	< 0,001	< 0,001	0,07
CRP (mg/l ± SD)	66,5 ± 88,15	51,1 ± 73,3	42,3 ± 64,7	< 0,001	< 0,001	< 0,001
LVEDP (mm Hg ± SD)	20,9 ± 8,5	19 ± 7,6	19,1 ± 7,4	0,85	0,06	0,11
EF LK (% ± SD)	50,5 ± 11,2	52,3 ± 10,3	52,3 ± 10,1	0,9	0,01	0,03

p¹ = diabetes vs. prediabetes; p² = diabetes vs. sine; p³ = prediabetes vs. sine.

CRP – C-reaktivní protein; EF LK – ejekční frakce levé komory; gly-lačná – lačná glykemie; gly-vstup – vstupní glykemie; Hb – hemoglobin; hsTnT – vysoce senzitivní troponin; KM – kyselina močová; kreat – kreatinin; Leu – leukocyty; LVEDP – end-diastolický tlak levé komory; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; TAG – triacylglyceroly.

množícím se důkazům o zvýšeném riziku nejen kardiovaskulárních onemocnění není v současné době farmakologická léčba prediabetu paušálně doporučována.

Cíl práce: Určit podíl pacientů s prediabetem ve skupině pacientů se STEMI, popsat jejich charakteristiku a srovnat je s populací s diabetem a bez poruchy glukózového metabolismu.

Metodika a výsledky: Soubor tvoří 2 258 konsekutivních pacientů přijatých v letech 2012–2020 na naši kliniku s iniciální diagnózou STEMI. Podle hodnot glykovaného hemoglobinu byli pacienti rozděleni na skupinu s diabetem ($HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol; $N = 608$, 26,9 %, $\bar{HbA}_{1c} = 62,9 \pm 17,7$ mmol/mol), s prediabetem ($HbA_{1c} = 42$ – $47,9$ mmol/mol; $N = 408$, 18,1 %, $\bar{HbA}_{1c} = 43,8 \pm 1,6$ mmol/mol) a skupinu sine poruchy glukózového metabolismu ($HbA_{1c} < 42$ mmol/mol; $N = 1\,242$, 55 %, $\bar{HbA}_{1c} = 37,01 \pm 3,0$ mmol/mol). U pacientů jsme srovnávali laboratorní hodnoty, end-diastolický tlak (LVEDP) a ejekční frakci levé komory (EF LK). Výsledky ukazuje přehledně tabulka.

Závěr: Pacienti s prediabetem tvoří 18,1 % z pacientů se STEMI přijatých na naši kliniku. Ve srovnání s pacienty bez známé poruchy glukózového metabolismu vykazovali pacienti s diabetem signifikantně vyšší hodnoty urey, kyseliny močové a CRP, naopak v hodnotách troponinu, NT-proBNP, TAG, LVEDP a EF LK se tyto skupiny výrazně nelišily. Prognóza pacientů s prediabetem, včetně rizika IM, PCI/CABG, CMP a mortality ve srovnání s diabetiky, resp. s pacienty bez poruchy glukózového metabolismu bude předmětem další práce.

■ PLAZMATICKÝ BILIRUBIN A POLYMORFISMUS UGT1A1 JAKO MOŽNÉ PROTEKTIVNÍ FAKTORY PŘI REFRAKTERNÍ SRDEČNÍ ZÁSTAVĚ

Pudil J¹, Leníček M², Bělohávek J¹, Šmalcová J³, Rob D¹, Dusík M⁴, Vítek L²

¹ II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha;

² Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha; ³ III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha; ⁴ II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

Srdeční zástava

Úvod: Bilirubin je potentní scavenger reaktivních kyslíkových radikálů a jeho vyšší plazmatické koncentrace jsou asociované s nižším rizikem kardiovaskulárních chorob a maligních tumorů. Přestože v animálních studiích byl prokázán protektivní efekt zvýšených hodnot bilirubinu při ischemicko-reperfuzním insultu, taková data u člověka zcela chybějí. Naopak vyšší hodnota bilirubinu jakožto marker orgánového poškození figuruje jako nepříznivý

prognostický ukazatel např. šoku. Nejčastější přirozenou příčinou zvýšené hodnoty bilirubinu je snížená aktivita UDP-glukuronyltransferázy podmíněná polymorfismy v genu *UGT1A1*.

