



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 67 • Číslo | Number 4 • Září | September 2025

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

Cor et Vasa

Odběr hemokultur a interpretace nálezů
při podezření na infekční endokarditidu

Mitrální regurgitace

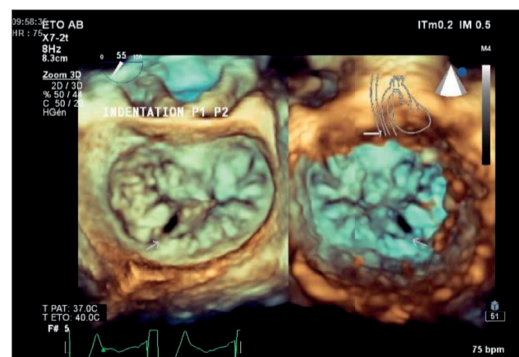
Koronární mikrovaskulární dysfunkce

Náhlá srdeční smrt u pacientů s hypertrofickou
kardiomyopatií

Vazospastická angina pectoris – současné
diagnostické možnosti a management pacientů

Genetické vyšetření v kardiologii: Aktualizované
souhrnné vyjádření a doporučení odborníků

Angiotenzin II – mechanismus účinku, současná
evidence a stanovisko mezioborové pracovní skupiny



TEE chirurgický pohled: Zobrazení skalopů zadního cípu mitrální chlopně z 3D zobrazení. (Večeřová A, Podzimeková J, Bayerová K, Dostálová G. Mitrální regurgitace – přehledový článek, str. 457–463).

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

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

Obsahuje úvodníky, původní sdělení, přehledové články i krátká sdělení z klinické a experimentální kardiologie. Počínaje rokem 2012 jsou v *Cor et Vasa* publikovány také souhrny (5 000 slov) z doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti, připravené předními českými odborníky. Od roku 2025 časopis *Cor et Vasa* **nepřijímá kazuistiky**. Pokud byste měli zájem, můžete své kazuistiky zaslat do sesterského časopisu *Cor et Vasa Case Reports*, který najdete na adrese <https://www.kardio-cz.cz/coretvasa-case-reports/>.

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 kardiiovaskulární 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, Web of Science a Journal Citation Reports – impakt faktor 0,9 za r. 2024.

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

Tento časopis je publikován v režimu tzv. otevřeného přístupu k vědeckým informacím (open access) a je distribuován pod licencí Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY-NC 4.0), jež umožňuje nekomerční distribuci, reprodukci a změny, pokud je původní dílo řádně ocitováno. Není povolena distribuce, reprodukce nebo změna, která není v souladu s podmínkami této licence.

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, Aschermann@e-coretvasa.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,
redakce@e-coretvasa.cz

Inzerce

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

Distribuce, předplatné

Distribuce vydaných čísel bude zajištěna cestou mailingu všem členům společnosti.

Pro členy ČKS je roční předplatné tištěného časopisu 2 400 Kč, pro nečleny ČKS 3 000 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

Cor et Vasa

WITH SUPPLEMENT

Kardio

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

It features editorial, original articles, review articles, as well as short communications from clinical and experimental cardiology. Beginning 2012, *Cor et Vasa* has also been publishing summaries (5 000 words) of the European Society of Cardiology guidelines, developed by leading Czech experts in the field. Beginning 2025, *Cor et Vasa* **does not accept case reports**. Should you be interested in publishing a case report, please submit your contribution to *Cor et Vasa Case Reports*, a sister journal of *Cor et Vasa*, to be accessed at <https://www.kardio-cz.cz/coretvasa-case-reports>.

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, Web of Science, and Journal Citation Reports – impact factor 0.9 for year 2024.

Please submit your contributions formatted as per Instructions to Authors through the ACTAVIA editorial system to be entered at <http://actavia.e-coretvasa.cz/>. Contributions to *Kardio* can also be submitted to Editor-in-Chief or Managing Editor.

This is an open access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY-NC 4.0), which permits non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original publication is properly cited. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

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, Aschermann@e-coretvasa.cz

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,
redakce@e-coretvasa.cz

Advertising information

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

Distribution, subscription

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 2,400 CZK, for non-members 3,000 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: aschermann@seznam.cz

DEPUTY EDITORS

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

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

ASSOCIATE EDITORS

Miloš Táborický, Olomouc, Czech Republic

Petr Kala, Brno, Czech Republic

Josef Veselka, Dresden, Germany

SENIOR EDITOR (EMERITUS)

Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jiří Bonaventura, Prague, Czech Republic

Marian Branny, Ostrava, Czech Republic

Miroslav Brtko, Hradec Králové, Czech Republic

Eva Goncalvesová, Bratislava, Slovak Republic

Jan Janoušek, Prague, Czech Republic

Pavel Jansa, Prague, Czech Republic

Otakar Jiravský, Třinec, Czech Republic

Jan Krejčí, Brno, Czech Republic

Filip Málek, Prague, Czech Republic

Martin Mates, Prague, Czech Republic

Zuzana Moťovská, Prague, Czech Republic

Petr Němec, Brno, Czech Republic

Petr Ošťádal, Prague, Czech Republic

Petr Peichl, Prague, Czech Republic

Radek Pudil, Hradec Králové, Czech Republic

Richard Rokyta, Plzeň, Czech Republic

Iveta Šimková, Bratislava, Slovak Republic

Petr Toušek, Prague, Czech Republic

Jiří Widimský Jr., Prague, Czech Republic

Obsah | Contents

Svazek | Volume 67

Číslo | Number 4

Původní sdělení | Original research articles

Induced apnea for better CT visualization of coronary arteries in children under 1 year.
And is heart rate so essential?

M. Kardoš, J. Valachová, M. Fula, K. Kopáček, T. Hrtánek, D. Kocan 422

The Prognostic Importance of Right Ventricular Functional Echocardiographic Parameters
of Community-Acquired Pneumonia Patients in Intensive Care

İ. Saraç 427

Sex-Based Differences in Heart Failure: A Retrospective Analysis of Clinical Management
and Outcomes in a Portuguese Cardiology Department

A. R. Costa, J. L. Ferraro, M. Moreira, J. P. Monteiro, J. Correia, L. Reis, A. Andrade 437

Effects of psychotropic medications on electrocardiography

C. Conkbayir, A. Akbirgün, E. Berksel, D. M. Oztas, B. Onal, M. Ugurlucan, A. Ulgen, E. Hincal 443

Přehledové články | Review articles

Odběr hemokultur a interpretace nálezů při podezření na infekční endokarditidu

J. Beneš 449

Mitrální regurgitace – přehledový článek

A. Večeřová, J. Podzimeková, K. Bayerová, G. Dostálová 457

Koronární mikrovaskulární dysfunkce

M. Pumpřla, R. Hazuková, M. Kamínek, P. Heinc 465

Náhlá srdeční smrt u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

M. Jenšovský, V. Puchnerová, P. Ošťádal, J. Bonaventura 469

Vazospastická angina pectoris – současné diagnostické možnosti a management pacientů

H. Moravcová, P. Kala, V. Gašpárková, P. Hájek, M. Rezek, O. Hlinomaz 483

Open vs. Endovascular Aortic Repair: Guidelines and Real-World Outcomes

A. I. Sidik, V. V. Dontsov, M. L. Khavandeev, G. A. Esion, I. G. Karpenko, D. Sobolev, M. L. Hossain, 493

A. I. Shafii, A. Derrar, F. Najneen, G. Ak, D. Ghosh, O. B. Parera

Controlling Nutritional Status Score is Linked to Cardiovascular Diseases

L. Askin, Y. Urkmez, O. Tanriverdi 505

Doporučení pro... | Guidelines

Genetické vyšetření v kardiologii: Aktualizované souhrnné vyjádření a doporučení odborníků
pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP

A. Krebsová, E. Kutílková, M. Kubánek, V. Zoubková, T. Tavačová, P. Peldová, L. Piherová, P. Votýpka,
Š. Pohlová Kučerová, I. Grochová, A. Gregořová, D. Žáková, T. Freiburger, J. Janoušek,
T. Novotný, J. Bonaventura, M. Macek 511

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Angiotenzin II – mechanismus účinku, současná evidence a stanovisko mezioborové pracovní skupiny k jeho použití na pracovištích intenzivní péče

M. Balík, J. Beneš, V. Černý, R. Kula, M. Matějovič, H. Říha, T. Tencer. 535

Komentář | Commentary

Kritický komentář k textu „2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension“

R. Cífková, A. Linhart, M. Táborský. 541

Kardio Příloha | Supplement

Zpráva o knize

Lubomír Elbl, Petr Kala, Igor Kiss a kolektiv autorů: Klinická kardioonkologie

M. Aschermann. 548

Seznam inzerentů

AMGEN

Amgen a.s.,
Pod Dráhou 1637/2,
170 00 Praha 7
www.amgen.cz

AstraZeneca 

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.,
U Trezorky 921/2,
158 00 Praha 5
<https://www.astrazeneca.cz/>

PRO.MED.CS
Praha a.s.

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

ZENTIVA

Zentiva Group, s.r.o.,
U Kabelovny 130,
102 37 Praha 10
www.zentiva.cz

Induced apnea for better CT visualization of coronary arteries in children under 1 year. And is heart rate so essential?

Marek Kardoš^a, Jana Valachová^b, Martin Fula^b, Kristián Kopáček^b,
Tomáš Hrtánek^b, Dávid Kocan^c

^a Department of Functional Diagnostics, Children's Cardiac Center, Bratislava, Slovakia

^b Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Children's Cardiac Center, Bratislava, Slovakia

^c Department of Diagnostic and Interventional Radiology, National Heart Institute, Bratislava, Slovakia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 25. 2. 2025

Revised: 12. 6. 2025

Accepted: 1. 7. 2025

Available online: 10. 9. 2025

Klíčové slová:

CT angiografie

Deti

Indukované apnoe

Koronárne artérie

Propofol

SÚHRN

Úvod: CT koronarografia je u detí pod 1 rok života užitočná zobrazovací technika s vysokou rozlišovacou schopnosťou. CT vyšetrenie u týchto detí zostáva pre radiológov a klinikov výzvou pre radiačnú záťaž a pohybové artefakty.

Ciele: Hodnotenie kvality CT koronarografie detí pod 1 rok života použitím kvalitatívnych a kvantitatívnych parametrov.

Materiál a metódy: Retrospektívna štúdia realizovaná v jednom centre medzi aprílom 2022 a augustom 2024. Kvalita zobrazovania koronárnych tepien bola hodnotená skúseným radiológom prostredníctvom skórovacieho systému.

Výsledky: Bolo realizovaných 10 vyšetrení u 9 pacientov. Neprítomnosť, respektíve minimálne pohybové artefakty boli dosiahnuté u väčšiny vyšetrení (90 %). U väčšiny pacientov bolo skóre hodnotenia 1, len jeden pacient mal skóre 2. Z uvedeného vyplýva, že CT koronarografia v riadenom apnoe zlepšuje kvalitu vyšetrenia. Frekvencia srdca nemá vplyv na kvalitu vyšetrenia koronárnych tepien u danej skupiny pacientov. Najlepšia fáza na vizualizáciu celého priebehu koronárnych tepien bola medzi 30 – 50 % srdcového cyklu. Avšak u jedného pacienta bola ľavá koronárna tepna, ramus interventricular anterior a ramus circumflexus lepšie vizualizované v 70 – 80 % srdcového cyklu.

Záver: CT koronarografia v riadenom apnoe reprezentuje efektívnu zobrazovaciu metódu vizualizácie koronárnych tepien u detí do 1 roka života s lepšou kvalitou vyšetrenia.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Background: Coronary CT angiography (CCTA) in children under one year of age is a useful technique in visualization of coronary arteries with high spatial resolution. CT examination of children under 1 year remains a challenge for radiologists and clinicians due to radiation and motion artefacts.

Objectives: To evaluate image quality of CCTA examinations performed in children under 1 year using qualitative and quantitative parameters.

Materials and methods: A single center retrospective study of CCTA with induced apnea, performed between April 2022 and August 2024. We investigated quality of coronary arteries imaging via a visual grading analysis by two experienced radiologists.

Results: 10 CCTA examinations performed in 9 patients were included. Absent or minimal motion artifacts were seen in most of the studies (90%). The image quality was excellent in the majority of the CT examinations. The majority of patients had an image score of 1, with only 1 study receiving a score of 2. It appears that coronary artery imaging is greatly improved with apnea, according to the radiologist's experience. The heart rate does not seem to impact the visibility of coronary arteries in this patient group. The best phase for visualizing the entire course of the coronary arteries was between 30–50%. However, in 1 patient, the visibility of the left main coronary artery, left anterior descending, and circumflex artery was better in the 70–80% phase. CCTA with induced apnea was compared to 11 CCTA examinations performed before April 2022. The image quality in this earlier patient group was inferior to that of the induced apnea group. Moti-

Keywords:

Children

Coronary arteries

CT angiography

Induced apnea

Propofol

Address: MUDr. Marek Kardoš, Department of Functional Diagnostics, Children's Cardiac Center, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovakia,

e-mail: kardi.marek@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.074

on artifacts were absent or minimal in 50% of the studies. Only two patients received an image score of 1; the majority of patients (6 patients) received an image score of 2, with the remaining patients receiving an image score of 3 (3 patients).

Conclusion: Coronary computed tomographic angiography with induced apnea presents a practical and efficacious imaging technique for coronary artery visualization in infants under one year of age, yielding superior image quality and detail compared to CCTA performed without induced apnea.

Introduction

Echocardiography represents the most important diagnostic method in patients with CHD.¹ A detailed understanding of variations and coexisting lesions is crucial for future surgical planning. In some cases the whole course of coronary arteries (CA) must be visualized, not only proximal parts, then coronary CT angiography (CCTA) is helpful.^{2,3}

CT provides high spatial resolution with excellent visualization of the CA. In recent years, cardiac CT has emerged as a powerful diagnostic tool in the assessment of young children with suspected or known CHD. Advances in CT technology have allowed for dramatic decreases in radiation dose (the effective dose <1 mSv) without loss of quality in visualization.⁴

The high-resolution three-dimensional imaging capabilities of CCTA allows for detailed visualization of the complex cardiac anatomy, providing critical insights into the precise nature and extent of structural abnormalities. This information is invaluable in guiding the development of personalized treatment strategies and surgical planning, ultimately improving the prognosis for these vulnerable patients.⁵

Cardiac CT is sensitive to respiratory motion artifacts which can reduce the quality of imaging especially the CA. It is impossible to avoid these artifacts in children under age of 1 year. General anesthesia with induced apnea can solve these problems. We present the study when we want to prove that induced apnea during CCTA effectively reduce motion artifacts.⁶

Anesthesia protocol

First, the anesthesiologist conducts an anesthesiology consultation and prepares the patient. The parents are fully informed and complete an anesthesiology questionnaire, which includes anamnestic questions. The parents then consent to the procedure under general anesthesia.

Patients are kept fasting for 6 hours, with breast milk restricted for 4 hours and water/tea for 2 hours.

The patient typically receives premedication for 20–30 minutes in the department. Dexmedetomidine is commonly administered intranasally as a premedication, also to slow the heart rate in children, especially newborns. The dexmedetomidine dose is 3 µg/kg administered intranasally. ICU patients are usually continuously sedated and do not require premedication. They will have a peripheral intravenous cannula provided in the department.

After premedication, the patient is transported under monitoring, including pulse oximetry, and is fully monitored in ICU, with ventilator and oxygen, before arriving at the CT workplace accompanied by a nurse and a parent.

The patient was stabilized; positioned supine in the CT gantry, and continuous monitoring was maintained. General anesthesia was induced in all patients through intravenous administration of propofol, with the dose titrated accordingly. Some ICU patients also received continuous dexmedetomidine. Patients from the department were provided nasal oxygen, and a bolus of propofol was used to induce controlled apnea. First, a CT scan was performed, and then, following the radiologists instructions, the anesthesiologist administered a bolus of propofol to induce apnea. All patients were preoxygenated with 100% oxygen. Following the CT study, the child was carefully removed from the CT gantry and mechanically ventilated using a bag and mask until spontaneous ventilation returned or ventilation was induced by the ventilator. The patient was closely monitored and stabilized, ensuring their ventilation and oxygenation parameters returned to their previous, baseline values. Throughout this process, the patient was continuously monitored, with measures such as ECG, pulse oximetry, and ventilation parameters closely tracked (Fig. 1).

Anesthesia was performed in all patients without any complications, and the patients were subsequently transported back to their respective departments.

Cardiac CT protocol

Electrocardiogram-gated studies were performed using a volumetric technique with a 320-MDCT scanner (Aquilion ONE; Canon Medical Systems, Ōtawara, Japan).

In the context of CT coronary imaging for infants, temporal resolution is of utmost importance. Mentioned CT scanner achieves a temporal resolution of 175 ms. A z-axis coverage of 80–100 mm is sufficient to visualize the coronary arteries, thus eliminating the need for table movement.

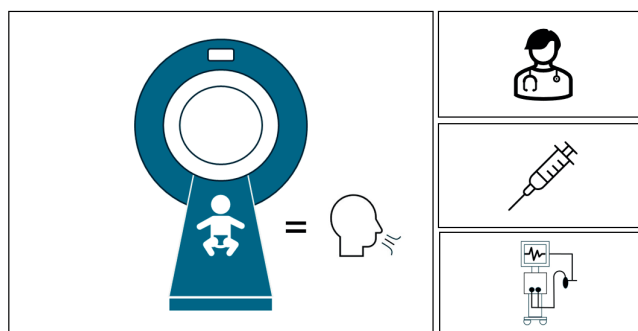


Fig. 1 – Scheme of coronary CT angiography with induced apnea.

The gantry rotation time was 0.35 seconds, and the tube voltage was set at 80 kV. The tube current in mA was based on the patient's age and weight. A non-ionic contrast agent, Visipaque, with a concentration of 320 mg/ml was injected through a 22-gauge cannula using a dual-syringe power injector at a dose of 1.5 ml/kg. The triphasic contrast injection protocol is the preferred technique, involving an initial bolus of full-strength contrast agent, followed by a contrast-saline mixture, and finally a normal saline flush. The injection rate was 0.7–0.8 ml/s, and the contrast medium was injected via a lower or upper extremity.

To optimize image acquisition, the region of interest should be positioned within the chamber, targeting a Hounsfield unit value of up to 200. Scanning should be initiated once this threshold is reached, as determined by monitoring density curves. A short delay, approximately 2 seconds, between the scan initiation command and the commencement of the scanning process, is also crucial. Implementing a bolus tracking methodology with a monitoring time of 1.5 seconds is also recommended.

All images were obtained with prospective ECG gating during two cardiac cycles. Half-scan reconstruction was used to reconstruct phases at every 5–10% across the cardiac cycle. A three-dimensional adaptive iterative dose reduction algorithm was employed to obtain 0.5-mm-thick axial slices. The PhaseXact scanner software automatically determined the cardiac phase with the least motion for CT angiography image reconstruction. The attending radiologist then selected individually the best motion-free cardiac phase adjacent to the predefined target phase using ImageXact software, which allows for half-scan reconstruction of data across the entire spectrum of cardiac phases covered by the rotation time.

Image analysis

The Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) datasets of pre-selected CCTA studies were transferred to a post-processing workstation (Vitrea; Canon Medical Systems). Image-reformatting techniques, including multiplanar reformation and maximum-intensity projection, were used to assess the CCTA examinations. Qualitative evaluation was performed by a single, well-experienced radiologist in cardiac imaging. The images were subjectively scored for overall image quality and motion artifact, as described by Saleh et al.⁷ (Table 1).

Radiation dose calculation

The volume CT dose index (CTDIvol) and dose-length product (DLP) displayed on the CT console were recorded for each CTA examination. The CTDIvol and DLP based on the 32-cm phantom were multiplied by a factor of 2.6 to obtain the radiation doses based on a 16-cm phantom. Using scanner manufacturer recommendations, we plugged in the same scanning parameters (tube voltage, tube current, collimation) on the scanner console initially for a body scan (32-cm phantom) and then for a head scan (16-cm phantom), which yielded a conversion factor

Table 1 – Subjective scale for scoring image quality and/or motion artifacts on CT angiography

Score 1 – Excellent images with absent motion artifacts (high diagnostic confidence)
Score 2 – Good images with mild motion artifacts (diagnostic quality image)
Score 3 – Fair images with moderate motion artifacts (indeterminate diagnosis)
Score 4 – Poor quality images due to severe motion artifacts (nondiagnostic)

Table 2 – Radiation dose parameters

DLP (mGy.cm)	36.7 (26.1–68.55)
CTDIvol (mGy)	26.1 (18.29–32.58)
Effective dose (mSv)	0.948 (0.57–1.78)

of 2.6 for our scanner. CT dose index and dose-length product, based on a 32 cm sized phantom, and effective dose of CCTA were (mean dose-length product (DLP) 36.7 mGy.cm, range 26.1–68.55 mGy.cm, mean volumetric CT dose index (CTDIvol) 26.1 mGy, range 18.29–32.58 mGy, and the mean calculated effective dose 0.95 mSv, range 0.57–1.78 mSv) (Table 2).

Study population

Between April 2022 and August 2024, 9 patients with various diagnoses underwent CCTA using a 320-MDCT scanner at our institution. All patients included in this study were younger than 1 year (5 boys, 4 girls). The CT examinations were performed under general anesthesia with induced apnea. In all patients, the apnea was induced by a bolus injection of propofol. Table 3 shows the demographic data of the patients. The diagnoses included 5 patients with D-transposition of great arteries (Fig. 2), 2 patients with dilated cardiomyopathy, 1 patient with tetralogy of Fallot, 1 patient with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (Fig. 3). A total of 10 CT examinations were performed in these 9 patients. The indications for the CT study (count – 9) were poor

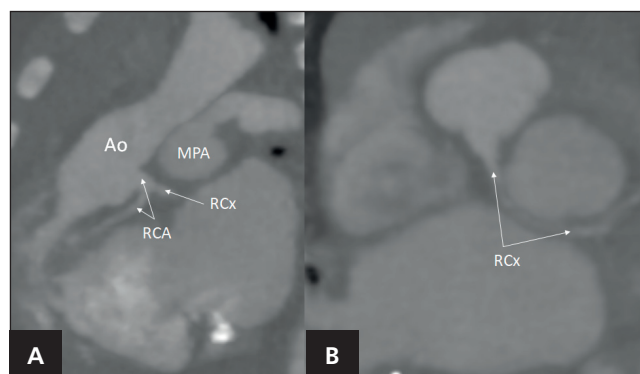


Fig. 2 – D-transposition of great arteries. (A, B) Modified sagittal view – Origin of circumflex artery from the right coronary artery and its course. RCA – right coronary artery; RCx – circumflex artery.

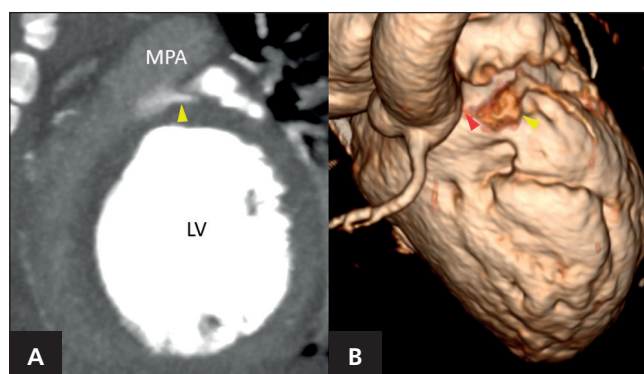


Fig. 3 – ALCAPA. Sagittal view – Origin of left coronary artery from the main pulmonary artery root (yellow arrowhead). VRT reconstruction – missing left coronary origin from the aortic root (red arrowhead). Origin of left coronary artery from the main pulmonary artery (yellow arrowhead).

Table 3 – Demographic data of the patients

Demographic data	Induced apnea gr.	Non-induced apnea gr.
Sex		
Girls	4	7
Boys	5	4
Age (d)	20.4 (1–75)	41 (3–256)
Weight (g)	3.59 (2.9–4.5)	4.8 (2.7–8.7)
Heart rate (beats per minute)	125.5 (100–166)	124.5 (98–156)

Gr. – group.

Table 4 – Coronary artery image quality score

Induced apnea group				
	RCA	LCA	LAD	RCx
1	9	9	9	8
2	1	1	1	2
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
Non-induced apnea group				
	RCA	LCA	LAD	RCx
1	2	2	2	2
2	6	6	6	6
3	3	3	3	3
4	0	0	0	0

visualization of the coronary arteries by transthoracic echocardiography before surgery and suspected ALCAPA in patients with acute left heart failure. Additionally, 1 CT examination was performed in the early postoperative period due to the patient's desaturation and poor left ventricular function. The age range of the patients was 2 to 75 days, with a mean age of 20.4 days. The heart rate of the patients during the CT scanning ranged from 100 to 166 beats per minute, with a mean of 125.5 beats per minute.

CCTA with induced apnea was compared to 11 CCTA examinations performed in 11 patients before April 2022. The age range of this patients' group was 3 to 256 days, with a mean age of 41 days. The heart rate during scanning ranged between 98 to 156 beats per minute, with a mean of 124.5 beats per minute. All examinations were under general anesthesia but without induced apnea. The diagnosis included 3 patients with tetralogy of Fallot, 5 patients with D-transposition of great arteries, and the rest were patients with suspicion of anomalous origin of left coronary artery with acute heart failure.

Statistical methods

Statistical analysis included the calculation of means and ranges.

Results

Various congenital cardiac abnormalities were observed in the children undergoing induced apnea. Absent or minimal motion artifacts were seen in most of the studies (90%). The image quality was excellent in the majority of the CT examinations. The quality of coronary artery imaging is shown in Table 4. The majority of patients had an image score of 1, with only 1 study receiving a score of 2. It appears that coronary artery imaging was very good with apnea, according to the radiologist's experience. The heart rate does not seem to impact the visibility of coronary arteries in this patient group. The best phase for visualizing the entire course of the coronary arteries was between 30–50%. However, in 1 patient, the visibility of the left main coronary artery, left anterior descending, and circumflex artery was better in the 70–80% phase.

CCTA with induced apnea was compared to 11 CCTA examinations performed before April 2022. The image quality in this earlier patient group was inferior to that of the induced apnea group. Motion artifacts were absent or minimal in 50% of the studies. Only two patients received an image score of 1; the majority of patients (6 patients) received an image score of 2, with the remaining patients receiving an image score of 3 (3 patients).

Discussion

The increasing use of CCTA in the assessment of newborns with congenital heart disease is driven by its distinct advantages over other imaging modalities. CT offers superior spatial resolution, allowing for detailed visualization of the complex cardiac anatomy, including the coronary arteries, which are often challenging to evaluate using echocardiography alone.⁸ Furthermore, CT provides a comprehensive, three-dimensional perspective that is invaluable in surgical planning and the development of personalized treatment strategies.⁹ The findings from this study underscore the feasibility and potential clinical utility of CCTA as an important diagnostic tool in the evaluation of children under one year of age with coronary artery abnormalities.

The present study demonstrates that volumetric CCTA with induced apnea allows for the accurate detection of the various types of coronary anomalies. The use of induced apnea during the CT acquisitions was critical in minimizing motion artifacts and optimizing image quality. The excellent image quality achieved in the majority of studies, with most patients receiving the highest score for coronary artery visualization, highlights the effectiveness of this approach. The timing of the CT acquisition during the cardiac cycle is another important factor in determining the quality of coronary artery imaging.¹⁰ The optimal phase for visualizing the entire course of the coronary arteries was found to be between 30–50% of the cardiac cycle. However, in one patient, the visibility of the left main coronary artery, left anterior descending, and circumflex artery was better in the 70–80% phase, emphasizing the need for individualized adjustments based on patient-specific factors, such as heart rate and others, to achieve the best possible imaging outcomes.^{11–13}

The present study highlights the feasibility and potential clinical utility of CCTA in the evaluation of newborns with coronary artery anomalies. The use of induced apnea and optimized CT acquisition parameters were key in achieving excellent image quality and visualization of the coronary arteries, which can enhance diagnostic accuracy and inform personalized treatment strategies.

Given the promising findings of this study, future research should focus on evaluating the diagnostic performance of CCTA in larger cohorts of newborns with congenital heart disease, as well as assessing the long-term clinical outcomes. To achieve high-quality images in children, radiologists must optimize techniques for the child, CT scanner, and clinical indication.

Conclusions

CCTA with induced apnea represents a feasible and effective imaging modality for evaluating newborns with congenital heart disease. The ability to achieve excellent image quality and detailed visualization of the coronary arteries underscores the utility of this technique in informing clinical decision-making and surgical planning for these patients.

Conflict of interest

Author declare no conflict of interest.

Funding

There are currently no funding sources in the list.

Ethical statement

The present study followed international and national regulations and was in agreement with the Declaration of Helsinki, and ethical principles. Our institution does not require ethical approval for reporting individual cases or case series.

Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient and his wife for their anonymized information to be published in this article.

References

1. Mahle TW, Gonzalez JH, Kreeger J, et al. Echocardiography of transposition of the great arteries. *Cardiol Young* 2012;22:664–670.
2. Woo Goo H. State-of-the-Art CT Imaging Techniques for Congenital Heart Disease. *Korean J Radiol* 2010;11:4–18.
3. Jadhav SP, Golriz F, Atweh LA, et al. CT Angiography of Neonates and Infants: Comparison of Radiation Dose and Image Quality of Target Mode Prospectively ECG-Gated 320-MDCT and Ungated Helical 64-MDCT. *AJR* 2015;204:184–191.
4. Malone LJ, Morin CE, Browne LP. Coronary computed tomography angiography in children. *Ped Rad* 2022;52:2498–2509.
5. Woo Goo H. Coronary Artery Imaging in Children. *Korean J Radiol* 2015;16:239–250.
6. Chakravarthy M, Sunilkumar G, Pargaonkar S, et al. Induced apnea enhances image quality and visualization of cardiopulmonary anatomic during contrast-enhanced cardiac computerized tomographic angiography in children. *Ann Card Anaesth* 2015;18:179–184.
7. Saleh RS, Patel S, Lee MH, et al. Contrast-enhanced MR Angiography of the Chest and Abdomen with Use of Controlled Apnea in Children. *Radiology* 2007;243:837–846.
8. Alonso-Gonzalez R, Swan L. Non-invasive imaging in congenital heart disease. *SA Heart Journal* 2013;10:592–598.
9. Bhat V, Belaval V, Gadabanahalli K, et al. Illustrated Imaging Essay on Congenital Heart Diseases: Multimodality Approach Part I: Clinical Perspective, Anatomy and Imaging Techniques. *J Clin Diagn Res* 2016;10:1–6.
10. Woo Goo H. Quantitative evaluation of coronary artery visibility on CT angiography in Kawasaki disease: young vs. old children. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:1085–1092.
11. Le Roy J, Azais B, Zarqane H, et al. Selection of optimal cardiac phases for ECG-triggered coronary CT angiography in pediatrics. *Phys Med* 2021;81:155–161.
12. Borns J, Grani C, Kadner A, et al. Symptomatic coronary anomalies and ischemia in teenagers – rare but real. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:559794.
13. Na J, Chen X, Zhen Z, et al. Anomalous right coronary artery originating from the aorta: a series of nine pediatric cases. *BMC Pediatr* 2023;23:546.

The Prognostic Importance of Right Ventricular Functional Echocardiographic Parameters of Community-Acquired Pneumonia Patients in Intensive Care

İbrahim Saraç

Department of Cardiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 4. 2025

Revised: 1. 7. 2025

Accepted: 2. 7. 2025

Available online: 15. 9. 2025

Klíčová slova:

Funkce pravé komory srdeční

Mortalita

Pneumonie

Transtorakální echokardiografie

Vyšetření srdce zobrazovací

metodou

SOUHRN

Cíl: Vztah mezi parametry transtorakální echokardiografie (TTE) a prognózou pacientů hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče s diagnózou pneumonie není přesně znám. Cílem této studie bylo prozkoumat vztah mezi funkcí pravé komory srdeční (PK) a klinickými parametry.

Materiály a metody: Do naší retrospektivní studie byli zařazováni pacienti s pneumonií a s normálními hodnotami ejekční frakce levé komory (EF LK), kteří byli sledováni na jednotce intenzivní péče. Následně jsme porovnávali skóre závažnosti stavu pacientů, výskyt komplikací a mortalitu během sledování s údaji získanými metodou TTE.

Výsledky: Do studie byly zařazeny údaje celkem 107 pacientů; z tohoto počtu se jich 77 (71,9 %) vyléčilo a byli propuštěni z nemocnice (skupina 1), zbývajících 30 (28,1 %) zemřelo (skupina 2). Věk (průměr $\pm$ SD) pacientů ve skupinách 1 a 2 byl $67,71 \pm 9,65$, resp. $76,67 \pm 8,52$ roku ($p < 0,001$). Žádný statisticky významný rozdíl mezi pohlavími nebyl nalezen (0,357). Hodnoty ukazující na sníženou funkci pravé komory a vyšší incidence komorbidit byly častěji pozorovány u pacientů s nepříznivým výsledkem léčby a s vyšší mortalitou ($p < 0,001$). Výsledkem analýzy zaznamenaných údajů pomocí binární logistické regrese pro modelování nezávislého vztahu mezi hodnotami naměřenými metodou TTE a mortalitou bylo zjištění, že frakční změna plochy pravé komory (right ventricular fractional area change, RVFAC), tlak v plicnici v systole (pulmonary artery systolic pressure, sPAP) a průměr dolní duté žíly (inferior vena cava, IVC) nejsou v přímo úměrném vztahu s mortalitou.

Závěr: Naše studie prokázala, že hodnoty naměřené metodou TTE se – ve srovnání s jinými pacienty – více lišily od hodnot pacientů s těžkým zápalom plic a s nepříznivou prognózou naměřených jinými metodami. Byl zaznamenán i nepříznivý vliv zvýšené zátěže komorbidit na hodnoty naměřené metodou TTE. Ukázalo se, že hodnoty RVFAC, sPAP a IVC, často používané k hodnocení funkce pravé komory srdeční, mohou napomáhat při predikci mortality pacientů, léčených na jednotkách intenzivní péče se zápalom plic.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Purpose: The relationship between transthoracic echocardiography (TTE) parameters and the prognosis of patients hospitalized in intensive care with a diagnosis of pneumonia is not well known. This study planned to investigate the relationship between patients' right ventricular functions (RVF) and clinical outcomes.

Materials and methods: It is a retrospective study including patients with pneumonia and normal left ventricular ejection fraction (LVEF) who were followed up in the intensive care unit. The severity scores of the patients, complications, and mortality rates during follow-up and TTE data were compared.

Results: One hundred and seven patients were included in the study. Seventy-seven (71.9%) of these patients recovered and were discharged (group 1), and 30 (28.1%) died (group 2). The age distributions (mean $\pm$ SD) of group 1 and group 2 patients were 67.71 ± 9.65 and 76.67 ± 8.52 , respectively ($p < 0.001$). It did not show statistical significance according to gender distribution (0.357). Parameters indicating decreased RV functions and the presence of increased comorbidities were observed more frequently in patients with adverse clinical outcomes and mortality ($p < 0.001$). As a result of the binary logistic regression analysis performed to model the independent effects of TTE measurements on mortality, it was observed that right ventricular fractional area change (RVFAC), pulmonary artery systolic pressure (sPAP), and inferior vena cava (IVC) variables had independent effects on mortality.

Keywords:

Cardiac imaging

Mortality

Pneumonia

Right ventricular functions

Transthoracic echocardiography

Address: İbrahim Saraç, MD, Department of Cardiology, Department of Physiology, Atatürk University, Faculty of Medicine, Erzurum 25010, Turkey,

e-mail: drsaracc@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.076

Conclusion: In our study, it was observed that TTE measurement results deviated more from normal measurement levels in patients with severe pneumonia and poor prognosis compared to other patients. Also the negative impact of increased comorbidity burden on TTE parameters was also observed. It has been determined that RVFAC, sPAP, and IVC measurements, frequently used in evaluating RVF, it is useful in predicting an increase in mortality rates, in patients followed in intensive care due to pneumonia.

Introduction

The mechanisms behind the development of systolic and diastolic right ventricular dysfunction (RVD) have become a matter of curiosity and are becoming better understood day by day. Although RVD is observed quite frequently in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), it is well known now that RVD is quite common in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and contributes to poor prognosis.^{1,2} Many diseases such as pulmonary hypertension (PH), atrial fibrillation (AF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypertension (HT), obesity, diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), sleep apnea, rheumatological diseases, and connective tissue diseases, left ventricle (LV) and right ventricle (RV) remodeling processes generally continue together.^{1,3,4} The prevalence of RVD has been shown to be between 30–50% in studies using echocardiographic parameters such as right ventricular fractional area change (RVFAC), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), RV lateral tricuspid annulus peak systolic velocity (RVS'). Again, in a study using cardiac magnetic resonance (CMR) imaging, RVD was observed in 19% of patients, and a meta-analysis showed that the prevalence of RVD was between 18% and 28%.^{5,6} Prevalence data for RVD vary because the severity of comorbidities and the echocardiographic methods, criteria, and thresholds used to evaluate RVD vary in different studies. These criteria have been updated over time.^{1,7–9} Despite changing methods and criteria, current data have shown that RVD is more common in HFpEF patients. In some studies, it has been observed that it is the major determinant of clinical prognosis in pathologies accompanied by right ventricular dysfunction and failure.^{1,10–12} In addition, it is observed that the clinical prognosis is affected poorly in patients with RVD in the intensive care unit and in cases accompanied by infection and sepsis.^{13,14} Pneumonia is a systemic lung parenchymal infection and may present with mild clinical symptoms and signs of the respiratory system but may also lead to sepsis, multiple organ failure complications, and death. Deterioration of right ventricular functions, especially in patients with increased comorbidities, leads to an increase in the frequency of HFpEF in these patients. It has been observed that this situation increases the susceptibility to pneumonia and negatively affects the prognosis.¹⁵ Although rare, data are available between pneumonia and echocardiographic parameters. In addition, since the symptoms and signs of congestive heart failure (CHF) can be masked in patients diagnosed with pneumonia, the diagnosis can often be missed. Although the incidence and prognosis of pneumonia are observed quite frequently in all types of CHF, their course is worse in patients with CHF and those with impaired right heart function.^{15,16} This study investigated the ef-

fect of transthoracic echocardiography (TTE) parameters on the prognosis and mortality of patients with HFpEF who were followed up in the intensive care unit due to pneumonia.

Materials and methods

Patient selection

The study is a retrospective study including 107 patients who were admitted to the chest diseases and cardiology intensive care unit and followed up between September and November 2024. Patients were divided into two groups: those who recovered and were discharged (group 1) and those who died (group 2). TTE findings, radiological images, laboratory tests, and additional clinical data of the patients were accessed through the hospital automation system. Pregnant women, patients under 18 years of age, patients without intensive care admission, patients with LVEF below 50; advanced heart valve stenosis or insufficiency, restrictive, constructive, and hypertrophic cardiomyopathy, congenital heart disease, malignancy, liver cirrhosis, end-stage renal failure, advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), idiopathic PH, drug-related PH, hereditary PH and patients who could not be reached TTE data were excluded from the study (**Fig. 1**). Data regarding the TTE images of the patients were obtained from bedside TTE records made on patients consulted to the cardiology clinic during intensive care follow-ups. The pneumonia severity of the patients during their admission to the intensive care unit was graded with pneumonia severity index (PSI) and confusion, blood urea nitrogen, respiratory rate, blood pressure, and age (CURB65) scores.¹⁷

Echocardiographic measurement and definitions

All patients underwent TTE examination imaging using the Philips EPIQ7 Cardiac Ultrasound System. The main data we use in our study, obtained from TTE records, are as follows: left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular mass index (LVMI), maximum velocities of the E wave (E) and the A wave (A), mean septal e' velocity/ lateral e' velocity, tricuspid regurgitation velocity (TRV), left atrial volume index (LAVi), average E/e' ratio, right ventricle end-diastolic diameter (RVEDD), left ventricle end-diastolic diameter (LVEDD), inferior vena cava (IVC) diameter, pulmonary artery systolic pressure (sPAP), TAPSE, RV fractional area change (RVFAC), lateral RVS', TAPSE/sPAP ratio, RVEDD/LVEDD. The LVEF was measured using the standard Simpson biplane method in the 4- and 2-chamber views. RVFAC was expressed as the ratio obtained by dividing the difference between the RV end-diastolic area (RVEDA) and the RV end-systolic area (RVESA) by RVEDA. The endocardial contour was traced to calcu-

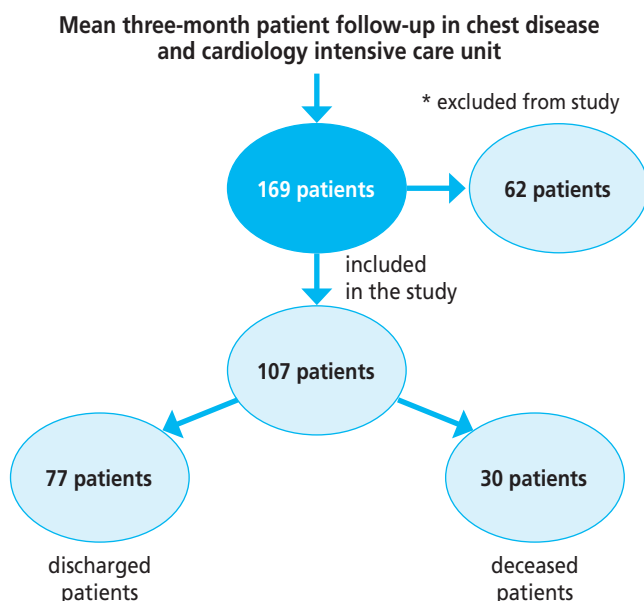


Fig. 1 – A flow chart for inclusion of patients in the our study.