Metody: Retrospektivní analýza celkových koncentrací bilirubinu (TB) při přijetí pacientů z databáze studie Prague-OHCA a genetická analýza polymorfismů TATA boxu v genu *UGT1A1*. Analýzu efektu snížené (< 5 μ mol/l) a zvýšené (> 17 μ mol/l) hodnoty bilirubinu a přítomnosti TA7TA7 homozygotie v genu *UGT1A1* na neurologický výsledný parametr pacientů.

Výsledky: Analyzováno celkem 186 pacientů s iniciální TB při refrakterní srdeční zástavě, z nichž u 86 bylo provedeno genetické vyšetření. Pacienti s příznivým neurologickým výsledným parametrem (CPC 1,2) vykazovali signifikantně vyšší TB při přijetí oproti těm s CPC 3–5 – 13,5 μ mol/l vs. 9,7 μ mol/l; $p < 0,001$. Nízký TB při přijetí (< 5 μ mol/l) vykazoval RR nepříznivého výsledného parametru 1,61 (95% CI 1,44–1,81). Analýza *UGT1A1* neprokazuje protektivní vliv přítomnosti TA7/TA7 homozygotie na prognózu pacientů.

Diskuse: Prezentovaná studie je první prací popisující protektivní vliv vstupní elevace TB na prognózu pacientů se zástavou oběhu, tento efekt se nezdá být způsoben polymorfismem v *UGT1A1*. Zjištění navazuje na data z preklinických prací na zvířecích modelech. Kontrast s funkcí bilirubinu jako negativního prognostického markeru v šokových stavech lze vysvětlit absencí jaterního selhání v prvních desítkách minut srdeční zástavy.

■ MALIGNÍ VAZOSPASMUS JAKO PŘÍČINA FIBRILACE KOMOR U MLADÉHO MUŽE – CASE REPORT S NEPŘÍZNIVÝM KONCEM. MÁME PACIENTŮM PODÁVAT DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ NITRÁTY?

Rezek M¹, Moravcová H², Šitar J³, Štípalová T⁴, Nagy A⁴

¹ I. interní kardiologická klinika, ICRC, Fakultní nemocnice u svaté Anny, LF MU, Brno; ² I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno; ³ I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno;

⁴ I. interní kardiologická klinika, FN u svaté Anny, Brno

Zajímavé případy

Prezentujeme kazuistiku 48letého muže přijatého pro resuscitaci pro fibrilaci komor. EKG z urgentního příjmu ukazuje RBBB, echokardiografie srdce depresi funkce LK s EF 30 % – pacient byl odeslán k urgentní koronografii. Na věnčitých tepnách nenalezen akutní uzávěr či významné stenózy. V dalším průběhu dokumentována dynamika troponinu T s nárůstem na 3 500 μ l/l a následný pokles. Po KPR byl příznivý průběh s časnou extubací a dobrým neurologickým stavem. U pacienta byla provedena magnetická rezonance a biopsie myokardu pro



podezření na akutní myokarditidu. Na magnetické rezonanci byl však popsán nálezy typický pro proběhlý akutní infarkt myokardu, což vedlo k opakovanému posouzení iniciální koronarografie a pro diagnostické rozpaky byla koronarografie opakována. Při druhém vyšetření byl prokázán významný spontánní vazospasmus RIA a byla tedy stanovena diagnóza vazospastické anginy / infarktu myokardu. Pacient byl od iniciální příhody po extubaci stabilní. Krátce po druhé koronarografii došlo překvapivě k akutnímu zhoršení jeho stavu s bolestmi na hrudi a vývojem elevací ST na EKG v oblasti dolní stěny, bez reakce na nitráty. Proto byla provedena třetí koronarografie, kde byl opět nečekaný nálezy významného až kritického vazospasmu v povodí RIA, RC i ACD. Všechny tyto spasmus vymizely po opakovaných dávkách nitrátu intrakoronárně. Byla nastavena farmakologická léčba s podáváním kalciového blokátoru a dlouhodobě působícího nitrátu. U pacienta byla indikována implantace ICD a ve stabilizovaném stavu byl propuštěn po deseti dnech domů. Při první ambulantní kontrole za dva měsíce byl stav příznivý a v paměti ICD nebyly zachyceny arytmie. Za další dva měsíce byl pacient přijat pro akutní bolest na hrudi do nemocnice v místě bydliště a po velmi krátkém pobytu na lůžku došlo k zástavě oběhu, refrakterní fibrilaci komor a i přes dlouhou resuscitaci pacient zemřel.

■ KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE PACIENTA S LVAD NA LŮŽKOVÉM ODDĚLENÍ

Skokňa T, Chaloupka A, Krejčí J

I. IKAK, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno
Mechanické podpory oběhu

Úvod: Dlouhodobá levokomorová srdeční podpora (left ventricular assist device, LVAD) představuje etablovanou přístrojovou terapii terminálního srdečního selhání. Počet pacientů s těmito přístroji narůstá, přičemž péče má svá podstatná specifika. Jednou z náročných situací, která vyžaduje speciální přístup, je kardiopulmonální resuscitace u pacientů s LVAD.

Popis případu: Prezentujeme kazuistiku 72letého pacienta s implantovaným LVAD HeartMate 3 pro terminální srdeční selhání, který byl hospitalizován pro infekci močových cest a akutní renální selhání. Pacient byl zaléčen infuzní terapií, antibiotiky a jeho stav se stabilizoval. V noční službě došlo k náhlému zvukovému alarmu pumpy LVAD, pacient byl nalezen v bezvědomí a bezdeší; byl aktivován resuscitační tým a zahájena KPCR s kompresemi hrudníku. Na monitoru byl přítomen stimulovaný rytmus ICD. Následně byly ověřeny funkce pumpy – správné připojení a funkce pumpy, na řídicí jednotce byl detekován alarm nízkého průtoku. Pulsace iniciálně nebyly přítomny, střední arteriální tlak (MAP) dopplerovským měřením nedetekovatelný. V osmé minutě dochází k ROSC, záchyt periferních pulsů, nicméně zjištěna anisokorie. Na CT mozku průkaz rozsáhlého infaustního mozkového krvácení, rozhodnuto o paliativní péči, pacient umírá.

Diskuse: Mezi nejčastější nekardiální komplikace LVAD patří infekce, krvácení a cévní mozkové příhody. Pacienti s LVAD s kontinuálním tokem vyžadují antikoagulační terapii warfarinem. Prevalence cévních mozkových příhod u těchto pacientů se pohybuje mezi 4–7 %. Klinický scénář pacienta s LVAD v bezvědomí bez pulsu patří k nejkomplicovanějším, protože pacient může mít adekvátní průtok, ačkoliv působí dojmem srdeční zástavy. Kardiopulmonální resuscitace pacientů s LVAD se řídí specifickými doporučenými postupy, které jsou dále diskutovány a srovnány s postupem u našeho pacienta.

■ KATETRIZAČNÍ LÉČBA PLICNÍ EMBOLIE Z POHLEDU SESTRY*

Staňková P¹, Kolísková K², Křížová M¹, Novotná Š¹, Šimíčková A¹

¹ Interní kardiologická klinika, oddělení JIP, Fakultní nemocnice Brno, Brno; ² Interní kardiologická klinika, oddělení JIP, FN Brno, Brno

Varia

Plicní embolie je závažné onemocnění způsobené ucpáním plicní tepny krevní sraženinou. Standardním způsobem léčby oběhově stabilních pacientů je podávání antikoagulačních léků, nejtěžší případy jsou pak vyhrazeny léčbě systémovou fibrinolýzou, která je ovšem zatížena rizikem krvácení. Katetrizační léčba plicní embolie je metoda, která se snaží při absenci zvýšeného rizika krvácení zachovat rychlou reperfuzi plicního řečiště. Na našem pracovišti je používána zejména lokální trombolýza. Tato procedura zahrnuje podání fibrinolytických léků v delším časovém úseku a ve výrazně nižší dávce přímo do postiženého místa v plicním řečišti, s cílem rozpustit sraženinu a obnovit normální krevní oběh.

Indikace pro tento výkon zahrnují pacienty s potvrzenou přítomností plicní embolie CT angiografií, přítomností přetížení pravého srdce na echokardiografii a současně klinickými známkami hrozícího obstrukčního šoku. Přestože lokální trombolýza může být život zachraňujícím postupem, existují rizika a omezení, která je třeba brát v úvahu. Jedním z hlavních rizik jsou krvácivé projevy. Proto je důležité, aby lékaři pečlivě zvážili rizika a klady výkonu s přihlédnutím k aktuálnímu stavu pacienta. Lokální trombolýza v plicním řečišti je účinnou léčbou, která vyžaduje komplexní hodnocení a monitoraci stavu pacienta, tak aby se minimalizovala rizika a dosáhlo optimálního výsledku pro pacienty.

Během samotného postupu všeobecná sestra aplikuje trombolytická a antikoagulační léčiva přímo do plicních tepen prostřednictvím trombolytických katétrů zavedených pod skiaskopickou kontrolou. Její zodpovědností je sledovat a zaznamenávat vitální funkce pacienta, včetně srdečního tepu, dýchání, krevního tlaku, saturace krve kyslíkem a krvácivých projevů. Důležité je i ošetření místa vpichu (zpravidla v třísele) k zabránění lokálních komplikací.

■ MŮŽE INICIÁLNÍ HODNOTA LAKTÁTU A PH ODHADNOUT, ZDA BUDE PACIENT PROFITOVAT Z VA-ECMO ? ZKUŠENOSTI S VA-ECMO NA INTERNÍ KARDIOLOGICKÉ KLINICE FN BRNO

Stašek J, Ondruš T, Šujaková L, Zatočil T, Žúbor M, Krejčí P, Kala P, Pařenica J

Interní kardiologická klinika, FN Brno, Brno

Mechanické podpory oběhu

Úvod: Mimotělní podpora oběhu ve formě venoarteriálního ECMO (VA-ECMO) představuje klíčovou orgánovou podporu u pacientů s nejtěžším stupněm oběhového selhání, dovolující plně nahradit pacientův krevní oběh. I přes pokroky v dané oblasti zůstává mortalita takto léčených pacientů vysoká. Klíčová otázka správné identifikace pacientů, kteří budou z podpory profitovat, zůstává nezodpovězena.

Výsledky: Od 1. 1. 2020 byla na Koronární jednotce IKK FN Brno zahájena podpora ECMO celkem u 46 pacientů. Ve všech případech se jednalo o periferní VA-ECMO. U devíti pacientů bylo ECMO použito k periprocedurální hemodynamické podpoře pacientů podstupujících plánovanou vysoce rizikovou PCI. U akutně napojených 37 pacientů byl nejčastějším důvodem k zahájení podpory akutní infarkt myokardu komplikovaný kardiogenním šokem (N = 14), dále nemocniční zástava oběhu (nejčastěji přímo na angioline, N = 6), mimonemocniční zástava oběhu (N = 6), kardiogenní šok z jiné příčiny (N = 5), fulminantní myokarditida (N = 2), arytmiická bouře (N = 1), těžká hypotermie (N = 1), popáleninové trauma (N = 1), septický šok při covidu-19 (N = 1). Z těchto 37 pacientů bylo posléze z nemocnice propuštěno 17, nemocniční mortalita činila 54,1 %. Závažné krvácivé komplikace se vyskytly u šesti (16 %) pacientů, významná trombóza v mimotělním okruhu u tří (8 %) pacientů. Vstupní hodnota laktátu u přeživších pacientů byla 1,5–17,5 mmol/l (medián 7,3 mmol/l), u zemřelých byla iniciální koncentrace laktátu 1–21,1 mmol/l (medián 8,4 mmol/l). Vstupní arteriální pH bylo u přeživších 6,85–7,42 (medián 7,25), u zemřelých 6,90–7,41 (medián 7,195).

Závěr: Mortalita pacientů vyžadujících VA-ECMO je u nás obdobná jako na jiných pracovištích a odpovídá mortalitě udávané v literatuře. Nejčastější indikace k zahájení ECLS podpory odpovídají našemu zaměření. Jednoduché biochemické parametry nedokážou spolehlivě identifikovat výstup těchto pacientů.

■ „APICAL BALLOONING“ – VZÁCNÁ KOMPLIKACE HYPERTROFICKÉ KARDIOMYOPATIE

Strýček M¹, Tomašov P¹, Seiner J¹, Polášek R¹, Karásek J²

¹ Kardiologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec; ² Oddělení urgentního příjmu dospělých, FN Motol, Praha

Zajímavé případy

Hypertrofická kardiomyopatie i takotsubo syndrom mohou být doprovázeny dynamickou obstrukcí výtokového traktu levé komory, která je jednou z velmi vzácných příčin kardiogenního šoku. Tento stav vyžaduje specifický léčebný přístup, který se v mnoha ohledech liší od ostatních příčin kardiogenního šoku. Prezентujeme kazuistiku a naši léčebnou strategii (včetně ECLS) refrakterního kardiogenního šoku u pacientky s doposud nedagnostikovanou hypertrofickou kardiomyopatií.