* Pregnant women, patients with LVEF below 50; advanced heart valve stenosis or insufficiency, restrictive, constructive, and hypertrophic cardiomyopathy, congenital heart disease, malignancy, liver cirrhosis, end-stage renal failure, advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), idiopathic PH, drug-related PH, hereditary PH and patients who could not be reached, TTE data were excluded from the study.

late the RVEDA, RVESA, and RV basal diameter. LV mass was calculated using recommended formula to estimate LV mass from LV linear dimensions and indexed to body surface area LVMI. LA volume was assessed using the modified biplane Simpson's method from apical 2- and 4-chamber views at the end-systole and was indexed to body surface area LAVi. Maximal tricuspid regurgitation velocity (TRV) was used to derive the RV-right atrial (RA) pressure gradient by the simplified Bernoulli equation with continuous-wave Doppler guidance ($P = 4 \text{ (TRmax}^2, \text{TRV} \leq 2.8 \text{ m/s velocity value is considered normal)}$). The estimated pulmonary artery systolic pressure (sPAP) was calculated using the tricuspid regurgitation peak gradient (TRPG), IVC diameter, and its variation. According to the recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults, we calculated the estimated right atrial pressure (ERAP) and divided it into 3 pressure grades. An IVC diameter $<21 \text{ mm}$ and collapses of $>50\%$ with a sniff-defined normal pressure of 3 mmHg , IVC diameter $>21 \text{ mm}$, and collapses of $<50\%$ with a sniff-defined high pressure of 15 mmHg . The other cases were defined as an intermediate pressure of 8 mmHg . Finally, The sPAP was calculated as the sum total of the TRPG and ERAP. Peak mitral E velocity (cm/s) measurement is obtained by measuring diastolic flow velocities between the mitral valve tips in apical four-chamber imaging. E' velocity (cm/s) was obtained from the mitral ring's basal septal or basal lateral region with tissue Doppler. The mean E/e ratio <8 generally indicates normal filling pressures, while >14 is highly specific for increased LV filling pressures. As in the validation study, the sPAP value used for suspicion of PH was taken as 35 mmHg . Peak systolic velocity of the

RVS' was measured using tissue Doppler imaging (TDI). A sample volume of pulsed TDI was placed in the tricuspid annulus or in the middle of the basal segment of the RV-free wall. The RVS' velocity was defined as the highest systolic velocity without overgaining the Doppler envelope. RVS' is usually assessed as a categorical variable with a 9.5 cm cut-off for RV dysfunction. An M-mode sampling was placed at the right lateral border of the heart at the tricuspid valve annulus, which generated M-mode active tracings. A TAPSE value was obtained by measuring the vertical height between the peak and trough in a single cardiac cycle to determine the apex-to-base shortening. Other useful indices include RVEDD ($>41 \text{ mm}$) and RV hypertrophy (wall thickness $>5 \text{ mm}$). TTE was applied to the patients according to the recommendations of the American Society of Echocardiography / European Association of Cardiovascular Imaging guidelines.⁹

Community-acquired pneumonia (CAP): definition and assessment of severity

Although there is no universal consensus on the definition of severe community-acquired pneumonia, currently accepted criteria are based on international clinical practice guidelines. CAP is a condition with diagnostic radiographic findings and no alternative explanation, with 2 or more signs (e.g., temperature $>38^\circ\text{C}$ or $\leq 36^\circ\text{C}$; leukocyte count $<4000/\mu\text{L}$ or $>10\,000/\mu\text{L}$) or symptoms (e.g., new onset or increased cough or shortness of breath). The definition and management of CAP was defined by the Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society.¹⁸ In our study, PSI score and CURB-65 score were used to determine the pneumonia severity. PSI was created by Fine et al., and patients were classified into 5 groups according to demographic factors, comorbidities, physical examination, laboratory, and radiographic findings. As the PSI scores of patients increased, an increase in intensive care unit admission and mortality rates was observed. If we look at the points and mortality rates respectively; $(0-50)/(0.1)$, $(51-70)/(0.6)$, $(71-90)/(0.9)$, $(91-130)/(9.3)$, $(131-395)/(27)$. It is known as the CURB-65 score (confusion, blood urea nitrogen $>7 \text{ mmol/L}$, respiratory rate $\geq 30/\text{min}$, systolic blood pressure $<90 \text{ mmHg}$ or diastolic blood pressure $\leq 60 \text{ mmHg}$, age ≥ 65 years). Accordingly, the mortality rate of 1 point was determined as $<3\%$, the mortality rate of 2 points was determined as 9% , and the mortality rate of 3-5 points was determined as $15-40\%$.¹⁷

Evaluation of comorbid patients in terms of HFpEF

In our study, the H₂FPEF score, which predicts the possibility of HFpEF and includes many parameters, was also calculated. According to this score, obesity was defined as body mass index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ (2 points). AF diagnosis was obtained from clinical history or documented electrocardiography (ECG) (3 points). HT was defined as a patient previously diagnosed with HT or using two or more antihypertensive drugs (1 point). sPAP value above 35 mmHg was taken as the limit value (1 point). Age is defined as age 60 and over (1 point). E/e' was evaluated as >9 (1 point). When the total score is 6 or above, the probability of having HFpEF is considered to be 90% or above.¹⁹

Statistical analysis

In this study, descriptive statistics (number, percentage, mean, standard deviation, median, minimum, and maximum) of the data are given. The assumption of normal distribution was checked with the Shapiro–Wilk test. In cases where the normality assumption was not met, the Whitney U test was applied to compare two independent groups. In testing the relationship between categorical variables, the Pearson Chi-Square test was applied when the sample size assumption (expected value >5) was met, and Fisher's exact test was applied when the sample size assumption was not met. Binary logistic regression analysis with a forward conditional approach was applied to model the categorical dependent variable with independent variables. Analyses were carried out in the IBM SPSS 25 program.

Results

In our study, 107 patients were followed in the intensive care unit according to the inclusion criteria for 3 months. Seventy-seven (71.9%) of these patients recovered and were discharged, and 30 (28.1%) died. The age distributions (mean $\pm$ SD) of the group 1 and group 2 patients were 67.71 ± 9.65 and 76.67 ± 8.52 , respectively (<0.001). The rate of female patients was found to be 36 (46.8%) and 17 (56.7%) in both groups and did not show statistical significance (0.357). As a result of the analyses made according to the demographic and clinical characteristics of both patient groups, comorbidities such as HT, DM, coronary artery disease (CAD), ischemic cerebrovascular event (CVE), AF, CKD, COPD were statistically significant in the group 2 ($p < 0.05$). A comparison of demographic and clinical characteristics is given in **Table 1**.

Table 1 – A comparison of demographic and clinical characteristics

	Clinical outcome in intensive care		<i>p</i>
	Group 1 (n = 77)	Group 2 (n = 30)	
Age/year $\pm$ mean/SD	67.71 $\pm$ 9.65	76.67 $\pm$ 8.52	<0.001*
Female, n (%)	36 (46.8)	17 (56.7)	0.357
HT, n (%)	20 (26)	18 (60)	0.001*
DM, n (%)	14 (18.2)	13 (43.3)	0.003*
CAD, n (%)	11 (14.3)	12 (40)	0.004*
CVE, n (%)	2 (2.6)	11 (36.7)	<0.001*
AF, n (%)	29 (37.7)	19 (63.3)	0.016*
COPD, n (%)	13 (16.9)	12 (40)	0.003
CRF, n (%)	9 (11.7)	11 (36.7)	0.003*

AF – atrial fibrillation; CAD – coronary artery disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CRF – chronic renal failure; CVE – cerebrovascular event; DM – diabetes mellitus; HT – hypertension. * $p < 0.05$.

Table 2 – Laboratory data, and pneumonia severity scores of patients discharged from intensive care and mortality groups

	Clinical outcome in intensive care				<i>p</i>
	Group 1 (77)		Group 2 (30)		
	Min.–max.	Mean ± SD (median)	Min.–max.	Mean ± SD (median)	
BMI	16.4–37.8	27.24 ± 5.17 (24.52)	20.82–40.1	29.25 ± 5.03 (27.1)	0.041*
H ₂ FPEF	0–9	4.4 ± 2.87 (4)	0–9	5.93 ± 2.56 (6)	0.017*
CURB-65	2–5	3.16 ± 0.67 (3)	2–5	4.23 ± 0.77 (4)	<0.001*
PSI	101–197	140.12 ± 17.71 (139)	121–242	165.03 ± 30.49 (154.5)	<0.001*
WBC	853–21365	10111.44 ± 5330.15 (11962)	830–26710	12629.77 ± 8486.4 (12740)	0.119
Hb	0.56–18.2	12.1 ± 2.52 (12.5)	6.8–17.4	11.66 ± 2.7 (11.2)	0.170
Procalcitonin	0.02–7.26	1 ± 0.98 (0.97)	0.1–8.05	3.08 ± 2.44 (2.13)	<0.001*
BNP	12–15561	433.75 ± 1764.4 (121)	3–16589	1351.27 ± 3193.52 (390)	0.008*
D-dimer	23–21417	1428.88 ± 2667.85 (821)	79–25123	3591.23 ± 6185.54 (1489)	0.002*
Tnl	0–25000	413.43 ± 2861.87 (12)	0–25000	1284.33 ± 4540.06 (184.5)	<0.001*
Hospitalisation duration	3–34	12.4 ± 7.71 (11)	3–47	11.33 ± 10.42 (9)	0.221

BMI – body mass index; BNP – brain natriuretic peptide; CURB65 – confusion, blood urea nitrogen, respiratory rate, blood pressure, age; Hb – hemoglobin; PSI – Pneumonia severity index; Tnl – troponin I; WBC – white blood count. * $p < 0.05$.

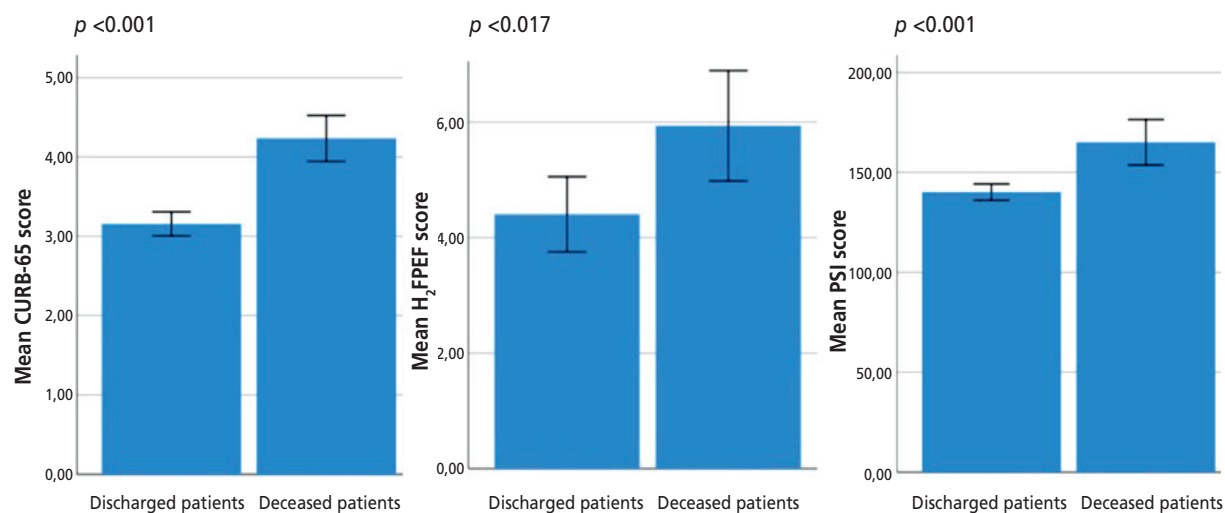


Fig. 2 – The relationship between the patients' HFpEF and pneumonia severity scores averages and their mortality status

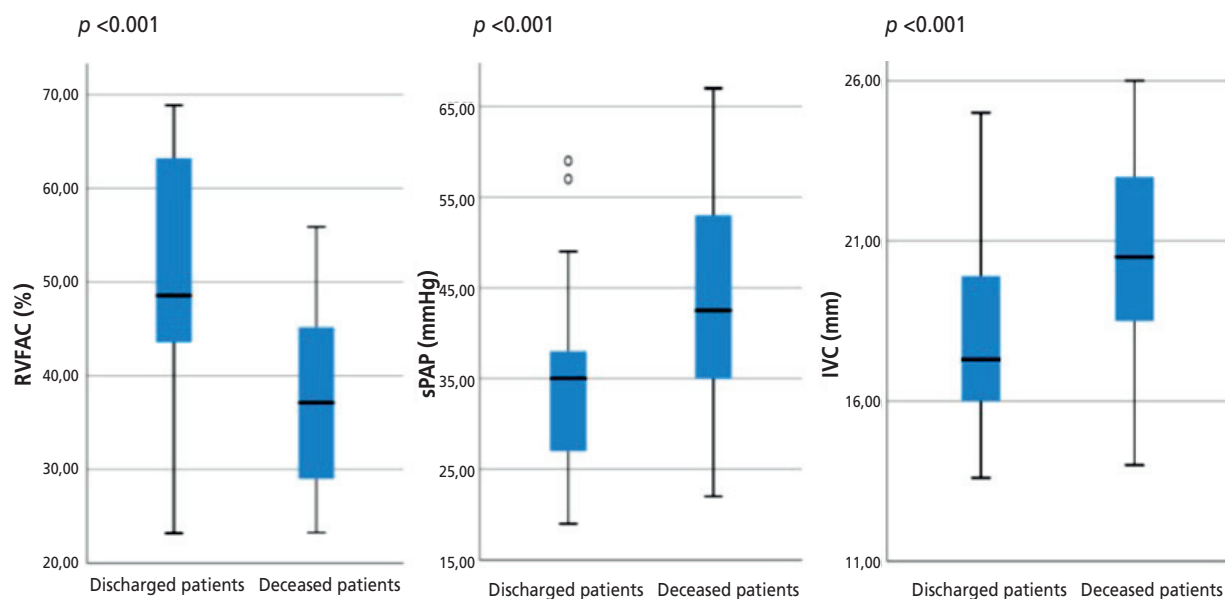


Fig. 3 – Analysis graphs of the distribution of RVFAC, sPAP, and IVC measurements in TTE according to the clinical outcomes.

Table 3 – Comparison of clinical outcomes of patients in intensive care, major complications, and supportive treatments received			
	Clinical outcome in intensive care		p
	Group 1 (n = 77)	Group 2 (n = 30)	
Peff	9 (11.7)	9 (30)	0.023*
P. embolism	10 (13)	10 (33.3)	0.015*
Pleural EFF	13 (16.9)	11 (36.7)	0.028*
Sepsis	9 (11.7)	10 (33.3)	0.008*
Vasopressor support	10 (13)	16 (53.3)	<0.001*
Steroid use	17 (22.1)	16 (53.3)	0.002*
Mechanical ventilation	43 (55.8)	28 (93.3)	<0.001*

Peff – pericardial effusion; p. embolism – pulmonary embolism; pleural EFF – pleural effusion. * p < 0.05.

Table 4 – TTE measurements and comparative statistical analysis

	Clinical outcome in intensive care				<i>p</i>
	Group 1		Group 2		
	Min.–max	Mean ± SD	Min.–max	Mean ± SD	
LVEF	50–66	56.86 ± 4.02	50–67	55.07 ± 4.31	0.030*
E: cm/s	57–141	93.39 ± 14.67	64–138	93.27 ± 20.23	0.781
Mean e': cm/s	3.6–13.9	9.15 ± 2.56	2.3–13.6	6.83 ± 2.82	<0.001*
A: cm/s	50–114	73 ± 16.07	1.04–114	73.34 ± 28.69	0.779
E/A/ratio	0.76–1.91	1.18 ± 3.8	0.69–2.11	1.21 ± 4.12	0.054
LVMi/ml/bsa	72–119	89.05 ± 10.35	75–122	94.27 ± 14.19	0.117
LAVi/ml/bsa	18–48.1	31.15 ± 6.59	24–49	38.51 ± 7.17	<0.001*
TAPSE/SBAP/ratio	0.17–0.89	0.55 ± 0.21	0.16–0.84	0.38 ± 0.18	<0.001*
RVFAC/ratio	23.19–68.87	50.5 ± 12.68	23.25–55.9	37.68 ± 10.28	<0.001*
E/e' ratio	4.2–17.6	9.73 ± 4.31	5.8–19.5	13.75 ± 4.55	<0.001*
TRV/cm/s	1.4–4	2.62 ± 0.71	1.31–4.3	3.1 ± 0.97	0.002*
TAPSE/cm/s	11.5–28.8	20.15 ± 4.59	12.1–27.1	17.28 ± 4.4	0.001*
sPAB/mmHg	19–59	33.69 ± 8.52	22–67	43.27 ± 12.38	<0.001*
RVS'/cm/s	8.1–23.4	14 ± 6.1	6.2–20.3	11 ± 5.7	<0.009
RV wall thickness/mm	2.7–1.12	5.71 ± 2.12	2.6–1.23	5.87 ± 2.44	0.102
RVEDD/mm	31–47	39 ± 6.8	32–52	42 ± 7.1	0.176
RVEDD/LVEDD ratio	0.51–1.22	0.72 ± 0.19	0.43–1.41	0.82 ± 0.24	0.012*
IVC/mm	13.6–25	17.99 ± 2.67	14–26	20.47 ± 2.98	<0.001*
LVDD (any stage), n (%)	33 (42.9)		22 (73)		0.021*
LV D-shaped, n (%)	10 (13)		10 (33.3)		0.015*

A – A wave; E – E wave; E/A – E wave / A wave ratio; E/e'; E wave/e' ratio; IVC – inferior vena cava; LAVi – left atrial volume index; LVDD – left ventricular diastolic dysfunction; LV D-shaped – left ventricular D-shaped; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVMi – left ventricular mass index; mean e' – e' wave; RVEDD – right ventricular end-diastolic diameter; RVFAC – RV fractional area change; RVS' – RV lateral tricuspid annulus peak systolic velocity; RV wall thickness – right ventricular wall thickness; sPAP – pulmonary artery systolic pressure; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE/sPAP – tricuspid annular plane systolic excursion / pulmonary artery systolic pressure ratio; TRV – tricuspid regurgitation (TR) velocity. * $p < 0.05$.

As a result of the analysis, it is seen that scores expressing the burden of the disease and accompanying comorbidities, such as body mass index (BMI), H₂FPEF, CURB-65 and PSI scores are observed more frequently in the group 2 compared to the group 1 ($p < 0.05$). Similarly, serum procalcitonin, brain natriuretic peptide (BNP), D-dimer, and troponin I (TnI) measurement values were higher in the group 2 compared to the group 1, and statistically significant differences were detected ($p < 0.05$) (Table 2). A graphical representation of the distribution of severity scores of these patients according to their clinical outcome is given in Figure 2.

Peff, P. embolism, Pleural EFF, and sepsis were evaluated as the main clinical complications during the follow-up of the patients, and in the comparison, they were found to be statistically more frequent and significant in the group 2. Again, these patients received more vasopressor support, steroid use, and mechanical ventilation support, and it was seen more in the group2 and was determined to be statistically significant ($p < 0.05$) (Table 3).

In our study, measurements of TTE parameters taken at the bedside of the patients were compared. In group2 pa-

tients, LAVi, E/e', TRV, SPAP, RVEDD/LVEDD, IVC, RV wall thickness, and RVEDD measurements were higher than in group1. In group 1 patients, EF, e', TAPSE/SBAP, RVFAC, RVS', and TAPSE measurements were higher than in group 2. As a result of comparing the data of both groups, LVEF, e', LAVi, TAPSE/sPAP, RVFAC, E/e', TRV, TAPSE, SPAP, RVEDD/LVEDD, RVS', IVC, left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), and the rate of LV D-shaped were statistically significant differences between groups ($p < 0.05$). Comparison data of TTE measurements of both groups are given in Table 4.

Binary logistic regression analysis was applied to model the independent effects of all TTE measurements obtained in the study on mortality status. The regression analysis determined that RVFAC, sPAP, and IVC variables had statistically significant effects on mortality (Table 5, Fig. 3).

Discussion

In our study, it was observed that patients whose RV functions were evaluated as poor had a worse clinical progno-

Table 5 – Binary logistic regression analysis for TTE variables on mortality

Variables	95% confidence interval				
	SD	p	OR	LL	UL
RVFAC ratio	0.024	0.007*	0.937	0.894	0.982
sPAB (mmHg)	0.029	0.005*	1.085	1.025	1.150
IVC (mm)	0.092	0.002*	1.323	1.106	1.583

Hosmer – Lemeshow; $\chi^2 = 5.280$ ve $p = 0.727$, Cox and Snell $R^2 = 0.318$ ve Nagelkerke $R^2 = 0.458$. IVC – inferior vena cava; LL – lower limit; OR – odds ratio; RVFAC – RV fractional area change; SD – standard deviation; sPAP – pulmonary artery systolic pressure; UL – upper limit. * $p < 0.05$.

sis and higher mortality rates compared to other patients. In addition, it has been determined that some parameters are useful in predicting an increase in mortality rates in these patients. In our study, patients were divided into two groups according to died or recovery and discharge during intensive care follow-up. In patients who died due to pneumonia during the follow-up period, the prevalence of existing comorbidities and the average age of the patients were observed to be higher and showed statistical significance ($p < 0.001$). H_2FPEF , PSI, and CURB65 scores in patients admitted to intensive care are scores created by the severity of the disease and the burden of accompanying comorbidities and are widely used in the literature to predict clinical prognosis.¹⁷ In our study, the existing scores were observed more frequently in patients with mortality and showed statistical significance ($p < 0.001$). Again, if we look at the laboratory findings of these patients, parameters such as BNP, D-dimer, Tn-I, and procalcitonin, which are correlated with both the severity of the infection and the severity of systemic involvement or cardiac involvement, were observed more frequently in the group 2, and statistical significance was observed (<0.001). Secondary cardiac influence is commonly observed due to increased oxygen demand or inadequate supply in pathologies such as pneumonia, infection, and sepsis. In the group 2 during the follow-up of the patients, clinical complications due to pneumonia and intensive care stay or increased severity of the disease (such as Peff, P. embolism, Pleural EFF, sepsis, need for steroids and mechanical ventilation) were observed more frequently ($p < 0.001$). The findings of our study were quite compatible with the literature and the severity of the disease.¹⁷ Major parameters such as E/e' , e' , LAVi, TRV, and LVMI, which have a place in the non-invasive estimation of LV filling pressures, showed statistical significance in the group 2 in proportion to disease severity and comorbidity burden (<0.001). The average of the H_2FPEF score (if the score is above 6–9, there is a 90% probability of diagnosis of HFpEF), which is frequently used to evaluate the possibility of HFpEF in the patients in our study, was 5.93 ± 2.56 in the group 2 as 4.4 ± 2.87 in the group 1 ($p < 0.05$). Again, the rate of any degree of LVDD in group 2 during follow-up was 22 (73%) and 33 (42.9%) in the other group ($p = 0.021$). In the post hoc analysis of the PARADIGM-HF (mortality and hospitalization rates of ARNI (sacubitril neprilysin inhibitor and valsartan) compared to enalapril in HFREF and PARAGON-HF (in HFpEF) studies, the frequen-

cy of pneumonia was high in patients with CHF, and the incidence of pneumonia, especially in patients with HFpEF, was observed to be approximately 3 times higher than the expected rate.¹⁵ In this study, patients with HFpEF who developed pneumonia were older and had more comorbidities, and pneumonia was associated with significantly higher adverse fatal and nonfatal outcomes. When we look at the echocardiographic parameters in our study; RV dilatation develops due to increasing volume or pressure load in the RV. It was shown that RV dilatation is more common than RV systolic dysfunction and that patients with RV dilatation are more likely to have respiratory failure syndrome and the need for invasive mechanical use.²⁰ RV is highly sensitive to changes in afterload. This increased afterload load is highly associated with comorbidities.²¹ In our study, the average RVEDD was observed to be over 41 mm in the group 2, and the RVEDD/LVEDD ratio was observed to be higher in the group 2 compared to group 1, and it was found to be statistically significant (0.012). Using another parameter, the TAPSE/sPAP ratio, the echocardiographic threshold level of RV-pulmonary artery (PA) coupling was defined. A decreased TAPSE/PASP ratio has been associated with poor prognosis in both HFrEF and HFpEF, and the prognostic cut-off of this ratio has been determined to be <0.36 .²² The reduced TAPSE/sPAP ratio has even been considered a reliable parameter for identifying HFpEF patients likely to have precapillary PH.²³ Again, as seen in our study, the TAPSE/sPAP ratio was lower and statistically significant in the group 2 (<0.001). The most commonly used parameters in the evaluation of RVD are TAPSE, RVFAC, and RVS'. Frequently, these measurements are used together. TAPSE is used quite frequently in HFpEF patients and has been observed to have an independent prognostic value.¹ The currently recommended lower limit for TAPSE is <17 mm, whereas <16 mm has often been used in previous studies.⁹ TAPSE has also been shown to be a good predictor of mortality in intubated patients and correlates with D-dimer and increased cardiac Tns.²⁴ In our study, the mean TAPSE was observed less in the group 2 and showed statistical significance (0.001). It also showed an inversely proportional course with complications and the need for non-invasive mechanical ventilation ($p < 0.001$). Another parameter, RVS', is usually assessed as a categorical variable with a 9.5 cm cut-off for RV dysfunction.²⁴ In our study, RVS' measurements showed lower values in the group 2, such as TAPSE, and showed statistical significance ($p < 0.001$). RVFAC ra-

tio (lower limit of normal <35%) was also observed as a predictor of all-cause mortality and heart failure hospitalizations in HFpEF.²¹ Additionally, based on the 35% lower limit for RVD, D dimer was found to correlate with other abnormal laboratory values and RVFAC predicted mortality.²⁵ Naturally, in our study, the averages of RVFAC measurement values were significantly lower in the group 2 compared to the group 1. In addition, binary logistic regression analysis was applied to model the independent effects of all TTE measurements obtained in our study on mortality status. As a result of the regression analysis, it was observed that RVFAC was a significant predictor of mortality. A similar effect could not be obtained for TAPSE and RVS'. As a matter of fact, TAPSE and RVS' may be higher than the expected normal value in the case of hyperdynamic LV. This situation is also considered as the stretching effect of the LV on some myocardial muscle fibers that are used in common with the RV.²⁶ The fact that the patients in our study had normal or above LVEF may support this situation. Similarly, a study evaluating RVD (TAPSE <17 mm and/or RVFAC <35%) showed that RVFAC-based dysfunction was more common than TAPSE-based dysfunction.²⁷ Another explanation may be a decrease in radial RV systolic function but relative preservation of longitudinal shortening.²⁸ Accordingly, TAPSE and RVS are thought to provide a compensatory response in cases where radial dysfunction develops. Moreover, since the LV influences the longitudinal function of the RV-free wall, its function may be considered enhanced or preserved due to its attachment to a functioning LV myocardium. Again, in some studies, it has been observed that RVD does not have predictive power for mortality according to some parameters evaluated (according to TAPSE and RVS).²⁰ As a matter of fact, another study found that RV dysfunction (assessed by TAPSE and RVFAC) was associated with all-cause mortality in patient groups with a high rate of need for mechanical ventilation.²⁹ Therefore, LV structural and functional functions may need to be considered when evaluating RVD. Another important parameter is PH. In patients with pneumonia, the development of PH is likely multifactorial, and important causes include hypoxic respiratory failure and ARDS, increased pulmonary vascular resistance, and the presence of microthrombus or pulmonary embolism in the lungs.³⁰ In our study, existing comorbidities and sPAP values were higher and statistically significant in the group 2 patients ($p < 0.001$). In addition to TRV, IVC diameter also significantly contributes to the estimated sPAP measurement in TTE in patients. It indirectly affects sPAP. In addition, according to the binary logistic regression analysis, it was observed that both sPAP and IVC values had effect rates on the mortality of the patients in our study. In conclusion, it was observed that the RV functions of patients with severe pneumonia were worse. However, we do not currently have enough data to evaluate the effect of CAP on RV functions. For this, prospective large-scale studies are needed. Summary of our work: It can be said that in patients with a high probability of HFpEF or pneumonia patients with increased comorbidities, the clinical prognosis worsens, RVF parameters in TTE worsen, and mortality rates increase.

Conclusions

Our study observed that as the comorbidities of the patients increased, their clinical prognosis worsened, and TTE parameters remained at values outside the normal range. Like CURB-65 and PSI scores, which are used to evaluate the severity and prognosis of pneumonia, patients' comorbidities and TTE findings have also been shown to seriously affect prognosis. Additionally, an increased negative effect of increased comorbidity burden on TTE parameters was observed. It has been observed that RVFAC, sPAP, and IVC measurements, frequently used in the evaluation of RDV, are important predictors of mortality rates in patients followed in intensive care due to pneumonia.

Limitation

Our study is a single-center and retrospective study. Since TTE data were obtained in the intensive care environment, attention was paid to sterilization rules. For this reason, detailed and time-consuming measurements were avoided for patient safety. Data from RV strain measurements, 3D TTE, and CMRI imaging could not be compared.

Conflict of interest:

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as potential conflict of interest.

Funding

This research received no external funding.

Ethical statement

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Atatürk University non-invasive clinical research ethics committee (Approval date 27/12/2024, Approval Code:B.30.2.ATA.0.01.00/43).

Informed consent

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon a reasonable request.

References

1. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:16–37.
2. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–188.
3. Masaidi M, Cuspidi C, Negri F, et al. Left and right ventricular structural changes in obese hypertensives. *Blood Press* 2009;18:23–29.

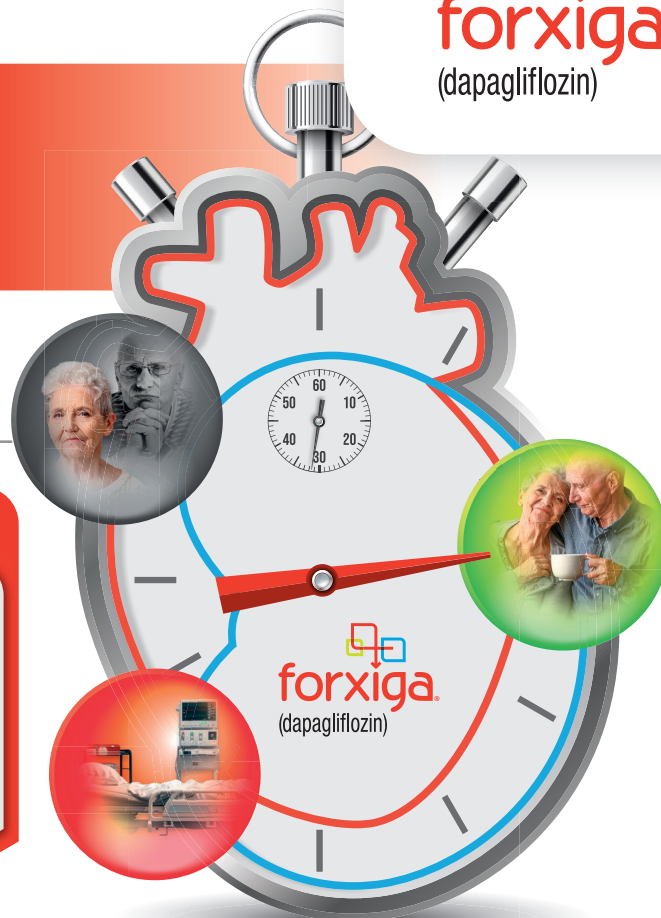
4. Dini FL, Demmer RT, Simioniu A, et al. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:287–294.
5. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1472–1487.
6. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, et al. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *Eur J Heart Fail* 2016;18:71–80.
7. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2014;130:2310–2320.
8. Morris DA, Gailani M, Vaz Pérez A, et al. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:886–897.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1.e14–39.e14.
10. Antit S, Bousnina S, Fathi M, et al. Echocardiographic Predictive Factors of Worsening Outcome in Type 1 Cardiorenal Syndrome. *J Saudi Heart Assoc* 2024;36:42–52.
11. Chiba T, Kajiyama T, Kondo Y, et al. Right ventricular systolic function as a predictor of appropriate ICD therapy. *Clin Res Cardiol* 2024;113:1469–1477.
12. Ghidini S, Gasperetti A, Winterton D, et al. Echocardiographic assessment of the right ventricle in COVID-19: a systematic review. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:3499–3512.
13. Grignola JC, Domingo E. Acute Right Ventricular Dysfunction in Intensive Care Unit. *Biomed Res Int* 2017;2017:8217105.
14. Lanspa MJ, Cirulis MM, Wiley BM, et al. Right Ventricular Dysfunction in Early Sepsis and Septic Shock. *Chest* 2021;159:1055–1063.
15. Shen L, Jhund PS, Anand IS, et al. Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1961–1973.
16. Patel P, Ruge M, Gomez JMD, et al. Prognostic value of H(2) FPEF score in COVID-19. *Am Heart J Plus* 2022;13:100111.
17. Tuta-Quintero E, Goyes ARB, Guerrón-Gómez G, et al. Comparison of performances between risk scores for predicting mortality at 30 days in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2024;24:912.
18. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl.2):S27–S72.
19. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018;138:861–870.
20. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, et al. Integrated clinical role of echocardiography in patients with COVID-19. *Heart* 2020;106:1864–1865.
21. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014;35:3452–3462.
22. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:H1373–H1381.
23. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA, et al. Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:425–432.
24. Liu Y, Xie J, Gao P, Tian R, et al. Swollen heart in COVID-19 patients who progress to critical illness: a perspective from echo-cardiologists. *ESC Heart Fail* 2020;7:3621–3632.
25. Li Y, Fang L, Zhu S, et al. Echocardiographic Characteristics and Outcome in Patients With COVID-19 Infection and Underlying Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:642973.
26. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117:1436–1448.
27. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, et al. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Can J Cardiol* 2020;36:1203–1207.
28. Bleakley C, Singh S, Garfield B, et al. Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. *Int J Cardiol* 2021;327:251–258.
29. Moody WE, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19, According to Race. *CJC Open* 2021;3:91–100.
30. Patel BV, Arachchillage DJ, Ridge CA, et al. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:690–699.

Na čase záleží!

forxiga
(dapagliflozin)

DARUJTE svým pacientům čas

Za každým procentem stojí
skutečné zachráněné životy



DM2

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ¹

45 %
RRR

Subanalýza studie
DECLARE u pacientů s HFrEF⁺

HR 0,55
(95% CI: 0,34-0,90)
p = 0,02

CKD

SNÍŽENÍ CELKOVÉ
MORTALITY vs placebo²

31 %
RRR

Sekundární cíl
studie DAPA-CKD³

HR 0,69
(95% CI: 0,53-0,88)
p = 0,004

HF

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ³

14 %
RRR

Metaanalýza studií
DAPA-HF a DELIVER⁴

HR 0,86
(95% CI: 0,76-0,97)
p < 0,01

+ Studie DECLARE: multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie fáze 3, hodnotící bezpečnost a účinnost dapagliflozinu 10 mg/1x denně oproti placebu u 17 160 pacientů s DM2 optimálně léčených farmakologickou léčbou. Medián sledování 4,2 roku. 40 % pacientů mělo při vstupu do studie KV onemocnění (sekundární prevence), 60 % pacientů mělo pouze KV rizikové faktory (primární prevence). Primárním bezpečnostním ukazatelem byl MACE (KV úmrtí, neřazený infarkt myokardu nebo neřazený ischemická cévní mozková příhoda). Primárním účinnostním cílem byly MACE a složený výsledek KV úmrtí nebo hospitalizace pro HF. Studie DECLARE splnila primární bezpečnostní cíl – noninferiorita MACE [HR 0,93 (95% CI: 0,84–1,03), p < 0,001]. Kompozitní cíl snížení KV mortality a hospitalizace pro srdeční selhání byl snížen o 17 % (95% CI: 0,73–0,95; p = 0,005). Diabetická ketoacidóza byla častější u dapagliflozinu (0,3 % vs 0,1 %, p = 0,02), stejně jako výskyt genitálních infekcí (0,9 % vs 0,1 %, p < 0,001). Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu amputací, fraktur či Fournierovy gangrény mezi sledovanými skupinami.

* Studie DAPA-CKD: multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie, která hodnotila efekt léčby dapagliflozinem v dávce 1x 10 mg/den oproti placebu na snížení rizika renálních a KV příhod u 4 304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s nebo bez DM2), s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73m² a poměrem albumin/ kreatininu v moči (UACR) ≥ 200 až ≤ 5000 mg/g, kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB). Primárním složeným cílem studie: ≥ 50% setrvalé snížení eGFR, ESKD nebo renální úmrtí, složený cíl pro KV onemocnění (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) a úmrtí z jakékoliv příčiny. Dapagliflozin snížil riziko primárního složeného cíle o 39 % [HR 0,61 (95% CI: 0,51–0,72, p < 0,000000028)]. Četnost výskytu nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků se mezi léčebnými skupinami nelišila.

Metaanalýza studií DAPA-HF a DELIVER: ve společně předem specifikované metaanalýze na úrovni pacienta (n=11007) pokrývající celý rozsah ejekčních frakcí u pacientů se srdečním selháním, která vycházela ze studií DAPA-HF a DELIVER, dapagliflozin významně snížil riziko úmrtí z KV příčin o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,76–0,97; p = 0,01), riziko celkové mortality o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,82–0,99; p = 0,03), riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 29 % (rate ratio 0,71; 95% CI 0,65–0,78; p < 0,001) a MACE (složený cíl z KV úmrtí, infarktu myokardu nebo mozkové příhody) o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,81–1,00; p = 0,045). Dapagliflozin byl účinný napříč ejekční frakcí.

CI – konfidenční interval; CKD – chronické onemocnění ledvin; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; HF – srdeční selhání; HFrEF – srdeční selhání s redukcí ejekční frakcí; HR – Hazard Ratio; KV – kardiovaskulární; RRR – relativní redukce rizika.

Reference: 1. KATO, Eri T., Michael G. SILVERMAN, Ofri MOSENZON, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation [online]. 2019; 139(22): 2528–2536 [cit. 2019-09-30]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>. 2. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020; 383(15): 1436–1446. 3. Jhund PS et al. Nat Med. 2022; 28(9): 1956–1964.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších – jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie – jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; – jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS) – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. Chronické onemocnění ledvin (CKD) – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávky, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineální (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. V průběhu léčby dapagliflozinem byly pozorovány zvýšené hodnoty hematokritu. Pacienti s výrazným zvýšením hodnoty hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení hematologického onemocnění.* **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulinem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, byly popsány případy fimózy, výskyt hypoglykémie byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulinem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Nevychází se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/11/12/795/007-008, EU/11/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 9. 8. 2024.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2024. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-7111 | Datum přípravy: 1/2025

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

Sex-Based Differences in Heart Failure: A Retrospective Analysis of Clinical Management and Outcomes in a Portuguese Cardiology Department

Ana Rodrigo Costa, José Luís Ferraro, Mauro Moreira, Joel Ponte Monteiro, Joana Correia, Liliana Reis, Aurora Andrade

Unidade Local de Saúde do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 3. 5. 2025

Revised: 25. 6. 2025

Accepted: 8. 7. 2025

Available online: 15. 9. 2025

Klíčová slova:

Ejekční frakce levé komory

Farmakoterapie podle

doporučených postupů

Komorbidity

Rozdíly mezi pohlavími

Srdeční selhání

SOUHRN

Cíl: Zjistit rozdíly mezi pohlavími při srdečním selhání (heart failure, HF) se zaměřením na vliv těchto rozdílů na strategie léčby a výsledný stav pacientů v klinické praxi.

Metody: Do této retrospektivní monocentrické kohortové observační studie byli zařazováni všichni pacienti přijatí na jednu portugalskou kardiologickou kliniku v průběhu roku 2022. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle pohlaví. Primárním sledovaným parametrem byla kombinace mortality z kardiovaskulárních příčin, celková mortalita, hospitalizace pro HF, zvyšování dávek (up-titration) perorálně užívaného diuretika a neplánované návštěvy lékaře pro intravenózní aplikaci diuretika. Mezi sekundární sledované parametry patřily předepsání kompletní farmakoterapie podle doporučených postupů (guideline-directed medical therapy, GDMT) při propuštění a změny v ejekční frakci levé komory (EF LK) do jednoho roku od propuštění.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 265 osob (68 % muži, 32 % ženy) s mediánem věku 70 ± 12 let. Prevalence *de novo* HF byla vyšší u mužů, zatímco procento příjmů pro akutní dekompenzaci chronického HF bylo vyšší u žen ($p = 0,009$). Z hlediska etiologie byla u mužů příčinou číslo jedna ischemie, přičemž u pacientek bylo hlavní příčinou chlopenní vada ($p < 0,001$). U téměř poloviny žen (46,3 %) bylo přítomno HF se zachovanou ejekční frakcí. Do této kategorie spadalo pouze 13,3 % mužů; u převážné většiny z nich (76,1 %) byla při příjmu zjištěna snížená ejekční frakce. Při propuštění užívaly ženy méně často všechny čtyři základní lékové skupiny podávané při HF ($p = 0,041$). Ženské pohlaví bylo rovněž spojeno se zhoršením EF LK do jednoho roku od propuštění z nemocnice ($p = 0,03$). Incidence kombinovaného sledovaného parametru se mezi muži a ženami statisticky významně nelišila ($p = 0,588$).

Závěry: Tato studie potvrzuje, že rozdíly mezi muži a ženami při HF, zvláště pokud se týče projevů, etiologie a odpovědi na léčbu, jsou reálné a v klinické praxi je třeba jim věnovat větší pozornost. I když v souhrnném primárním sledovaném parametru nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly, existovala u žen nižší pravděpodobnost, že se u nich bude provádět kompletní GDMT, a častěji u nich docházelo k postupnému zhoršování EF LK. Je naprosto nezbytné zmenšovat rozdíly v léčebných strategiích a v léčbě srdečního selhání zajistit mužům i ženám rovnocennou péči.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Aim: Understand sex-specific differences in heart failure (HF) with a focus on their implications for clinical management strategies and patient outcomes.

Methods: This retrospective single-center observational cohort study included all patients admitted with a diagnosis of heart failure to a Portuguese cardiology department during the year of 2022. Patients were divided into two groups based on sex. The primary endpoint was a composite of cardiovascular mortality, all-cause mortality, HF hospitalization, oral diuretic up-titration, and unplanned visits for intravenous diuretic therapy. Secondary outcomes included the prescription of complete guideline-directed medical therapy (GDMT) at discharge and changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) one-year post-discharge.

Keywords:

Comorbidities

Guideline-directed medical therapy

Heart failure

Left ventricular ejection fraction

Sex difference

Address: Ana Rodrigo Costa, MD, Unidade Local de Saúde do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal, e-mail: 76076@ulsts.min-saude.pt

DOI: 10.33678/cor.2025.082

Results: A total of 265 patients were included, 68% male and 32% female, with a median age of 70 ± 12 years. *De novo* HF was more prevalent in male patients, while female patients showed a higher percentage of admissions for acute decompensated chronic HF ($p = 0.009$). Regarding HF etiology, ischemic etiology was the number one cause in male patients whereas valvular etiology was more prevalent in female patients ($p < 0.001$). Almost half of female patients (46.3%) had HF with preserved ejection fraction. Only 13.3% of male patients fell into this category, with the vast majority (76.1%) presenting with reduced ejection fraction at the time of admission. At discharge, compared with male patients, female patients were less frequently treated with all four pharmacological pillars for HF ($p = 0.041$). Female sex was also associated with worsening of left ventricular ejection fraction (LVEF) after one year of hospital discharge ($p = 0.03$). The combined endpoint was not significantly different between men and women ($p = 0.588$).

Conclusions: This study highlights that sex-related differences in HF, particularly in terms of presentation, etiology, and response to therapy, are real and warrant greater attention in clinical practice. Although no significant disparities were observed in the composite primary outcome, female patients were less likely to receive complete GDMT and more frequently experienced worsening of LVEF over time. Moving forward, it is crucial to bridge disparities in treatment strategies and ensure equitable care for both men and women in heart failure management.

Introduction

Heart failure (HF) is one of the leading causes of hospitalization in Europe, especially in individuals over 65 years of age, with a high mortality and morbidity rate associated. In Europe, it has an estimated prevalence of 1.72%,¹ accounting for approximately 1.5–2.0% of direct healthcare expenditure.² The Portuguese Heart Failure Prevalence Observational Study (PORTHOS),³ conducted between 2021 and 2023, aimed to determine heart failure (HF) prevalence in mainland Portuguese population over 50 years old, and reported an estimated prevalence of 16.5% in that age group, with a significant economic impact associated, accounting for around 2% of the total budget allocated to the National Health Service.⁴ The study also concluded that 90% of HF patients were unaware they had the disease, mostly among women and those over 70 years old.^{3,5} In terms of sex, like many other syndromes, HF differs in terms of pathophysiology, pharmacodynamics, genetic and hormonal influences, among others. This is due to the different prevalences of cardiovascular risk factors and autoimmune diseases, the impact of sex hormones on metabolism and the systemic inflammatory response of the body, lifestyle, or even the socio-cultural perception of the concept of disease associated with each group.^{6–10} These differences influence the underlying causes, clinical presentations, response to treatments, and outcomes.

Material and methods

The primary goal of this study was to assess sex-related differences in the mechanisms underlying HF development, the application of medical therapy, and patient prognosis. To achieve this, a retrospective observational cohort study was conducted, including all patients admitted with a diagnosis of HF during the year 2022 in a Cardiology ward at a Portuguese hospital. Eligible participants were aged 18 years or older, resulting in a total sample of 265 patients. Clinical data were collected through a systematic review of electronic medical records, based on ICD-11 codification, including demographic characteristics, comorbidities, treatment regimens, and outcomes,

with a specific focus on possible discrepancies between male and female patients.

The primary endpoint for this study included the combined endpoint of cardiovascular mortality, all-cause mortality, HF hospitalization, oral diuretic up-titration, and unplanned hospital visits for intravenous diuretic therapy. As secondary outcomes, the authors assessed the prescription of complete guideline-directed medical therapy (GDMT) for HF at the time of hospital discharge, as well as changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) one year after discharge, specifically evaluating improvement or deterioration. A variation of $\pm 5\%$ or more in LVEF was considered clinically relevant to define improvement or deterioration.

Descriptive statistical methods were employed to summarize the data. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages, while continuous variables were reported using appropriate measures of central tendency and dispersion. Group comparisons were conducted to identify potential differences according to sex.

For continuous variables, Student's t-test for independent samples was used to compare means between both groups when the assumption of normality and homogeneity of variances was met, as assessed by the Levene's test. For variables that did not meet these assumptions, the non-parametric Mann-Whitney U test was used to compare distributions between the two groups. Normality was assessed visually using histograms and quantitatively using the Shapiro-Wilk test.

All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics, version 29, with a significance level set at $p < 0.05$. All patient data were anonymized prior to analysis to ensure confidentiality and compliance with ethical standards for research involving human subjects.

Results

A total of 265 patients hospitalized with HF were included: 68% were men ($N = 180$) and 32% were women ($N = 85$). Women were significantly older than men at the time of admission (median age, 74 vs 70 years; $p = 0.009$). No significant differences were observed between the two in terms of hypertension, diabetes, and dyslipidemia. However, alcohol and tobacco consumption were more

common among men ($p < 0.001$), whereas atrial fibrillation was more frequently observed in women ($p = 0.023$). The prevalence of chronic coronary syndrome (CCS) was similar between sexes (21.7% in men vs 16.5% in women, $p = 0.324$) (Table 1).

A significant difference was observed in the type of heart failure presentation between sexes. *De novo* HF was more frequent in male patients (62.8%) compared to female patients (45.9%) ($p = 0.009$), whereas acute decompensated chronic HF was more prevalent among female patients (54.1%) (Table 2).

Regarding etiology, ischemic HF was significantly more prevalent in male patients (47.8% vs. 22.4%, $p < 0.001$), while valvular etiology was more frequently observed in female patients (36.5% vs. 21.7%, $p = 0.011$). Notably, alcoholic cardiomyopathy was identified exclusively in male patients (10.6%, $p = 0.002$).

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) was substantially more prevalent in male patients compared to female patients (76.1% vs. 45.1%, $p < 0.001$). In contrast, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) was significantly more frequent among female patients (46.3% vs. 13.3%). The proportion of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) was similar between the two groups (Table 2).

In terms of laboratory parameters (Table 3), significant differences were observed between male and female patients for several variables. Hemoglobin levels were high-

er in male patients compared to female patients (13.13 ± 2.11 vs. 12.04 ± 2.05 g/dL, $p < 0.001$). Male patients also had higher estimated glomerular filtration rate (eGFR) values, suggesting better renal function (66.0 [IQR: 43.0] vs. 46.5 [IQR: 39.0] mL/min/1.73 m², $p < 0.001$). Conversely, total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) levels were lower in male patients (134.0 vs. 153.0 mg/dL, $p = 0.012$ and 69.0 vs. 80.0 , $p = 0.050$, respectively). High-density lipoprotein (HDL) was higher in female patients (45.0 vs. 41.0 mg/dL, $p = 0.008$). No significant differences were found in triglyceride levels ($p = 0.863$) or HbA_{1c} value ($p = 0.815$). Uric acid levels were higher in male patients (8.28 ± 2.39 vs. 7.62 ± 2.55 mg/dL, $p = 0.027$). Regarding HF biomarkers, NT-proBNP levels at admission did not differ between the two groups ($p = 0.906$).

Regarding the primary endpoint (Table 4), no statistically significant differences were observed between sexes ($p = 0.588$). The rate of unplanned hospital visits was similar in both groups ($p = 0.474$), as was the rate of oral diuretic up-titration ($p = 0.942$). Likewise, HF hospitalization occurred in 15.0% of male patients and 16.5% of female patients ($p = 0.757$). Although the rate of cardiovascular death was numerically higher in male patients (8.9% vs. 4.7%), the difference was not statistically significant ($p = 0.229$). Similarly, all-cause mortality did not differ significantly ($p = 0.327$).

In terms of secondary outcomes (Table 5), significant sex-related differences were identified. Male patients

Table 1 – Baseline demographic and clinical characteristics

	Total	Male	Female	p-value
Age		70 ± 21	74 ± 16	0.009
Comorbidities				
Hypertension	80.4	77.8	85.9	0.121
Diabetes	42.6	39.4	49.4	0.126
Dyslipidemia	67.5	65.0	72.9	0.197
Cigarette smoking	17.0	22.8	4.7	<0.001
Atrial fibrillation	31.7	27.2	41.2	0.023
Alcohol drinking	21.1	30.0	2.4	<0.001
Chronic coronary syndrome	20.0	21.7	16.5	0.324

Table 2 – Sex-based comparison of HF characteristics

	Total	Male	Female	p-value
De novo HF	57.4	62.8	45.9	0.009
Acute decompensated chronic HF	42.6	37.2	54.1	
HF etiology				
Ischemic	39.6	47.8	22.4	<0.001
Valvular	26.4	21.7	36.5	0.011
Alcoholic	7.2	10,6	0	0.002
Types of HF				
HFrEF	66.4	76.1	45.1	<0.001
HFmrEF	9.9	10.6	8.5	
HFpEF	23.7	13.3	46.3	

Table 3 – Laboratory parameters

	Male	IQR	Female	IQR	p-value
eGFR	65.0	44.0	45.0	35.0	<0.001
Total cholesterol	134.0	59.0	153.0	47.25	0.012
LDL	69.0	49.5	80.0	45.75	0.050
HDL	41.0	15.0	45.0	18.75	0.008
Triglycerides	104.0	59.0	103.0	46.5	0.863
HbA _{1c}	6.1	1.1	6.0	1.08	0.815
NT-proBNP	6430.0	9720.0	5000.0	13012.5	0.906
	Male	σ	Female	σ	p-value
Hemoglobin	13.13	2.11	12.04	2.05	<0.001
Uric acid	8.28	2.39	7.62	2.55	0.027

Table 4 – Primary endpoint and associated clinical outcomes

	Total	Male	Female	p-value
Primary endpoint				0.588
Unplanned hospital visit	10.9	10.0	12.9	0.474
Oral diuretic up-titration	6.0	6.1	5.9	0.942
Heart failure hospitalization	15.5	15.0	16.5	0.757
Cardiovascular death	7.5	8.9	4.7	0.229
All-cause death	8.3	9.4	5.9	0.327

Table 5 – Secondary outcomes

	Total	Male	Female	p-value
Discharge with complete GDMT	50.4	55.4	41.3	0.041
LVEF improvement 1 year after discharge	56.0	66.0	34.1	<0.001
LVEF worsening 1 year after discharge	13.5	9.3	22.7	0.030

were more frequently discharged on complete GDMT ($p = 0.041$). Additionally, LVEF improvement one year after discharge was significantly more common among male patients ($p < 0.001$), whereas LVEF worsening was more frequently observed in female patients ($p = 0.030$).

Discussion

This study aimed to explore sex-related differences in the clinical presentation, management, and outcomes of HF patients. Our findings demonstrate significant differences between male and female patients in terms of age, etiology, and clinical characteristics, with both genders exhibiting distinct patterns in response to treatment and disease progression. However, regarding primary outcomes, no significant sex-related differences were observed.

Consistent with previous literature, female patients in our cohort were older and more frequently presented with HFpEF, while male patients more commonly had ischemic heart disease as the underlying etiology.^{11–14} Although no significant differences were found in the prevalence

of cardiovascular comorbidities, female patients exhibited a higher incidence of atrial fibrillation. These observations align with current epidemiological studies suggesting that HFpEF is often linked to chronic comorbidities and a more gradual deterioration of cardiac function over time.^{15,16}

This study also found that male patients had higher rates of smoking and alcohol intake, which are well-known risk factors for ischemic heart disease.^{13,17} The higher prevalence of ischemic heart failure among male patients may be attributed to these lifestyle factors, which play a crucial role in the development of coronary artery disease and thereby predispose individuals to HF development. These findings underscore the distinct lifestyle and clinical profiles between men and women with HF – men being more likely to exhibit behaviors associated with traditional cardiovascular risk factors, while women may face a higher prevalence of arrhythmias and other complications, such as depression and anxiety.^{8,9,18}

Regarding HF presentation, male patients more frequently presented with new-onset HF, while female patients were more prone to experiencing acute decompensation.

sation of pre-existing chronic HF. This trend is consistent with findings in the literature, suggesting that women are more likely to experience acute decompensation in the context of chronic HF, potentially due to the more complex and progressive nature of the disease in this population.^{19,20} These sex-related differences have important clinical implications for an earlier detection and management of this syndrome in both sexes, reinforcing the need for tailored approaches that account for the sex-specific pathophysiology of the disease.

Interestingly, NT-proBNP levels at admission did not differ significantly between sexes. This suggests that while NT-proBNP remains a valuable prognostic tool, its interpretation as a single isolated measure may be insufficient to capture sex-specific differences in heart failure severity. These findings underscore the necessity for integrative analyses encompassing additional biomarkers and relevant clinical variables.

When assessing metabolic parameters, although female patients are typically reported to have lower cholesterol and LDL levels,^{21,22} our study found the opposite. One possible explanation are the hormonal changes that occur after menopause, which are known to reduce the protective effects of estrogen on lipid metabolism, thereby contributing to a more atherogenic profile in older women.^{7,17,21,22} Additionally, female patients had higher HDL cholesterol levels, which is typically considered protective; however, its clinical relevance in the context of HF remains uncertain.

Renal function, as assessed by eGFR, was significantly lower in female patients, supporting previous observations that women with HF often present with a greater burden of comorbidities, including chronic kidney disease.²⁰ Surprisingly, there were no significant differences in terms of HbA_{1c} or triglyceride levels between sexes, suggesting similar glycemic control and lipid metabolism in these specific parameters. Together, these results emphasize the importance of considering sex-specific metabolic and renal profiles when assessing and managing patients with HF, as these factors may influence disease trajectory and therapeutic response.

Despite the numerous sex-related differences described above, no statistically significant differences were found in the primary composite endpoint, which included unplanned hospital visits for intravenous diuretic therapy, oral diuretic up-titration, HF hospitalizations, cardiovascular death, and all-cause mortality. Numerous studies^{11,23} indicate that women with HF present with lower hospitalization rates and a better survival rate than men. However, despite the distinct clinical characteristics and treatment patterns observed between both groups, male and female patients responded similarly in terms of the predefined primary outcomes in this study. One possible explanation for this discrepancy is the relatively small sample size and limited number of events in each subgroup, which may have reduced the statistical power to detect modest yet clinically meaningful differences between groups. Additionally, as this study reflects the experience of a cardiology department in a Portuguese hospital, the exclusion of older patients with more comorbidities or acute decompensation due to non-cardiac causes, such as acute infection, who were admitted to internal medicine

wards, may not fully represent the broader heart failure population, potentially introducing selection bias. This context may limit the generalizability of our findings and influence comparisons in clinical outcomes.

Longitudinal data revealed another key difference: men showed significantly greater improvement in LVEF one year after discharge, whereas women experienced more frequent cardiac function deterioration during the same period.^{10,24} This discrepancy may be partially explained by the differing HF profiles between sexes — with men more commonly presenting with *de novo* HF and HFrEF which typically responds better to pharmacological therapy, while women more frequently exhibited acute decompensated chronic HF and preserved ejection fraction, a heterogeneous condition for which therapeutic options remain limited, and outcomes are generally less favorable.^{9,18,25}

Although current guidelines do not differentiate treatment based on sex, latest evidence suggests that women may require different dosages of certain medications and may experience varying levels of benefit from certain drugs compared to men.^{14,26,27} The underrepresentation of women in clinical trials has contributed to gaps in knowledge regarding their disease mechanisms and responses to treatment, with therapeutic recommendations largely developed based on male-dominant data.^{12,14}

Limitations

These findings contribute to the growing evidence of sex-related differences in HF management and outcomes. However, this study has some limitations that should be considered when interpreting the results. First, the retrospective and observational design of the study limits causal inference and may be subject to residual confounding. The single-center design, focused on patients admitted to a cardiology unit, may reduce the generalizability of the findings to other patient populations or care settings. The study analyzed outcomes over a two-year period, which may not fully capture the long-term evolution and prognosis of chronic HF, particularly in women. Additionally, missing or incomplete data, along with the unavailability of variables such as medication adherence and socioeconomic factors, may introduce bias and limit the understanding of factors influencing outcomes like hospitalization rates. Lastly, the study was based on a relatively small sample size from a single institution, which may limit the ability to detect subtle differences between groups and reduce the external validity of the findings.

Conclusions

This study highlights that sex-related differences in HF, particularly in terms of presentation, etiology, and response to therapy, are real and warrant greater attention in clinical practice. Although no significant disparities were observed in the composite primary outcome, women were less likely to receive complete GDMT and more frequently experienced worsening of LVEF over time. Moving forward, it is crucial to bridge disparities

in treatment strategies and ensure equitable care for both men and women in HF management. Therefore, understanding sex-specific differences is not only important but imperative for the formulation of targeted preventive and therapeutic interventions. Incorporating these distinctions into routine clinical decision-making will enhance diagnostic precision, improve adherence to evidence-based care, and ultimately optimize outcomes. Future research must prioritize sex-based analyses and adopt more inclusive research designs to better elucidate the biological, clinical, and systemic mechanisms driving these disparities.

Conflicts of interest

The authors have nothing to declare.

Funding

The authors have nothing to declare.

Ethical statement

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed consent

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

References

- Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail* 2021;23:906–914.
- Delgado JF, Bueno H. Heart failure: health is priceless... but still expensive. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1141–1143.
- Baptista R, Silva Cardoso J, Canhão H, et al. Portuguese Heart Failure Prevalence Observational Study (PORTHOS) rationale and design – A population-based study. *Rev Port Cardiol* 2023;42:985–995. English, Portuguese.
- Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Rev Port Cardiol* 2018;37:97–104.
- DN/Lusa. 2024. Alentejo é a região do país com maior prevalência de insuficiência cardíaca. Online. Available from: <https://www.dn.pt/sociedade/alentejo-e-a-regiao-do-pais-com-maior-prevalencia-de-insuficiencia-cardiaca>. [cited 2025-09-14].
- Fazzini L, Casati M, Martis A, Perra F, Rubiolo P, Deidda M, et al. Gender Effect on Clinical Profiles, Pharmacological Treatments and Prognosis in Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Clin Med* 2024;13:881.
- Rossouw JE. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2002;53:550–557.
- Savarese G, D'Amario D. Sex Differences in Heart Failure. In: Kerkhof PLM, Miller VM, eds. *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function*. Online. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 529–544. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_32. [cited 2025-09-14].
- Kawai A, Nagatomo Y, Yukino-Iwashita M, et al. Sex Differences in Cardiac and Clinical Phenotypes and Their Relation to Outcomes in Patients with Heart Failure. *J Pers Med* 2024;14:201.
- Lala A, Tayal U, Hamo CE, et al. Sex Differences in Heart Failure. *J Card Fail* 2022;28:477–498.
- Kim HM, Kim HL, Kim MA, et al. Sex differences in clinical characteristics and long-term outcome in patients with heart failure: data from the KorAHF registry. *Korean J Intern Med* 2024;39:95–109.
- Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2017;13:216–223.
- Hopper I, Kotecha D, Chin KL, et al. Comorbidities in Heart Failure: Are There Gender Differences? *Curr Heart Fail Rep* 2016;13:1–12.
- Lam CSP, Arnott C, Beale AL, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 2019;40:3859–3868.
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.
- Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K, et al. HF STATS 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics An Updated 2024 Report from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2025;31:66–116.
- Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail* 2020;2:157–181.
- Sumarsono A, Xie L, Keshvani N, et al. Sex Disparities in Longitudinal Use and Intensification of Guideline-Directed Medical Therapy among Patients with Newly Diagnosed Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2024;149:510–520.
- Patel RB, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Kidney Function and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure. *JACC* 2021;78:330–343.
- Melsom T, Norvik JV, Enoksen IT, et al. Sex Differences in Age-Related Loss of Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:1891–1902.
- Holven KB, Roeters van Lennep J. Sex differences in lipids: A life course approach. *Atherosclerosis* 2023;384:117270.
- von Hafe P. Gender differences in lipid profile and therapy. *Rev Port Cardiol* 2019;38:571–572.
- Deng Y, Zhang J, Ling J, et al. Sex differences in mortality and hospitalization in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Cardiovasc Med* 2024;10:1257335.
- Schulz A, Lange T, Evertz R, et al. Sex-Specific Impairment of Cardiac Functional Reserve in HFrEF. *JACC: Advances* 2023;2:100327.
- Becher PM, Fluschnik N, Blankenberg S, Westermann D. Challenging aspects of treatment strategies in heart failure with preserved ejection fraction: “Why did recent clinical trials fail?” *World J Cardiol* 2015;7:544.
- Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *The Lancet* 2019;394:1254–1263.
- Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Cardiovascular Drug Therapy. In: Regitz-Zagrosek V, ed. *Sex and Gender Differences in Pharmacology*. Online. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 211–236. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3_11. [cited 2025-09-14].

Effects of psychotropic medications on electrocardiography

Cenk Conkbayir^{a,b}, Abidin Akbirgün^b, Ersan Berksel^c, Didem Melis Oztas^d, Burak Onal^e, Murat Ugurlucan^d, Ayse Ulgen^{f,g}, Evren Hincal^h^a Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Near East University, Nicosia, Cyprus^b Baris Neurological and Mental Health Hospital, Nicosia, Cyprus^c Internal Medicine Department, Final University, Nicosia, Cyprus^d Department of Cardiovascular Surgery, Biruni University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey^e Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Biruni University, Istanbul, Turkey^f Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Girne American University, Karmi, Cyprus^g Department of Mathematics, School of Science and Technology, Nottingham Trent University, Nottingham, United Kingdom^h Department of Mathematics, Near East University, Nicosia, Cyprus

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18.12. 2024

Revised: 29. 1. 2025

Accepted: 7. 2. 2025

Available online: 12. 9. 2025

Klíčová slova:

Délka komplexu QRS

EKG

Interval PR

Psychofarmaka

Syndrom dlouhého intervalu QT

SOUHRN

Kontext a cíl: V posledních letech se počty psychiatrických pacientů trvale zvyšují a psychotropní látky se stávají nejčastěji užívanými léčivými. Tato léčiva mohou působit na kardiovaskulární systém; jejich nežádoucí účinky můžeme pozorovat při elektrokardiografickém (EKG) vyšetření. Cílem této studie bylo zkoumat nežádoucí účinky psychofarmak na EKG záznam.

Pacienti a metody: Do studie bylo zařazeno 85 pacientů s psychiatrickou diagnózou užívajících psychoaktivní látky. Z uvedeného počtu pacientů bylo 45 mužů a 40 žen ve věku od 23 do 94 let. U všech pacientů byl pořízen EKG záznam pro stanovení délky intervalu PR, délky intervalu QRS a délky korigovaného intervalu QT a následně se zkoumala případná spojitost mezi uvedenými parametry a 22 léky a léčivými látkami (Akineton, Haldol, Zyprexa, Prolixin, Dogmatil, Risperdal, Diazepam [diazepam], Artane [trihexyfenidyl], Tegretol, Sulpirid, Cipram, Seroquel, Depakine, Stelazin, Anafranil, Rivotril, Clopixol, Largactil, Melleril, Epanutin, Nurodol a Desyrel).

Výsledky: Všechny statistické analýzy byly provedeny s použitím softwaru IBM SPSS software (verze 24.0, IBM, Armonk, NY, USA) s 95% intervalem spolehlivosti a s hladinou významnosti $p < 0,05$. Kvantitativní proměnné byly hodnoceny Friedmanovou analýzou pro závislé výběry a Mannovým–Whitneyho U testem pro nezávislé skupiny. V této studii s univariační analýzou jsme zjistili, že přípravky Haldol, Epanutin a Nurodol mohou prodlužovat interval PR, zatímco Risperdal, Seroquel, Clopixol a Nurodol mohou prodlužovat komplex QRS a Depakine, Stelazin, Melleril a Nurodol mohou vyvolávat syndrom dlouhého intervalu QT. Na druhé straně byl v multivariační analýze přípravek Tegretol spojen s délkou komplexu QRS na hladině statistické významnosti 0,05 ($p = 0,044$), Diazepam účinně prodlužoval interval PR na hladině významnosti 0,05 ($p = 0,037$) a Desyrel účinně prodlužoval korigovaný QT interval na hladině významnosti 0,05 ($p = 0,023$).

Závěr: V této studii jsme prokázali, že z psychoaktivních medikací Nurodol nejvíce ovlivňuje záznam EKG a může vyvolat dlouhý interval PR, dlouhý interval QRS a syndrom dlouhého intervalu QT. Proto je třeba, aby při podávání a užívání psychofarmak měli lékaři, zdravotní sestry i rodiny pacientů na paměti nežádoucí účinky uvedených léčiv na kardiovaskulární systém a dbali na pravidelnou kontrolu EKG záznamu.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Background and aim: In recent years number of psychiatric patients has increased and psychotropic medications are becoming mostly used drugs. These drugs may affect cardiovascular system and we can check side effects with electrocardiography (ECG). In this study we aimed to analyse psychiatric medications' side effects on ECG.

Objective and methods: Eighty-five patients included in this study have psychiatric diagnosis and have used psychoactive medications. Forty-five of these patients are male and 40 of them are female. Age varies from 23 to 94 years. ECG has been taken from the patients and PR duration, QRS duration, and corrected QT measured from each ECG. Twenty-two kinds of drugs (Akineton, Haldol, Zyprexa, Prolixin, Dogmatil, Risperdal,

Keywords:

ECG

Long QT

PR distance

Psychiatric drugs

QRS distance

Address: Cenk Conkbayir, Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Near East University, 99138 Nicosia, Cyprus, e-mail: cenkconk@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.022

Diazem, Artane, Tegretol, Sulpirid, Cipram, Seroquel, Depaqin, Stelazin, Anafranil, Rivotril, Clopiksol, Largactil, Melleril, Epanutin, Nurodol, Desyrel) were analyzed statistically and PR duration, QRS duration, and cQT checked if there is an association with these drugs.

Results: All statistical analysis was performed with the IBM SPSS software package (version 24.0, IBM, Armonk, NY, USA) at the 95% confidence interval level and $p < 0.05$ level of significance. Quantitative variables were analyzed by Friedman analysis for dependent group. Moreover the independent groups were compared with Mann-Whitney U test. In this study with univariate analyses we found that Haldol, Epanutin and Nurodol may cause long PR, risperdal, Seroquel, clopiksol, and Nurodol may cause long QRS duration, depakin, stelazin, Melleril, Nurodol may cause long QT. On the other hand with multivariate analyses Tegretol is associated with QRS duration at a level of significance of 0.05 ($p = 0.044$). Diazem is effective for increasing the PR duration at a level of significance of 0.05 ($p = 0.037$) and Desyrel is effective for increasing the QTC time at a significance level of 0.05 ($p = 0.023$).

Conclusion: In this study we showed that among psychoactive medications, Nurodol is the most related drug that affects ECG and may cause long PR, long QRS duration and long QT. So while using psychiatric tablets physicians, nurses, families should be aware of cardiovascular side effects and regular ECG controls should be checked.

Introduction

Life threatening arrhythmias may be caused by long QT, long PR and long QRS. Ventricular tachycardia may be caused by long QT and may cause sudden death.¹ Sudden death is an important issue for psychiatrists and cardiologists and most of the patients use psychoactive medications which may have cardiovascular side effects.¹

Studies have shown that the use of antipsychotic drugs can increase the risk of sudden cardiac death.²⁻⁵ Prolonged PR intervals, although often considered benign, have been associated with elevated left ventricular end-diastolic pressure, diastolic mitral regurgitation, and reduced left ventricular function.⁶ Patients with heart failure and prolonged PR intervals are at a higher risk of atrial fibrillation, advanced AV block, and death.⁶ A large study involving 25,512 patients demonstrated that prolonged PR is associated with an increased risk of atrial fibrillation, heart failure, and mortality.⁷

The prevalence of PR prolongation varies with age, ranging from 1% to 5% in individuals younger than 50 years and increasing significantly in older patients and those with organic heart disease.⁸ Young athletes and patients with maternal anti-Ro/SSA antibodies may also present with prolonged PR intervals.⁹ As a marker of cardiovascular aging, prolonged PR may indicate myocardial fibrosis and vascular inflammation.¹⁰ Chronic PR prolongation can lead to neurohormonal activation and systemic vascular dysfunction, increasing the risk of adverse vascular events.¹⁰ Given these considerations, the use of antipsychotic drugs in patients with heart failure, older adults, and certain high-risk groups should be carefully monitored with regular ECG assessments.

Antipsychotic drugs may also prolong QRS. Bogh et al. showed in their study that among 37473 patients who were admitted to emergency department patients who had longer QRS durations died earlier within 1 year.¹¹ Another study showed that in CABG patients with a narrow QRS complex, preoperative intermediate prolonged QRS is an independent predictor of all-cause mortality in the follow-up.¹² Antidepressants, antipsychotics have exerted an influence on the QRS duration.¹³ So especially patients suffering from ischemia and coronary artery disease during antipsychotic treatment routine ECG should be

checked and QRS durations should be measured in order to avoid side effects and deaths.

Several types of long QT syndrome are very important and may cause ventricular fibrillation and death. Antipsychotic and antidepressant drugs are known to cause significant long QT. Psychiatric patients constitute a population at a notable risk of drug-induced QT-prolongation.¹⁴ On the other hand old patients who use psychiatric drugs should be carefully observed as concerns polypharmacy and prolonged QT.¹⁵ Drug-drug interaction prevalence and prolonged QT in elderly and psychiatric patients have increased.¹⁶ In a 5-year follow-up study it has been proven that escitalopram appears to prolong the QT interval, haloperidol carries a risk for QT prolongation, ziprasidone is associated with the greatest QT prolongation.¹⁷ Elderly female patients with additional risk factors such as personal or family history of pre-syncope or syncope, electrolyte disturbances or cardiovascular diseases treated with antipsychotic and antidepressant drugs that may prolong the QTc interval, cause torsade de pointes and death should be monitored with ECG and checked for long QT.^{18,19} In the past some drugs were withdrawn due to cause of prolongation of QT.²⁰ Among antipsychotics, sertindole was suspended, droperidol was withdrawn, thioridazine and pimozide restricted in United Kingdom.²⁰ Thioridazine and ziprasidone are associated with the greatest QTc prolongation.²⁰ In experimental studies it has been proven that haloperidol, thioridazine, sertindole, pimozide, risperidone, ziprasidone, quetiapine, olanzapine and antidepressants such as amitriptyline, imipramine, doxepin, trazadone, fluoxetine depress the delayed rectifier potassium current in dose dependent manner and it is reported that nearly 8% of psychiatric patients have prolonged QTc.²¹

In Cyprus there is no study for psychotropic drugs and their cardiac side effects. So in this study we aimed to check side effects with electrocardiography (ECG) in a single center which is a psychiatric hospital named Baris hospital in North Cyprus. Also this is the first study to analyze Turkish Cypriot Psychiatry patients' ECGs and make investigation between psychiatric drugs and prolongation of PR, QRS and QTc among Turkish psychiatric patients.

Objective and methods

This study included 85 psychiatric patients receiving psychoactive medications from Baris Hospital, the only psychiatry hospital in North Cyprus. The study population comprised 45 male and 40 female patients aged from 23 to 94 years. ECG recordings were obtained from all participants, and PR interval, QRS duration, and corrected QT interval (QTc) were measured.

A total of 22 medications (Akineton, Haldol, Zyprexa, Prolixin, Dogmatil, Risperdal, Diazem, Artane, Tegretol, Sulpirid, Cipram, Seroquel, Depakine, Stelazine, Anafranil, Rivotril, Clopixol, Largactil, Melleril, Epanutin, Nurodol, and Deseryl) were analyzed for their associations with PR, QRS, and QTc intervals.

All statistical analyses were performed using IBM SPSS software (version 24.0, IBM, Armonk, NY, USA) at a 95% confidence interval and a significance level of $p < 0.05$.

Results

Eighty-five patients were included in this study who have psychiatric diagnosis and use psychoactive medications. Forty-five of these patients are male and 40 of them are female. Age varies from 23 to 94 years. ECG has been taken from the patients and PR duration, QRS duration and corrected QT measured from each ECG. Twenty-two kinds of drugs (Akineton, Haldol, Zyprexa, Prolixin, Dogmatil, Risperdal, Diazem, Artane, Tegretol, Sulpirid, Cipram, Seroquel, Depaqin, Stelazin, Anafranil, Rivotril, Clopiksol, Largactil, Melleril, Apanutin, Nurodol, Desyrel) were analyzed statistically and PR duration, QRS duration, and cQT checked if there is association with these drugs.

All statistical analysis was performed with the IBM SPSS software package (version 24.0, IBM, Armonk, NY, USA) at the 95% confidence interval level and $p < 0.05$ level of significance. Quantitative variables were analyzed by Friedman analysis for dependent group. Moreover the independent groups were compared with Mann-Whitney U test. **Table 1** shows relationship with psychiatric drugs and their relationship with PR, QRS, and QTc from very weak to very strong (* very weak, **weak, ***strong, ****very strong). In this study with univariate analysis we found that Haldol, Epanutin, and Nurodol have strong relation with long PR. On the other hand risperdal, Seroquel, clopiksol, and Nurodol have strong relationship with long QRS duration. Also we found that depakin, stelazin, Melleril, Nurodol have strong relationship with long QTc. Prolonged PR, QRS, and QTc is strongly associated with Nurodol. So in psychiatric patients during Nurodol therapy regular ECGs should be taken and we should be careful about prolonged PR, QRS, and QTc.

Table 1 shows association between drugs (Akineton, Haldol, Zyprexa, Prolixin, Dogmatil Risperdal, Diazem, Artane, Tegretol, Sulpirid, Cipram, Seroquel, Depakin, Stelazin Anafranil, Rivotril, Clopiksol, Largactil, Melleril, Epanutin, Nurodol, Desyrel) and ECG changes like prolonged PR, prolonged QRS or prolonged QT. In this **table** * shows very weak association, ** shows weak association, *** shows medium association, **** shows strong association.

Table 1 – Psychoactive medications and ECG

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Akineton	Haldol	Zyprexa	Prolixin	Dogmatil	Risperdal	Diazem	Artane	Tegretol	Sulpirid	Cipram
PR	***	****	**	***	**	**	*	***	***	**	**
QRS	*	**	***	*	***	****	*	***	**	***	***
QTc	***	**	***	***	***	**	**	***	**	***	***

	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	Seroquel	Depakin	Stelazin	Anafranil	Rivotril	Clopiksol	Largactil	Melleril	Epanutin	Nurodol	Deseryl
PR	***	*	**	**	***	**	*	*	****	****	**
QRS	****	**	**	***	**	***	***	*	*	***	***
QTc	***	****	****	***	*	**	*	****	**	****	***

* Very weak
 ** Weak
 *** Medium
 **** Strong

Table 2 – Univariate statistical analysis of drugs with QRS

Drugs	Coefficient	SE	t-value	p-value
Akineton	−0.003	0.003	−0.720	0.474
Haldol	−0.001	0.004	−0.202	0.840
Zyprexa	0.000	0.003	−0.080	0.936
Prolixin	−0.002	0.004	−0.487	0.628
Dogmatil	−0.005	0.005	−1.121	0.267
Risperdal	0.005	0.005	0.893	0.376
Diazem	−0.003	0.005	−0.557	0.580
Artane	−0.001	0.004	−0.336	0.738
Tegretol	−0.017	0.008	−2.057	0.044
Cipram	0.016	0.015	1.049	0.299
Seroquel	−0.004	0.006	−0.717	0.476
Depaqin	−0.005	0.006	−0.724	0.472
Stelazin	−0.004	0.006	−0.007	0.995
Anafranil	0.002	0.014	0.127	0.899
Rivotril	0.002	0.006	0.271	0.787
Clopiksol	−0.001	0.006	−0.105	0.917
Lagactil	−0.006	0.006	−0.978	0.333
Melleril	0.003	0.006	0.613	0.542
Epanutin	0.014	0.010	1.370	0.176
Desyrel	0.004	0.013	0.298	0.767

Table 3 – Univariate statistical analysis of drugs with PR

Drugs	Coefficient	SE	t-value	p-value
Akineton	−0.011	0.007	−1.486	0.143
Haldol	0.008	0.007	1.134	0.262
Zyprexa	0.005	0.007	0.679	0.500
Prolixin	0.000	0.007	−0.037	0.971
Dogmatil	0.002	0.009	0.236	0.814
Risperdal	0.021	0.010	1.996	0.051
Diazem	0.020	0.010	2.137	0.037
Artane	0.003	0.007	0.427	0.671
Tegretol	−0.026	0.016	−1.576	0.121
Cipram	−0.016	0.031	−0.527	0.600
Seroquel	0.020	0.012	1.609	0.113
Depaqin	−0.024	0.013	−1.839	0.071
Stelazin	−0.005	0.013	−0.418	0.678
Anafranil	0.018	0.028	0.647	0.520
Rivotril	0.008	0.012	0.646	0.521
Clopiksol	−0.022	0.013	−1.751	0.085
Lagactil	−0.015	0.013	−1.199	0.235
Melleril	0.015	0.011	1.343	0.185
Epanutin	0.007	0.021	0.347	0.730
Desyrel	−0.035	0.026	−1.316	0.194

Table 4 – Univariate statistical analysis of drugs with QTC

Drugs	Coefficient	SE	t-value	p-value
Akineton	0.018	0.022	0.796	0.430
Haldol	−0.038	0.023	−1.641	0.106
Zyprexa	−0.014	0.022	−0.656	0.514
Prolixin	0.014	0.023	0.640	0.525
Dogmatil	0.046	0.029	1.605	0.114
Risperdal	−0.018	0.033	−0.539	0.592
Diazem	0.027	0.030	0.884	0.380
Artane	0.017	0.023	0.756	0.453
Tegretol	0.015	0.052	0.292	0.772
Cipram	−0.042	0.097	−0.438	0.663
Seroquel	−0.009	0.039	−0.221	0.826
Depaqin	0.031	0.041	0.759	0.451
Stelazin	0.012	0.040	0.289	0.774
Anafranil	−0.018	0.089	−0.203	0.840
Rivotril	−0.036	0.038	−0.938	0.352
Clopiksol	−0.035	0.040	−0.878	0.384
Lagactil	0.051	0.040	1.280	0.206
Melleril	0.033	0.035	0.928	0.357
Epanutin	−0.030	0.065	−0.453	0.652
Desyrel	0.194	0.083	2.336	0.023

In this study, we found that statistically Haldol, Epanutin, and Nurodol show strong association with prolonged PR, Risperdal, Seroquel, Clopiksol, and Nurodol show strong association with prolonged QRS duration, Depakin, Stelazin, Melleril, Nurodol show strong association with prolonged QT.

With univariate analysis it has been proven statistically that Tegretol is associated with prolonged QRS time at a significance level of 0.05 ($p = 0.044$) (Table 2).

With univariate analyses it has been proven statistically that Diazem is effective for increasing the PR time at a significance level of 0.05 ($p = 0.037$) (Table 3). It seems that there is a direct relationship between PR and Diazem.

With univariate analyses it has been proven statistically that Desyrel is effective for increasing the QTC time at a significance level of 0.05 ($p = 0.023$) (Table 4).

Discussion

In recent years usage of psychiatric drugs and sudden death of these patients have increased. Reasons of sudden deaths of chronic psychiatric patients may be multifactorial and in a recent study 52% of these patients' death remained unexplained.²² Most of chronic psychiatric patients' deaths are considered as criminal cases. In a recent article causes of sudden deaths in psychiatric patients are multifactorial.²³

In our study with univariate analysis we found that Haldol, Epanutin and Nurodol may cause long PR, Risp-

erdal, Seroquel, Clopiksol and Nurodol may cause long QRS duration, Depakin, Stelazin, Melleril, Nurodol may cause long QT. On the other hand with multivariate analysis Tegretol is associated with QRS duration at a significance level of 0.05 ($p = 0.044$), Diazem is effective for increasing the PR time at a significance level of 0.05 ($p = 0.037$) and Desyrel is effective for increasing the QTC time at a significance level of 0.05 ($p = 0.023$).

This study is also the first study in north part of Cyprus to investigate the association between psychiatry and cardiology. Cardiologists and psychiatrist should study together to avoid side effects and death.

Conclusion

Despite being considered benign in some cases, prolonged PR intervals should be carefully monitored in patients with heart failure, young athletes, elderly individuals, and those with maternal anti-Ro/SSA antibodies.

Our multivariate analysis confirmed significant associations between specific psychiatric medications and prolonged PR, QRS, and QTc intervals. Tegretol was significantly associated with prolonged QRS ($p = 0.044$), Diazem was linked to increased PR ($p = 0.037$), and Desyrel was associated with prolonged QTc ($p = 0.023$).

Particular caution should be exercised with Nurodol, as it may prolong PR, QRS, and QTc intervals, increasing the risk of torsades de pointes and sudden death.

Given the multifactorial nature of sudden deaths in psychiatric patients, close monitoring through ECG as-

assessments is essential. Collaboration between psychiatrists, cardiologists, nurses, and caregivers is necessary to prevent adverse cardiovascular events and ensure patient safety.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

Ethical statement

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed consent

All subjects provided written informed consent for inclusion before they participated in the study.

Authors' contribution

Substantial contributions to the conception and design of the study: CC, AA, EB, DMO, BO, MU, AU, EH.

Acquisition of data: CC, AA, EB, AU, EH.

Drafting the article: CC, AA, EB.

Final approval of the version of the article: CC, AA, EB, DMO, BO, MU, AU, EH.

Data availability

Data sharing does not apply to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

References

1. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics* 2018;59:105–122.
2. Brouillette J, Nattel S. A Practical Approach to Avoiding Cardiovascular Adverse Effects of Psychoactive Medications. *Can J Cardiol* 2017;33:1577–1586.
3. Ray WA, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225–235.
4. Weeke P, Jensen A, Folke F, et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:490–497.
5. Baldessarini RJ. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:2136–2137; author reply 2137–2138.
6. Salden FCWM, Kutiyifa V, Stockburger M, et al. Atrioventricular dromotopathy: evidence for a distinctive entity in heart failure with prolonged PR interval? *Europace* 2018;20:1067–1077.
7. Yarmohammadi H, Wan EY, Biviano A, et al. Prolonged PR interval and incidence of atrial fibrillation, heart failure admissions, and mortality in patients with implanted cardiac devices: A real-world survey. *Heart Rhythm* 2022;4:171–179.
8. Jackson LR, Ugowe F. Epidemiology and Outcomes Associated with PR Prolongation. *Card Electrophysiol Clin* 2021;13:661–669.
9. Fusi C, Lazzarini PE, Cavigli L, et al. Maternal Anti-Ro/SSA Autoantibodies and Prolonged PR Interval in a Competitive Athlete: Beyond Training-Induced Electrical Remodeling. *JACC Case Rep* 2022;4:1098–1103.
10. Schumacher K, Dagres N, Hindricks G, et al. Characteristics of PR interval as predictor for atrial fibrillation: association with biomarkers and outcomes. *Clin Res Cardiol* 2017;106:767–775.
11. Bogh SB, Kellett J, Ekelund U, Brabrand M. Relation of QRS Voltage and Prolonged QTc Interval to One-Year Mortality. *Am J Cardiol* 2020;134:138–142.
12. Erdoğan T, Çetin M, Özyıldız AG, et al. Prolonged QRS independently predicts long-term all-cause mortality in patients with narrow QRS complex undergoing coronary artery bypass grafting surgery (9-year follow-up results). *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2020;17:117–122.
13. Madias JE. Drug-induced QRS morphology and duration changes. *Cardiol J* 2008;15:505–509.
14. Das B, Rawat VS, Ramasubbu SK, Kumar B. Frequency, characteristics and nature of risk factors associated with use of QT interval prolonging medications and related drug-drug interactions in a cohort of psychiatry patients. *Therapie* 2019;74:599–609.
15. Das B, Ramasubbu SK, Agnihotri A, et al. Leading 20 drug-drug interactions, polypharmacy, and analysis of the nature of risk factors due to QT interval prolonging drug use and potentially inappropriate psychotropic use in elderly psychiatry outpatient. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2021;15:17539447211058892.
16. Khan Q, Ismail M, Haider I, Khan F. Prevalence of QT interval prolonging drug-drug interactions (QT-DDIs) in psychiatry wards of tertiary care hospitals in Pakistan: a multicenter cross-sectional study. *Int J Clin Pharm* 2017;39:1256–1264.
17. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics* 2018;59:105–122.
18. Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, et al. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs Aging* 2009;26:997–1012.
19. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013;54:1–13.
20. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649–1671.
21. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010;5:97–104.
22. Manu P, Kane JM, Correll CU. Sudden deaths in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry* 2011;72:936–941.
23. Finsterer J, Fiorini AC, Scorza CA, Scorza FA. Sudden Death in Psychiatric Patients Is Multifactorial. *J Clin Psychiatry* 2020;82:201r13623.

Odběr hemokultur a interpretace nálezů při podezření na infekční endokarditidu

(Blood sampling for culture and interpreting microbiological findings at suspicion of infective endocarditis)

Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 23. 5. 2025

Přepřacován: 7. 7. 2025

Přijat: 28. 7. 2025

Dostupný online: 26. 8. 2025

Klíčová slova:

Automatizované hemokultivační

přístroje

Bakteriemie

Hemokultivace

Infekční endokarditida

Time-to-detection

Keywords:

Automated blood culture systems

Bacteriemia

Blood culture

Infective endocarditis

Time-to-detection

SOUHRN

Hemokultivace je spolu s echokardiografií základním vyšetřením užívaným v diagnostice infekční endokarditidy. V článku jsou shrnuty principy správného odběru krve ke kultivaci, od klasických zásad až k modernímu přístupu, jenž spočívá v jednorázovém odběru 40–60 ml krve. Autor podává vysvětlení, za jakých podmínek je moderní pojetí výhodné a kdy naopak může být problematické. V článku jsou dále popsány nejčastější chyby, kterých se lékaři dopouštějí při odběru hemokultur a interpretaci mikrobiologických nálezů. Text je určen primárně pro kardiology a internisty, ale může být užitečný i lékařům dalších odborností.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Blood culture, together with echocardiography, is the basic examination used in the diagnosis of infective endocarditis. The article summarizes the principles of correct blood sampling for culture, from the classic principles to the modern approach of a single collection of 40–60 ml of blood. The author explains under what conditions the modern concept is advantageous and when, on the contrary, it can be problematic. The article also describes the most common mistakes that doctors make when taking blood cultures and interpreting microbiological findings. The text is intended primarily for cardiologists but it can also be useful for physicians of other specialties.

Úvod

Podle posledního českého doporučeného postupu se při klinickém podezření na infekční endokarditidu (IE) mají odebrat aspoň tři sety hemokultur (aerobní + anaerobní nádobka), ideálně z různých periferních žil, v intervalech ≥ 30 min.¹ Tatáž formulace je obsažena i v evropském doporučeném postupu.² Současně se však objevují články nabádající k jednorázovému odběru krve na kultivaci³ a tento postup byl již na některých pracovištích v ČR přijat jako závazný. Mezi oběma přístupy je zjevný rozpor. Jak tedy mají být odběry krve k hemokultivaci prováděny?