■ IMPLANTACE VA-ECMO NA LŮŽKU KORONÁRNÍ JEDNOTKY INTENZIVNÍ PÉČE Z POHLEDU SESTRY*

Velechovská L

II interní klinika – koronární JIP, VFN, Praha 2

Mechanické podpory oběhu

Ve svém sdělení představím celý proces implantace VA-ECMO (venoarteriální ECMO) přímo na lůžku oddělení koronární jednotky, od samého počátku až po jeho spuštění a následně ukončení. Představím postup přípravy pomůcek a vzájemnou spolupráci celého týmu – lékaře, perfuzionisty i sestry. Dále vám sdělím možná rizika, přínosy, základní péči o pacienta a nezbytný monitoring parametrů pro VA-ECMO.

■ SYSTÉM ICOR NOVINKA MEZI ECMO TECHNOLOGIEMI V LÉČBĚ REFRAKTERNÍHO KARDIOGENNÍHO ŠOKU*

Vrábelová P¹, Homolová B¹, Krasuin V¹, Ošťádal P², Krüger A¹

¹ Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha;

² Kardiologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha
Srdeční selhání a kardiogenní šok

K léčbě rychle progredujícího nebo těžkého kardiogenního šoku je čím dál častěji přístupováno k systému venoarteriální extrakorporální membránové oxygenace (ECMO). Principem této periferní terapie je zavedení přítokové (out flow) kanyly přes femorální žílu do pravé síně a výtokové (in flow) kanyly, do femorální tepny. Po napojení kanyl na okruh ECMO je venózní krev přiváděna mimotělní krevní pumpou do oxygenátoru, kde dochází k výměně krevních plynů, a okysličená krev se vrací zpět do descendentní aorty. Nový pulsatilní systém ECMO, synchronizovaný s elektrokardiogramem (EKG), umožňuje snížení mimotělního průtoku krve během systoly a zvýšení průtoku krve během diastoly, což snižuje afterload pro levou komoru a zlepšuje její funkci. Systém ICOR (Xenios) může přecházet mezi pulsním a kontinuálním průtokem, přičemž automaticky udržuje celkovou úroveň mimotělního průtoku (EBF). Pulsující průtok je generován zvýšením rychlosti otáčení čerpadla během diastoly a snížením rychlosti během systoly. V souladu s tím se diastolický



průtok krve zvyšuje, zatímco presystolický a systolický EBF klesá. Změny rychlosti otáčení pumpy se synchronizují s kmity R na EKG. Pulsatilní režim může fungovat v poměru 1 : 1, 1 : 2 a 1 : 3. Tento nový systém v terapii ECMO, představuje další technologický pokrok, ze kterého mohou profitovat zvláště nemocní s výraznou dysfunkcí levé komory v těžkém kardiogenním šoku.

■ PŘEPRAVA PACIENTŮ NEODKLADNÉ PÉČE, TRANSPORTY INTENZIVNÍ PÉČE. ZKUŠENOSTI KARDIOLOGICKÉ SESTRY*

Vrábelová P¹, Hotovcová P¹, Přichystal J², Klimeš J³

¹ Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha;

² Ambulance Meditrans, Praha; ³ Ambulance Meditrans

Zajímavé případy

Úvod: Přeprava pacientů neodkladné péče, zajišťuje transport nemocných mezi zdravotnickými zařízeními.

Nejen v rámci České republiky, ale také v rámci repatriací (transporty z či do zahraničí).

Cíl: Během transportů je pacientům poskytována špičková péče týmem připravených profesionálů z řad lékařů, zdravotních sester, záchranářů a řidičů sanitních vozů. Především aplikování zkušeností z realizace tisíce zásahů. Připravenost týmu je také testována v učebnách pomocí simulovaných scénářů. Vysoká odbornost lékařů, a nelékařského zdravotnického personálu zajišťuje zvládnutí rychlého řešení komplikací a kardiopulmonální resuscitace v průběhu cesty. Špičkové technické vybavení umožňuje nejen monitoraci vitálních funkcí nemocného invazivní či neinvazivní cestou. Možnost umělé plicní ventilace během transportu. Také transport nemocných se srdeční podporou (ECMO, Impella, intraaortální balonková kontrapulsace) jsou samozřejmostí.

Závěr: Sdělením bychom rádi blíže představili úlohu sestry, zdravotnického záchranáře v průběhu transportu pacienta sanitním vozem. Z pohledu kardiologické sestry pracující dosud na oddělení akutní kardiologie. Hodnocení práce na sanitním voze záchranné služby a kladení otázek – co mi tato práce dala? A co mi naopak vzala?

7. SJEZD ČESKÉ ASOCIACE AMBULANTNÍCH KARDIOLOGŮ



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

19.–20. ledna 2024 | Clarion Hotel Olomouc



Registrujte se on-line na www.cksonline.cz