Patogenetické souvislosti

IE se od jiných infekčních onemocnění odlišuje mimo jiné tím, že ložisko infekce (vegetace) je trvale omýváno krví, proto se z něj neustále uvolňují bakterie do krevního řečiště, a bakteriemie je tedy trvalá. Neznamená to však, že denzita bakterií v krvi je stále na stejné úrovni. U subakutně probíhajících endokarditid bývá bakteriemie velmi nízká, může se však skokově zvýšit například při odlomení části vegetace. Naproti tomu endokarditidy způsobené zlatým stafylokokem (*Staphylococcus aureus*) mívají větší bakteriální nálož v krvi; k tomu přispívá jednak dravější

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc., Klinika infekčních nemocí, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8, Česká republika, e-mail: benes.infekce@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.083

průběh infekce, ale i sklon k zakládání metastatických ložisek, která se pak stávají dalším zdrojem bakteriemie.

Další specifická vlastnost IE vyplývá z prostorového uspořádání vegetace. Bakterie sídlí ve vegetaci jsou obaleny sítí tvořenou trombocyty a fibrinovými vlákny. Touto sítí snadno proniknou malé molekuly, ale ne větší útvary o velikosti buněk. Důsledkem je plynulá zásobování bakterií glukózou, aminokyselinami a dalšími živinami přítomnými v krvi a současně i odplavování jejich metabolických zplodin. Leukocyty, zejména polymorfonukleáry, však skrze tuto síť nemohou projít. Bakterie jsou tedy ve vegetaci chráněny před nejvýkonnějšími nástroji imunitní odpovědi a mohou se namnožit až do denzity 10^8 – 10^{10} mikrobů/g tkáně. Při dosažení této hustoty zůstává část mikrobů v metabolicky málo aktivním stavu. Z toho vyplývají následující praktické důsledky:

- Imunitní systém je proti bakteriím uzavřeným ve vegetaci neúčinný. Před zavedením antibiotik do léčebné praxe byla IE považována za stoprocentně smrtelnou chorobu.
- Antibiotická léčba IE za těchto okolností musí být vedena mnohem účinněji, precizněji a důsledněji než u běžných infekcí. K tomu je potřeba mít co nejpresnější znalosti o vlastnostech etiologického agens. U velmi citlivých bakterií, mezi něž patří většina viridujících streptokoků, lze léčit jednoduše podle šablony. V mnoha případech je však nutné antibiotickou léčbu individualizovat, a pak nestačí znát jen druh mikroba a jeho antibiogram v kategoriích citlivý/rezistentní. Je nutné znát kvantitativní citlivost vůči jednotlivým antibiotikům, tj. hodnoty minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a je vhodné brát v úvahu i další vlastnosti mikrobů, například tvorbu pouzdra, sklon tvořit biofilm, vyštěpování trpasličích kolonií (small colony variants, SCV) a podobně.
- Potřebné znalosti o vlastnostech mikrobů můžeme získat jen kultivací. Bezokultivační metody typu polymérazové řetězové reakce (PCR) jsou užitečné pro určení původce nemoci, ale ne pro zjištění jeho virulence a pro výběr optimální léčebné strategie.

Význam hemokultivace pro diagnostiku a léčbu IE

Z předchozího textu vyplývá, že hemokultivace má význam nejen pro stanovení diagnózy, ale i pro výběr vhodného antibiotika a volbu dávkovacího režimu.

Podle stále uznávaných, byť mírně modifikovaných diagnostických kritérií, vypracovaných na Duke University, Durham, USA, je pro stanovení diagnózy IE důležitá nejen samotná pozitivita hemokultur, ale zároveň i četnost pozitivních výsledků, viz **tabulku 1**, velká kritéria, bod b). Jestliže při odběru tří nebo více hemokultur bude vždy izolováno stejné agens, svědčí tento náález o trvalé bakteriemii – a to znamená, že s největší pravděpodobností jde o infekci s ložiskem v oběhu. Diferenciálnědiagnosticky v takových případech kromě IE připadá v úvahu ještě hnisavá tromboflebitida nebo katérová infekce.

Kultivace je rovněž nezbytná pro rozlišení, jestli případná další ataka nemoci je zaviněna nedolčením infekce způsobené stále stejným agens (relaps) nebo zda jde o novou infekci jiným původcem (recidiva).

Obecné zásady hemokultivace

Pro odběr krve a její následné zpracování platí následující pravidla:

a) Terminologie: Pojem „hemokultura“ znamená odběr krve ke kultivaci, bez ohledu na to, kolik nádobek se krví naplní. Jestliže mikrob vyrostl ze dvou nádobek, které byly naplněny ze stejné žíly a ve stejnou dobu, pak je to stále jen jedna pozitivní hemokultura. Proto je tak důležité zapisovat na každou nádobku přesný čas a pokud možno i místo odběru – jen díky těmto údajům je pak možné kultivační nálezy správně interpretovat.

b) Výběr pacienta: Hemokultivace se provádí u všech nemocných, kde je možné očekávat bakteriemii. Při podezření na IE patří hemokultivace spolu s echokardiografií k základním a neopominutelným vyšetřovacím postupům.

Problém nastává u nemocných, kteří v době, kdy by měl být proveden odběr krve ke kultivaci, užívají antibiotika. Je nutné vědět, že negativitu hemokultur způsobí i nízké dávky antibiotik, které nejsou klinicky účinné při léčbě IE. Proto by se měl každý lékař před podáním jakéhokoli antibiotika vždy v duchu otázat, jestli není namístě odebrat nějaký materiál na kultivaci (krev, moč, hnis apod.). Podáním antibiotik se tato možnost diagnostiky nenávratně zablokuje. Teoreticky existuje možnost antibiotikum vysadit a po odstupu 24 hodin provádět odběry. Ne vždy je však možné ponechat pacienta bez antibiotické léčby a také ne vždy je 24 hodin dostatečná doba

Tabulka 1 – Mikrobiologické nálezy jako diagnostické kritérium IE^{1,2}

Velká kritéria

- Typické mikroorganismy konzistentní s IE zjištěné ve dvou separátních hemokulturách: viridujících streptokoků, *Streptococcus gallolyticus* (dříve *S. bovis*), skupina HACEK, *S. aureus*, *E. faecalis*
- Mikroorganismy konzistentní s IE opakovaně izolované z hemokultur:
 - ≥ 2 pozitivní hemokultury odebrané v intervalu > 12 hodin
 - Všechny 3 nebo většina z ≥ 4 separátních hemokultur (s intervalem ≥ 1 hodiny mezi prvním a posledním odběrem)
- 1 hemokultura se záchytom *C. burnetii* nebo náález protilátek IgG proti *C. burnetii* v titru > 1 : 800

Malá kritéria

- Pozitivní hemokultura nesplňující podmínky velkého kritéria (viz výše)
- Sérologický průkaz aktivní infekce organismem konzistentním s IE

Tabulka 2 – Výtěžnost hemokultur v závislosti na objemu odebrané krve

Množství odebrané krve	Výtěžnost hemokultury		
	Washington, 1995 ⁶	Lee, 2007 ¹⁰	Lamy, 2016 ³
20 ml	80 %	73,1 %	65–76 %
40 ml	88 %	89,7 %	80–89 %
60 ml	99 %	99,8 %	96–98 %

k tomu, aby účinek antibiotika vyprchal. U betalaktamových antibiotik s krátkým poločasem lze tuto strategii s jistými výhradami uplatnit, obecně však na tento přístup nelze spoléhat.

c) Výběr místa k odběru krve: Výtěžnost hemokultur odebraných ze žilní krve je stejná jako při odběru z arteriální krve. V praxi se k odběru vybírají žíly, u nichž je vysoká pravděpodobnost, že odběr bude možné provést jediným nekomplikovaným vpichem. Čím obtížnější je napíchnutí žíly, tím větší bude riziko kontaminace hemokultury. Odběr krve z již používaného žilního katétru se obecně nedoporučuje, s výjimkou případů, kdy je potřeba potvrdit podezření na katérovou infekci.

d) Výběr hemokultivačních nádobek: V ČR se ve většině nemocnic používají hemokultivační nádoby systému Bactec. Dospělým pacientům se standardně odebírá krev do aerobní a anaerobní nádoby, každá z nich má deklarovaný objem 8–10 ml. Pro dětské pacienty se používají pediatrické nádoby s aerobní atmosférou, které pojmu 1–3 ml krve. Navzdory nižšímu objemu krve je výtěžnost pediatrických nádobek srovnatelná, protože u dětských bakteriemičských pacientů je obvykle vyšší denzita mikrobů v krvi než u dospělých.⁴

Většina původců IE vyroste stejně dobře v aerobní i anaerobní atmosféře. Aerobní prostředí je nutné pro kultivaci mikrobů rodů *Pseudomonas* nebo *Candida*, naopak v anaerobních podmínkách lze očekávat lepší záchyt nejen striktních anaerobů, ale i některých mikroaerofilních streptokoků.

e) Načasování odběru: Cirkulující krev obsahuje bakteriální složky a jen málokteré bakterie v ní dokáží dlouhodobě přežít nebo se dokonce množit. Již v roce 1914 formuloval Hugo Schottmüller koncepci vysvětlující průběh bakteriemičských onemocnění tak, že se bakterie nejprve pomnoží v ložisku, které se v nějaké lokalizaci vytvoří, a odtud jsou pak trvale nebo intermitentně vyplavovány do krevního řečiště.⁵ Tato koncepce je v podstatě platná dodnes.

Největší denzita bakterií v krvi, a tedy i největší pravděpodobnost jejich záchytu nastává v době vyplavení mikrobů. Tato situace na sebe klinicky upozorní náhlým vzestupem horečky, případně třesavkou. U starších nemocných, kteří nevyvinou horečku, je místo toho možné pozorovat náhlé zhoršení celkového stavu, dezorientaci, dušnost a podobně. Proto se má krev na kultivaci odebírat při třesavce nebo při počínajícím vzestupu tělesné teploty. Není správné čekat, až horečka dosáhne 38–39–40 °C, nebo dokonce až dosáhne svého vrcholu, protože v té době už množství bakterií v krvi klesá.

Při IE je bakteriemie setrvalá, proto lze krev ke kultivaci odebrat kdykoli, i bez přítomnosti horeček (tzv. odběr za studena). Nicméně i u IE platí, že vyšší denzita bakterií

v krvi, a tedy i lepší podmínky pro jejich záchyt nastávají při známkách náhlého vyplavení většího množství mikrobů (třesavka, náhlý vzestup horečky, náhlé zhoršení celkového stavu nemocného).

f) Objem odebrané krve: Při nízké denzitě bakterií v krvi závisí výtěžnost hemokultur na objemu odebrané krve.^{3,4,6} Tabulka 2 ukazuje výsledky tří studií, které tuto závislost potvrzují. Zvýšení pravděpodobnosti záchytu agens lze dosáhnout odběrem krve do více nádobek anebo opakovanými odběry.³

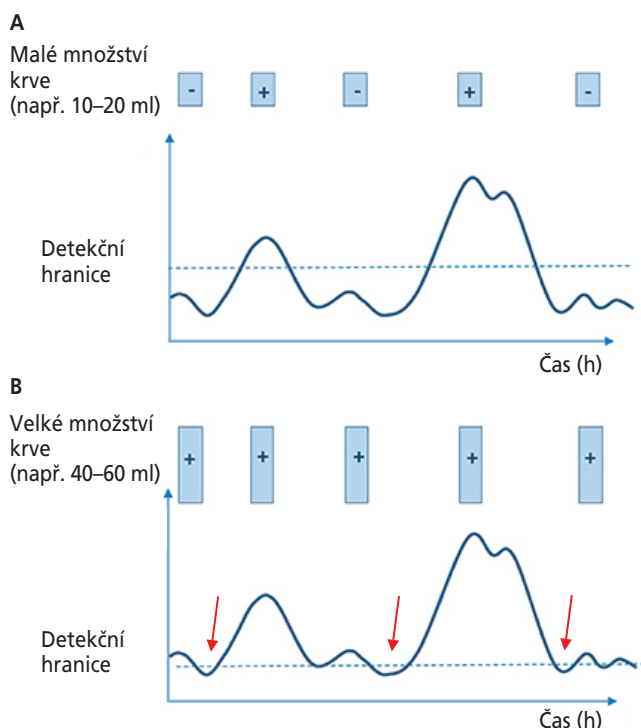
g) Provedení odběru krve: Odběr krve ke kultivaci by měla provádět vyškolená sestra. Místo vpichu je nutné předem dezinfikovat alkoholovým dezinfekčním roztokem.³ (Jódové roztoky byly dobře účinné, ale nepoužívají se kvůli riziku dráždění kůže a alergizujícímu potenciálu.) Dezinfekční roztok se musí nechat zaschnout, což trvá 30–60 s, a teprve potom se již bez palpce punktuje žíla. O odběru krve provede sestra do dokumentace zápis, v němž se uvede čas a místo punkce, počet odebraných nádobek a také průběh výkonu. Podle toho je pak možno hodnotit problematické nálezy, viz tabulku 3.

Na některých pracovištích se před odběrem krve ke kultivaci provádí stěr z kůže jako pomocné vyšetření k identifikaci kontaminace. Jde o starou praktiku, která nemá oporu v současné literatuře. Pozitivní výsledek kožního stěru může jediné ukázat, že dezinfekce kůže před odběrem krve nebyla provedena řádně. Nelze ho však použít k posouzení, zda mikrob izolovaný z hemokultury je skutečně etiologické agens nebo kontaminace. V každém případě provádění stěrů z kůže zdržuje sestru a odvádí její pozornost od vlastního odběru krve, a samozřejmě také zbytečně zatěžuje mikrobiologické pracoviště a prodražuje výkon.

Tabulka 3 – Nálezy, které svědčí o pravděpodobné falešné pozitivitě hemokultur

- Z jedné hemokultivační nádoby je izolováno několik různých mikrobů.
- Z několika hemokultur odebraných krátce po sobě byly izolovány různé patogeny.
- Z hemokultur byly izolovány bakterie, které jsou málo patogenní a běžně se nacházejí na kůži (viz tabulku 4).
- Mikrobiologický nálezy neodpovídá klinickým projevům nemoci.
- Doba potřebná ke zjištění růstu bakterií v hemokultuře (TTD) byla neobvykle dlouhá.
- Odběr krve prováděla nezkušená sestra a/nebo pacient má špatně dostupné periferní žíly.
- Ze sesterské dokumentace vyplývá, že odběr krve se nepodařilo provést jediným vpichem.

TTD – time-to-detection, viz text.



Obr. 2 – Výtěžnost hemokultivace v závislosti na objemu odebrané krve (10–20 ml vs. 40–60 ml) Převzato z Lamy et al.³ Porovnání obou obrázků ukazuje, že u nemocných s kolísavou koncentrací bakterií v krvi je při odběru malého množství krve (A) nižší pravděpodobnost záchytu agens než při odběru většího množství krve (B). Spodní obrázek nicméně upozorňuje na fakt, že ani při odběru většího množství krve není spolehlivost záchytu zaručena (červené šipky). Proto je vhodné načasovat odběr na dobu, kdy má pacient třesavku, začíná mu stoupat horečka nebo pociťuje náhlou změnu svého stavu (viz text) – samozřejmě za předpokladu, že nejde o akutní stav, kdy je potřeba podat antibiotikum neprodleně.

Obě jmenované podmínky se zdůvodňují snahou o minimalizaci rizik spojených s kontaminací hemokultur. Riziko kontaminace hemokultur vychází v různých studiích v rozpětí 0,9–7,9 %.¹⁷ Kdyby se krev odebírala nejprve do stříkačky a následně rozplňovala do jednotlivých nádobek, pak by mohl být kontaminován, a tedy znehodnocen celý objem odebrané krve. Jestliže se však krev nabírá do jednotlivých nádobek postupně, je kontaminací ohrožena především první nádobka, vzácněji první dvě nádobky.¹² Když tedy bude nějaký mikrob izolován jen z první nádoby, je pravděpodobné, že jde o falešnou pozitivitu. Podobný závěr můžeme učinit i v případě, kdy bude týž mikrob izolován z prvních dvou nádobek, a přitom hodnota TTD bude ve druhé nádobce výrazně prodloužena.

Ačkoli je takto minimalizováno riziko kontaminace a falešné positivity, zůstává při jednorázovém odběru stále aktuální riziko falešné negativity u nemocí jiných než IE, kde bakteriémie je intermitentní nebo silně kolísavá, viz **obrázek 2**.

Pozn.: Pro úplnost připojujeme ještě třetí variantu odběru, která není doporučována, a přesto se stále na některých pracovištích používá. Jde o jednorázový odběr 20 ml krve, přičemž krev se rozplní do aerobní a anaerobní nádoby. Tento postup může být za určitých okolností do-

stačující, například jestliže je z krve izolována Salmonella typhi. Pak o etiologii není pochyb. Avšak při nálezů koaguláza-negativního stafylokoka, což je v praxi mnohem častější situace, není možné rozhodnout, je-li vykultivovaný mikrob původcem například katéetrové infekce nebo zda jde o kontaminaci.

Praktické porovnání jednorázového vs. vícenásobného odběru krve

Jednorázový odběr krve na kultivaci je nepochybně výhodnější v případech, kdy je potřeba zahájit antibiotickou léčbu neodkladně. Jestliže je pacient febrilní a jeho onemocnění má akutní průběh, pak je velmi pravděpodobné, že denzita bakterií v krvi bude natolik vysoká, že postačí odběr 40 ml krve, tj. dvě aerobní a dvě anaerobní nádoby.

V těchto akutních stavech je téměř vždy nutné provést ještě řadu dalších testů, které jsou také spojeny s odběrem krve (krevní obraz a diferenciál leukocytů, hemokoagulace, vyšetření krevní skupiny, biochemie atd.); i to je důvod, proč při jednorázovém odběru krve ke kultivaci preferujeme objem 40 ml, a ne 60 ml.

Naopak, jestliže onemocnění má subakutní nebo chronický charakter a uvažujeme o tom, jestli se vůbec jedná o infekci, je výhodnější postupovat podle klasického scénáře a nabrat tři až čtyři dvojice hemokultur. V tomto případě odpadá tlak na rychlé zahájení antibiotické léčby, a proto můžeme s odběrem vyčkat na dobu, kdy je pravděpodobnost bakteriémie největší, tj. v době třesavky, zimnice, vzestupu teploty nebo i náhlé změny celkového stavu (porucha vědomí, oběhová nestabilita). Naděje na záchyt etiologického agens bude při této strategii větší než při jednorázovém odběru.

Interpretace nejčastějších bakteriologických nálezů

Nejčastějšími původci endokarditid jsou grampozitivní koky: stafylokoky, streptokoky a enterokoky. Tyto tři rody bakterií způsobují více než 90 % případů IE. Kromě nich se v hemokulturách poměrně často objevují i bakterie, které kůži a při nesterilně provedeném odběru krve mohou kontaminovat hemokultury. Jejich výčet udává **tabulka 4**.

a) *Staphylococcus aureus*: Endokarditidy způsobené tímto mikrobem mají obvykle akutní průběh s horečkami, třesavkami a vysokými zánětlivými parametry. Velmi časté jsou embolizace do různých orgánů, při postižení levého srdce zejména do mozku, dále ledvin, sleziny a také do kůže. Embolie do mozku mohou být prvním klinickým projevem nemoci (souběžně s horečkou); v našem souboru 134 nemocných, u nichž byla prokázána endokarditida, bylo 11 % primárně odesláno a léčeno na neurologických pracovištích s diagnózou cévní mozkové příhody.¹⁸

Prognóza je vždy nejistá. Embolizace do sleziny a do ledvin mohou být klinicky němé, proto se doporučuje provést u všech endokarditid této etiologie ultrazvukové nebo CT vyšetření zaměřené na tyto orgány v průběhu prvního týdne hospitalizace. Stafylokoková endokarditida bývá také často sdružena s infekcemi páteře, především spondylodiscitidou.

S. aureus není močovým patogenem. Proto je nález tohoto mikroba v moči u febrilního pacienta možné hodnotit jako projev průniku mikroba z krevního řečiště, jinými slovy jde o ekvivalent pozitivní hemokultury.

b) Jiné stafylokoky: Koaguláza-negativní stafylokoky (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. capitis* a další) jsou podstatně méně patogenní než *S. aureus*. Jejich přítomnost v hemokultuře bývá často důsledkem kontaminace. Zároveň však tyto bakterie mají vysokou afinitu k umělým materiálům a mohou infikovat chlopenní protézy, shunt, okludéry nebo centrální žilní katétry. Při rozhodování o tom, zda jejich nález má být interpretován jako průkaz patogenního agens nebo naopak jako falešná pozitivita hemokultury, mohou pomoci **tabulky 3 a 4**.

Infekce způsobené těmito bakteriemi mají obvykle subakutní průběh, rozvoj sepse nebo vznik embolizací nejsou časté. To však neplatí pro infekce vyvolané druhem *S. lugdunensis*, který je více patogenní a infekce jím vyvolané jsou srovnatelné s infekcemi *S. aureus*.¹⁹

Antibiotická léčba infekcí způsobených koaguláza-negativními stafylokoky (CoNS) je málo spolehlivá, jednak proto, že tyto bakterie jsou přirozeně více rezistentní než *S. aureus*, ale zejména proto, že tyto bakterie na umělých površích běžně vytvářejí biofilm, který má ochrannou funkci. Nemoc je pak možné zvládnout jedině mechanickým odstraněním infikovaného materiálu.

c) Streptokoky: Taxonomie streptokoků je poměrně složitá a v minulosti byla několikrát upravována, což podporuje informační chaos. Pro interpretaci hemokultivačních nálezů snad postačí znát několik zásad:

Nález viridujících streptokoků (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. anginosus* a četné další druhy) v hemokultuře vždy zakládá podezření na IE. Upozorňujeme jen, že se pojem „viridující streptokoky“ v současném lékařském žargonu zcela nekryje s původním významem, který byl používán v souvislosti s tříděním streptokoků podle typu hemolýzy. V anglickojazyčné literatuře se ve stejném významu často užívá termín „oral streptococci“, který je však také nepřesný.

Viridující streptokoky jsou obecně dobře citlivé k penicilinu i dalším antibiotikům a vyvolávají spíše subakutní endokarditidy. Prognóza při správně vedené léčbě je příznivá. Výjimku z tohoto pravidla představují *S. anginosus*, *S. constellatus* a *S. intermedius* (dříve označované jako *S. milleri*); tyto bakterie jsou více patogenní, poškozují

tkáně a mají tendenci vytvářet abscesy v subvalvární lokalizaci nebo v místech septických metastáz.²⁰

S. gallolyticus (dříve označovaný jako *S. bovis*) je významným vyvolavatelem IE. Na rozdíl od jiných viridujících streptokoků, které obývají především ústní dutinu, se vyskytuje ve střevním traktu, a proto je v anglickojazyčné literatuře jmenován zvlášť, mimo skupinu „oral streptococci“. Dalším specifickým endokarditid této etiologie je asociace s kolorektálním karcinomem. Proto se doporučuje provést koloskopii u všech nemocných s touto endokarditidou.

Rody *Gemella*, *Abiotrophia* a *Granulicatella* zahrnují grampozitivní bakterie, které původně patřily do skupiny viridujících streptokoků. Mají afinitu k srdečním chlopním a jejich nález v hemokultuře by měl být vždy považován za indikaci pro echokardiografické vyšetření. Léčba a prognóza endokarditid této etiologie je stejná jako u viridujících streptokoků.

Zvláštní zmínku zasluží betahemolytické streptokoky (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*), ale také *S. pneumoniae*. Všechny tyto druhy jsou značně patogenní, ale jejich afinita k subendokardiální tkáni je relativně nízká. Mohou příležitostně vyvolat endokarditidu, ale mnohem častěji způsobí jiné bakteriemičké infekce.²¹ Nález těchto bakterií v hemokultuře proto sám o sobě nezakládá podezření na endokarditidu a není důvodem k echokardiografickému vyšetření.

d) Enterokoky: Tyto bakterie vyvolávají přibližně 10 % endokarditid, přičemž nejčastějším zdrojem iniciální bakteriémie jsou chronické infekce močových cest. Enterokokové endokarditidy mívají subakutní průběh, nebývají spojeny s destrukcí tkáně ani s embolizacemi. Jsou však velmi torpidní, vyžadují kombinovanou a dlouhodobou antibiotickou léčbu. Endokarditidy způsobené *Enterococcus faecalis* lze léčit kombinací betalaktamových antibiotik (ampicilin + ceftriaxon), zatímco *E. faecium* je vůči nim primárně rezistentní.

Kultivačně negativní endokarditidy

V našich podmínkách je nejčastější příčinou negativity hemokultur předchozí podání antibiotik. Zejména to platí u endokarditid způsobených viridujícími streptokoky, které jsou obecně choulostivější vůči zevním vlivům než stafylokoky nebo enterokoky.¹⁸

Podstatně vzácnější jsou případy, kdy příčinou IE jsou špatně rostoucí nebo standardním způsobem nekultivo-

Tabulka 4 – Bakterie, které se běžně nacházejí na kůži a mohou způsobit falešnou pozitivitu hemokultur

Bakterie kolonizující kůži	Nejčastější kultivační nálezy
U zdravých osob	<i>Corynebacterium</i> spp. (tzv. difteroidy) <i>Staphylococcus</i> spp. (koaguláza-negativní druhy) <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Micrococcus</i> spp.
U ležících pacientů s poruchou vědomí	Fekální kontaminace, tj. různé bakterie osídlující střevní trakt (<i>E. coli</i> , enterokoky, klostridia včetně <i>Clostridium tetani</i> , <i>Clostridium perfringens</i> a podobně)
U pacientů na JIP	Místní nozokomiální bakterie (po vyhubení fyziologické mikroflóry), tj. rezistentní stafylokoky, enterokoky, pseudomonády a další

Pozn.: Při posuzování klinické věrohodnosti těchto nálezů je užitečné vědět, jestli byla krev odebrána z periferní žíly nebo z centrálního žilního katétru a jestli se při odběru ze žíly podařilo provést venepunkci jediným vpichem anebo teprve po několika pokusech. Tyto údaje by ideálně měly být obsaženy ve zdravotní dokumentaci, aby byly k dispozici při eventuální dodatečné rozvaze.

Tabulka 5 – Časté chyby při spolupráci mezi klinikem a mikrobiologem při diagnostice a léčbě IE

Časté chyby klinika	Časté chyby mikrobiologa
• neinformuje mikrobiologa (osobně, telefonicky) o klinickém podezření na IE; • neví, že pojem „hemokultura“ označuje odběr, a nikoli nádobku; tím je pak zkomplikována vzájemná komunikace; • nekontroluje, jestli sestra vyznačuje na nádobkách čas a místo odběru, případně pořadí nádobek; • při léčbě se řídí doporučenými postupy, které jsou obecné, a nebere v úvahu individuální vlastnosti pacienta i mikroba.	• neinformuje klinika neodkladně o nálezů mikrobů typických pro IE; • neprovádí nebo nesděljuje u těchto izolátů kvantitativní citlivost k antibiotikům (MIC); • nesděljuje doplňující informace o vykultivovaných mikrobech (faktory virulence: pouzdro, přítomnost trpasličích kolonií apod.); • neuchovává kmeny původců IE 1 rok.

IE – infekční endokarditida; MIC – minimální inhibiční koncentrace.

vatelné patogeny. Evropské doporučené postupy v této souvislosti jmenují celou řadu mikrobů: *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whippelii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium* spp. a rovněž houby (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.).^{1,2} Ze jmenovaných bakterií se v ČR reálně uplatňují jen bartonely a *T. whippelii*. Endokarditidy způsobené brucelami nebo *C. burnetii* se vyskytují zejména v zemích kolem Středozemního moře, kde je rozšířeno chovatelství koz a ovcí;²² u nás přicházejí v úvahu jako importované nákazy. Mykoplazmata, legionely a mykobakteria vyvolávají endokarditidu jen zcela výjimečně.

Z praktického hlediska je vhodné připomenout, že diagnostika dvou zmíněných atypických patogenů, které jsou relevantní pro ČR, se podstatně liší. Bartonelové infekce je možné prokázat sérologicky, čili průkazem specifických protilátek v krvi, zatímco endokarditidy způsobené *T. whippelii* se zatím prokazují jen genetickými metodami (PCR) z excidované tkáně chlopní.

Zásady komunikace mezi klinikem a mikrobiologem

Správná léčba IE vyžaduje úzkou spolupráci různých odborníků. Ve větších nemocnicích by měl být ustanoven endokarditický tým, jehož součástí jsou kromě kardiologů, kardiochirurgů a odborníků v zobrazovacích metodách srdce také mikrobiolog a infektolog.^{1,2} Jednou z klíčových zásad je vzájemná informovanost i o podezření na možnou IE. Zatímco kardiolog nezřídka vysloví takové podezření jen na základě echokardiografického vyšetření, čili i při nepřítomnosti typických klinických projevů, mikrobiologa by měly aktivovat kterékoli nálezy popsáné v **tabulce 1**, ale také izolace bakterií rodů *Gemella*, *Abiotrophia* a *Granulicatella* zmíněných výše v textu.

Je potřeba, aby kontakt mezi klinikem a mikrobiologem byl osobní a založený na vzájemné důvěře. Za těchto okolností je možné sdělovat si i předběžné nebo nejisté údaje a radit se na dalším postupu. Nejčastější chyby pracovníků obou odborností ukazuje **tabulka 5**.

Závěr

Incidence IE v ČR i v dalších evropských zemích má narůstající tendenci. V souvislosti se stále širším využíváním

umělých materiálů a zaváděním intervenčních kardiologických výkonů roste zejména počet endokarditid vyvolaných koaguláza-negativními stafylokoky. Právě u těchto bakterií, které fyziologicky kolonizují kůži člověka, má správný odběr hemokultur a správná interpretace mikrobiologických nálezů zásadní význam.

Literatura

1. Línková H, Marek D, Mates M, et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro léčbu endokarditidy 2023. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. Zkrácený překlad dokumentu vypracovaný Pracovní skupinou pro chlopenní a vrozené srdeční vady České kardiologické společnosti, Českou společností kardiiovaskulární chirurgie ČLS JEP a Společností infekčního lékařství ČLS JEP. Cor Vasa 2024;66:112–168.
2. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J 2023;44:3948–4042.
3. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, et al. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. Front Microbiol 2016;7:697.
4. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. J Clin Microbiol 1994;32:2829–2831.
5. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE Open Med 2019;7:2050312119835043.
6. Washington JA 2nd. Blood cultures: principles and techniques. Mayo Clin Proc 1975;50:91–98.
7. Lamy B. Blood culture time-to-positivity: making use of the hidden information. Clin Microbiol Infect 2019;25:268–271.
8. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. Clin Microbiol Infect 2019;25:447–453.
9. Beneš J, Gabrielová A, Horová B, et al. Porovnání různých způsobů hemokultivačního vyšetření. Epidemiol Mikrobiol Imunol 1996;45:101–107.
10. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol 2007;45:3546–3548.
11. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. Clin Infect Dis 1996;23:40–46.
12. Arendrup M, Jensen IP, Justesen T. Diagnosing bacteremia at a Danish hospital using one early large blood volume for culture. Scand J Infect Dis 1996;28:609–614.
13. Dargère S, Parienti JJ, Roupie E, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. Clin Microbiol Infect 2014;20:O920-7.
14. Yu D, Larsson A, Parke A, et al. Single-Sampling Strategy vs. Multi-Sampling Strategy for Blood Cultures in Sepsis:

- A Prospective Non-inferiority Study. *Front Microbiol* 2020;11:1639.
15. Ekwall-Larson A, Yu D, Dinnézt P, et al. Single-Site Sampling versus Multisite Sampling for Blood Cultures: a Retrospective Clinical Study. *J Clin Microbiol* 2022;60:e0193521.
 16. Goehringer F, Soudant M, Alauzet C, et al. Single- versus multiple-sampling strategy for blood cultures in the diagnosis of infective endocarditis: the prospective multicenter UniEndo study. *Clin Infect Dis* 2025 Apr 3:ciaf163. doi: 10.1093/cid/ciaf163. Online ahead of print.
 17. Dempsey C, Skoglund E, Muldrew KL, Garey KW. Economic health care costs of blood culture contamination: A systematic review. *Am J Infect Control* 2019;47:963–967.
 18. Beneš J, Baloun R, Džupová O. Endokarditidy 2007: Výsledky multicentrické studie o výskytu a vlastnostech infekční endokarditidy. *Vnitř Lék* 2011;57:147–154.
 19. Parthasarathy S, Shah S, Raja Sager A, et al. *Staphylococcus lugdunensis*: Review of Epidemiology, Complications, and Treatment. *Cureus* 2020;12:e8801.
 20. Petti CA, Stratton CW IV. *Streptococcus anginosus Group*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier, 2020:2521–2525.
 21. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Østergaard L, et al. Prevalence of Infective Endocarditis in Streptococcal Bloodstream Infections Is Dependent on Streptococcal Species. *Circulation* 2020;142:720–730.
 22. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8392.

Mitrální regurgitace – přehledový článek

(Mitral regurgitation – a review article)

Alena Večeřová, Jana Podzimková, Kristýna Bayerová, Gabriela Dostálová

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 1. 6. 2025

Přepřeván: 11. 6. 2025

Přijat: 14. 6. 2025

Dostupný online: 12. 9. 2025

Klíčová slova:

Echokardiografie

Echokardiografie mitrální chlopně

Fibroelastická degenerace

Mitrální regurgitace

Morbus Barlow

Plastika mitrální chlopně

SOUHRN

Mitrální regurgitace (MR) představuje jednu z nejčastějších chlopenních vad, přičemž její patogeneze je úzce spojena s morfoloickými změnami mitrální chlopně (MCH). Tyto změny mohou být jak vrozeného, tak získaného původu. Precizní evaluační a echokardiografické sledování strukturálních a funkčních aspektů mitrální chlopně je nezbytné pro správné načasování terapeutických zásahů, ať již chirurgických, katetrizačních, nebo konzervativních, s cílem maximalizovat klinické výsledky a zlepšit prognózu pacientů. Schopnost komplexního posouzení anatomie a morfologie MCH, včetně struktury cípů, mitrálního prstence, závěsného aparátu a papilárních svalů, spolu s jejich variabilitou a závislostí na věkových a klinických faktorech, je klíčová pro přesný odhad dynamiky vývoje regurgitace. Tato kompetence je zásadní pro správnou volbu léčebné strategie a optimalizaci terapeutického postupu. Důraz klademe na význam echokardiografické diagnostiky s možným využitím 3D zobrazení a na individuální přístup ke každému pacientovi.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Mitral regurgitation (MR) represents one of the most prevalent valvular heart pathologies, with its pathophysiological mechanism closely associated with structural and morphological alterations of the mitral valve (MV), which may be of congenital or acquired origin. Accurate and systematic echocardiographic evaluation of both anatomical and functional components of the MV is essential for the optimal timing of therapeutic interventions, whether surgical, transcatheter, or conservative, with the aim of improving clinical outcomes and long-term prognosis.

A comprehensive assessment of MV anatomy, including leaflet morphology, annular geometry, subvalvular apparatus, and papillary muscle configuration, is critical for understanding the pathomechanics of regurgitation and its progression. These structures exhibit variability influenced by age, ventricular remodeling, and underlying comorbidities, necessitating an individualized diagnostic approach.

Contemporary practice highlights the central role of advanced echocardiographic modalities, particularly three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography, in the precise characterization of MV pathology. This imaging strategy supports accurate quantification of regurgitant severity and facilitates procedural planning. A patient-tailored approach remains essential for selecting the most appropriate therapeutic strategy and optimizing clinical management.

Keywords:

Barlow's disease

Fibroelastic degeneration

Mitral regurgitation

Mitral valve echocardiography

Mitral valve repair

echocardiography

Úvod

Mitrální regurgitace (MR) je v současné době druhou nejčastější diagnostikovanou a řešenou chlopenní vadou. MR se vyznačuje výraznou etiologickou variabilitou, přičemž její vznik může být podmíněn rozmanitými patofyziologickými mechanismy zahrnujícími jak primární strukturální postižení mitrální chlopně, tak sekundární funkční změny v rámci levého srdce (**tabulka 1**). Významná neřešená MR může být dlouhou dobu asymptomatická.

Současný přístup moderní kardiologie klade důraz na prevenci i v oblasti léčby chlopenních vad. Cílem těchto opatření je snížit riziko vzniku MR nebo zpomalit progresi již existující chlopenní vady směrem k významné symptomatické insuficienci MCH. Tento přístup je spojen s léčbou arteriální hypertenze, fibrilace síní a s prevencí manifestace ischemické choroby srdeční. Vzhledem k širokému spektru příčin této chlopenní vady není možné účinné prevence vždy dosáhnout.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Alena Večeřová, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2,128 02 Praha 2, Česká republika, e-mail: Alena.Vecerova@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.071

Tabulka 1 – Příčiny mitrální regurgitace

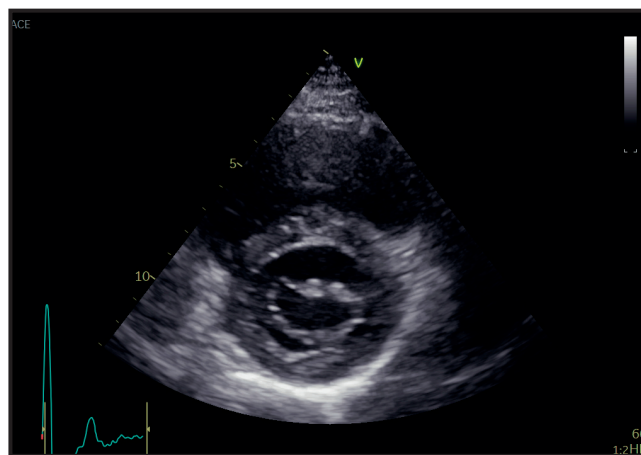
Primární	Sekundární	
Degenerativní změny související s věkem	Remodelace levé komory	Dilatace anulu při chronické fibrilaci síní (AFMR)
Morbus Barlow	- ICHS	
Fibroelastická degenerace	- dilatační kardiomyopatie	
Infekční endokarditida		
Porevmatické změny		
Mitrální anulární kalcifikace (MAC)		
Hluboké indentace (vrozené)		
Rozštěp cípu (vrozené)		
Lacerace cípu (trauma)		
Onemocnění pojiva		
Postadiační změny vedoucí k restrikci		
Ruptura papilárního svalu		

ICHS – ischemická choroba srdeční.

Mitrální chlopeň

Mitrální chlopeň (MCH) představuje velmi komplexní anatomickou strukturu, jejíž správná funkce závisí na několika vzájemně provázaných srdečních komponentách, ke kterých patří: cípy MCH, mitrální anulus, závěsný aparát (chordy), papilární svaly, funkce levé komory a levé síně. Postižení kterékoliv struktury může vést ke vzniku a dále k progresi MR.

MCH se skládá ze dvou cípů (přední – anterior-aortic a zadní – posterior-mural), které jsou umístěny uvnitř prstence. Mitrální prstenec leží ve dvou rovinách, přičemž průměrná vzdálenost mezi nejnižší a nejvyšší částí anulu je 7,1 mm (rozmezí mezi 6,2–12,5 mm). Oba cípy jsou tvořeny třemi vrstvami: atriální, spongiózní a fibrozní neboli ventrikulární vrstvou. Každá část cípu má jedinečné složení kolagenu a proteinů, které jsou odpovědné za remodelaci chlopňových listů a vlastní mechanickou stabilitu. Normální cíp mitrální chlopně má u mladého člověka tloušťku kolem 1 mm. Některé literární zdroje udávají až 3–5 mm. Věkem se cípy zesilují, norma pro sedmdesátiletého člověka je tedy jiná než pro dvacetiletého. Cíp mitrální chlopně je plošně rozdělen na tři části, bazální, která spojuje cíp s mitrálním prstencem („basal zone“), volnou část („clear zone“) a drsnou část, kde jsou úpony chord („rough zone“). Přední cíp je silnější a má proti zadnímu cípu větší plochu, což reflektuje jeho mechanické a funkční požadavky. Zadní cíp je ukotven ve dvou třetinách mitrálního anulu. Cípy jsou spojeny subvalvulárním aparátem, který se skládá



Obr. 1 – TTE PSAX „parasternal long axis view“ – zobrazení mitrální chlopně – segmenty A1/P1 jsou nejvíce vpravo.

ze dvou papilárních svalů (anterolaterálního a posteromedialního), jež vycházejí z myokardu levé komory a z chordae tendineae (šlašinky), viz níže.

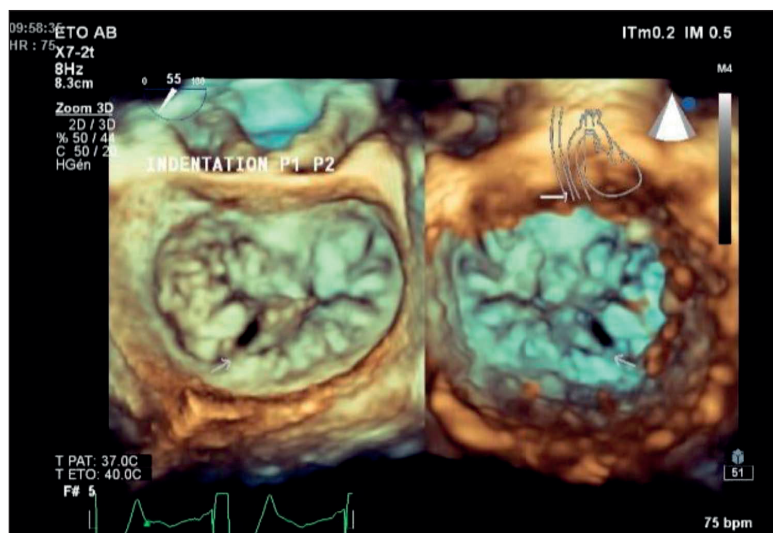
Ke správné orientaci a komunikaci mezi kardiologem a kardiochirurgem je u MCH důležitá popisná nomenklatura. Zadní cíp je rozdělen do tří „skalopů“ a je oddělen indentacemi, které se ale nevyskytují u předního cípu. Tyto „skalopy“ označujeme jako segmenty P1, P2, P3 (P – posterior). Tomu popisně odpovídají protilehlé segmenty předního cípu A1, A2, A3. Segmenty A1/P1 jsou nejbližší levé síně. V zobrazení PSAX jsou potom segmenty A1/P1 vpravo na obrazovce (obr. 1), kdežto při vyšetření transezofageální echokardiografií (TEE) jsou při 3D zobrazení prováděném z dlouhé osy v střední jícnové projekci vlevo a pootočený ve směru hodinových ručiček (pohled je z levé síně). V tomto případě se jedná o velmi často používané chirurgické zobrazení („surgical view“). Chirurg takto vidí mitrální chlopeň, když stojí u operačního stolu z pravé strany pacienta (obr. 2).

Šlašinky jsou součástí závěsného aparátu a jejich úkolem je tzv. tethering – držení cípů. Jedná se o fibrokolagenové struktury, které se dělí na primární, jež jsou tenké a upínají se do okrajů cípů MCH a brání prolapsu cípů. Sekundární šlašinky se upínají do těla cípů a brání vydouvání („billowing“) a terciální jsou nejsilnější a jen kotví zadní cíp v komoře.

Další součástí mitrálního komplexu jsou papilární svaly: anterolaterální (AL) a posteromedální sval (PM). Tyto svaly jsou důležitou součástí správné funkce mitrální chlopně. Úpony svalů mohou být variabilní. AL sval je cévně zásoben ramus interventricularis ventricularis anterior a ramus circumflexus a zadní cíp ramus circumflexus a arteria coronaria dextra.

Patofyziologie vzniku mitrální regurgitace

U významné MR dochází postupně k dilataci levé síně a následně i k remodelaci a dilataci, což je pochopitelným kompenzačním mechanismem. Levá komora ztrácí svůj typický tvar a hrot levé komory se stává kulovitým. Chronická MR vzniká pomalu a pacienti zůstávají během této fáze asymptomatictí po léta až desetiletí (nemocní si



Obr. 2 – TEE chirurgický pohled: Zobrazení skalopů zadního cípu mitrální chlopně z 3D zobrazení. V levé části je zobrazení ze sínové strany a v pravé části zobrazení z komorové strany. Výraznější indentace mezi P1 a P2 (bílá šipka).

často nevšimnou poklesu fyzické výkonnosti, která může být připisována přirozenému stárnutí).

U významné MR nejsme v konečné fázi onemocnění schopni prvotní etiologii určit. Zvláště v situacích, kdy se jedná o centrální MR s dilatovaným anulem, se sníženou zónou koaptace a dilatovanou levou síní. „Mitrální regurgitace způsobuje mitrální regurgitaci.“ Dojde-li ke změně na buněčné úrovni, potom se již jedná o nevratný proces. Nevratná ventrikulární dysfunkce nastává již před nástupem symptomů.

Etiologie mitrální regurgitace

Primární MR je definována jako primární abnormalita mitrálního aparátu. Relativně častou příčinou primární MR jsou onemocnění, která patří mezi tzv. degenerative mitral valve diseases. Do této skupiny patří dva rozdílné

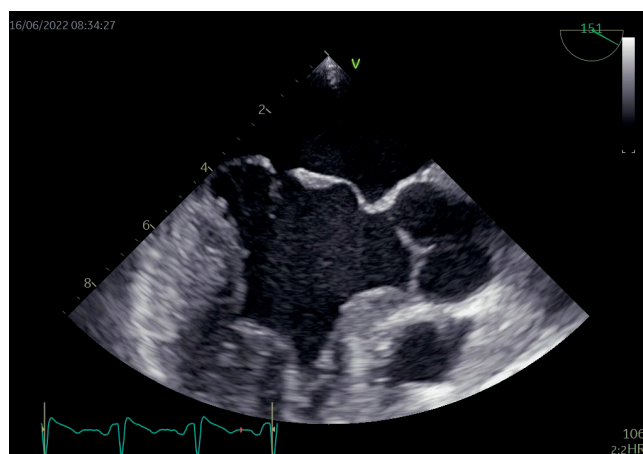
fenotypy, Barlowova choroba a fibroelastická deficiencie mitrální chlopně.

Barlowova choroba (Barlow's disease, BD, **obr. 3**), diagnostikovaná u mladších pacientů, pojmenovaná po Johnu Breretonu Barlowovi z Johannesburgu, je myxomatózní degenerace s infiltrací myxoidní tkáně, která vede k destrukci normální třívrstvé architektury cípu. Histologické vyšetření často odhaluje závažné změny ve struktuře kolagenu. BD je genetickou anomálií na chromozomu 13 nebo 16 s autozomálně dominantní dědičností. Cípy jsou zesílené a jejich délka je vyšší. Klinicky významně může být postižen výrazněji jen jeden cíp, nejčastěji zadní, ale někdy i oba, i samostatně přední cíp. Standardně jsou chordy u BD tenké, ale u některých pacientů mohou být i silnější, někdy jsou fúzované a kalcifikované. Šlašinky jsou spíše elongované než utržené, a tím způsobují prolaps. BD obvykle způsobuje chronickou MR, a je navíc spojena s určitým rizikem komorových extrasystol, komorových tachykardií a náhlé smrti.

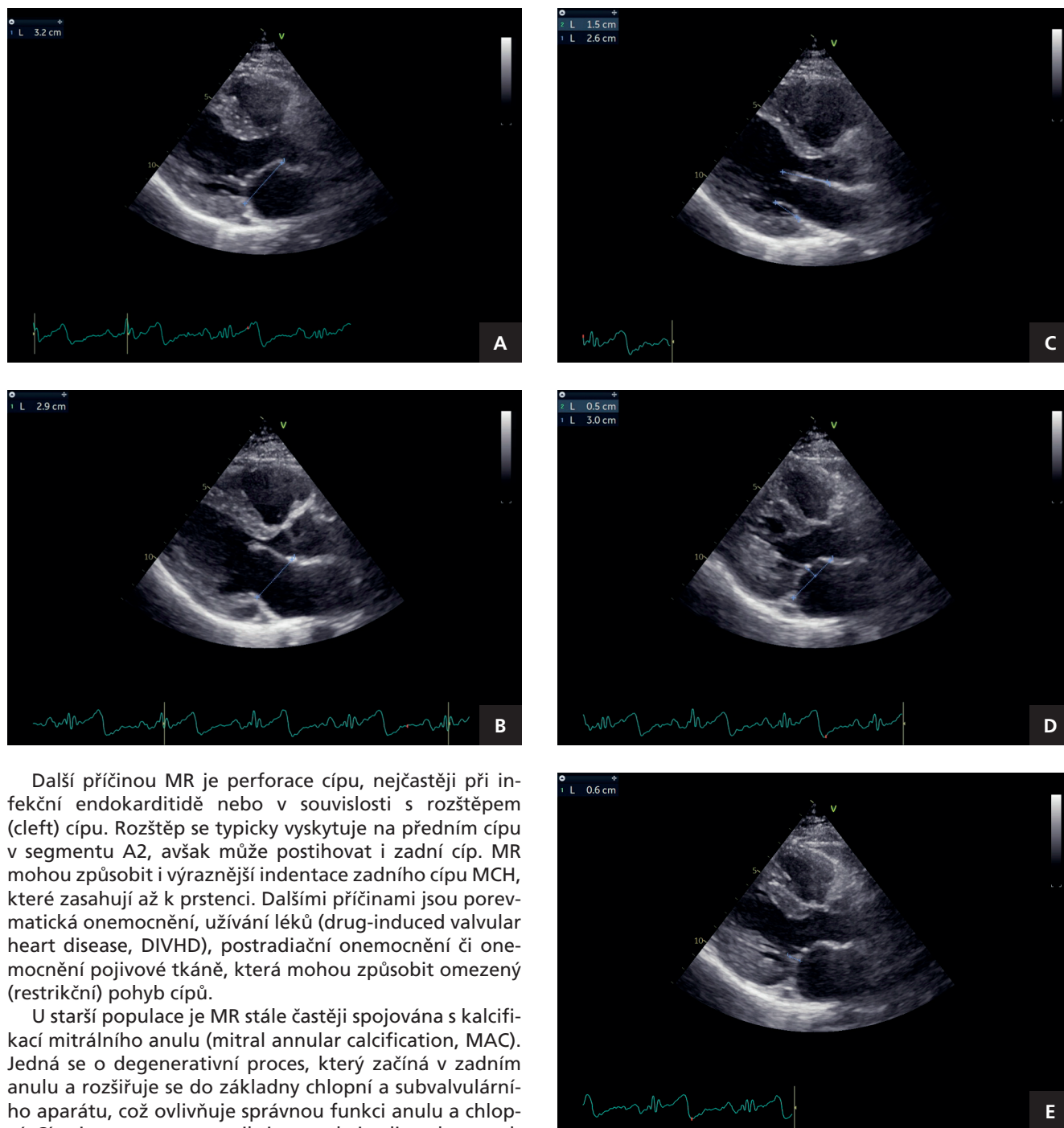
Další nozologickou jednotkou, která do této skupiny patří, je fibroelastická deficiencie mitrální chlopně (fibroelastic deficiency, FED) s tenkými cípy a ztlustělými šlašinkami. FED je způsobena expanzí spongiózy (akumulace proteoglykanu) a ztlustěním fibrózy. Ztlustění chord je způsobené akumulací materiálu podobného proteoglykanu ve šlašinkách.

Množství elastinových vláken se zvyšuje u FED a snižuje u BD. Postižení BD i FED může způsobit prolaps segmentu nebo celého cípu. U FED často dochází k ruptuře chord se vznikem vlajícího cípu chlopně („flail leaflet“) ve vyšším věku.

Prolaps MCH je echokardiograficky definován systolickým posunem cípu alespoň 2 až 3 mm nad prstenčovou rovinou (tedy do levé síně), a tedy ztrátou zóny koaptace. I méně významný systolický posun je často patologický a je spojený s následnou klinicky významnou MR.



Obr. 3 – TEE – ME-LAX – střední transezofageální projekce na dlouhou osu – morbus Barlow, patrný prolaps redundantních cípů mitrální chlopně.



Další příčinou MR je perforace cípu, nejčastěji při infekční endokarditidě nebo v souvislosti s rozštěpem (cleft) cípu. Rozštěp se typicky vyskytuje na předním cípu v segmentu A2, avšak může postihovat i zadní cíp. MR mohou způsobit i výraznější indentace zadního cípu MCH, které zasahují až k prstenci. Dalšími příčinami jsou porevmatická onemocnění, užívání léků (drug-induced valvular heart disease, DIVHD), postradiační onemocnění či onemocnění pojivové tkáně, která mohou způsobit omezený (restrikční) pohyb cípů.

U starší populace je MR stále častěji spojována s kalcifikací mitrálního anulu (mitral annular calcification, MAC). Jedná se o degenerativní proces, který začíná v zadním anulu a rozšiřuje se do základny chlopní a subvalvulárního aparátu, což ovlivňuje správnou funkci anulu a chlopní. Cípy jsou potom v restrikci v systole i v diastole a naplňují parametry MR funkční třídy IIIa dle Carpentiera.

Změny, které souvisejí s věkem, zahrnují ztlustění cípů mitrální chlopně, vznik tukových proužků a ztlustění okrajů cípů podél linií koaptace, výrazné jsou i kalcifikace v místě atrioventrikulárního spojení.

Echokardiografická diagnostika pomocí 2D a 3D zobrazení

Naprostě zásadní v procesu identifikace a posouzení patofyziologie MR je echokardiografické vyšetření, které určí etiologii MR, kvantifikaci a posoudí funkci a tvar levé komory a levé síně spolu s hodnocením plicní hypertenze.

Obr. 4 – A) TTE anteroposteriorní anulus v systole. B) TTE anteroposteriorní anulus v diastole. C) TTE PLAX měření délky cípů mitrální chlopně. D) TTE PLAX výška koaptace cípů mitrální chlopně. E) TTE PLAX měření délky koaptace cípů mitrální chlopně.

Echokardiografické vyšetření dokáže určit také možnost reparability MCH.

Zobrazení začínáme z dlouhé parasternální osy – PLAX (parasternal long axis view), kde měříme rozměr anteroposteriorního anulu (AP) v systole (což je důležitý parametr pro průkaz dilatace anulu), zvyklostí je měřit anulus i v diastole. Dilatovaný anulus je definován jako anulus větší než 35 mm v systole a/nebo poměr anteroposterior-

ního rozměru anulu k délce předního cípu mitrální chlopně přesahující 1,3. Z PLAX projekce ještě měříme délku cípů, výšku koaptace, délku koaptace i plochu mezi cípy a anulem („tenting area“) (obr. 4). Tyto parametry jsou důležité nejenom k hodnocení morfologie a patofyziologie MR, ale i k posouzení vhodnosti indikace k záchranné operaci.

I když je MR systolická regurgitační vada, kardiokirurgové prokazují na operačním sále kompetenci chlopně tzv. vodní zkouškou (naplnění levé komory roztokem a detekce úniku skrze MCH) na zastaveném srdci během mimotělního oběhu, tedy vlastně v diastole. Kompetence během vodní zkoušky odpovídá kompetenci uzavřené mitrální chlopně po odpojení z mimotělního oběhu.

Dalším krokem je zobrazení v projekci PSAX (parasternal short axis view), kde při dobré vyšetřitelnosti nemocného vidíme postavení papilárních svalů, anulus a cípy, a navíc v barevném zobrazení (color flow, CF) i symetričnost nebo nesymetričnost regurgitačního jetu.

Poté přistupujeme k A4D (apikálnímu čtyřdutinovému) zobrazení, kde mimo morfologie a CF zobrazení pokračujeme dopplerovským vyšetřením (pulsed wave, PW) a zobrazením plicních žil, které nám pomůže v diagnostice významnosti MR. U významné MR detekujeme vysokou vlnu E, která by odpovídala vysoké vlně „v“ při hemodynamickém vyšetření. Při doplnění PW (pulsního dopplerovského zobrazení) z plicních žil je „S“ komponenta u významné MR negativní. Navíc z této projekce, biplanárně, tedy ještě z A2D (apikálního dvoudutinového) zobrazení, měříme objem levé síně. Součástí diagnostiky může být doplnění vyšetření pomocí myokardiálního „strainu“ levé komory, který při dobré zobrazitelnosti umožňuje detailní posouzení kinetiky jednotlivých segmentů levé komory.

Standardní součástí vyšetření je kvantitativní hodnocení závažnosti mitrální regurgitace, zahrnující výpočet regurgitačního objemu (RVol) a efektivního regurgitačního ústí (ERO). Tato vyšetření mají ovšem svoji limitaci v podobě alespoň dobré vyšetřitelnosti, správného nastavení přístroje a směru a množství regurgitačních jetů.

Transtorakální 3D vyšetření se běžně moc nepoužívá, vyšetřitelnost není většinou tak dobrá, abychom zobrazili cípy a anulus v kvalitě jako při jícnovém 3D echokardiografickém vyšetření.

Naopak transezofageální echokardiografické vyšetření (TEE) je doporučeno provést vždy, když není jasná významnost MR anebo před plánovanou chirurgickou plastikou anebo před zákrokem TEER (transcatheter edge-to-edge repair). Pokud transtorakální vyšetření jednoznačně prokáže významnou MR a u pacienta je plánována náhrada chlopně, není nutné indikovat TEE pouze za účelem detailního zobrazení MCH. Transezofageální echokardiografie se standardně realizuje perioperačně přímo na operačním sále, kde se vyšetření zaměřuje mimo jiné i na posouzení náplně ouška levé síně a případnou přítomnost foramen ovale patens.

Barevné dopplerovské zobrazení (CF) prezentuje pouze rychlost (a ne průtok). Proto malý regurgitační objem, který má vysoké rychlosti, může vizuálně klamat a vypadat jako těžká MR. Na druhou stranu vizuální posouzení velikosti barevného proudu může být podceněno u MR s excentrickými jety, které narážejí na stěnu levé síně a ztrácejí rychlost a energii (Coandův efekt). Je tedy nut-

né pečlivě sledovat směr regurgitačního jetu v barevném mapování. Problematické může být zastínění kalcifikovaným mitrálním prstencem. Proto je nutná pečlivá analýza nejenom CF, ale i pečlivé hodnocení morfologie všech komponent MCH.

Kdy je MR významná?

Hodnocení významnosti MR není vždy jednoduché. Po řádném strukturálním popisu bychom měli prokázat zející ústí při uzavřené MCH a regurgitační objem. Nejběžnější metodou je PISA (proximal isovelocity surface area). Tato metodika se zaměřuje na analýzu plochy, kterou vytváří proudění krve během regurgitace přes mitrální chlopeň. Plocha vypočítaná pomocí metody PISA se určuje s využitím zjednodušeného vzorce $PISA = 2\pi r^2$, kde r představuje poloměr plochy chlopně od linie polokoule a π je matematická konstanta 3,14159. Tato metoda je uznávaná a doporučena jak Evropskou kardiologickou společností, tak American College of Cardiology. Ačkoliv se matematicky počítáme s polokoulí, vlastní PISA má v prostoru spíše tvar prohnutého rotačního elipsoidu. Hodnocení dle PISA má přínos hlavně v situacích, kdy MR je centrální a dobře zobrazitelná. Významná MR hodnocena regurgitačním orificiem, že ERO je více než 40 mm² a RVol více než 60 ml. Při vyšetření CW je vlastní signál sytý, zkrácený a triangulární. Dalším kritériem je plocha regurgitačního jetu více než 50 % plochy levé síně a vena contracta více než 7 mm. Neexistuje jedno kritérium pro hodnocení MR. Vždy je nutné zvažovat více echokardiografických kritérií a řešení plánovat vždy s ohledem na klinické symptomy pacienta, jeho věk, komorbiditu a kvalitu života. Naprosto zásadním je vůle nemocného, který po řádném vysvětlení problému a pochopení problematiky má právo konečného rozhodnutí.

Klinické projevy mitrální regurgitace

Typickými klinickými symptomy pacienta je námahová dušnost, která je hodnocena známou funkční škálou NYHA podle New York Heart Association, únava, event. palpitace při arytmiích (nejčastěji fibrilaci síní nebo extrasystolách). Při progresivním onemocnění potom dochází k postkapilární plicní hypertenzi s následnou trikuspidální regurgitací, která se klinicky může projevit otoky dolních končetin.

Farmakologická léčba MR

Farmakologická léčba se odvíjí od patofyziologického mechanismu mitrální regurgitace. V případě přítomnosti nekompenzované arteriální hypertenze a neregulované fibrilace síní je nezbytné zaměřit se primárně na stabilizaci těchto dvou patologických stavů. Je známou zkušeností, že akcelerovaný krevní tlak zvyšuje MR. Na druhou stranu při poškození cípu či závěsného aparátu (klasicky prolabující cíp MCH při ruptuře závěsného aparátu) má být sice arteriální krevní tlak pečlivě kompenzován, ale vzhledem ke strukturálnímu poškození nemůže dojít

pouze při optimalizaci terapie k významnému zlepšení. K ovlivnění tepové frekvence je vhodné do terapie zařadit betablokátory. Další postup, zejména snaha o obnovení sinusového rytmu, závisí na individuálním posouzení klinické situace. Snaha o obnovení sinusového rytmu je pro pacienta ve většině případů prospěšná.

Chirurgická léčba

Je-li to možné, má přednost zachovná operace MCH, jak doporučují evropské i americké guidelines. Plastika chlopně je spojena s lepší dlouhodobou prognózou. V případech, kdy není zachovná operace mitrální chlopně technicky proveditelná nebo by nebyla dostatečně efektivní, je indikována náhrada chlopně buď bioprotézou, nebo mechanickou protézou. Volba typu náhrady závisí na věku pacienta, jeho preferencích, přítomnosti komorbidit a schopnosti dlouhodobě užívat antikoagulační terapii.

Mechanické náhrady se vyznačují vysokou trvanlivostí a dlouhou životností, což je výhodné zejména u mladších pacientů. Jejich hlavní nevýhodou je ovšem nutnost celoživotního užívání kumarinových antikoagulancií (např. warfarinu), což s sebou nese riziko krvácivých komplikací a nutnost pravidelného monitorování INR. U těchto náhrad je mírně zvýšené riziko infekční endokarditidy.

Bioprotézy nevyžadují dlouhodobou antikoagulační léčbu, po třech měsících od implantace náhrady pacienti obvykle užívají pouze kyselinu acetylsalicylovou. Jejich nevýhodou je omezená životnost, která může vést k nutnosti reoperace v horizontu 10–15 let.

Katetrizační léčba mitrální regurgitace

Další terapeutickou možností při léčbě mitrální regurgitace je katetrizační zákrok známý jako TEER. Tato metoda představuje minimálně invazivní přístup, který spočívá v perkutánním zavedení speciálních klipů přes femorální žílu do levé síně, kde dochází k mechanickému přiblížení cípů mitrální chlopně. Tím se zmenšuje regurgitační otvor a snižuje se objem zpětného toku krve, přičemž efektivita zákroku závisí na typu a rozsahu poškození chlopně.

Procedura se provádí pod kontrolou jícnovou echokardiografií, což umožňuje přesné a bezpečné umístění klipů do různých protilehlých segmentů mitrální chlopně. Tato metoda je vhodná i pro pacienty s prolapsy nebo tzv. flail leaflet, tedy s výrazně pohyblivými segmenty chlopně. V některých případech je možné aplikovat více klipů za sebou, čímž se dosahuje lepší koaptace cípů a výraznější redukce regurgitace. Mezi hlavní výhody této metody patří krátká doba samotného výkonu, rychlá rekonvalescence a velmi dobrá tolerance ze strany pacientů, zejména těch, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro klasickou kardiokirurgickou operaci. TEER je proto často indikována u starších nebo polymorbidních pacientů, u nichž by otevřená operace představovala nepřiměřené riziko. Absolutní kontraindikací k provedení TEER je přítomnost mitrální stenózy, tedy zúžení mitrálního ústí, které by mohlo být záko-

kem dále zhoršeno. Za úspěšný výsledek lze považovat nejen úplné odstranění regurgitace, ale i její významné snížení, které vede ke zlepšení klinického stavu pacienta, zejména zmírnění dušnosti, zvýšení tolerance zátěže a zlepšení kvality života.

Prognóza

Prognóza pacientů s MR se může velmi lišit. Mírné regurgitace jsou asymptomatické i desetiletí bez tendence ke zhoršení. U významných mitrálních regurgitací může dojít ke zhoršení funkce srdce a snížení kvality života. Včasná diagnostika a léčba jsou klíčové pro zlepšení prognózy.

Základní kritéria pro indikaci k operaci MR

Operace MCH je jednoznačně indikována u symptomatických nemocných s významnou MR a s normální ejekční frakcí (EF) a asymptomatických pacientů s těžkou MR s poruchou funkce levé komory, tedy EF je nižší než 60 % nebo pokud je end-systolický rozměr levé komory (LVESD) větší než 40 mm (LVESDI > 20 mm/m²). Další indikace jsou individuální, závisí na komorbiditách pacienta, jejich celkové zdravotní kondici a schopnosti kardiokirurgického centra. Indikace k operaci jsou vždy diskutovány v kardiologickém týmu kardiologů, kardiokirurgů a anesteziologů.

Závěr

Mitrální regurgitace představuje formu chlopenní vady, jejíž nedostatečná diagnostika a léčba může vést k významným klinickým potížím. Diagnostika některých typů mitrální regurgitace je komplexní, zejména v kontextu kombinovaných chlopenních vad, kdy se mitrální insuficience vyskytuje souběžně s dalšími strukturálními poruchami srdečních chlopní. V těchto případech je nezbytné, aby byla echokardiografická vyšetření prováděna zkušenými specialisty v rámci vysoce specializovaných kardiovaskulárních center, která umožňují návaznost na pokročilé terapeutické postupy.

Vzhledem k demografickému trendu stárnutí populace se stále častěji setkáváme s pacienty, u nichž je chirurgická intervence kontraindikována z důvodu přítomnosti závažných komorbidit. U těchto nemocných je nutné pečlivě zvažovat indikaci ke katetrizačním metodám (TEER) nebo konzervativnímu postupu, přičemž rozhodování by mělo být multidisciplinární a individualizované.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný konflikt zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Zpracování článku bylo v souladu s etickými standardy. Schválení etickou komisí není nutné.

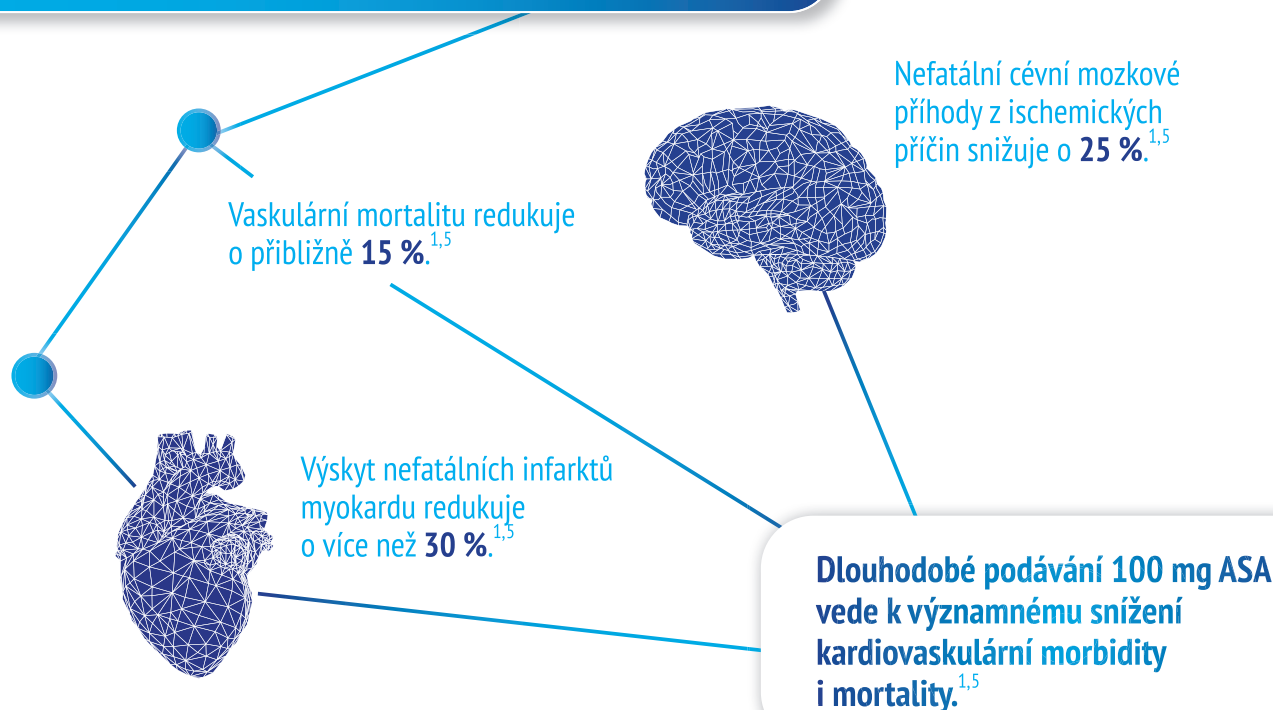
Literatura

1. Kopuz C, Erk K, Sancar Baris Y, et al. Morphometry of the fibrous ring of the mitral valve. *Ann Anat* 1995;177:151–154.
2. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307–332.
3. Dal-Bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, Levine RA. Basic mechanisms of mitral regurgitation. *Can J Cardiol* 2014;30:971–981.
4. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:628–643.
5. Gasser S, Reichenspurner H, Girdauskas E. Genomic analysis in patients with myxomatous mitral valve prolapse: current state of knowledge. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:41.
6. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow's Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:90–96.
7. Hjortnaes J, Keegan J, Bruneval P, et al. Comparative Histopathological Analysis of Mitral Valves in Barlow Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016;28:757–767.
8. Vergara P, Altizio S, Falasconi G, et al. Electrophysiological Substrate in Patients with Barlow's Disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021;10:33–37.
9. Fishbein GA, Fishbein MC. Mitral Valve Pathology. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:61.
10. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611–644.

GODASAL[®]

100 mg acidum acetylsalicylicum
50 mg glycinum

- **ASA** s okamžitým uvolňováním a s prokázaným efektem v klinických studiích.^{1,2}
- **GLYCIN** optimalizuje rozpustnost a vstřebávání ASA.³
- **ASA + GLYCIN** prokázaná příznivá gastrointestinální snášenlivost.⁴



Literatura: 1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71–86. 2. SmPC Godasal 100 mg/50 mg tablety, datum poslední revize textu: 27.2.2020. 3. Murtaza G., et al. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. Acta Pol Pharm Drug Res 2014; 71(1): 139–143. 4. Kusche W., et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy. Adv Ther 2003; 20(5): 237–245. 5. Bultas J., Karetová D. Kyselina acetylsalicylová – základní protidestičkové léčivo. Remedia kardiologie 2019 (Zaostřeno); 3–13.

Zkrácené informace o léčivém přípravku GODASAL 100 mg/50 mg tablety

Složení: Acidum acetylsalicylicum 100 mg, glycinum 50 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Léčba akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris. Dlouhodobá sekundární prevence u nemocných s anginou pectoris, po proděláném infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě či tranzitorní ischemické atace. Dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob (10% riziko KVO v horizontu 10 let) bez dosavadní manifestace aterosklerotického onemocnění. Samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích (PTCI, CABG), endarterektomie, arteriovenózní shuntů apod. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kys. acetylsalicylovou (ASA) a jiné salicyláty, glycin a pomocné látky, astma indukované předchozím požitím salicylátů či NSA, akutní vředové onemocnění GIT, hemoragická diatéza, vážné selhání jater, ledvin, srdce, v kombinaci s methotrexátem při dávce ≥ 15 mg týdně, ve třetím trimestru těhotenství, do 18 let. **Nežádoucí účinky:** GIT obtíže (bolest žaludku, nevolnost, zvracení, průjem, mikrokrvácení), vzácněji větší krvácení do žaludku a žaludeční vředy, bronchospasmus, alergické kožní reakce a hypochromní anémie. Ojedinelé poruchy jater a ledvin, hypoglykémie, trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anémie, těžká kožní reakce (Stevensův-Johnsonův a Lyellův syndrom). Při dlouhodobém užívání může dojít ke zvýšené krvácivosti, projevující se neobvyklou tvorbou modřin, krvácením z nosu nebo z dásní. U citlivých pacientů může ASA vyvolat až záchrvat dny. **Interakce:** ASA zvyšuje účinek antikoagulancií jak kumarinových derivátů, tak heparinu, srdečních glykosidů, barbiturátů, lithia, zvyšuje nebezpečí krvácení z GIT při terapii glukokortikoidy a při současné konzumaci alkoholu. ASA zvyšuje účinky nesteroidních antirevmatik, methotrexátu, perorálních antidiabetik (obsahujících sulfonylmočovinu), sulfonamidů a trijodthyroninu. ASA snižuje účinek antihypertenziv, diuretik a antiuratik. Metamizol a antacida mohou účinek ASA snížit. **Upozornění:** Při dlouhodobém užívání ASA je třeba sledovat krvácivost, krevní obraz, výskyt okultního krvácení a hodnoty jaterních testů. Před chirurgickým zákrokem včetně extrakce zubů je nutno zvážit přerušení léčby Godasalem. V těhotenství by ASA měla být podávána po zvážení poměru přínosu léčby a rizika pro plod. **Dávkování a způsob podání:** Akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris a dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob bez dosavadního manifestního aterosklerotického onemocnění tepen: 1 tableta denně. Dlouhodobá sekundární prevence u indikovaných nemocných s manifestním aterosklerotickým onemocněním tepen a samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích: 1–3 tablety denně. Tablety je lépe užívat po jídle a dostatečně zapíjet. Je možno je polknout celé nebo je rozkousat nebo je nechat rozpustit v ústech. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** 20, 50 a 100 tablet po 100 mg/50 mg. **Datum revize textu:** 27.2.2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

Koronární mikrovaskulární dysfunkce

(Coronary microvascular dysfunction)

Martin Pumprla^a, Radka Hazuková^a, Milan Kamínek^b, Petr Heinc^a

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

^b Klinika nukleární medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 3. 2025

Přijat: 6. 4. 2025

Dostupný online: 3. 7. 2025

Klíčová slova:

ANOCA

Dynamická CZT SPECT

INOCA

Koronární hemodynamika

Koronární mikrovaskulární dysfunkce

Vazospastická angina

SOUHRN

Recentní doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2024 týkající se chronických koronárních syndromů (chronic coronary syndromes, CCS) zahrnují vedle standardní problematiky CCS na podkladě obstrukční formy koronární nemoci (nejčastěji ischemická choroba srdeční [ICHS], vzácně vrozené anomálie koronárních tepen a svalové můstky) také problematiku CCS na podkladě neobstrukční formy koronárních arterií/neobstrukční formy koronární nemoci (non-obstructive coronary arteries/non-obstructive coronary artery diseases [NOCA/NOCAD]). Hlavním důvodem aktuálně zvýšeného zájmu o CCS s NOCA/NOCAD jsou patrně nedávná data dokumentující jejich relativně častý výskyt i jejich relativně nepříznivou prognózu, které kontrastují s původními předpoklady odborné veřejnosti. Typickým znakem CCS při NOCA/NOCAD je normální, nebo téměř normální koronarogram. Autoři se v dalším textu zaměřili na koronární mikrovaskulární dysfunkci (coronary microvascular dysfunction [CMD]), která reprezentuje NOCA/NOCAD na mikrovaskulární úrovni koronárního řečiště. Příčina CMD může být strukturální, funkční nebo smíšená (remodelace, endoteliální dysfunkce, abnormální vazodilatace, mikrovaskulární vazospasmus). Přes současné pokroky zůstává problematika CMD obtížně uchopitelná. Proto jsou další výzkumy v této oblasti žádoucí. Slibnou metodou pro diagnostiku CMD se zdá být dynamická jednofotonová pozitronová emisní výpočetní tomografie (SPECT) myokardu (D-SPECT) s CZT (kadmium-zinek-tellurid) kamerami.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

The recent 2024 European Society of Cardiology (ESC) guidelines on chronic coronary syndromes (CCS) include, in addition to the standard issue of CCS on the basis of obstructive coronary disease (most commonly coronary artery disease, rarely congenital anomalies of the coronary arteries, and muscle bridges), also the issue of CCS on the basis of the non-obstructive coronary arteries/non-obstructive coronary artery diseases (NOCA/NOCAD).

The main reason for the currently increased interest in CCS with NOCA/NOCAD is probably the recent data documenting their relatively frequent occurrence and their relatively unfavourable prognosis, which contrast with the original assumptions of the professional public. A typical sign of CCS in NOCA/NOCAD is a normal or near-normal coronary angiography.

In the following text, the authors focused on coronary microvascular dysfunction (CMD), which represents NOCA/NOCAD at the microvascular level of the coronary artery. The cause of CMD can be structural, functional, or mixed (remodelling, endothelial dysfunction, abnormal vasodilation, microvascular vasospasm). Despite current advances, the issue of CMD remains difficult to grasp. Therefore, further research in this area is desirable. A promising method for diagnosing CMD seems to be dynamic myocardial SPECT (D-SPECT) with CZT cameras.

Keywords:

ANOCA

Coronary hemodynamics

Coronary microvascular dysfunction

Dynamic CZT SPECT

INOCA

Vasospastic angina

Adresa pro korespondenci: MUDr. Radka Hazuková, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, Česká republika, e-mail: radka.hazukova01@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.062

Úvod

Recentní doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2024 týkající se chronických koronárních syndromů (CCS) zahrnují také diagnostiku ischemie a anginy pectoris u pacientů bez obstrukce koronárních tepen.¹ Problematice neobstrukční koronární nemoci (CAD) se věnuje rovněž americký dokument z roku 2023.² Tato klinická jednotka rozlišuje dvě zásadně odlišné formy: anginózní variantu (angina pectoris bez obstrukčního postižení koronárních tepen, angina with non-obstructive coronary arteries – ANOCA) a ischemickou variantu (ischemie bez obstrukce koronárních tepen, ischemia with non-obstructive coronary artery – INOCA).³ V tomto dokumentu se budeme věnovat koronární mikrovaskulární dysfunkci (CMD) u pacientů s normálním koronarogramem či s diskretním nevýznamným aterosklerotickým postižením na epikardiálních koronárních tepnách, respektive neobstrukční CAD. Charakteristikou ANOCA je absence srdeční ischemie. Pacienti s ANOCA mohou vykazovat anginózní symptomy nebo jejich ekvivalenty, jako je dušnost, avšak dostupné testy (zátěžová ergometrie, echokardiografie, nukleární zátěžové testy) jsou negativní.^{1,2} Naopak INOCA označuje již přítomnost myokardiální ischemie, v terénu neobstrukční CAD. Pacient může mít pozitivní zátěžovou ergometrii, změny na EKG či elevované hodnoty troponinu. V minulosti byl tento stav označován jako syndrom X, avšak vzhledem k pokroku v porozumění patogenetice je dnes preferován termín ischemie bez obstrukce koronárních tepen.³

Patofyziologie

Dle charakteru postižení, funkční či strukturální, a postižené oblasti, mikro- nebo makrovaskulární systém, můžeme přesněji definovat nozologickou jednotku (**tabulka**

Tabulka 1 – Neobstruktivní koronární nemoc / nemoc mikrovaskulatury – základní klinické manifestace

1. ANOCA	Angina pectoris with non-obstructive coronary artery disease (<i>angina pectoris s neobstrukční koronární nemocí</i>)
2. INOCA	Ischemia with non-obstructive coronary artery disease (<i>ischemie myokardu s neobstrukční koronární nemocí</i>)
3. MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (<i>infarkt myokardu s neobstrukční koronární nemocí</i>)
4. HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction (<i>srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí</i>)

ANOCA – angina pectoris bez obstrukčního postižení koronárních tepen (angina with non-obstructive coronary arteries); INOCA – ischemie bez obstrukce koronárních tepen (ischemia with non-obstructive coronary arteries); MINOCA – infarkt myokardu bez obstrukce větvitých tepen (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries); HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction). ANOCA je pracovní diagnóza, přičemž jsou symptomy sugestivní z koronární etiologie, ale vlastní podstata potíží může být extrakoronární, nebo dokonce extrakardiální.

1), kdy CMD definuje funkční i strukturální poruchy mikrovaskulatury.⁴

Na makrovaskulární úrovni se ischemie vyskytuje nejčastěji při hemodynamicky signifikantní stenóze. Patofyziologickým mechanismem této ischemie je nerovnováha mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v myokardu. Na mikrovaskulární úrovni se budeme věnovat mikrovaskulární remodelaci, mikrovaskulárním vazospazmům a jejich kombinaci.^{1,2,4}

Za patofyziologií vazospasmů stojí zvýšená kontraktilita hladkého svalstva z důvodu snížené dostupnosti až úplného deficitu oxidu NO při endoteliální dysfunkci či hypersenzitivita na vazokonstrikční stimuly.⁵ Etiologií mikrovaskulární remodelace jsou strukturální změny jako obstrukce či útlak mikrocirkulace, jež vedou ke snížené vazodilatační rezervě.^{3,6}

Tyto patologické mechanismy mohou být způsobeny v důsledku rizikových faktorů. Pro vazokonstrikci to jsou kouření, emoční stres, hyperventilace, náhlý chlad, raní fyzická zátěž, drogy. Vazokonstrikci sledujeme spíše u mladších pacientů a u žen.^{4,6} Pro mikrovaskulární remodelaci jsou nejčastějšími rizikovými faktory diabetes mellitus, kouření, hypertenze, dyslipidemie či ateroskleróza a sledujeme ji spíše u starších pacientů. CMD se vyskytuje i u řady dalších stavů, včetně revmatologických onemocnění (systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida), hypertrofické kardiomyopatie a srdeční amyloidózy.^{3,7,8}

Porozumění těmto faktorům je klíčové pro identifikaci pacientů s CMD a umožňuje včasnou terapii zaměřenou na zmírnění symptomů a snížení kardiiovaskulárního rizika.^{1,9}

Klinická prezentace a epidemiologie

Mikrovaskulární dysfunkce je časté onemocnění. Metaanalýza 56 studií zahrnujících více než 14 400 pacientů prokázala u pacientů, u nichž je indikována koronarografie, prevalenci CMD až 41 % (95% interval spolehlivosti [CI] 36–47 %).⁹

U většiny pacientů s ANOCA/INOCA se symptomy objevují v souvislosti s fyzickou námahou a/nebo emočním stresem a typicky ustupují v klidu. U některých pacientů se však může vyskytovat epizodicky i v klidu nebo se manifestovat anginózním ekvivalentem, například dušností.² Symptomy mohou být výrazné a významně limitovat každodenní aktivitu.⁷ Během epizody mohou být přítomny tachykardie, akcelerace hypertenze či vegetativní doprovod.¹¹ CMD je významným prediktorem k výskytu diastolické dysfunkce a srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF). Může se manifestovat i jako infarkt myokardu bez obstrukce koronárních tepen (MINOCA) (**tabulka 2**).¹²

Diagnostika

Diagnóza INOCA je stanovena na základě kritérií mezinárodní pracovní skupiny COVADIS, která zahrnují přítomnost anginózních symptomů, objektivní průkaz ischemie, koronarograficky verifikovanou absenci obstrukční CAD a důkaz koronární mikrovaskulární dysfunkce.³

Tabulka 2 – Klinická manifestace koronární mikrovaskulární dysfunkce

Klinické jednotky	Subjektivní (symptomy)	Objektivní změny
ANOCA	Bolest na hrudi/ekvivalent	Normální koronarogram
INOCA	Bolest na hrudi/ekvivalent	Tranzitorní změny ischemie myokardu Pozitivní provokační/zátěžové testy ischemie myokardu Normální koronarogram
MINOCA	Bolest na hrudi/ekvivalent	Perzistentní změny ischemie myokardu Pozitivní humorální myokardiální odpověď Normální koronarogram
HFpEF	Dušnost, únava	Elevace NT-proBNP Normální systolická funkce levé komory Diastolická dysfunkce

ANOCA – angina pectoris bez obstrukčního postižení koronárních tepen (angina with non-obstructive coronary arteries); INOCA – ischemie bez obstrukce koronárních tepen (ischemia with non-obstructive coronary arteries); MINOCA – infarkt myokardu bez obstrukce věnčitých tepen (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries); HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction); NTproBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

U pacientů bez obstrukční CAD s recidivujícími symptomy je vhodné podrobné vyšetření zaměřené na hodnocení koronární průtokové rezervy (CFR), která je klíčovým parametrem remodelace mikrocirkulace. CFR představuje relativní poměr mezi maximálním hyperemickým koronárním průtokem (stress myocardial blood flow, sMBF), který indukujeme adenosinem, a bazálním koronárním průtokem myokardu (myocardial blood flow MBF).¹⁴ Normální hodnoty CFR se pohybují v rozmezí 2,5–5, přičemž hodnoty $\leq 2,5$ při absenci obstrukční CAD svědčí pro CMD.² Tento parametr si můžeme představit jako míru restrikce vazodilatace mikrocirkulace. Druhým parametrem pro zhodnocení remodelace je index mikrovaskulární rezistence (IMR [U]), kdy patologická hodnota svědčící pro CMD je > 25 .^{4,9,10} K vyloučení mikrovaskulárních vazospasmů využíváme invazivní test aplikací acetylcholinem. Test je považován za pozitivní pro vazospastickou anginu, pokud dojde k rozvoji příznaků doprovázených ischemickými změnami na EKG a angiograficky prokazatelnou $\geq 90\%$ redukcí lumen koronární tepny. Pokud je redukce lumen $< 90\%$ a jsou přítomné příznaky a ischemické změny na EKG, stanovuje se diagnóza mikrovaskulárního vazospasmu.

Neinvazivní hodnocení myokardiální průtokové rezervy (MFR) se provádí magnetickou rezonancí srdce (CMR), pozitronovou emisní tomografií (PET) či dynamickou CZT (kadmium-zinek-tellurid) SPECT se zátěží. Přestože vyšetření CMD pomocí PET opakovaně platilo za zlatý standard, dle recentních studií má srovnatelné výsledky dynamický CZT SPECT, který pro svou dostupnost a menší náročnost může PET vyšetření v budoucnu ve využitelnosti překonat (tabulka 3).^{8,15,16,17}

Prognóza a léčba

CMD je chronické onemocnění. Ačkoli je možné symptomy zmírnit prostřednictvím režimových opatření a farmakoterapie, úplné vymizení obtíží je vzácné.³ Proto je klíčová edukace pacientů ohledně možných klinických důsledků a rizik progresu kardiovaskulárních onemocnění.¹

Na rozdíl od dřívějších předpokladů CMD nepředstavuje benigní stav, ale je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje CCS a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) s nepříznivou prognózou.⁴ Snížená CFR byla ve studiích nezávisle spojena i s vyšší incidencí diastolické

Tabulka 3 – Diagnostika koronární mikrovaskulární dysfunkce u neobstrukčních forem koronárních arterií/koronárních nemocí

Vyšetřovací metody	Sledované parametry	Normální hodnoty
INVAZIVNÍ		
Invazivní měření hemodynamiky	CFR a IMR	CFR $> 2,5$; IMR < 25 U
Acetylcholinový test	EKG a redukce koronárního lumen	Nesignifikantní změny ST a $< 90\%$
NEINVAZIVNÍ		
CZT dynamický SPECT se zátěží	MBF; sMBF; MFR	MFR $> 2,5$
PET	MBF; sMBF; MFR	MFR $> 2,5$
Magnetická rezonance srdce	MBF; sMBF; MFR	MFR $> 2,5$

CFR – koronární průtoková rezerva; CZT – kadmium-zinek-tellurid; IMR – index mikrovaskulární rezistence; MBF – myokardiální průtok krve; MFR – myokardiální průtoková rezerva; PET – pozitronová emisní tomografie; SPECT – jednofotonová pozitronová emisní výpočetní tomografie; sMBF – myokardiální průtok krve při stresu/zátěži; U – jednotka (unit).

dysfunkce s hospitalizací pro srdeční selhání se zachovávají ejekční frakcí.¹²

Léčba CMD se zaměřuje na zmírnění anginózních symptomů, zlepšení tolerance fyzické zátěže a redukci kardiovaskulárního rizika.¹⁸ Základem je úprava životního stylu, která zahrnuje pravidelnou fyzickou aktivitu, redukci hmotnosti, zanechání kouření, zvládání stresu a kardiorehabilitaci.¹ Farmakoterapie mikrovaskulární remodelace zahrnuje betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a statiny jako léčbu první volby. Mezi léky druhé linie patří blokátoři kalciových kanálů (BKK), dlouhodobě působící nitráty a ivabradin, avšak jejich účinnost v terapii CMD je dosud omezeně podložena klinickými daty. U vazospastických forem jsou léky první volby BKK, případně kombinace s nitráty a statiny.^{4,5} U pacientů se symptomatickými myokardiálními mŕstky refrakterními na farmakoterapii lze zvážit chirurgickou revaskularizaci.¹ Léčba tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, dyslipidemie, diabetes, kouření) by měla vycházet z aktuálních klinických doporučení.² Mezi nové terapeutické přístupy patří intervence s cílem redukce koronárního sinu.¹⁹

Studie CorMicA (Coronary Microvascular Angina) hodnotila symptomatické pacienty bez obstrukční CAD s pozitivním invazivním testem na koronární reaktivitu. Do intervenční skupiny bylo zařazeno 76 pacientů (74 % žen) a 75 pacientů tvořilo kontrolní zaslepenou skupinu. Intervenční skupina byla léčena antiischemickou farmakoterapií zahrnující betablokátory a ACEI, doplněnou o léčbu statiny a režimová opatření, včetně odvykání kouření. Tento terapeutický přístup vedl k signifikantnímu zlepšení anginózních obtíží a kvality života během šesti měsíců ($p = 0,001$), čímž potvrzuje význam cílené léčby u pacientů s CMD.⁹

Terapie symptomatických pacientů s ANOCA/INOCA je náročná, protože se jedná o heterogenní skupinu a randomizované klinické studie v této oblasti zatím chybějí.²

Závěr

U pacientů s ANOCA/INOCA je diagnostika často opožděná nebo nedostatečná, což vede k absenci cílené terapie. Důsledkem jsou rekurentní symptomy s anginou, snížení kvality života, časté hospitalizace a opakované koronarnografie, které jsou mnohdy zbytečné. Tento stav je spojen nejen s negativními psychologickými a sociálními dopady, ale také se zvýšeným rizikem rozvoje srdečního selhání, chronického koronárního syndromu, rozvojem invalidity a vyšší incidencí MACE, včetně vyšší morbidita a mortality. Nedostatečná diagnostika a léčba zároveň zvyšují náklady na zdravotní péči a vedou k častějším invazivním vyšetřením.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Článek byl podpořen grantem pro koncepční rozvoj výzkumné organizace Ministerstva zdravotnictví ČR FNOL, 00098892.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Charakter článku je nevyžaduje.

Literatura

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415–3537.
2. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023;148:e9–e119.
3. Samuels BA, Shah SM, Widmer RJ, et al. Comprehensive Management of ANOCA, Part 1 – Definition, Patient Population, and Diagnosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1245–1263.
4. Kopeva K, Grakova E, Maltseva A, et al. Coronary Microvascular Dysfunction: Features and Prognostic Value. *J Clin Med* 2023;12:2964.
5. Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, et al. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2024;18:17539447241230400.
6. Feuer DS, Handberg EM, Mehrad B, et al. Microvascular Dysfunction as a Systemic Disease: A Review of the Evidence. *Am J Med* 2022;135:1059–1068.
7. Hosadurg N, Watts K, Wang S, et al. Emerging Pathway to a Precision Medicine Approach for Angina With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *JACC Adv* 2024;3:101074.
8. Hillier E, Elharram M, White JA, et al. Heterogeneity of coronary vascular function and myocardial oxygenation in women with angina and non-obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;25:1136–1143.
9. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(23 Pt A):2841–2855.
10. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16–20.
11. Trimarchi G, Teresi L, Licordari R, et al. Transient Left Ventricular Dysfunction from Cardiomyopathies to Myocardial Viability: When and Why Cardiac Function Recovers. *Biomedicines* 2024;12:1051.
12. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;39:840–849.
13. Sinha A, Dutta U, Demir OM, et al. Rethinking False Positive Exercise Electrocardiographic Stress Tests by Assessing Coronary Microvascular Function. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:291–299.
14. Ghizzoni G, Botti G, Russo F, et al. Ischemia With No Obstructive Coronary Artery Disease: Are Misdiagnosis and Undertreatment Always Behind the Corner? *JACC Case Rep* 2023;22:101978.
15. Li L, Pang Z, Wang J, et al. Prognostic value of myocardial flow reserve measured with CZT cardiac-dedicated SPECT low-dose dynamic myocardial perfusion imaging in patients with INOCA. *J Nucl Cardiol* 2023;30:2578–2592.
16. Liu L, Dai N, Yin G, et al. Prognostic value of combined coronary angiography-derived IMR and myocardial perfusion imaging by CZT SPECT in INOCA. *J Nucl Cardiol* 2023;30:684–701.
17. Zhang H, Caobelli F, Che W, et al. The prognostic value of CZT SPECT myocardial blood flow (MBF) quantification in patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:1940–1953.
18. Rehan R, Yong A, Ng M, et al. Coronary microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:111721.
19. Morrow AJ, McFarlane R, Berry C. Novel therapy for ischaemia with no obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2023;44:2829–2832.

Náhlá srdeční smrt u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

(Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy)

Michael Jenšovský, Veronika Puchnerová, Petr Ošťádal, Jiří Bonaventura

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 28. 5. 2025

Přepřeván: 9. 7. 2025

Přijat: 1. 8. 2025

Dostupný online: 1. 9. 2025

Klíčová slova:

Náhlá srdeční smrt

Hypertrofická kardiomyopatie

Stratifikace rizika

Implantabilní kardioverter-
-defibrilátor

Keywords:

Hypertrophic cardiomyopathy

Implantable cardioverter-
-defibrillator

Risk stratification

Sudden cardiac death

SOUHRN

Náhlá srdeční smrt (SCD) je nejobávanějším z projevů hypertrofické kardiomyopatie (HCM) a může být i první a jedinou manifestací HCM. Souhrnný článek se zabývá vývojem epidemiologie a pohledem na patofyziologii SCD u pacientů s HCM a současnými možnostmi stratifikace rizika SCD v primární prevenci SCD u pacientů s HCM. Detailně se věnujeme jednotlivým rizikovým faktorům SCD, sportovní aktivitě u pacientů s HCM, výhodám a komplikacím implantabilních kardioverterů-defibrilátorů u této skupiny pacientů.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Sudden cardiac death (SCD) is the most feared complication of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and can be the first and only manifestation of HCM. Our review focuses on the evolution of epidemiology and pathophysiology of SCD in HCM patients, with an emphasis on current risk stratification options for the primary prevention of SCD in HCM. It provides a detailed overview of the individual risk factors of SCD, the benefits and potential risks of physical activity, as well as the benefits and complications of implantable cardioverter-defibrillators in patients with HCM.

Úvod

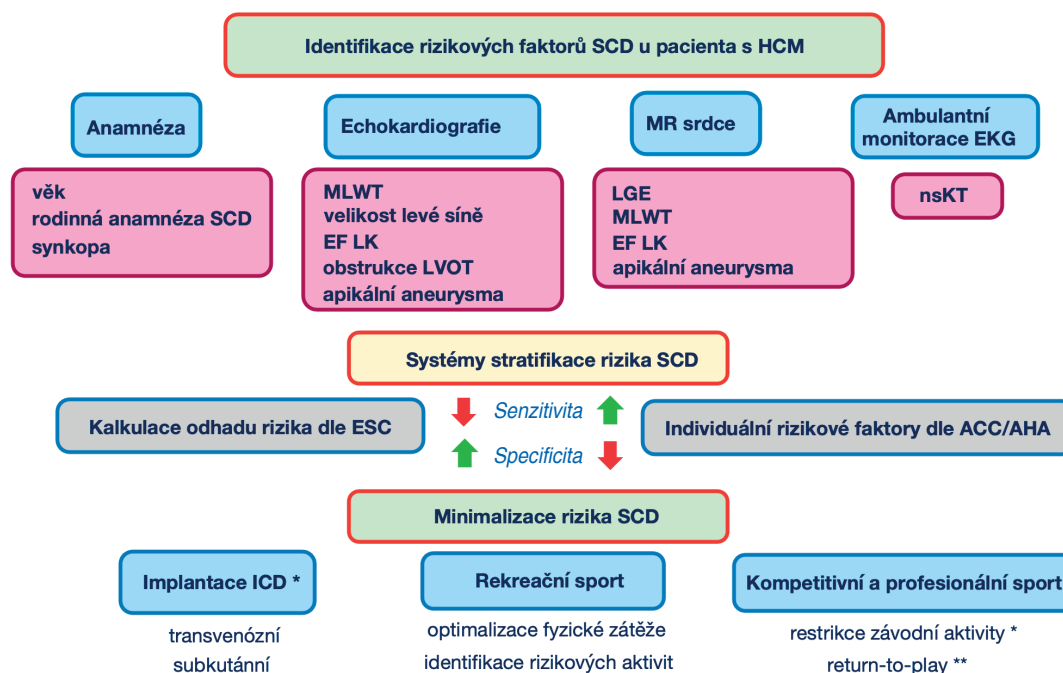
Náhlá srdeční smrt (sudden cardiac death, SCD) je nejobávanějším z projevů hypertrofické kardiomyopatie (HCM) a může být i první a jedinou manifestací HCM. Identifikace pacientů ve zvýšeném riziku SCD je integrální součástí komplexní péče o tuto skupinu pacientů vzhledem k možnosti její účinné prevence implantací implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD). Přístup k odhadu rizika SCD se neustále vyvíjí, stejně jako incidence SCD samotné. V našem přehledovém článku přinášíme současný souhrnný pohled na výskyt, patofyziologii a možnosti odhadu rizika SCD včetně detailního pohledu na jednotlivé rizikové faktory SCD (obr. 1).

Epidemiologie SCD u HCM

Prognóza pacientů sledovaných s HCM se v průběhu času výrazně mění. V posledních dvaceti letech došlo kombinací implementace efektivních léčebných strategií u vysoce rizikových pacientů a zároveň vyšším zachytem níže rizikových skupin pacientů s méně vyjádřeným fenotypem k výraznému snížení morbidit i mortality publikovaných kohort HCM. Zásadní podíl na tomto vývoji má snížení rizika SCD, přestože se jedná o komplikaci méně častou než např. fibrilace síní či progresivní srdeční selhání.¹ Historické práce (zejm. kazuistická sdělení a série kazuistik) uváděly vysokou incidenci SCD a např. v originální práci Eugena Braunwalda, ze které vychází samotná diagnóza HCM

Adresa pro korespondenci: MUDr. Michael Jenšovský, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: michael.jensovsky@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.086



Obr. 1 – Přístup k prevenci náhlé srdeční smrti u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association; EF LK – ejekční frakce levé komory; ESC – European Society of Cardiology; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; LGE – pozdní syčení gadoliniem; LVOT – výtokový trakt levé komory; MLWT – maximální tloušťka stěny levé komory; MR – magnetická rezonance; nsKT – nesetrválé komorové tachykardie; SCD – náhlá srdeční smrt. * U pacientů s vysokým rizikem SCD po detailním vysvětlení přínosů a rizik, ** u pacientů s nízkým rizikem SCD, mírným fenotypem HCM a absencí obstrukce LVOT.

(tehdy nazývaná tzv. idiopatická hypertrofická subaortální stenóza), zemřeli náhlou smrtí dva ze 64 pacientů.^{2,3} Vývojem incidence SCD se zabývala metaanalýza zahrnující všechny soudobé (do listopadu 2021) publikované studie s daty o SCD u pacientů s HCM (celkem 98 studií). Na základě statistické analýzy bylo možné stanovit nejen celkovou incidenci SCD (0,43 %/rok), ale především její vývoj v různých časových obdobích od roku 1985 do roku 2020. Tento časový faktor hraje významnou roli, protože globální incidence SCD díky lepším diagnostickým a především terapeutickým možnostem (implantace ICD po roce 2000) postupně klesá, a to z 0,73 %/rok v letech 1985–2000 na 0,32 % v letech 2015–2020. Tento pokles byl zaznamenán celosvětově, byť se v různých regionech absolutní incidence SCD i její relativní pokles lišil. Nejvyšší incidence SCD byla zaznamenána v Asii (kde výrazně méně často implantují ICD), nejnižší poté ve Spojených státech amerických (USA) po roce 2010. Kromě časové periody a geografického regionu se incidence SCD lišila i při stratifikaci dle věku – pediatričtí pacienti byli ve vyšším riziku než dospělí (1,09 %/rok vs. 0,43 %/rok), nejmenší riziko SCD měli pacienti starší 60 let (0,31 %/rok). Jistou limitací určení incidence SCD představuje možný selekční bias přítomný u většiny zahrnutých studií – jedná se o studie provedené v terciárních centrech, a nemusí tak přesně reprezentovat celkovou populaci pacientů s HCM.⁴

Přes relativně nízkou a klesající absolutní incidenci je SCD jako komplikace HCM stále jednou z nejčastějších odhalených příčin SCD u mladých pacientů. Celková in-

cidence SCD v této populaci se ve studiích pohybuje nejčastěji v rozmezí 1–2 případy na 100 000 obyvatel/rok.⁵ U mladých nesportovců (do 35 let) je HCM zodpovědná za zhruba 8 % případů SCD s podobným zastoupením jako arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (ARVC), kanálopatie, ischemická choroba srdeční (ICHS) či myokarditida. Určení přesného procentuálního zastoupení jednotlivých příčin SCD je však vzhledem k vysoké heterogenitě studií značně obtížné až nemožné. Tato heterogenita je výrazně patrná např. při srovnání nejčastějších příčin SCD u mladých pacientů napříč regiony. V USA je reportovaný podíl HCM na SCD významně vyšší než v Evropě (21 % vs. 8 %), významně odlišná data pak udávají studie z Itálie, ve kterých je významně vyšší zastoupení ARVC. Ve shodě s časovým trendem v celé populaci pacientů s HCM se incidence SCD u mladých nesportovců v čase snížila (z 10 % v letech 1990–2009 na 3,9 % v letech 2010–2020).⁶ SCD u mladých sportovců je společně s dalšími aspekty sportovní aktivity diskutována v samostatném oddílu „Sport a HCM“ tohoto článku. Ve vyšších věkových kategoriích významně stoupá podíl ICHS a dramaticky stoupá i absolutní incidence SCD jako takové. Přesto je zastoupení HCM jako příčiny SCD v populaci mezi 35 a 50 roky nezanedbatelné a zůstává jednou z nejčastějších identifikovatelných etiologií (9 % v dánské studii z let 2007–2009).⁷ Riziko SCD se ale významně liší u jednotlivých pacientů s HCM, a to vzhledem k výrazně heterogenní manifestaci onemocnění a nerovnoměrné přítomnosti rizikových faktorů, což vyžaduje přísně individuální přístup k stratifikaci rizika SCD.

Patofyziologie

Mechanismy vedoucí ke komorovým arytmiím u pacientů s HCM jsou pravděpodobně multifaktoriální a liší se u jednotlivých pacientů, což přispívá k obtížné identifikaci pacientů ve zvýšeném riziku SCD. Morfologickým podkladem HCM je hypertrofie kardiomyocytů a jejich dezorganizované uspořádání se zvýšenou mírou intersticiální fibrózy, mikrovaskulární postižení arteriol a do různé míry vyjádřená náhrada kardiomyocytů fibrózní tkání.² V terénu fibrózní tkáně/jizvy mohou vznikat oblasti pomalého vedení, které umožňují vznik re-entry okruhu. Rozsah fibrózy a složení jizvy (velikost jádra, velikost přechodové zóny a kanály z přechodové zóny) predikují riziko SCD a inducibilitu komorových arytmií při programované stimulaci komor.^{8,9} Roli může hrát i abnormální regulace autonomním nervovým systémem, která může způsobit zvýšenou automaticitu a vyvolávat komorové arytmie při fyzické zátěži. Přispívajícím patofyziologickým faktorem pak může být i ischemie myokardu při remodelaci a dysfunkci arteriol a zvýšených metabolických nárocích hypertrofického myokardu, zejména v přítomnosti obstrukce ve výtokovém traktu levé komory (LVOT).¹⁰ Při elektrofyziologickém vyšetření byla v oblastech hypertrofie identifikována významně snížená bipolární regionální voltáž, prodloužené vedení a bloky vedení a frakcionované endokardiální potenciály, což může přispívat ke zvýšené elektrické nestabilitě myokardu.¹¹ Elektrické abnormality pacientů s HCM je možno pozorovat i při podrobném neinvazivním elektrofyziologickém mapování elektrokar-diografií (EKG), výpočetní tomografií/magnetickou rezonancí (CT/MR) srdce a při 128bodovém povrchovém mapování s rekonstrukcí voltážových a aktivačních map při kterém mají pacienti s HCM větší disperzi komorové aktivity (ventricular activation dispersion) v bazálních segmentech, vyšší unipolární voltáž a větší disperzi voltáže a další abnormality jako opožděné a disperzní vedení či repolarizaci, často zvýrazněné fyzickou aktivitou.¹² Kliniky se u pacientů s HCM ze závažných arytmií vyskytují jak setrvalé monomorfní komorové tachykardie, tak fibrilace komor. Fibrilace komor byla tradičně považována za častější, v recentních publikacích byly ale setrvalé komorové tachykardie při interrogaci ICD častější. Setrvalé komorové tachykardie vznikají pravděpodobně na podkladě reentry okruhů a obvykle dobře reagují na antitachykardický pacing (ATP).¹³ Komorovým arytmiím často předchází supraventrikulární tachykardie – nejčastěji sinusová tachykardie nebo fibrilace síní s rychlou odpovědí komor a fyzická aktivita, které mohou sloužit jako spouštěč maligních arytmií.¹⁴ Kromě tachyarytmií se u pacientů s HCM mohou vyskytnout i závažné a život ohrožující bradyarytmie, včetně kompletní atrioventrikulární (AV) blokády, asystolie a bezpulsové elektrické aktivity.¹⁵

Současné doporučené postupy

V současnosti existují dva hlavní přístupy k rizikové stratifikaci pacientů s HCM v primární prevenci SCD. Prvním je model Evropské kardiologické společnosti (ESC), poprvé představený v roce 2014 a zároveň uvedený do doporučených postupů pro diagnostiku a terapii HCM a následně

i v upravené současné verzi v doporučených postupech pro diagnostiku a léčbu kardiomyopatií z roku 2023.¹⁵ Tento model je založen na použití kalkulátoru k odhadu absolutního rizika SCD v následujících pěti letech (ESC HCM SCD Risk Score). Druhým přístupem je model americký (American Heart Association/American College of Cardiology, AHA/ACC), založený na hodnocení přítomnosti velkých a dodatečných rizikových faktorů.¹⁶ Americký model však ve své nejnovější verzi z roku 2024 oba přístupy kombinuje a po určení velkých a malých rizikových faktorů doporučuje i použití modelu evropského.¹⁶ Stratifikace SCD u pacientů s HCM je také řešena v evropských doporučených postupech pro diagnostiku a léčbu komorových arytmií a SCD z roku 2022, které nicméně s určitými modifikacemi vycházejí z již zmíněného modelu ESC HCM SCD Risk Score a v běžné klinické praxi nemají významné využití.¹⁷ Některé informace v guidelines ESC pro diagnostiku a léčbu komorových arytmií a SCD z roku 2022 považují autoři tohoto článku (v souladu s předními světovými experty na HCM) za kontroverzní – zejména přítomnost patogenní sarkomerické mutace nebo abnormálního krevního tlaku (TK) při zátěži jako rizikového faktoru SCD. Pro tyto „rizikové faktory“ není ani v době vzniku tohoto článku dostatečně robustní evidence, přesto jsou ve zmiňovaných guidelines ve třídě doporučení IIa (tedy v nejvyšší třídě doporučení v implantaci ICD v primární prevenci).^{15–17}

Evropský model

Evropský model je rovnici využívající rizikové faktory jako proměnné k výpočtu kvantitativního odhadu rizika SCD v následujících pěti letech a je dostupný jako online kalkulátor na <https://doc2do.com/hcm/offline/webHCM.html>. Pacienty poté dle odhadu absolutního rizika SCD dělí do tří kategorií – nízké, střední a vysoké riziko. Pacientům v nízkém riziku (< 4 % za pět let) by neměla být implantace ICD doporučena, u pacientů ve středním riziku může být implantace ICD zvážena (třída doporučení IIb) a u pacientů ve vysokém riziku (≥ 6 % za pět let) by implantace ICD měla být zvážena (třída doporučení IIa). V současných doporučených postupech z roku 2023 byl původní model ponechán, u pacientů v nízkém riziku SCD je ale nově doporučeno posoudit přítomnost dalších prediktorů SCD, konkrétně extenzivního (> 15%) pozdního vychytávání gadolinia (late gadolinium enhancement, LGE), a nízké ejekční frakce levé komory (< 50 %). Pokud je jeden z těchto faktorů přítomen, implantace ICD může být zvážena. Zvlášť je dodatečně zmíněn ještě jeden potenciální prediktor SCD, a to přítomnost apikálního aneurysmatu levé komory. Dle doporučení ESC by se implantace ICD neměla řídit jen samotnou přítomností apikálního aneurysmatu, ale měl by být vypočítán odhad rizika SCD doporučeným modelem. Podrobněji je současné postavení apikálního aneurysmatu jako prediktoru SCD popsáno v samostatném oddílu tohoto článku.¹⁵

■ Praktické poznámky k používání kalkulátoru ESC rizika SCD u pacientů s HCM

Kalkulátor by měl být používán za dodržení některých podmínek a za použití přesně definovaných pojmů. Stratifikace za použití kalkulátoru by měla být provedena u všech pacientů s HCM při záchytu onemocnění a násled-

ně v pravidelných intervalech každé 1–2 roky a vždy při změně klinického stavu pacienta. Kalkulátor je určen pro pacienty starší 16 let, pro mladší pacienty by měl být použit kalkulátor pro pediatrickou populaci – ESC HCM Risk Kids. Kalkulátor by také neměl být využíván pro pacienty s tzv. fenokopii HCM, protože tito pacienti nebyli při vývoji kalkulátoru do kohort zahrnuti. Vyloučení byli i pacienti po alkoholové septální ablaci či myektomii a vrcholoví sportovci.

Při používání kalkulátoru je důležité znát definice rizikových faktorů, které jsou v kalkulátoru použity. Pozitivní rodinná anamnéza je definována (dle ESC) jako výskyt SCD u prvorodného příbuzného do 40 let věku nebo SCD u příbuzného se stanovenou diagnózou HCM. Maximální tloušťka stěny LK (maximum left ventricular thickness, MLWT) je definována jako největší tloušťka anterosepta, posterosepta, laterální nebo zadní stěny měřená v úrovni mitrální chlopně, papilárních svalů nebo apexu v parasternální projekci na krátkou osu. Maximální rozměr MLWT, který lze do kalkulátoru zadat, je 35 mm. Data pro pacienty s větší MLWT jsou omezená, podrobněji bude rozvedeno dále v článku. Rozměr levé síně je měřen pomocí M-módu nebo 2D echokardiografie z parasternální projekce na dlouhou osu. Maximální gradient v LVOT může být měřen z apikální tří- nebo pětidutinové projekce a jedná se o maximální gradient (PG) naměřený v klidu nebo po provokaci Valsalvovým manévrem. Kalkulátor tedy nezahrnuje pacienty s PG provokovanými jinými způsoby (např. nitráty, izoprenalin nebo fyzická zátěž). Nesetřvalá komorová tachykardie zahrnuje 3 a více komorových tahů s frekvencí > 120/min na nejméně 24hodinovém EKG holterovském monitorování. Horní hranice délky monitorace není stanovena a množí se práce s prodlouženým ambulantním monitorováním arytmií, které bude v budoucnu nutné zohlednit.^{15,18}

Americký model

Základem současného přístupu k rizikové stratifikaci pacientů s HCM v primární prevenci SCD je model vycházející z přítomnosti jednotlivých rizikových faktorů, který byl poprvé představený v roce 2003 ve společných doporučených postupech ACC a ESC. V prvním kroku se doporučuje zhodnotit přítomnost následujících rizikových faktorů – rodinná anamnéza SCD, masivní hypertrofie levé komory (MLWT ≥ 30 mm), nevysvětlená synkopa, přítomnost apikálního aneurysmatu a systolická dysfunkce LK (ejekční frakce levé komory [EF LK] < 50 %). V poslední verzi z roku 2024 je po identifikaci rizikových faktorů doporučeno použít současného kalkulátoru ESC za účelem komunikace odhadu absolutní míry rizika SCD s pacientem. Po diskusi s pacientem je poté implantace ICD doporučována již od přítomnosti ≥ 1 z velkých rizikových faktorů. Kromě tzv. velkých rizikových faktorů by měla být posouzena i přítomnost nesetřvalých komorových tachykardií (nsKT) a extenzivního LGE dle MR, a pokud jsou přítomny, může být implantace ICD zvážena (třída doporučení IIb). Oproti modelu ESC tak model ACC/AHA za velký rizikový faktor považuje přítomnost apikálního aneurysmatu a liší se v přístupu k dysfunkci levé komory (která je v algoritmu ESC zvážena až v případě, že nemá pacient kalkulované riziko ≥ 4 %). Naopak systém ACC/AHA nepočítá s věkem pacienta, obstrukcí LVOT ani rozměrem levé síně.¹⁶

Srovnání evropského a amerického přístupu

Dlouhou dobu panuje mezi odborníky debata o tom, který z přístupů ke stratifikaci pacientů v riziku SCD je přesnější. Do současné doby neexistuje prospektivní randomizovaná studie, která by mohla tuto otázku jednoznačně zodpovědět, existuje ale celá řada retrospektivních nepřímých srovnání. Z těchto dat vyplývá vyšší senzitivita amerického modelu za cenu nižší specifity. Logickým důsledkem strategie ACC/AHA stratifikace rizika SCD je vyšší míra implantace ICD v USA (zhruba o 20 %). Při zahrnutí pouze vysoce rizikové kategorie modelu ESC (odhad pětiletého rizika SCD ≥ 6 %) je senzitivita v identifikaci SCD pouze 33 % oproti více než 90 % u modelu ACC/AHA. Na druhou stranu specifita v kategorii vysokého rizika byla u modelu ESC vyšší (92 % vs. 78 %). Většina srovnání amerických autorů ale nezahrnuje středně rizikovou kategorii dle modelu ESC, u které je možno ICD zvážit.^{2,19} V naší vlastní recentní pilotní studii, zahrnující 505 pacientů a srovnávající model ESC (střední plus vysoké riziko, tzn. odhad pětiletého rizika SCD ≥ 4 %) s modelem ACC/AHA byla senzitivita modelů 71 % (ESC), resp. 77 % (ACC/AHA) a specifita 89 % (ESC), resp. 71 % (ACC/AHA).²⁰ Ani v pediatrické populaci neexistuje dokonalý systém a používají se analogické individuální prediktory SCD jako u dospělých a online kalkulátory se suboptimální senzitivitou a specifitou (HCM Risk Kids, PRIMaCY).^{21–23}

Prediktory SCD

V následující části přehledu se zaměříme na jednotlivé rizikové faktory SCD u pacientů s HCM. Z důvodu přehlednosti je dělíme do tří kategorií: zavedené (již delší dobu používané rizikové faktory), nové (rizikové faktory uvedené do některého nebo obou stratifikačních systémů v posledních letech s vyvíjející se evidencí) a emerging (rizikové faktory na úrovni výzkumu).

Zavedené rizikové faktory SCD

■ Věk

Ve vyšším relativním riziku SCD se nacházejí zejména mladí pacienti (mladší 35 let) a s přibývajícím věkem zřejmě riziko SCD (specificky vázané na HCM) klesá.^{24,25} Zároveň u starších pacientů stoupá riziko alternativních příčin SCD, a to zejména ICHS. Na druhou stranu je potřeba uvést, že průměrný čas od implantace ICD v primární prevenci SCD do první adekvátní terapie je často dlouhý – u 65 % pacientů po více než pěti letech od implantace, a u 36 % dokonce po více než deseti letech od implantace ICD. Průměrný věk v době prvního adekvátního výboje ICD se pohybuje okolo 40 let.^{26,27} Maligní komorové arytmie na podkladě HCM tak pacienty mohou ohrožovat v průběhu celého života, byť po 60. roce života jsou minoritní příčinou úmrtí.²⁸ Roli hraje i věk v době diagnózy. Pacienti s diagnostikovanou HCM mezi 40. a 60. rokem života umírají častěji z důvodu srdečního selhání než náhlé smrti, pacienti s diagnostikovanou HCM po 60. roku života umírají kromě srdečního selhání často z jiných než kardiovaskulárních příčin.²⁹ Věk také významně interaguje s ostatními rizikovými faktory SCD,

zejména s přítomností nsKT, významnou hypertrofií LK a nevysvětlenou synkopou.^{25,30,31}

■ Pohlaví

Vzhledem k převážně autosomálně dominantní (AD) formě dědičnosti sarkomerické HCM by předpokládané zastoupení pohlaví u pacientů s HCM mělo být vyrovnané. Ve studiích jsou však ve vyšší míře zastoupeni muži a také věk či symptomatologie v době diagnózy se mezi pohlavími liší. U žen je HCM průměrně diagnostikována o 6 až 13 let později než u mužů a ženy mají při iniciační evaluaci pokročilejší symptomy srdečního selhání. Doposud není jasné, zda jsou tyto rozdíly dané nižší penetrancí u ženského pohlaví, poddiagnostikováním choroby, pozdější manifestací či jiným vlivem. V úvahu připadá i neaktuálnost modelu mendeliánské dědičnosti a fakt, že HCM pravděpodobně není monogenním a striktně AD dědičným onemocněním.^{32–34} Stran výskytu SCD však mezi pohlavími rozdíl prokázán nebyl a neliší se ani míra implantace ICD v primární prevenci SCD.³⁵

■ Maximální tloušťka stěny levé komory

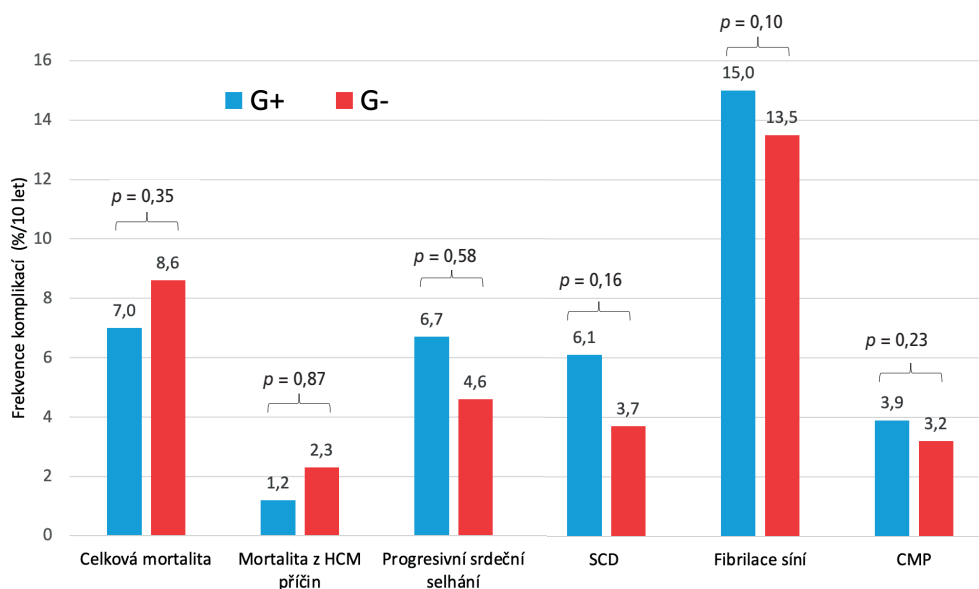
Tradiční pohled na MLWT předpokládá, že se zvyšujícími se hodnotami MLWT stoupá riziko SCD. V americkém modelu predikce SCD je masivní hypertrofie (≥ 30 mm v jakémkoliv segmentu) indikací k implantaci ICD. Původní kritéria z roku 2011 vycházejí z dat, která ukazovala asociaci zvýšené MLWT se SCD, a dalších studií, ve kterých byla asociace významná pouze nad hraniční hodnotu 30 mm.^{36–40} Již v době publikace doporučených postupů nebyla data zcela jednoznačná a ne všechny studie asociaci MLWT s SCD prokázaly, a to zejména při absenci dalších rizikových faktorů.^{37,41} Evropský model započítává MLWT hned dvakrát (jednou lineárně a jednou kvadraticky) a odráží tak komplikovaný vztah MLWT k riziku SCD.²⁴ Recentní data ukazují na možný vztah MLWT a SCD v podobě inverzní U křivky. Riziko SCD se tak sice zvyšuje s narůstající MLWT, ale jen do určitého maximálního rozměru a poté opět klesá. Tento vztah se ještě zvyšuje v přítomnosti dalších rizikových faktorů (nsKT, synkopa).⁴² Limitaci v hodnocení MLWT jako kontinuální proměnné však představují malé počty pacientů s extrémní hypertrofií, a teorie inverzní křivky U tak zatím není podložena robustními daty. Dosud publikovaná data pro pacienty s MLWT nad 35 mm ukazují na relativně nízkou incidenci SCD srovnatelnou s pacienty bez významné hypertrofie.^{25,43} Výjimku ale představují pacienti s extrémní hypertrofií diagnostikovanou ve velmi mladém věku (< 18 let), u kterých extrémní hypertrofie naopak zřejmě představuje významný rizikový faktor SCD.^{37,40} Žádný konkrétní typ hypertrofie (septum sigmoideum, reverzní septum, neutrální fenotyp a apikální HCM) nebyl zatím asociován se zvýšeným rizikem SCD.⁴⁴ Jistou limitací MLWT jako rizikového faktoru SCD je inkonzistence v měření MLWT samotné a rozdíl v měření pomocí různých modalit (echokardiografie vs. magnetická rezonance). Tyto nepřesnosti, resp. inter- a intraindividuální variabilita v měření MLWT, mohou mít závažný klinický důsledek jak v samotné diagnostice HCM, tak při rozhodování o implantaci ICD. Variabilita v měření se navíc zvyšuje s rozměrem MLWT, a nejvíce se tak uplatňuje tam, kde je potenciál ovlivnění rozhodnutí o implantaci ICD největší.⁴⁵

■ Velikost a funkční charakteristiky levé síně

Rozměr levé síně je kontroverzním prediktorem SCD a to hned z několika důvodů. Jeho zahrnutí do modelu ESC vychází zejména z dat studie Spirita et al. a z analýzy Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators.²⁵ Není jasné, zda je rozměr levé síně nezávislým prediktorem SCD nebo jen zástupným ukazatelem zvýšené tloušťky stěn, diastolické dysfunkce, obstrukce LVOT, mitrální regurgitace a síňových arytmií.⁴⁶ Rozměr levé síně také koreluje s mírou fibrózy myokardu hodnocené pomocí MR a je ukazatelem závažnosti onemocnění a nezávislým prediktorem rozvoje fibrilace síní.⁴⁷ U pacientů s již známou fibrilací síní však nebyl (na rozdíl od pacientů se sinusovým rytmem) rozměr levé síně prokázán jako nezávislý prediktor SCD.⁴⁸ Další nejasností je pak použití rozměru levé síně místo jiných parametrů hodnotících velikost levé síně, a to zejména indexovaného objemu levé síně (left atrial volume index, LAVi), který je v současné době preferovanou metodou dle mezinárodních doporučení pro echokardiografické vyšetření.⁴⁹ Dle recentní studie byl rozměr levé síně vypočtený z objemu levé síně v dobré shodě s měřeným rozměrem levé síně a vztah byl lineární a v další studii automatický výpočet rozměru levé síně z měřeného LAVi nereklassifikoval pacienty v primární prevenci SCD kalkulátorem ESC.^{50,51} Vyšší hodnota LAVi je asociována se zvýšeným rizikem adekvátního výboje ICD a v jedné studii byla nezávisle asociována s vyšším výskytem cílového ukazatele složeného z adekvátního výboje ICD a úspěšné resuscitace.^{52,53} Další charakteristiky levé síně (global longitudinal strain, global circumferential strain) jsou spojeny s horší celkovou prognózou, zda jsou nezávislými prediktory SCD, je v současnosti předmětem studií.^{54,55} Nižší end-systolický peak longitudinal strain je nezávisle asociován s vyšším výskytem nsKT.⁵⁶

■ Rodinná anamnéza SCD

Kumulace epizod SCD v jednotlivých rodinách byla jedním z atributů pozorovaných již od počátku zkoumání HCM, včetně úplně prvního pacienta s diagnostikovanou HCM.^{57,58} Tyto případy však představují menšinu pacientů s HCM a vztah pozitivní rodinné anamnézy SCD a zvýšeného rizika SCD u evaluovaného pacienta není zcela jednoznačný. Hodnocení je komplikováno absencí jednotné definice pozitivní rodinné anamnézy SCD. Ve většině studií je za pozitivní rodinnou anamnézu považována SCD u prvorodného příbuzného, ale liší se věk, do kterého SCD nastala – většinou do 40 nebo 50 let věku.⁵⁹ Metaanalýza studií před rokem 2010 našla pozitivní, ale slabou asociaci s poměrem rizik (hazard ratio, HR) 1,27, většina studií zahrnutých v této metaanalýze pak asociaci neprokázala vůbec.⁶⁰ Na druhou stranu existují kromě kazuis tické evidence a klinické zkušenosti i důkazy ze studií se stovkami až tisíci pacientů. U pacientů s implantovaným ICD z indikace pozitivní rodinné anamnézy SCD dochází k adekvátním výbojům ICD s frekvencí 2,2, resp. 2,7 na 100 pacientoroků, což je méně než u některých tradičních rizikových faktorů (synkopa, nsKT), ale zároveň více než u masivní hypertrofie levé komory.^{27,61} Do doporučených postupů ESC byla pozitivní rodinná anamnéza SCD zahrnuta i vzhledem k výsledkům analýzy Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators, ve které zvýše-



Obr. 2 – Asociace genotypu s výskytem komplikací HCM, upraveno dle odkazu ³⁴.

né riziko prokázané bylo (HR 1,76), i když se opět jednalo o slabší prediktor než nevysvětlená synkopa a nsKT.²⁴

■ Genetické varianty

Zda nález jakékoliv mutace (tzn. patogení/pravděpodobně patogenní varianty) v genu asociovaném s HCM (tzn. pozitivní genotyp, G+) zvyšuje riziko SCD, či dokonce zda některé konkrétní mutace nesou vyšší riziko SCD, není v současné době jasné. Aplikace znalosti genetické mutace je omezena variabilní penetrancí, komplikovaným vztahem genotypu, fenotypu a klinického průběhu onemocnění, a to jak v rámci jedné rodiny, tak mezi rodinami navzájem.⁶² Byť některé konkrétní mutace byly uváděny jako asociované s vyšším rizikem SCD (v genech *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3* a další), často se zároveň jednalo o pacienty s kumulací dalších rizikových faktorů SCD a roli genetiky je obtížné odlišit.^{59,63} Data stran asociace pozitivního genotypu jako takového s výskytem SCD jsou protichůdná. Několik studií asociaci pozitivního genotypu s SCD našlo, dicentrická studie, která zahrnuje téměř 1 500 pacientů a kombinovala data pacientů našeho centra s daty Tufts Medical Center, asociaci pozitivního genotypu (jako nezávislého prediktoru) a SCD (ani celkové mortality) neprokázala³⁴ (obr. 2). V současné době není možné výsledek genetického vyšetření v rizikové stratifikaci SCD spolehlivě použít, což je reflektováno i v současných doporučených postupech jak dle ESC z roku 2023, tak AHA/ACC z roku 2024.^{15, 16}

■ Obstrukce LVOT

Hodnocení významnosti obstrukce LVOT jako prediktoru SCD je značně komplikované vzhledem k rozdílným typům obstrukce (klidová vs. latentní), významné dynamice obstrukce a možnosti její redukce, nebo dokonce eliminace (jedná se o jediný potenciálně zcela eliminovatelný rizikový faktor). Obstrukce LVOT byla v některých studiích asociována se zvýšeným rizikem SCD, ačkoli absolutní rozdíl a pozitivní prediktivní hodnota byly v těchto studiích nízké. Velikost gradientu v LVOT korelovala s rizikem SCD

s relativním rizikem 1,36 na 20 mm Hg.^{64,65} Některé studie naopak význam obstrukce LVOT v predikci SCD neprokázaly.⁶⁶ U pacientů, kteří podstoupili myektomii, byl prokázán nižší výskyt SCD, což podporuje význam obstrukce LVOT jako nezávislého rizikového faktoru SCD, zároveň ovšem ukazuje na nepřesnou predikci rizika SCD u této skupiny pacientů.^{67,68} Alkoholová septální ablace (ASA) snižuje výskyt rizikových faktorů SCD (synkopa, nsKT, MLWT) a roční incidence SCD u pacientů po ASA je nízká (< 1 %/rok).^{69,70} Skutečný výskyt SCD po podstoupení ASA je nižší než odhadované riziko predikované modelem ESC.⁷¹ Pro odhad rizika SCD po ASA bylo také vyvinuto rizikové skóre ASA-SCARRE založené na velikosti interventrikulárního septa před ASA a gradientu v LVOT po ASA.⁷² Při porovnání pacientů podstupujících myektomii a ASA nebyl ve dvou studiích shledán rozdíl stran výskytu SCD, v jedné byl nižší u pacientů podstupujících myektomii.^{73–75} V současné době je velkou neznámou vliv inhibitorů myosinu (které velmi efektivně snižují obstrukci LVOT) na incidenci SCD. Na základě dostupné evidence se významně liší přístup doporučených postupů k obstrukci LVOT v predikci SCD.^{15,16}

■ Synkopa

Anamnézu synkopy má dle publikovaných dat 15–25 % pacientů s HCM, a prevalence se tak významně neliší od běžné populace, přestože pacienti s HCM potenciálně kumulují faktory, které je k synkopě predisponují.⁵⁹ Jedná se jak o faktory hemodynamické (obstrukce LVOT, abnormální kontrola vaskulárního tonu), tak arytmiické (bradykardie, supraventrikulární a komorové tachykardie).⁷⁶ V naprosté většině případů se příčinu synkopy u pacientů s HCM nepodaří objasnit, a jedná se tak o tzv. nevysvětlenou synkopu (91 %), která je asociována se zvýšeným rizikem maligních arytmií (RR 1,78, resp. 1,99), a je tedy významným prediktorem SCD.⁷⁷ Část pacientů s HCM má během ortostatických testů a zátěžového testu tendenci k hypotenzi na základě vazodepresorické reakce. Předpokládaným mechanismem je abnormální baroreflex.

Abnormální baroreflex je spouštěn zvýšenou aktivací mechanoreceptorů levé komory a vede ke snížené periferní vaskulární rezistenci zároveň s atenuací kompenzačních mechanismů.⁷⁸ Pacienti s HCM, kteří prodělají synkopu, musejí být pečlivě vyšetřeni, panelem expertů byla navržena konkrétní doporučení pro evaluaci těchto pacientů.⁷⁹ Vyšetření zahrnuje echokardiografii, EKG holterovské monitorování, ortostatický test a dle symptomatologie také potenciálně 24hodinové měření krevního tlaku, head-up tilt test, masáž karotického sinu a případně implantaci implantabilního smyčkového záznamníku. Anamnéza nevysvětlené synkopy je zřejmě nejvýznamnější, pokud je recentní (méně než šest měsíců). Tito pacienti jsou ve výrazně vyšším riziku SCD (HR 4,89), naopak starší pacienti s anamnézou synkopy pět a více let před iniciálním vyšetřením ve vyšším riziku SCD pravděpodobně nejsou (HR 0,38) stejně jako pacienti se synkopou vazovagální etiologie.²⁵

■ Abnormální tlaková reakce při zátěžovém testu

Abnormální tlaková reakce při zátěžovém testu (abnormal blood pressure response, ABPR) je definována jako neschopnost zvýšit krevní tlak o více než 20 mm Hg při maximálním vyčerpání či pokles krevního tlaku o více než 20 mm Hg oproti maximálnímu dosaženému krevnímu tlaku v průběhu testu. ABPR při zátěžovém testu má až třetina pacientů s HCM, byť ve studiích existuje významný rozptyl výskytu ABPR a vyskytuje se častěji u mladších pacientů.⁴⁴ ABPR může být způsobena různými mechanismy, podílet se na ní mohou obstrukce LVOT, nedostatečný čas diastolického plnění při vysokých tepových frekvencích s následným poklesem srdečního výdeje nebo pokles systémové vaskulární rezistence kvůli neadekvátní vazodilataci. ABPR při zátěžovém testu byla dříve považována za prediktor SCD a zejména ve starších studiích byla asociována s vyšším rizikem SCD.⁸⁰ Nicméně i v těchto studiích byla pozitivní prediktivní hodnota ABPR v predikci SCD nízká (negativní prediktivní hodnota byla vysoká).⁸¹ V novějších studiích (2010–2018) byla prokázána pouze asociace ABPR při zátěžovém testu s hospitalizací pro srdeční selhání, asociace ABPR s SCD prokázána nebyla a není pravděpodobné, že by se tedy jednalo o samostatný rizikový faktor SCD.⁸² Přesto setrvala v guidelines ESC pro komorové arytmie a SCD z roku 2022 ABPR jako faktor, dle kterého lze řídit implantaci ICD.¹⁷ Dle osobního názoru autorů tohoto článku (a majority světových expertů na HCM) není toto doporučení ESC podloženo dostatečnou evidencí a nedoporučujeme se jím v klinické praxi řídit. V evropských doporučených postupech pro kardiomyopatie z roku 2023 či v amerických doporučených postupech z roku 2024 již ABPR jako rizikový faktor uváděn není.^{15,16}

■ Nesetrválé komorové tachykardie

Ve většině studií je nesetrválá komorová tachykardie definována jako tři a více komorových tahů s frekvencí 120/min a více v trvání méně než 30 sekund. Výskyt nsKT dle této definice je u pacientů s HCM častý (17–32 % při použití 24- nebo 48hodinového monitorování), což limituje využití nsKT jako jediného rizikového faktoru k indikaci implantace ICD. U naprosté většiny pacientů jsou nsKT

asymptomatické, zachycení nsKT při holterovském monitorování je ale asociováno s vyšším výskytem SCD, a to zejména u mladších pacientů (obecně HR 2,89, u pacientů < 30 let HR 4,35).^{18,62} Asociace je také silnější, pokud se nsKT vyskytují při zátěži (HR 3,14), kdy jsou ale méně časté (1–2 % pacientů).⁸³ V současné době jsou dvěma největšími nejasnostmi optimální délka monitorace pacientů a kvantifikace nsKT. Tradičně bylo a je používáno zejména 24- či 48hodinové EKG holterovské vyšetření, nicméně v současné době jsou možnosti monitorace širší a zahrnují i např. kontinuální nahrávání implantovanými přístroji. Při použití delší doby monitorace (14 dní) velmi významně stoupá zachyt nsKT (trojnásobně, až na 50 % pacientů s HCM), prognostický význam takto zachycených nsKT je však zatím nejasný.¹⁸ Vztah délky, frekvence a četnosti nsKT k SCD je také nejasný, v jedné studii tyto proměnné nekorelovaly s výskytem SCD, jiná našla významnou asociaci mezi frekvencí > 200/min, trváním > 7 komplexů QRS a opakovaným výskytem nsKT (dvě a více nsKT v průběhu dvou a více po sobě jdoucích dnů) a adekvátním výbojem ICD.^{84,85} U prospektivně sledovaných pacientů, kteří měli ICD implantován jen z důvodu rizikové nsKT, mělo adekvátní výboj 14 % pacientů.⁸⁶ V doporučených postupech ESC se o nsKT uvažuje binárně (přítomna vs. nepřítomna) a nejsou dále zohledněny charakteristiky nsKT, dle AHA/ACC se doporučuje přikládat význam právě rizikovějším a častějším nsKT na základě výše zmíněné studie, což autoři tohoto článku doporučují v klinické praxi zohlednit. Ani jedna doporučení však zatím neurčují délku monitorace pacientů (resp. její horní hranici).^{15,16}

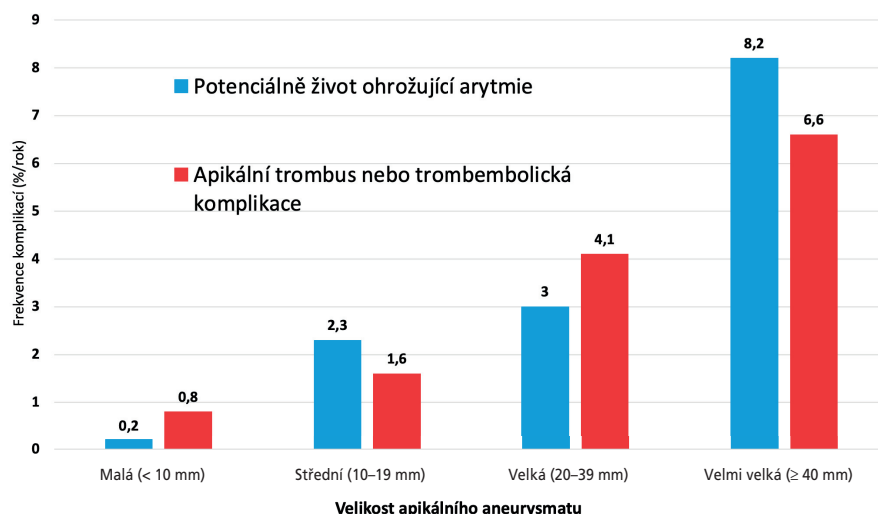
Nové rizikové faktory

■ Systolická dysfunkce levé komory

Systolická dysfunkce v rámci tzv. end-stage (dříve též označované „burn-out“) fáze HCM se vyskytuje u menšiny pacientů, ve velkých souborech terciárních center do 5 % všech pacientů.⁸⁷ Systolická dysfunkce je u pacientů s HCM definována poklesem EF LK již pod 50 % a vyskytuje se ve všech věkových kategoriích, obvykle se manifestuje ve středním věku. Pacienti s klinickým profilem end-stage HCM jsou ve vysokém riziku progresu do pokročilého srdečního selhání a s tím spojené nutnosti transplantace srdce a vysoké celkové mortality, byť se jejich prognóza v posledních desetiletích velmi významně zlepšila.⁸⁸ Tito pacienti jsou ale také ve vysokém riziku SCD a adekvátních výbojů ICD.⁸⁹ Ve starších studiích dosahovala incidence SCD 10 %/rok (ekvivalentní riziku u pacientů s implantovaným ICD v sekundární prevenci), v recentní publikované kohortě byl výskyt SCD nebo adekvátní terapie ICD 2,4 %/rok (pětinásobek oproti pacientům se zachovanou EF LK).^{87,88}

■ Apikální aneurysma

Apikální aneurysma se u pacientů s HCM vyskytuje vzácně, v největší dosud provedené studii byla prevalence 2,2 %.⁹⁰ Vyšší prevalence byla pozorována u pacientů s apikální formou HCM (18,3 %), v další studii se po dobu sledování téměř sedmi let v této skupině pacientů vyvinulo v 23 % případů, častěji při přítomnosti midventrikulární obstrukce na počátku sledování.⁹¹ Apikální aneurysma bylo v několika studiích asociováno se zvýšeným



Obr. 3 – Asociace apikálního aneurysmatu s výskytem komplikací HCM, upraveno dle odkazu ⁹⁶.

výskytem SCD a adekvátních výbojů ICD (poměr šancí [odds ratio, OR] 4,67, incidence adekvátních výbojů ICD 4 %/rok) a tito pacienti mají také častěji běhy nsKT při holterovském monitorování (OR 8,67, vyskytují se u více než 40 % pacientů). Kromě arytmiických událostí jsou tito pacienti i ve vyšším riziku tromboembolických komplikací.^{90,92} Patofyziologickým podkladem zvýšeného rizika komorových arytmií je zřejmě (často rozsáhlá) fibróza v oblasti apikálního aneurysmatu, zejména v oblasti krčku aneurysmatu. Mechanismus vzniku apikálních aneurysmat není t.č. zcela jasný, ale jedná se pravděpodobně o multifaktoriální proces, na kterém se podílí zvýšený intrakavitální tlak (na podkladě midventrikulární obstrukce) s následnou subendokardiální ischemií a jizvením v oblasti apexu. Tato oblast představuje arytmogenní substrát a pacienti s apikálními aneurysmaty mají častěji setrvalé monomorfní komorové tachykardie dobře reagující na katetrizační ablaci.^{90,93} Klinicky může představovat problém detekce apikálních aneurysmat, protože při standardní 2D echokardiografii (bez kontrastní látky) dochází k přehlédnutí části pacientů s apikálními aneurysmaty (transtorakální echokardiografie [TTE] – přehlednost, abnormální pozice a tvar srdečního hrotu). Suverénní metodou detekce je magnetická rezonance srdce, která navíc poskytuje výhodu v podobě kvantifikace LGE.⁹⁴ Zda riziko SCD stoupá s velikostí aneurysmatu, není jasné vzhledem k protichůdným výsledkům studií. V jedné studii ale bylo významně vyšší (pětileté riziko SCD 9,7%) při velikosti > 2 cm, tedy u pacientů se středně velkými a velkými aneurysmaty. Toto riziko je vysoké i u pacientů klasifikovaných dle kalkulatoru ESC do nízké rizikové kategorie.^{90,95} Recentně prezentovaná (ACC Scientific Sessions 2025) data z multicentrické studie na dosud největším počtu pacientů (510) ukazují významnou asociaci velikosti aneurysmat jak s arytmiickými, tak tromboembolickými komplikacemi (obr. 3).⁹⁶ Největší kontroverzí stran apikálních aneurysmat je proto v současné době významně konzervativní postoj doporučení ESC k těmto pacientům. Přes poměrně přesvědčivá dosud publikovaná data není u těchto pacientů implantace ICD (ani antikoagulační terapie) bez přítomnosti dalších rizikových faktorů v guide-

lines ESC doporučena, a tím se evropské postupy významně liší od doporučení AHA/ACC.^{15,16}

■ Magnetická rezonance

Magnetická rezonance srdce umožňuje přesné měření srdečních rozměrů a objemů srdečních oddílů, ejekčních frakcí a také identifikaci oblastí LGE, obvykle odpovídajících fibróze myokardu. U pacientů s HCM, kteří podstoupili myektomii či transplantaci srdce, byla ověřena dobrá korelace rozsahu fibrózy myokardu hodnoceného při histologickém vyšetření a rozsahu LGE, avšak nikoliv s dezorganizovaným uspořádáním myocytů.^{97,98} Fibróza myokardu je potenciálním substrátem komorových arytmií a byla prokázána významná asociace mezi přítomností LGE a výskytem nsKT. Na základě těchto studií byla dále zkoumána asociace LGE a SCD. Byť v jedné z historických studií nebyla asociace v neselektované populaci prokázána, následné studie včetně jejich metaanalýzy přinesly přesvědčivější výsledky.^{99–101} Kromě samotné přítomnosti LGE se studie zaměřily na rozsah LGE a nověji i na lokalizaci LGE. Při hodnocení rozsahu LGE je za masivní LGE považována hranice 15 % objemu myokardu levé komory (méně často 10 %) a tito pacienti byli v nejvyšším riziku.^{102,103} Stran lokalizace LGE jsou data zatím omezená, ale významná se jeví zejména subendokardiální lokalizace, zatímco LGE v oblasti úponu pravé komory prognostický vliv zřejmě nemá.^{104–106} Vliv lokalizace v rámci segmentů levé komory není v současnosti jasný, dle jedné studie vliv neměla. Otázkou zůstává optimální implementace dat získaných pomocí MR do současných modelů predikce SCD. Byla prokázána významná asociace přítomnosti LGE a vyššího výskytu SCD u pacientů, kteří byli hodnoceni jako nízké rizikové dle současných doporučení, a z tohoto konceptu vychází i současné zařazení LGE do modelů rizikové stratifikace ESC i AHA/ACC.¹⁰⁷ Dle jedné studie však rozsah LGE dokonce lépe predikuje SCD než současné stratifikační systémy.¹⁰⁸ Největší limitací MR a LGE zůstává samotné hodnocení a kvantifikace LGE. V současnosti neexistuje jasné jednotné doporučení ke způsobu hodnocení LGE a výsledky jednotlivých metod hodnocení se liší.¹⁰⁹

Emerging rizikové faktory

■ Pokročilé vyšetření magnetickou rezonancí

Slibné výsledky v odhadu rizika SCD ukazuje hodnocení extracelulárního objemu (ECV) pomocí MR. Výhodou detekce ECV je možné přesnější hodnocení kvantifikace difuzní fibrózy myokardu. Oproti LGE nabízí T1 mapování a hodnocení ECV výhodu v přesnější identifikaci oblastí difuzní fibrózy myokardu bez nutnosti vztahování na normální myokard, který může u pacientů s HCM chybět. Hodnocení ECV dobře korelovalo s histologickou kvantifikací fibrózy.¹¹⁰ Hodnocení ECV v jedné studii dobře predikovalo výskyt nsKT a synkopy a v kombinaci s odhadem rizika dle stratifikačních systémů se tato predikce ještě zpřesnila.¹¹¹ V malé studii byl ECV hodnocený na základě T1 mapování nezávisle asociován se složeným cílovým ukazatelem, který zahrnoval i ekvivalenty SCD.¹¹² V obou těchto studiích byla diagnostická přesnost ECV lepší než u LGE. Pilotní data existují i pro hodnocení T2, které reprezentuje oblasti edému a zánětu. Zvýšené hodnoty T2 se vyskytují u některých pacientů v oblastech s LGE a pacienti s výrazným LGE i zvýšenými hodnotami T2 byli v nejvyšším odhadovaném riziku dle současných stratifikačních systémů. Naopak pacienti, kteří neměli oblasti LGE a normální hodnoty T2, byli v nejnižším odhadovaném riziku.^{113,114}

■ Global longitudinal strain (GLS)

Abnormální hodnoty GLS byly v řadě observačních studií asociovány s nežádoucími příhodami u pacientů s HCM včetně komorových arytmií a adekvátních výbojů ICD. Mezi studiemi však existuje výrazná variabilita v zahrnutých populacích pacientů, cílových bodech a dalších důležitých vlastnostech, které prakticky znemožňují provést validně jejich metaanalýzu.¹¹⁵ GLS byl již také nezávisle asociován se SCD, prediktivní hodnota byla vyšší při použití kombinace GLS a LAVi.⁵² Hodnocení GLS v kombinaci s modelem ACC/AHA (z roku 2020) zlepšilo predikci SCD.¹¹⁶ Komplikaci pro potenciální predikci SCD však představuje dosud nestanovená jednotná hraniční hodnota GLS. Roli v predikci SCD by dále mohl hrát i GLS hodnocený MR.¹¹⁷

Umělá inteligence (artificial intelligence, AI) v predikci SCD

V současnosti existují modely AI, které jsou schopné s velmi vysokou přesností diagnostikovat HCM na základě 12svodového EKG.^{118,119} Strojové učení používající data z MR a klinické údaje umožnilo přesnou predikci složeného cílového ukazatele zahrnujícího i SCD a její ekvivalenty a AI byla také použita k predikci progresu HCM.^{120,121} Potenciál AI v predikci SCD je v současnosti předmětem výzkumu.

Sport a HCM

SCD u mladých sportovců (< 35 let) je raritní, ale často mediálně výrazná příhoda. Většina sportovců, které postihne SCD, nemá žádné příznaky ani známé kardiovaskulární onemocnění, a jedná se tedy o zdánlivě zdravou popula-

ci.¹²² V publikovaných datech existuje výrazná variabilita jak v samotné incidenci, tak v zastoupení příčin SCD. Incidence SCD při sportu u mladých osob je udávána se širokým rozmezím 1 na 2 400 obyvatel/rok až 1 na 417 000 obyvatel/rok.¹²³ Ve velké americké studii z roku 2009 byla HCM nejčastější příčinou SCD u sportovců se zastoupením 36 %, zatímco v novějších publikacích převažuje neznámá příčina i po podrobné pitvě včetně genetického vyšetření.¹²⁴ Ve studii popisující náhlá úmrtí mezi americkými univerzitními atlety (veškerá úmrtí v rámci National Collegiate Athletic Association) za posledních 20 let byla incidence SCD 1 : 63 682/atleta/rok. Mezi rizikové faktory SCD patřily mužské pohlaví, černošská rasa a nejvyšší incidence SCD byla pozorována u hráčů basketbalu. Incidence SCD v čase klesala, nejčastější příčinou byla neobjasněná SCD následovaná idiopatickou hypertrofií levé komory a HCM. Polovina příhod nastala přímo při sportovní činnosti, kdy ale převažovaly jako příčiny anomálie koronárních arterií a ARVC.¹²⁵ Velká studie z referenčního centra ve Spojeném království přinesla poněkud odlišná data. Při shrnutí všech případů referovaných k patologickému vyšetření mezi lety 1994 až 2022 představovali atleti 17 % případů SCD u adolescentů. Nejčastější nález byl strukturně normální myokard následovaný ARVC, idiopatickou hypertrofií levé komory a HCM. Většina úmrtí nastala v klidu, ale u pacientů, u nichž nastala SCD při zátěži, byla častěji diagnostikována ARVC nebo HCM.¹²² Další data z Evropského kontinentu pak pocházejí z regionu Veneto v Itálii. Při dlouhodobém sledování zde významně poklesla incidence SCD po zavedení screeningového programu u sportovců v roce 1982 z 3,6/100 000 osob/rok (v letech 1979–1980) na 0,4/100 000 osob/rok (v letech 2003–2004), zatímco SCD u nesportovců (a tedy bez screeningových vyšetření) zůstala stabilní.¹²⁶

Screening u sportovců zaměřený na odhalení potenciálních příčin SCD přesto zůstává kontroverzním tématem. Kromě zmíněné italské studie (která má řadu významných limitací, zejména neobvykle vysokou historickou prevalenci SCD) nebyl význam preparticipačního screeningu prokázán.¹²⁷ Nejasnosti panují i v doporučeném rozsahu preparticipačního screeningu, na prvním místě rutinního natáčení 12svodového EKG. Zahrnutí EKG zvyšuje senzitivitu screeningu, ale za cenu vyšší ceny, vyšší míry následných vyšetření a vyšší míry falešně pozitivních nálezů a nepřiměřených restrikcí sportovní aktivity. Nevýhodou je také nemožnost detekovat řadu potenciálních příčin SCD (anomální průběh koronárních arterií, aortopatie atd.) a vyžaduje expertní vyhodnocení v souladu s doporučeními pro hodnocení EKG u sportovců. Doposud není jasné, zda zahrnutí EKG do preparticipačního screeningu snižuje mortalitu sportovců. O použití echokardiografického vyšetření či jiném zobrazování v rámci screeningu nejsou v současné době dostatečná data.¹²³

Pokud se HCM u sportovce zjistí, následuje nevyhnutelně otázka restrikce sportovní aktivity. Tradičně nebyla sportovní aktivita pacientům s HCM doporučována, nicméně ve světle nových dat se vyvíjejí i doporučené postupy. Potenciální mechanismy, které predisponují pacienty s HCM k maligním arytmiím v souvislosti se sportovní aktivitou, zahrnují působení adrenalinu uvolněného intenzivní fyzickou aktivitou na abnormální myokard (a tedy potenciální arytmogenní substrát), dehydrataci a možné

iontové dysbalance. Obavou je také možný vliv intenzivní sportovní aktivity na průběh HCM. Iničiální data včetně sériového zobrazování však nepodporují tuto hypotézu a v současnosti se nezdá, že by intenzivní fyzická aktivita vedla ke zhoršení samotného fenotypu HCM.¹²⁸ Recentně bylo zveřejněno několik studií indikujících bezpečnou možnost participace pacientů s HCM ve sportovních aktivitách včetně profesionální úrovně. Největší studií je LIVE-HCM, která neprokázala vyšší riziko SCD u genotyp pozitivních/fenotyp negativních osob při sportovních aktivitách ve srovnání s nesportující skupinou. Spolehlivý závěr ohledně atletů s vyjádřeným fenotypem HCM ale nemohl být učiněn pro malý počet sledovaných osob.¹²⁹ Bezpečnost sportovní aktivity dále podporuje řada menších observačních studií zahrnujících desítky pacientů včetně registru sportovců s ICD. Na druhou stranu při screeningu fotbalistů ve Spojeném království byla HCM nejčastější zachycenou kardiomyopatií a dva pacienti s HCM zachycenou v rámci screeningu zemřeli v průběhu sledování náhlou smrtí.¹³⁰ Na základě nyní dostupných dat se změnil i přístup doporučených postupů k omezení sportovní aktivity. V recentním konsenzu Heart Rhythm Society je tzv. return-to-play (návrat do intenzivní sportovní aktivity) doporučen u všech pacientů genotyp pozitivních/fenotyp negativních a u pacientů fenotyp pozitivních má být return-to-play zvážen (IIa) při absenci obstrukce LVOT a po expertním vyhodnocení a společné diskusi s pacientem. Podmínkou return-to-play je pravidelná reevaluace pacientů.¹³¹ V doporučeních ESC pro sport se liší třída doporučení v podobě konzervativnějšího přístupu – sportovní aktivita včetně kompetitivní úrovně může být zvážena (IIb) u pacientů bez jakýchkoliv známek zvýšeného rizika SCD.¹³² Bezpečné mohou být i strukturované programy sportovní aktivity. V recentní studii vedl takový program s vysokou intenzitou fyzické aktivity ke zlepšení výkonnosti, poklesu krevního tlaku a psychologickému benefitu bez významných nežádoucích příhod.¹³³ Výkonnost může být dokonce použita k odhadu rizika SCD. Parametry získané při zátěžovém testu predikovaly společně s LAVi v kombinovaném HyperHF skóre nežádoucí příhody zahrnující SCD.¹³⁴

ICD

ICD představují účinnou prevenci SCD již tři dekády a významnou mírou se podílejí na snížení mortality pacientů s HCM, která je dle některých studií nyní srovnatelná s běžnou populací stejného věku a pohlaví.¹ U každého pacienta je potřeba zvážit benefit a riziko implantace ICD individuálně. Mezi komplikace implantace transvenózního ICD (TV-ICD) patří kromě periprocedurálních komplikací zejména neadekvátní výboje, fraktury a dislokace elektrod, infekce a žilní komplikace spojené s implantovanými elektrodami. Neadekvátní výboje jsou u TV-ICD nejčastěji způsobeny supraventrikulárními arytmiemi a nastávají častěji u mladších pacientů a časněji po implantaci. Riziko neadekvátní terapie u pacientů s HCM je nezanedbatelné a představuje asi 15-18 %/5 let.^{26,135} Riziko neadekvátní terapie se nelišilo u pacientů s jednoduchými a dvoudutinovými přístroji.²⁶ Ostatní komplikace se dohromady vyskytují u zhruba 10 % pacientů/rok.¹³⁵

U pacientů, kteří nevyžadují stimulaci pro bradykardii, je alternativou TV-ICD subkutánní ICD (S-ICD). Celková míra komplikací je u obou skupin podobná, ale představuje jiné spektrum komplikací. Nejčastější komplikace S-ICD představují předčasné vyčerpání kapacity baterie a neadekvátní výboj (zejména kvůli oversensingu T vlny), komplikace elektrody jsou vzácné.¹³⁶ S-ICD tedy představují nejméně stejně bezpečnou alternativu u pacientů s HCM a téměř eliminují některé komplikace spojené s TV-ICD za cenu specifických komplikací subkutánního systému, včetně potenciálně mírně častějších neadekvátních výbojů proti TV-ICD.^{26,137} Data stran vyšší četnosti neadekvátních výbojů S-ICD systému však nejsou jednoznačná, v některých studiích vyšší výskyt pozorován nebyl a jejich četnost se navíc v čase snížila zavedením nového algoritmu detekce arytmií.^{135,138}

Závěr

SCD je obávanou komplikací HCM, jejíž incidence díky lepší stratifikaci pacientů a možnosti účinné prevence proti historickým kohortám pacientů v posledních třech dekádách významně poklesla. Patofyziologie SCD u pacientů s HCM je multifaktoriální a individuální riziko se zvyšuje v přítomnosti rizikových faktorů. Identifikace rizikových faktorů a odhad rizika SCD jsou nezbytnou součástí péče o pacienty s HCM. Do současnosti není (na rozdíl od sekundární prevence SCD) napříč odbornými společnostmi jednoznačná shoda na způsobu stratifikace rizika SCD a významu jednotlivých rizikových faktorů. Využit lze model kvantitativního odhadu absolutního rizika dle ESC či systém individuálních rizikových faktorů dle ACC/AHA se znalostí jejich limitací. Je nezbytné posoudit riziko SCD vždy přísně individuálně a v indikovaných případech po diskusi s pacientem doporučit primárně preventivní implantaci ICD.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že v souvislosti s danou publikací nemají žádný konflikt zájmů.

Financování

Publikace byla podpořena institucionální podporou MZ ČR RVO FN Motol 00064203.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Citované práce autorů přehledového článku byly vedeny v souladu s Helsinskou deklarací (2000, pátá revize), citovaný výzkum autorů schválila institucionální etická komise.

Literatura

1. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:390–414.
2. Maron MS, Rowin EJ, Maron BJ. The Paradigm of Sudden Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2024;212:S64–S76.
3. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, et al. Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis: I. A Description of the Disease Based Upon an Analysis of 64 Patients. *Circulation* 1964;29(Suppl. 4):3–119.

4. Abdelfattah OM, Martinez M, Sayed A, et al. Temporal and Global Trends of the Incidence of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;8:1417–1427.
5. Couper K, Putt O, Field R, et al. Incidence of sudden cardiac death in the young: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10:e040815.
6. D'Ascenzi F, Valentini F, Pistoresi S, et al. Causes of sudden cardiac death in young athletes and non-athletes: systematic review and meta-analysis: Sudden cardiac death in the young. *Trends Cardiovasc Med* 2022;32:299–308.
7. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, et al. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:205–211.
8. Francia P, Falasconi G, Penela D, et al. Scar architecture affects the electrophysiological characteristics of induced ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *EP Europace* 2024;26:euae050.
9. Fluechter S, Kuschyk J, Wolpert C, et al. Extent of late gadolinium enhancement detected by cardiovascular magnetic resonance correlates with the inducibility of ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:30.
10. Durdil V. Ventricular arrhythmias and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Cor Vasa* 2010;52:441–446.
11. Schumacher B, Gietzen FH, Neuser H, et al. Electrophysiological characteristics of septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and moderate to severe symptoms. *Circulation* 2005;112:2096–2101.
12. Perez-Alday EA, Haq KT, German DM, et al. Mechanisms of Arrhythmogenicity in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insight From Non-invasive Electrocardiographic Imaging. *Front Physiol* 2020;11:496978.
13. Segev A, Wasserstrum Y, Arad M, et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, distribution, predictors, and outcome. *Heart Rhythm* 2023;20:1385–1392.
14. Link MS, Bockstall K, Weinstock J, et al. Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Defibrillators: Triggers, Treatment, and Implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:531–537.
15. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44:3503–3626.
16. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRSPACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149:e1239–e1311.
17. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.
18. Rowin EJ, Das G, Madias C, et al. Extended Ambulatory ECG Monitoring Enhances Identification of Higher-Risk Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2025;22:1696–1704.
19. Maron MS, Rowin E, Spirito P, et al. Differing strategies for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2023;109:589–594.
20. Bonaventura J, Jenšovský M, Puchnerova V, et al. Effectiveness of contemporary risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur Heart J* 2024;45(Suppl. 1).
21. Bonaventura J, Maron BJ, Berul CI, et al. Analysis of risk stratification and prevention of sudden death in pediatric patients with hypertrophic cardiomyopathy: Dilemmas and clarity. *Heart Rhythm* 2023;4:506–516.
22. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142:217–229.
23. Norrish G, Qu C, Field E, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:678–686.
24. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.
25. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703–1710.
26. Rowin EJ, Burrows A, Madias C, et al. Long-Term Outcome in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy After Primary Prevention Defibrillator Implants. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13(10):E008123.
27. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators and Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405–412.
28. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥ 60 years of age. *Circulation* 2013;127(5):585–593.
29. Zampieri M, Salvi S, Fumagalli C, et al. Clinical scenarios of hypertrophic cardiomyopathy-related mortality: Relevance of age and stage of disease at presentation. *Int J Cardiol* 2023;374:65–72.
30. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873–879.
31. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, et al. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:1195–1198.
32. Bonaventura J, Rowin EJ, Maron MS, et al. Is Hypertrophic Cardiomyopathy Always a Familial and Inherited Disease? *J Am Heart Assoc* 2023;12:28974.
33. Bonaventura J, Polakova E, Vejtasova V, et al. Genetic Testing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci* 2021;22:10401.
34. Bonaventura J, Rowin EJ, Chan RH, et al. Relationship Between Genotype Status and Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2024;13:33565.
35. Butters A, Lakdawala NK, Ingles J. Sex Differences in Hypertrophic Cardiomyopathy: Interaction With Genetics and Environment. *Curr Heart Fail Rep* 2021;18:264–273.
36. Hinojar R, Zamorano JL, Fernández-Méndez MA, et al. Prognostic value of left atrial function by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:1055–1065.
37. Olivetto I, Gistri R, Petrone P, et al. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:315–321.
38. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:461–466.
39. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212–2218.
40. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778–1785.
41. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, et al. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;357:420–424.
42. O'Mahony C, Jichi F, Monserrat L, et al. Inverted U-Shaped Relation Between the Risk of Sudden Cardiac Death and Maximal Left Ventricular Wall Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003818.
43. Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional

- and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:57–65.
44. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212–2218.
 45. Captur G, Manisty CH, Raman B, et al. Maximal Wall Thickness Measurement in Hypertrophic Cardiomyopathy: Biomarker Variability and its Impact on Clinical Care. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:2123–2134.
 46. Tower-Rader A, Kramer CM, Neubauer S, et al. Multimodality Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy for Risk Stratification. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:E009026.
 47. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, et al. Left Atrial Size and Function in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004052.
 48. Minami Y, Haruki S, Yashiro B, et al. Enlarged left atrium and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without atrial fibrillation. *J Cardiol* 2016;68:478–484.
 49. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–271.
 50. Mills H, Espersen K, Jurlander R, et al. Prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: Risk assessment using left atrial diameter predicted from left atrial volume. *Clin Cardiol* 2020;43:581.
 51. Bhopalwala H, Dewaswala N, Liu S, et al. Conversion of left atrial volume to diameter for automated estimation of sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2021;38:183–188.
 52. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, et al. Global Longitudinal Strain and Left Atrial Volume Index Provide Incremental Prognostic Value in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:1–9.
 53. Debonnaire P, Thijssen J, Leong DP, et al. Global longitudinal strain and left atrial volume index improve prediction of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:549–558.
 54. Hinojar R, Zamorano JL, Fernández-Méndez MA, et al. Prognostic value of left atrial function by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:1055–1065.
 55. Tian D, Zhang JY, He YF, et al. Predictive value of left atrial strain analysis in adverse clinical events in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a CMR study. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23:1–15.
 56. Correia E, Rodrigues B, Santos LF, et al. Longitudinal left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with nonsustained ventricular tachycardia. *Echocardiography*. 2011;28:709–714.
 57. Maron BJ, Bonow RO, Salberg L, et al. The First Patient Clinically Diagnosed With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;102:1418–1420.
 58. Maron MS. Family History of Sudden Death Should Be a Primary Indication for Implantable Cardioverter Defibrillator in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2015;31:1402–1406.
 59. Weissler-Snir A, Adler A, Williams L, et al. Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: bridging the gaps in knowledge. *Eur Heart J* 2017;38:1728–1737.
 60. Christiaans I, Van Engelen K, Van Langen IM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *EP Europace* 2010;12:313–321.
 61. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:1481–1486.
 62. O'Mahony C, Elliott P, McKenna W. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:443–451.
 63. Hong Y, Su WW, Li X. Risk factors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2022;37:15–21.
 64. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1933–1941.
 65. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:465–466.
 66. He Y, Ma H, Sun N, et al. Prognosis of Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Multicenter Cohort Study with Data-Driven Propensity Score Matching Analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2023;24:267.
 67. Desai MY, Smedira NG, Dhillon A, et al. Prediction of sudden death risk in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Potential for refinement of current criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:750.e3–759.e3.
 68. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:470–476.
 69. Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D, et al. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile. *Heart* 2013;99:1012–1017.
 70. Cuoco FA, Spencer WH, Fernandes VL, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden death after alcohol septal ablation of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1718–1723.
 71. Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, et al. Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation. *Europace* 2018;20(F12):f198–f203.
 72. Veselka J, Liebrechts M, Cooper R, et al. Prediction of Sudden Cardiac Arrest After Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: ASA-SCARRE Risk Score. *Am J Cardiol* 2022;184:120–126.
 73. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Outcomes After Septal Reduction Therapy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2015;3:896–905.
 74. Vriesendorp PA, Liebrechts M, Steggerda RC, et al. Long-term outcomes after medical and invasive treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2014;2:630–636.
 75. Singh K, Qutub M, Carson K, et al. A meta analysis of current status of alcohol septal ablation and surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88:107–115.
 76. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *EP Europace* 2007;9:817–822.
 77. Mascia G, Crotti L, Groppelli A, et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part I): An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2022;357:88–94.
 78. Sediva H, Hnat T, Bonaventura J, et al. Head-Up Tilt Test in Risk Stratification of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Angiol* 2019;28:245.
 79. Brignole M, Cecchi F, Anastasakis A, et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part II): An expert consensus statement on the diagnosis and management. *Int J Cardiol* 2023;370:330–337.
 80. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, et al. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987–2991.
 81. Nagata M, Shimizu M, Ino H, et al. Hemodynamic changes and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and abnormal blood pressure responses during exercise. *Clin Cardiol* 2003;26:71–76.
 82. Rodrigues T, Raposo SC, Brito D, et al. Prognostic relevance of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *Int J Cardiol* 2021;339:83–92.

83. Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2599–2605.
84. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: An independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873–879.
85. Wang W, Lian Z, Rowin EJ, et al. Prognostic implications of nonsustained ventricular tachycardia in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004604.
86. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2019;4:644–657.
87. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216–225.
88. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3033–3043.
89. Kawarai H, Kajimoto K, Minami Y, et al. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011;17:459–464.
90. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Apical Aneurysm: Implications for Risk Stratification and Management. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:761–773.
91. Habib M, Hoss S, Adler A, et al. Apical Aneurysm Development in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023;16:E015555.
92. Papanastasiou CA, Zegkos T, Karamitsos TD, et al. Prognostic role of left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2021;332:127–132.
93. Garg J, Kewcharoen J, Shah K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2023;34:219–224.
94. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1541–1549.
95. Lee DZJ, Montazeri M, Bataiosu R, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Importance of Left Ventricular Apical Aneurysms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1696–1711.
96. Rowin E, Lee D, Tower-Rader A, et al. Sudden Death Risk Among Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Left Ventricular Apical Aneurysm: Does Size Matter? *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1251.
97. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260–2264.
98. Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: Accurate Reflection of Histopathological Findings by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:587–596.
99. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1392–1402.
100. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369–1374.
101. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;100:1851–1858.
102. Kiaos A, Daskalopoulos GN, Kamperidis V, et al. Quantitative Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance and Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;17:489–497.
103. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:857–870.
104. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Significance of Late Gadolinium Enhancement at Right Ventricular Attachment to Ventricular Septum in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015;116:436–441.
105. Liu J, Zhao S, Yu S, et al. Patterns of Replacement Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Radiology* 2022;302:298–306.
106. Yang S, Zhao K, Yang K, et al. Subendocardial Involvement as an Underrecognized LGE Subtype Related to Adverse Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:1163–1177.
107. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, et al. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 2015;101:1406–1411.
108. Freitas P, Ferreira AM, Arteaga-Fernández E, et al. The amount of late gadolinium enhancement outperforms current guideline-recommended criteria in the identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019;21:50.
109. Mahrholdt H, Seitz A. Refining the Prognostic Value of LGE in Hypertrophic Cardiomyopathy: Presence, Extent, and Location—What's Next? *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:1178–1180.
110. Diao K, Yang Z, Xu H, et al. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:1–11.
111. Avanesov M, Münch J, Weinrich J, et al. Prediction of the estimated 5-year risk of sudden cardiac death and syncope or non-sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy using late gadolinium enhancement and extracellular volume CMR. *Eur Radiol* 2017;27:5136–5145.
112. Li Y, Liu X, Yang F, et al. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction evaluation based on cardiac magnetic resonance T1 mapping with T1 long and short in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Radiol* 2021;31:4557–4567.
113. Gommans DHF, Cramer GE, Bakker J, et al. High T2-weighted signal intensity for risk prediction of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:113–120.
114. Siontis KC, Ommen SR, Geske JB. Art and science of risk stratification of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: Current state, unknowns, and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2023;80:25–31.
115. Tower-Rader A, Mohananey D, To A, et al. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review of Existing Literature. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1930–1942.
116. Lee HJ, Kim HK, Lee SC, et al. Performance of 2020 AHA/ACC HCM Guidelines and Incremental Value of Myocardial Strain for Predicting SCD. *JACC Asia* 2023;4:10–22.
117. Negri F, Muser D, Driussi M, et al. Prognostic role of global longitudinal strain by feature tracking in patients with hypertrophic cardiomyopathy: The STRAIN-HCM study. *Int J Cardiol* 2021;345:61–67.
118. Ko WY, Siontis KC, Attia ZI, et al. Detection of Hypertrophic Cardiomyopathy Using a Convolutional Neural Network-Enabled Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:722–733.
119. Tison GH, Zhang J, Delling FN, et al. Automated and Interpretable Patient ECG Profiles for Disease Detection, Tracking, and Discovery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005289.
120. Pičulin M, Smole T, Žunković B, et al. Disease Progression of Hypertrophic Cardiomyopathy: Modeling Using Machine Learning. *JMIR Med Inform* 2022;10:e30483.
121. Zhao K, Zhu Y, Chen X, et al. Machine Learning in Hypertrophic Cardiomyopathy: Nonlinear Model From Clinical and CMR Features Predicting Cardiovascular Events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;17:880–893.

122. Finocchiaro G, Radaelli D, D'Errico S, et al. Sudden Cardiac Death Among Adolescents in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1007–1017.
123. Kim JH, Martinez MW, Guseh JS, et al. A contemporary review of sudden cardiac arrest and death in competitive and recreational athletes. *Lancet* 2024;404:2209–2222.
124. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009;119:1085–1092.
125. Petek BJ, Churchill TW, Moulson N, et al. Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes: A 20-Year Study. *Circulation* 2024;149:80–90.
126. Corrado D, Basso C, Pavei A, et al. Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes After Implementation of a Preparticipation Screening Program. *JAMA* 2006;296:1593–1601.
127. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, et al. Mandatory Electrocardiographic Screening of Athletes to Reduce Their Risk for Sudden Death: Proven Fact or Wishful Thinking? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1291–1296.
128. Pelliccia A, Day S, Olivetto I. Leisure-time and competitive sport participation: a changing paradigm for HCM patients. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:488–495.
129. Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, et al. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2023;8:595–605.
130. Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, et al. Outcomes of Cardiac Screening in Adolescent Soccer Players. *N Engl J Med* 2018;379:524–534.
131. Lampert R, Chung EH, Ackerman MJ, et al. 2024 HRS expert consensus statement on arrhythmias in the athlete: Evaluation, treatment, and return to play. *Heart Rhythm* 2024;21:e151–e252.
132. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42:17–96.
133. Basu J, Nikolettou D, Miles C, et al. High intensity exercise programme in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized trial. *Eur Heart J* 2025;46:1803–1815.
134. Lee JM, Park H, Song JE, et al. The impact of cardiopulmonary exercise-derived scoring on prediction of cardio-cerebral outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One* 2022;17:e0259638.
135. Francia P, Ziacchi M, Adduci C, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy patients implanted with a transvenous or subcutaneous defibrillator. *EP Europace* 2023;25:eua270.
136. Scherer E, Phelan D, Maron BJ, et al. PO-06-188 International Experience of Subcutaneous Implanted Cardiovascular Defibrillators in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2025;22:S715.
137. Rella V, Maurizi N, Bernardini A, et al. Candidacy and long-term outcomes of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in current practice in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2024;409:132202.
138. Monkhouse C, Malcolmson J, Malcolmson J, et al. Evaluating subcutaneous implantable cardioverter defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: fewer complications without increased therapies. *EP Europace* 2025;27(Suppl.1):5–8.

Vazospastická angina pectoris – současné diagnostické možnosti a management pacientů

(Vasospastic angina pectoris – current diagnostic possibilities and management of patients)

Hana Moravcová^a, Petr Kala^b, Veronika Gašpárková^b, Petr Hájek^b,
Michal Rezek^c, Ota Hlinomaz^a

^a I. interní kardiologická klinika, Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

^b Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

^c I. interní kardiologická klinika, Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 28. 2. 2025

Připraveno: 15. 5. 2025

Přijato: 23. 5. 2025

Dostupný online: 2. 9. 2025

Klíčová slova:

Acetylcholinové testování
Angina pectoris bez obstrukce
koronárních tepen (ANOCA)
Epikardiální vazospasmus
Mikrovaskulární vazospasmus
Vazospastická angina pectoris

Keywords:

Acetylcholine testing
Angina with non-obstructive
coronary artery disease (ANOCA)
Epicardial vasospasm
Microvascular vasospasm
Vasospastic angina pectoris

SOUHRN

Angina pectoris bez obstrukce koronárních tepen je častý nález u pacientů s bolestmi na hrudi, v jehož patofyziologii se uplatňují zejména dva mechanismy – strukturální nebo funkční poškození mikrocirkulace či funkční poškození epikardiálních tepen, případně jejich kombinace. Souhrnný článek se zabývá diagnostikou vazospastické anginy pectoris a shrnuje aktuální poznatky o péči o pacienty s touto nemocí.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Angina with non-obstructive coronary artery disease is a frequent finding in patients with chest pain. Its pathophysiology involves two main mechanisms: structural and functional dysfunction of microcirculation, functional dysfunction of epicardial arteries, and their combination. The review article focuses on diagnosis of vasospastic angina and management of patients with this disease.

Úvod

Vazospastická angina pectoris (VSA), známá také jako Prinzmetalova, variantní angina pectoris (AP) či AP inverza, je jednou z možných příčin bolestí na hrudi. Vzniká na podkladě náhlého spasmu epikardiální koronární tepny, čímž dochází k poklesu krevního průtoku danou tepnou a rozvíjí se myokardiální ischemie. Ischemie může být pouze přechodného charakteru anebo spasmus perzistuje déle, a může tak vést k rozvoji infarktu myokardu. VSA se objevuje jak u pacientů bez obstrukce koronárních tepen, tak i u pacientů s obstrukcí na podkladě aterosklerózy.

Pacienti s VSA mají zhoršenou kvalitu života,¹ jsou častěji hospitalizováni a podstupují opakovaná invazivní i neinvazivní vyšetření.² Díky pokrokům v invazivní diagnostice, která je založena na komplexním koronárním funkčním vyšetření (CFT) se zhodnocením vazomotorických poruch a parametrů mikrocirkulace, je možné tyto stavy lépe objektivizovat a individualizovat terapii pro konkrétního pacienta dle dominantní patofyziologie. Terapeutický přístup se znalostí výsledku CFT vede k redukci závažnosti anginy a lepší kvalitě života oproti standardní péči.³ Provádění CFT je proto podpořeno aktuálními doporučeními postupy.^{2,4}

Adresa pro korespondenci: MUDr. Hana Moravcová, I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Pekařská 664/53, 602 00 Brno-střed, Česká republika, e-mail: Hana.Moravcova@fnusa.cz; MUDr. Petr Kala, Ph.D., Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: Petr.Kala@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.066

Cílem tohoto sdělení je shrnout aktuální poznatky v péči o pacienty s vazospastickou AP a současně představit metodu invazivního testování koronární vazoreaktivity pomocí acetylcholinu jako součást CFT.

Ischemická choroba srdeční (IChS) představuje v celosvětovém měřítku jednu z hlavních příčin morbidity a mortality.⁵ Značná část pacientů podstupujících invazivní koronarografii má ale negativní nález na koronárních tepnách ve smyslu významné organické stenózy. Podle různých prací je obstrukční koronární nemoc vyloučena téměř u dvou třetin žen a jedné třetiny mužů, u nichž je indikována invazivní koronarografie pro stabilní AP.⁶ Jedná se potom o takzvanou AP bez obstrukce koronárních tepen (ANOCA). U pacientů s prokázanou ischemií se podíl negativních koronarografií pohybuje mezi 10–30 % v závislosti na použité metodě neinvazivního testování,² tento nález potom označujeme jako INOCA – ischemie bez obstrukce koronárních tepen. Dále se můžeme setkat s pojmem infarkt myokardu bez obstrukce koronárních tepen (MINOCA). Pokud je tedy organická stenóza vyloučena, ischemie (nebo anginózní bolest) může být v tomto případě způsobena koronární mikrovaskulární dysfunkcí (CMD), mikrovaskulárním spasmem a/nebo spasmem epikardiální koronární tepny (**tabulka 1**). Kromě bolestí na hrudi mohou být pacienti s vazospastickou anginou také ohroženi vznikem závažných arytmií a náhlé srdeční smrti. Je prokázáno, že pacienti s ANOCA i INOCA mají zvýšené riziko výskytu závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) i vyšší celkovou mortalitu.⁶

Historický a současný pohled na vazospastickou anginu

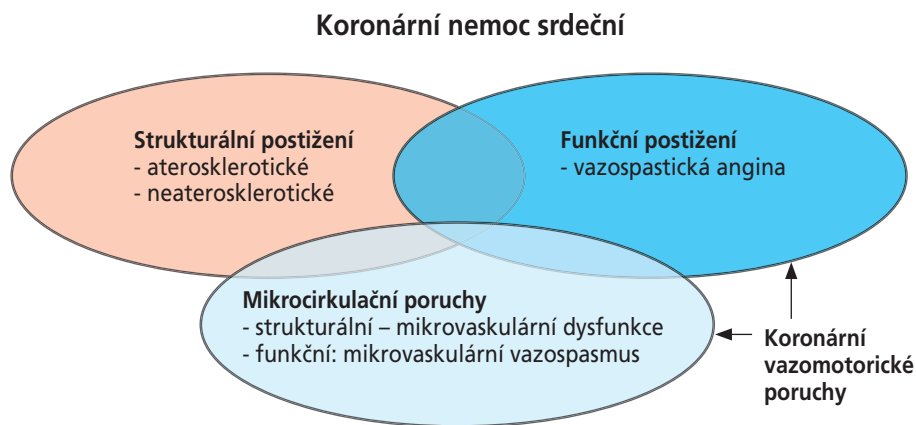
Variantní forma anginy pectoris byla poprvé popsána Myronem Prinzmetalem v roce 1959.⁷ Ve své práci se zabývá rozdíly mezi klasickou anginou pectoris a její variantní formou: zatímco bolest u pacientů bývá podobná, u variantní anginy popisuje některé odlišné charakteristiky. Patří k nim např. nepravidelně vznikající bolest, která se objevuje v klidu, bez vazby na námahu nebo emoční rozrušení, typicky v noci nebo časně zrána, často se opakující každý den ve stejnou dobu. Naproti tomu u klasické anginy platí, že bývá vyvolána zvýšenou námahou nebo emočním rozrušením, v klidu ustává a neobjevuje se cyklicky. Na elektrokardiogramu (EKG) jsou během anginózních záchvatů přítomny tranzitorní elevace úseku ST (na rozdíl od depresí ST, které zaznamenáváme během bolestí u klasické AP). Elevace na EKG korespondují s povodím

velké epikardiální tepny. Předpokládal, že příčinou tohoto stavu je přechodný uzávěr velké koronární tepny, jež má výrazně zúžené lumen. V roce 1973 ale publikovali autoři Cheng a spol. práci,⁸ ve které v katetrizační laboratoři vyšetřili pět pacientů sledovaných s variantní formou AP. U čtyř z nich překvapivě neprokázali významnou fokální stenózu koronární tepny a současně během angiografie u dvou z nich zachytili spasmus koronární tepny současně se vznikem anginózních potíží. Typické EKG změny byly u dvou pacientů patrné jak u anginózních záchvatů, tak i mimo ně. Vyslovil proto předpoklad, že výskyt a závažnost variantní anginy může být ve skutečnosti podhodnocena. S možností zobrazení spasmu během angiografie vzrostl zájem o tuto diagnózu. Ve snaze zlepšit diagnostiku se výzkum zaměřil na provokační testy – bylo využito např. intravenózního nebo subkutánního podání ergometrinu či metacholinu. Až v roce 1986 bylo publikováno intrakoronární využití acetylcholinu a rok poté intrakoronární aplikace ergonovinu,⁹ které doznaly budoucího využití. Práce publikované o variantní angině pocházely zejména z Japonska a asijských zemí a mimo Asii nebylo testování široce využíváno. S rozvojem intervenční kardiologie a metod perkutánních koronárních intervencí se dostávalo do popředí zájmu zejména strukturální koronární postižení, které je na angiografii relativně snadno identifikovatelné a přístupné k revaskularizační léčbě. Funkční koronární choroba byla tak často přehlížena a její význam podceňován. Až později se dostává znovu do centra zájmu lékařů. V roce 2008 vznikly první doporučené postupy japonské odborné společnosti Japanese Circulation Society zaměřené na VSA. V roce 2013 byla založena mezinárodní skupina expertů zvaná COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group), která sdružuje odborníky z Evropy, Asie, Ameriky a Austrálie a dala si za cíl definovat standardy a univerzální terminologii k diagnostice koronárních vazomotorických chorob. Jak ilustruje **obrázek 1**,¹⁰ koronární nemoc srdeční zahrnuje tři patofyziologické jednotky, které se mohou vzájemně překrývat. Patří k nim strukturální koronární postižení, funkční koronární postižení a poruchy mikrocirkulace, přičemž poslední dvě zmíněné představují právě koronární vazomotorické poruchy. Poslední doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti zaměřené na léčbu chronických koronárních syndromů² reflektují narůstající význam funkčních koronárních nemocí a komplexní vyšetření mikrocirkulace včetně provokačních testů k vyloučení vazospasmů patří u vybraných skupin pacientů k doporučeným postupům.

Tabulka 1 – Klinické endotypy ANOCA, upraveno dle ²

Mikrovaskulární angina	FFR > 0,80, iFR > 0,89
• mikrovaskulární dysfunkce	CFR < 2,0 (2,5), IMR > 25, MRR < 2,1
• mikrovaskulární vazospasmus	angina + EKG změny + < 90% epikardiální spasmus při Ach testování
Vazospastická angina	
• epikardiální vazospasmus	angina + EKG změny + > 90% epikardiální spasmus při Ach testování

Ach – acetylcholin; CFR – koronární průtoková rezerva; EKG – elektrokardiogram; FFR – frakční průtoková rezerva; iFR – instant wave-free ratio; IMR – index mikrocirkulační rezistence; MRR – rezerva mikrovaskulární rezistence.



Obr. 1 – Koronární nemoc srdeční zahrnuje 3 patofyziologické jednotky, které se mohou vzájemně překrývat. Patří k nim strukturální koronární postižení, funkční koronární postižení a poruchy mikrocirkulace. Upraveno podle ¹⁰.

Epidemiologie

Přesná prevalence vazospastické anginy je pravděpodobně neznámá. Je to dáno tím, že její diagnostika pomocí provokačních testů není v klinické praxi rutinně rozšířena, testování se může lišit mezi jednotlivými katetizačními laboratořemi, a výskyt se tak zdá být podhodnocen. Záchyt VSA závisí na snaze tuto chorobu vyšetřovat a na studované populaci. Dle některých prací se prevalence liší mezi rasami a také dle socioekonomického postavení (západní × východní země), Japonsko je považováno za zemi s častějším výskytem VSA ve srovnání se západními zeměmi.¹¹ Vyšší prevalence byla pozorována u pacientů mezi 40 a 70 lety. Prevalence se podle většiny prací neliší mezi pohlavími, naproti tomu v Japonsku je publikován vyšší výskyt u mužů než u žen.¹¹ Recentní metaanalýza 24 studií (přibližně 6 500 pacientů)¹² hodnotila prevalenci VSA u pacientů s ANOCA, kdy epikardiální spasmus byl přítomen u 40 % pacientů (95% CI 0,33–0,47) a mikrovaskulární spasmus u 24 % (95% CI 0,21–0,28). Z evropských prací zmiňme např. studii ACOVA,¹³ kdy pacienti s AP a normálním koronarografickým nálezem podstoupili acetylcholinový test. Koronární spasmus zde byl prokázán u 62 % pacientů. Udává se, že VSA je zodpovědná za 2 % hospitalizací pro nestabilní AP.¹⁴

Patofyziologie

VSA je dána fokálním nebo difúzním spasmem koronární tepny v reakci na různé stimuly. Vede tak k dynamickému omezení krevního průtoku v daném povodí a rozvoji ischemie. Spasmus se může objevit jak v morfologicky normálních tepnách, tak v místech s aterosklerotickým postižením.¹¹ Přesný patofyziologický mechanismus nebyl zatím zcela objasněn a bude pravděpodobně multifaktoriální, přičemž klíčovou roli hraje zvýšená odpověď na vazokonstrikční stimuly. Uplatňuje se hyperreaktivita hladkých svalových buněk v cévní stěně koronárních tepen, endoteliální dysfunkce, poruchy koronární vazomotoriky nebo koronární průtokové rezervy. Z dalších faktorů se na tendenci ke spasmům může podílet defice

magnezia, dysregulace autonomního nervového systému, zánětlivé změny nebo oxidační stres.¹⁵ Je-li přítomna endotelová dysfunkce, je uvolňování vazodilatačních látek značně omezeno. Při nadbytku vazokonstrikčních faktorů (jako např. endotelin-1) nebo nedostatku relaxačních faktorů (např. prostaglandin I₂ nebo oxid dusnatý [NO]) může i mírný stimul vyvolat vazospasmus.¹¹ V souvislosti s koronární fyziologií je nejvíce zkoumána rho-kináza. Hraje klíčovou roli v lokalizované i difúzní hyperreaktivitě hladkých svalů v cévní stěně.¹¹ Rho-kináza inhibuje myozinovou fosfatázu (myosin light chain phosphatase, MLCP) a její inhibicí dochází ke zvýšení fosforylace myozinových lehkých řetězců a také k zvýšení senzitivity na kalcium jako odpověď na vazokonstrikční stimuly.¹⁵ Proto zvýšení intracelulárního kalcia může přispívat k hyperreaktivitě hladkých svalových buněk koronárních cév. Další patofyziologický mechanismus, který se uplatňuje při vzniku VSA, je chronický zánět mírného stupně. Bylo prokázáno, že u pacientů s VSA jsou přítomny vyšší koncentrace zánětlivých biomarkerů (např. C-reaktivní protein [CRP], interleukin 6 [IL-6]).¹⁶ Další studie ukázala, že koronární spasy jsou spojeny s přítomností zánětu v adventicii koronárních tepen a perivaskulární tukové tkáni.¹⁷ Zánět také přispívá k upregulaci rho-kinázy.¹¹ Z rizikových faktorů predisponujících k VSA se ukazuje být nejdůležitějším rizikovým faktorem kouření, které je s chronickým zánětem nízkého stupně spojeno. Další klasické rizikové faktory, jako diabetes nebo hypertenze, nezvyšují riziko VSA na rozdíl od aterosklerotické koronární nemoci. Dyslipidemie hraje nejasnou roli, většina studií neprokázala vztah celkového cholesterolu a VSA.¹⁸

Klinická prezentace

Vazospastická angina se projevuje bolestí, která má základní společné charakteristiky s klasickou námahovou AP. Patří k ní tlaková nebo svíravá bolest na hrudi (případně mezi lopatkami), může vyzařovat do spodní čelisti, zubů, ramene nebo rukou. Současně se však v některých aspektech liší. Vykazuje cirkadiální variabilitu s maximem vzniku v noci nebo v brzkých ranních hodinách. Často se



Obr. 2 – Příklad 24h monitorace EKG u pacienta s vazospastickou anginou pectoris: Záznam němé ischemie u pacienta s vazospastickou anginou. Postupný rozvoj elevací ST s přechodem do polymorfní komorové tachykardie (A–D).

opakuje ve stejnou denní dobu. Ve srovnání s námahovou anginou není vyprovokována fyzickou námahou a neustává v klidu po omezení aktivity. Může být spouštěna hyperventilací. Jejím typickým znakem je, že velmi dobře reaguje na krátkodobě působící nitrát, po jehož požití promptně odeznívá. Někdy bývá doprovázena studeným pocením, nauzeou, dušností nebo také synkopou. Angina na podkladě spasmu může být velmi intenzivní a často trvá poněkud déle (udává se obvykle 5–15 min),¹¹ přičemž při prolongovaném průběhu dochází k rozvoji infarktu myokardu. V některých případech se objevují závažné komorové arytmie, a dokonce se může manifestovat i náhlou srdeční smrtí.¹⁹ Setkáváme se také s tím, že pacienti uvádějí horší období s nakupením záchvatů, která se potom střídají s obdobími relativního klidu. Záchvaty anginy mohou probíhat také asymptomaticky, jsou potom označovány jako němá ischemie a diagnostika v těchto případech je možná pouze pomocí monitorace EKG (obr. 2).

Diagnostika

Mezinárodní diagnostická kritéria pro VSA postulovala skupina expertů COVADIS.²⁰ K diagnostice můžeme využít buď spontánní epizody anginy, nebo máme možnost tuto nemoc diagnostikovat pomocí provokačních testů. Diagnostika spočívá na třech základních pilířích (viz také tabulku 2):

1. typická klinická manifestace,
2. dokumentace ischemie během spontánních epizod,
3. průkaz koronárního spasmu.

Ad 1) **Angina reagující na nitráty** během spontánní epizody splňující navíc nejméně jednu z následujících možností:

- a) klidová angina – objevující se zvláště v noci do časných ranních hodin,
- b) diurnální variabilita v námahové toleranci – omezena po ránu,
- c) epizoda může být spouštěna hyperventilací,

d) blokátory kalciových kanálů (ale ne betablokátory) mohou epizodám zabránit.

Ad 2) **Přechodné ischemické EKG změny** nejméně ve dvou souvisejících svodech během spontánních epizod – zahrnující jakoukoli z následujících možností (obr. 3):

- a) elevace segmentu ST $\geq 0,1$ mV,
- b) deprese segmentu ST $\geq 0,1$ mV,
- c) nové negativní vlny U.

Ad 3) **Spasmus koronární tepny** – definovaný jako přechodná totální nebo subtotální okluze koronární tepny ($> 90\%$ stenóza) objevující se buď spontánně, nebo v odpovědi na provokační stimuly (typicky acetylcholin, ergometrin nebo hyperventilace), a to současně s bolestmi na hrudi a ischemickými EKG změnami.

Za *definitivní potvrzení diagnózy* je považováno, pokud je přítomna angina reagující na nitráty (viz výše ad 1) během spontánní epizody a současně jsou přítomny přechodné ischemické EKG změny nebo jsou naplněna kritéria koronárního spasmu. V případě jasných EKG změn během spontánní anginózní bolesti, které nejsou vysvětleny jinou příčinou, může být VSA diagnostikována i bez průkazu koronárního spasmu. Diagnóza VSA je považována za *suspektní*, pokud je přítomna nitrát-responzivní angina během spontánní epizody, ale EKG změny nejsou jednoznačné nebo EKG není k dispozici nebo pokud jsou nejednoznačná kritéria koronárního spasmu.

Protože EKG změny během spontánních epizod anginy pectoris se nemusí podařit zaznamenat, je k diagnostice často zapotřebí provedení **diagnostického provokačního testu**.

Zlatým standardem mezi provokačními testy je intrakoronární podání acetylcholinu (alternativně ergonovinu) během invazivní koronarografie. Acetylcholin se váže na muskarinové cholinergní receptory, které jsou důležité k regulaci vaskulárního tonu. Jejich aktivace na úrovni

Tabulka 2 – Diagnostická kritéria vazospastické anginy, upraveno podle ²⁰

Ad 1) **Angina reagující na nitráty** během spontánní epizody splňující navíc nejméně jednu z následujících možností:

- a) Klidová angina – objevující se zvláště v noci do časných ranních hodin
- b) Diurnální variabilita v námahové toleranci – omezena poránem
- c) Epizoda může být spouštěna hyperventilací
- d) Blokátory kalciových kanálů (ale ne betablokátory) mohou epizodám zabránit

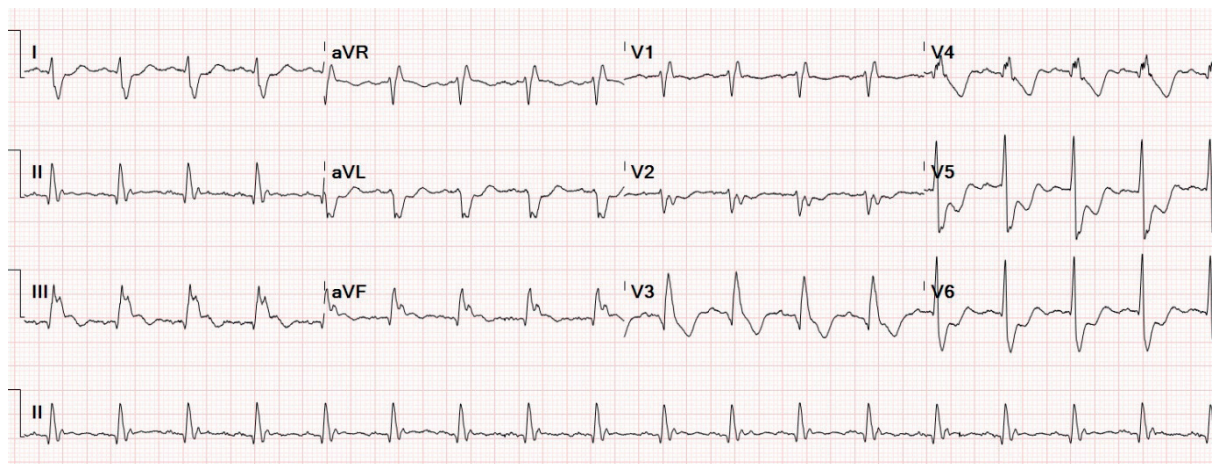
Ad 2) **Přechodné ischemické EKG změny** nejméně ve 2 souvisejících svodech během spontánních epizod zahrnující jakoukoli z následujících možností:

- a) Elevace segmentu ST $\geq 0,1$ mV
- b) Deprese segmentu ST $\geq 0,1$ mV
- c) Nové negativní vlny U

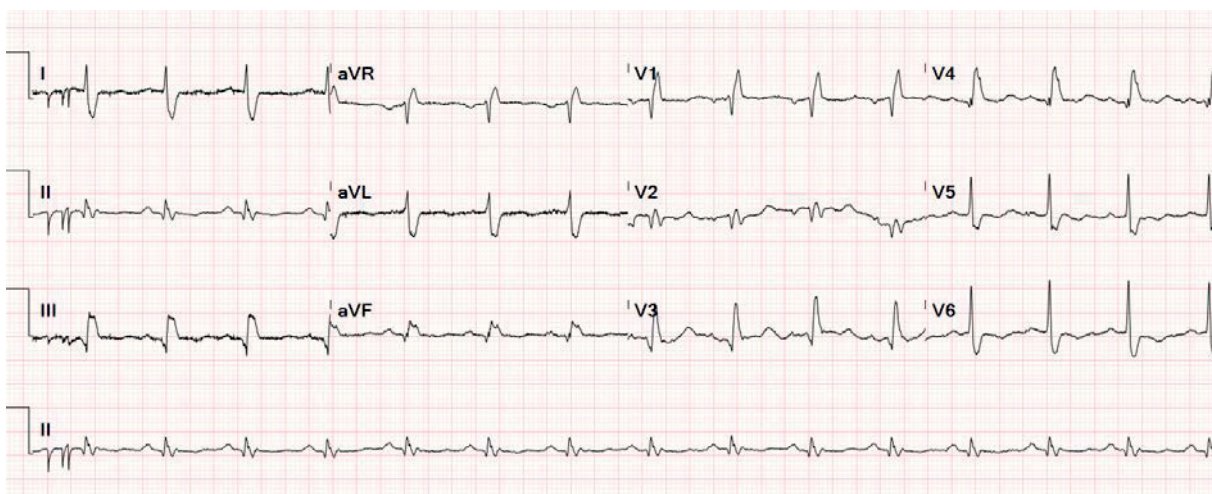
Ad 3) **Spasmus koronární tepny** – definovaný jako přechodná totální nebo subtotální okluze koronární tepny ($> 90\%$ stenóza) objevující se buď spontánně, nebo v odpovědi na provokační stimuly (typicky acetylcholin, ergometrin nebo hyperventilace), a to současně s bolestmi na hrudi a ischemickými EKG změnami.

Za *definitivní potvrzení diagnózy* je považováno, pokud je přítomna angina reagující na nitráty (viz výše ad 1) během spontánní epizody a současně jsou přítomny přechodné ischemické EKG změny nebo jsou naplněna kritéria koronárního spasmu. V případě jasných EKG změn během spontánní anginózní bolesti, které nejsou vysvětleny jinou příčinou, může být VSA diagnostikována i bez průkazu koronárního spasmu.

Diagnóza VSA je považována za *suspektní*, pokud je přítomna nitrát-responzivní angina během spontánní epizody, ale EKG změny nejsou jednoznačné nebo EKG není k dispozici nebo pokud jsou nejednoznačná kritéria koronárního spasmu.



Pro srovnání klidové EKG téhož pacienta:



Obr. 3 – Ischemické změny na EKG zachycené během spontánního vazospasmu: Elevace úseku ST ve svodech III, aVF a deprese ve V_3 – V_6 v terénu blokády pravého Tawarova raménka.

endotelu vyvolává vazodilataci zprostředkovanou pomocí NO, zatímco jejich aktivace v buňkách hladkých svalů vyvolává vazokonstrikci. Pokud je endotel intaktní, vyvolává acetylcholin u zdravých jedinců vazodilataci a zvýšení koronárního průtoku. Naopak pacienti s endoteliální dysfunkcí (například již od časných stadií aterosklerózy), vaskulární hyperreaktivitou nebo jejich kombinací reagují vazospasmem. Acetylcholin tedy vyvolává na endotelu závislou cévní odpověď. Působí na epikardiální cévy i na mikrovaskulaturu.

K testování koronární vazoreaktivity pomocí provokačního testu jsou podle skupiny COVADIS indikováni především následující pacienti (třída I, silná indikace): viz také **tabulku 3**.

1. pacienti s ANOCA suspektní z VSA, zejména při pozitivní odpovědi na nitrát, významné diurnální variabilitě obtíží a variabilní vazbě na námahu, neodpovídající na standardní antiischemickou léčbu;
2. pacienti s MINOCA;

3. pacienti po srdeční zástavě nejasné etiologie;
4. pacienti po nevysvětlitelné synkopě, zejména s předcházejícími bolestmi na hrudi;
5. pacienti s rekurentní/reziduální anginou pectoris po úspěšné perkutánní koronární intervenci.

Dále se mohou testovat (třída IIa, dobrá indikace):

1. pacienti diagnostikovaní na základě neinvazivních testů, kteří neodpovídají na medikamentózní terapii;
2. pacienti s dokumentovanou spontánní atakou VSA k určení lokalizace a rozsahu spasmu.

V kategorii kontroverzních indikací (třída IIb) jsou zmíněni pacienti:

1. s neinvazivním průkazem VSA reagující na medikamentózní léčbu.

Testování je kontraindikováno (třída III) u:

1. pacientů s emergentním akutním koronárním syndromem,

Tabulka 3 – Indikace k provedení provokačního testu, upraveno podle ²⁰**Třída I (silné indikace)**

- Pacienti s ANOCA suspektní z VSA, zejména při pozitivní odpovědi na nitrát, významné diurnální variabilitě obtíží a variabilní vazbě na námahu, neodpovídající na standardní antiischemickou léčbu
- Pacienti s MINOCA
- Pacienti po srdeční zástavě nejasné etiologie
- Pacienti po nevysvětlitelné synkopě, zejména s předcházejícími bolestmi na hrudi
- Pacienti s rekurentní/reziduální AP po úspěšné perkutánní koronární intervenci

Třída IIa (dobrá indikace)

- Pacienti diagnostikováni na základě neinvazivních testů, kteří neodpovídají na medikamentózní terapii
- Pacienti s dokumentovanou spontánní atakou VSA k určení lokalizace a rozsahu spasmu

Třída IIb (kontroverzní indikace)

- Pacienti s neinvazivním průkazem VSA reagující na medikamentózní léčbu

Třída III (kontraindikace)

- Pacienti s emergentním akutním koronárním syndromem
- Závažná fixovaná koronární nemoc srdeční s mnohočetným nálezem na věnčitých tepnách včetně stenózy kmene levé věnčité tepny
- Závažná myokardiální dysfunkce (jsou-li symptomy podezřelé z vazospasmu, pak platí třída IIb)
- Pacienti bez jakýchkoli symptomů, které by evokovaly VSA

ANOCA – angina pectoris bez obstrukce koronárních tepen; AP – angina pectoris; MINOCA – infarkt myokardu bez obstrukce koronárních tepen; VSA – vazospastická angina pectoris.

2. pacientů se závažnou fixovanou koronární nemocí srdeční s mnohočetným nálezem na věnčitých tepnách včetně stenózy kmene levé věnčité tepny,
3. pacientů se závažnou myokardiální dysfunkcí (jsou-li symptomy podezřelé z vazospasmu, pak platí třída IIb),
4. pacientů bez jakýchkoli symptomů, které by evokovaly VSA.

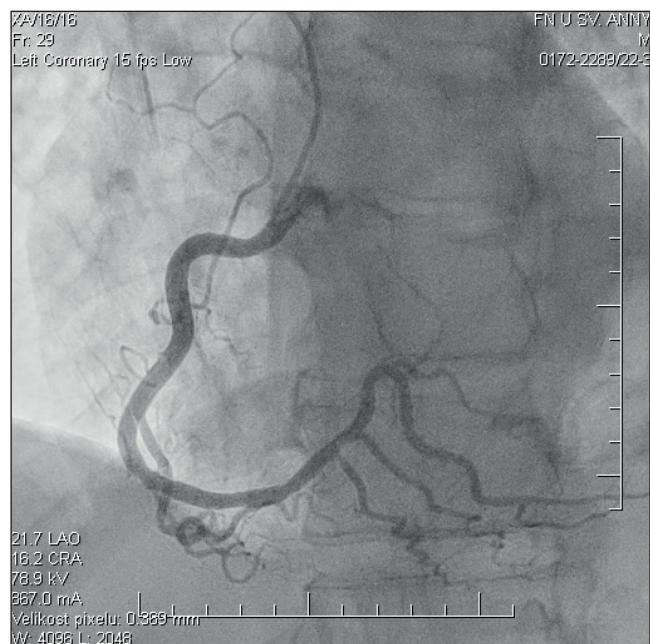
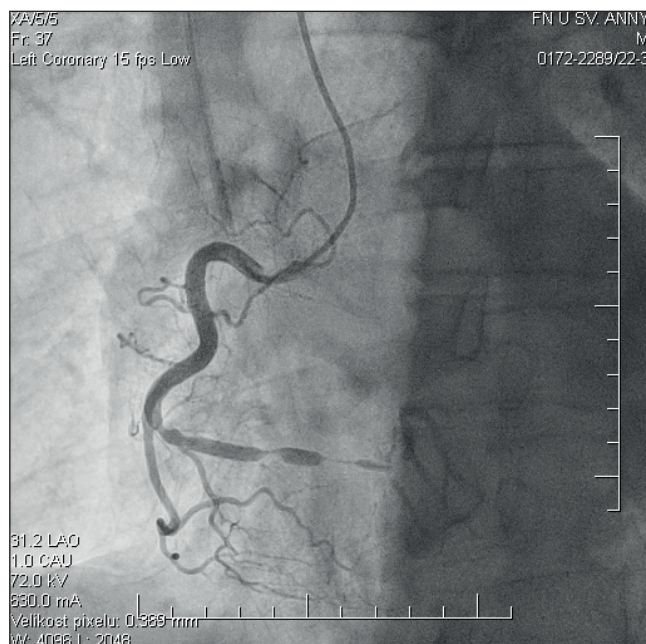
Pozitivní provokační test musí zahrnovat vše z následujícího:

1. vznik anginózních bolestí na hrudi,
2. ischemické změny na EKG,
3. spasmus koronární tepny (fokální nebo difuzní) nejméně o 90 % (obr. 4).

Pokud nejsou přítomny všechny tři body, potom je test považován za nejednoznačný.

Kromě epikardiálního vazospasmu nám podání acetylcholinu umožňuje také posoudit eventuální mikrovaskulární spasmus, který je definován přítomností bolesti na hrudi spolu s ischemickými změnami na EKG, ale bez průkazu epikardiálního spasmu při angiografii. Mikrovaskulární spasmus považují někteří autoři za jeden ze subtypů vazospastické anginy a je podkladem mikrovaskulární AP.¹⁰

Acetylcholinový test patří mezi bezpečné metody. Neměl by se provádět u pacientů se závažnou formou bronchiálního astmatu. Komplikace jsou pouze přechodného charakteru vzhledem k velmi krátkému poločas acetylcholinu. Na rozdíl od dříve prováděných neinvazivních testů nejsou během nově užívaných invazivních testů uváděny žádné fatální komplikace nebo úmrtí. K nejčastějším komplikacím patří arytmiické příhody – přechodné bradykardie (kolem 6 %), fibrilace síní nebo jiné supraventri-



Obr. 4 – Příklad koronárního spasmu pravé věnčité tepny během diagnostického testu. Vlevo multifokální spasmus po podání 80 µg acetylcholinu a vpravo potom po podání nitrátu. Z archivu autora.

kulární arytmie (2,5 %). Výjimečně se objevuje komorová tachykardie nebo fibrilace komor (0,03 %).²¹ Mezi predisponující faktory možných komplikací patří anamnéza fibrilace síní, střední až těžká diastolická dysfunkce levé komory a prodloužení klidového intervalu QT.

Terapie

Cílem léčby vazospastické anginy je redukce počtu a závažnosti anginózních záchvatů, zlepšení kvality života a také prognózy pacientů. Základem terapie VSA jsou v první řadě nefarmakologická režimová opatření. Patří k nim zejména zanechání nikotinu a eventuální eliminace dalších spouštěcích faktorů (např. sympatomimetika, betablokátory). Můžeme doporučit fyzickou aktivitu, práci se stresem, zdravou stravu a samozřejmě i kontrolu konvenčních rizikových faktorů.

Co se týká farmakoterapie, dominantně jsou doporučovány blokátory kalciových kanálů (BKK) a nitráty. M. Aschermann et al. jako jedni z prvních autorů prokázali ve své práci jak zlepšení klinické symptomatologie, tak i redukci ischemických epizod (dokumentovaných pomocí změn úseku ST při ambulantní monitoraci EKG) u pacientů s variantní anginou, kteří užívali izosorbid-dinitrát (ISDN) a nifedipin ve srovnání s placebem.²² Mezi alternativní léky patří cilostazol, molsidomin, ranolazin nebo nicorandil.^{11,15,23,24}

Farmakoterapie VSA je extrémně individualizována a vyžaduje zejména v úvodní fázi časté kontroly s titrací dávek a volbou vhodného léku k optimalizaci efektu s monitorací potenciálních nežádoucích účinků. Přelomovou randomizovanou studii u pacientů s INOCA je CorMica trial.³ Randomizovala 151 pacientů s INOCA k angiografickému funkčnímu vyšetření nebo standardní konzervativní léčbě. Prokázala, že léčba zvolená na základě výsledku intrakoronárního testování (které zahrnovalo selektivní koronarografii, testování koronární vazoreaktivity a bolusovou termodiluci) vedla k významnému poklesu anginózní symptomatologie a zlepšení kvality života ve srovnání s léčbou konvenční.

Blokátory kalciových kanálů jsou lékem první volby. Bylo prokázáno, že redukují počet anginózních epizod, potlačují koronární spazmy a dokážou zabránit výskytu MACE.¹⁸ Způsobují vazodilataci, a zvětšují tak krevní průtok koronární tepnou tím, že zabraňují vstupu kalciových iontů do hladkých svalových buněk během depolarizace myokardu.²⁵ Na výběr máme jak non-dihydropyridinové BKK (NDHP-BKK) – verapamil, diltiazem, tak i dihydropyridinové BKK (DHP-BKK) – nifedipin, felodipin, amlodipin, lerkandipin). Lékem volby je podávání dlouhodobě působícího amlodipinu, který ve srovnání s placebem snižuje výskyt anginózních epizod. Současně jeho podávání bylo prokázáno jako bezpečné.²⁶ Ze skupiny NDHP-BKK existují krátkodobě působící varianty, které je nutno podávat několikrát denně, jsou ale vhodnější k počáteční individuální titraci s přihlédnutím k efektu a jejich toleranci. Retardované formy mají pak výhodu v podávání jedenkrát denně, což zvyšuje adherenci, a tedy i účinek léčby, mohou být ale hůře tolerovány pacienty se sklonem k hypotenzi či bradykardií. Ve srovnání s jinými indikacemi u VSA častěji podáváme výrazně vyšší dávky (např. 480

až 960 mg verapamilu denně, nifedipin 100 mg denně, diltiazem 360 mg denně).^{4,18,27}

Další lékovou skupinou užívanou v terapii VSA jsou **nitráty**. Svoje nenahraditelné místo mají zejména k akutní symptomatice úlevě při záchvatu AP, kdy využíváme krátkodobě sublingvální formy – glycerol-trinitrát (NTG) nebo izosorbid-dinitrát. Jejich efekt nastupuje velmi rychle, obvykle do 1–3 minut. Při silnějších záchvatech je někdy zapotřebí jejich opakovaného užití. K udržovací léčbě jsou v kombinaci s BKK doporučovány dlouhodobě působící nitráty – izosorbid-dinitrát nebo izosorbid-mononitrát (ISMN). Přestože jsou účinné k potlačení symptomů, jejich dlouhodobý prognostický benefit není podle posledních prací jednoznačný.²⁸ Touto problematikou se zabývá např. práce korejských autorů Variant Angina-Korea (VA-KOREA) registry. Jedná se o prospektivní multicentrický registr analyzující data téměř od 1 900 pacientů. Studijní populace byla rozdělena do čtyř skupin podle předepisované terapie: žádná vazodilatační terapie, vazodilatační terapie bez nitrátu, konvenční nitráty a kombinace nitrátu s jiným vazodilatantem. Ve výskytu primárního cílového ukazatele se skupiny nelišily (složený cílový ukazatel zahrnující úmrtí z kardiálních příčin, akutní koronární syndrom a nově vzniklé arytmie ve dvou letech). Riziko akutního koronárního syndromu bylo ale signifikantně vyšší v konvenční nitrátové skupině (poměr rizik [hazard ratio, HR] 2,49; 95% CI 1,01–6,14; $p = 0,047$) a v kombinované skupině (HR 3,34; 95% CI 1,15–9,75; $p = 0,027$), obzvláště u pacientů s nízkým rizikem.²⁹

Nitráty jsou známy rozvojem tachyfyaxe (vymizení účinnosti léku při jeho opakovaném podání v krátkých intervalech), při jejich předepisování je tedy třeba zachovat přibližně 12h interval bez léčby, abychom tomu předešli. Dlouhodobě působící nitráty používáme zejména jako léky druhé linie v kombinaci s BKK, pokud BKK samy o sobě nedostačují k potlačení symptomů. Častým nežádoucím účinkem dlouhodobých nitrátů limitující jejich užívání jsou bolesti hlavy a symptomatická hypotenze.

Mezi alternativní lékové skupiny s prokázaným efektem u VSA patří cilostazol (selektivní inhibitor fosfodiesterázy 3 – PDE3i), který v randomizované studii snížil oproti placebu závažnost a frekvenci záchvatů AP u pacientů s prokázanou VSA na základní léčbě amlodipinem.²⁴

Molsidomin, perorálně podávaný dlouhodobě působící donor NO, způsobuje vazodilataci koronárních tepen. Je používán v léčbě stabilní anginy pectoris a v jedné studii byl prokázán i jeho efekt v zabránění vzniku koronárního spasmu.³⁰

K dalším léčebným možnostem, které ovšem nejsou v České republice běžně dostupné, patří ranolazin a nicorandil. Nicorandil má efekt podobný nitrátu, funguje jako donor NO přes adenosintrifosfát (ATP) senzitivní draslíkové kanály a nevzniká na něj tolerance. Je využíván zejména v Japonsku u pacientů s refrakterní VSA. Ranolazin bývá obvykle předepisován spíše u mikrovaskulární anginy, zlepšuje relaxaci myocytů a compliance levé komory.³¹

Velmi slibnou lékovou skupinou by mohly být inhibitory rho-kinázy. Z nich jako jediný je zatím dostupný fasudil – a to pouze v Japonsku a v parenterální formě. Signální cesta rho-kinázy hraje důležitou roli v patofyziologii spasmů a její inhibice vede k snížení reaktivity na vazokonstrikční stimuly a snížení frekvence vazospasmů.³²

Přestože jsou statiny klasickými léky využívanými k ovlivnění endotelu a stabilizaci aterosklerotických plátů, není doložen přínos jejich využití u pacientů s VSA, pokud tito pacienti nemají dyslipidemii nebo prokázanou aterosklerózu. Pokud je zcela nezbytné využívat betablokátory, upřednostňují se molekuly se současnou α -1 a beta-adrenergní aktivitou (labetalol, carvedilol). Obecně se doporučuje se betablokátorům u VSA vyhnout. Rovněž nebyl prokázán příznivý efekt nižších dávek acetylsalicylové kyseliny (ASA) na VSA.¹⁵

Pacienti s VSA, kteří mají život ohrožující komorové arytmie nebo prodělali oběhovou zástavu s úspěšnou resuscitací, by měli být zvažováni jako kandidáti terapie pomocí implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD). Tito pacienti jsou ve vysokém riziku rekurence příhody, obzvláště pokud jejich medikamentózní léčba není dostačující.¹⁹ Tento postup je podpořen platnými doporučeními postupy ESC.³³ U vybraných skupin pacientů s refrakterní VSA, která nereaguje na medikamentózní terapii, lze z dalších invazivních léčebných možností zvažovat např. endoskopickou hrudní sympatektomii. Princip spočívá v potlačení zvýšené aktivity sympatiku, která se může podílet na spouštění záchvatů VSA. Jedná se o bilaterální torakoskopickou laserovou nebo chirurgickou denervaci sympatických ganglií v rozsahu 2. až 4. hrudního obratle. Zatím je tato metoda ale publikována spíše na úrovni jednotlivých kazuistických sdělení.^{34–36} Jako dočasné řešení lze využít blokádu levého ganglion stellatum pomocí lokálních anestetik.^{35,36}

Závěr

Přestože vazospastická angina není novou diagnózou, její patofyziologie není stále do detailu objasněna a spolu s optimálním managementem je předmětem intenzivního výzkumu. Na jejím vzniku se může podílet celá řada faktorů. Mezi nejdůležitější patří hyperreaktivita koronárních tepen k vazokonstrikčním stimulům a endoteliální dysfunkce. I když máme k dispozici účinné a bezpečné diagnostické provokační testy, jejich provádění není rutinní a VSA tak zůstává pravděpodobně poddiagnostikována a pacienti nedostatečně léčeni. Efektivní léčba indikovaná na základě výsledků komplexního funkčního vyšetření koronárních tepen může pacientům s VSA zlepšit nejen kvalitu života a zabránit dalším epizodám AP, ale u pacientů s MINOCA také zlepšit jejich prognózu.²¹ Je zapotřebí zvyšovat povědomí o vazospastické angině, dále zlepšit dostupnost diagnostických testů a díky tomu zavést individualizovaný přístup k péči o pacienty. Tím by dále mohl být facilitován výzkum, který by směřoval k lepšímu pochopení patofyziologie této nemoci a také k vývoji nových léčebných možností.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Zpracování článku bylo provedeno v souladu s etickými standardy. Schválení etickou komisí nebylo nutné.

Literatura

1. Gulati M, Khan N, George M, et al. Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): A patient self-report quality of life survey from INOCA international. *Int J Cardiol* 2023;371:28–39.
2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415–3537.
3. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841–2855.
4. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504–3520.
5. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020;12:e9349.
6. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734–744.
7. Prinzmetal M, Goldman A, Shubin H, et al. Angina pectoris. II. Observations on the classic form of angina pectoris (preliminary report). *Am Heart J* 1959;57:530–543.
8. Cheng TO, Bashour T, Kelsner GA, et al. Variant Angina of Prinzmetal with Normal Coronary Arteriograms: A Variant of the Variant. *Circulation* 1973;47:476–485.
9. Sueda S, Kohno H, Ochi T, et al. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. *J Cardiol* 2017;69:57–65.
10. Beltrame JF. Management of vasospastic angina. *Heart* 2023;109:70–77.
11. He Z, Xu X, Zhao Q, et al. Vasospastic angina: Past, present, and future. *Pharmacol Ther* 2023;249:108500.
12. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023207.
13. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients With Stable Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–662.
14. Lanza GA, Crea F. Vasospastic angina. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice 2003(2):N°9-11 Nov 2003.
15. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, et al. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:44–55.
16. Hung MJ, Cherng WJ, Cheng CW, Li LF. Comparison of Serum Levels of Inflammatory Markers in Patients With Coronary Vasospasm Without Significant Fixed Coronary Artery Disease Versus Patients With Stable Angina Pectoris and Acute Coronary Syndromes With Significant Fixed Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2006;97:1429–1434.
17. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:414–425.
18. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J* 2016;80:289–298.
19. Rodríguez-Mañero M, Oloriz T, Le Polain De Waroux JB, et al. Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm. *Europace* 2018;20:851–858.
20. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565–2568.
21. Montone RM, Rinaldi R, Del Buono MG, et al. Safety and prognostic relevance of acetylcholine testing in patients with

- stable myocardial ischaemia or myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2022;18:e666–e676.
22. Aschermann M, Bultas J, Karetová D, et al. Randomized double-blind comparison of isosorbide dinitrate and nifedipine in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990;65:J46–J49.
 23. Beltrame JF, Tavella R, Jones D, Zeitz C. Management of ischaemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA). *BMJ* 2021;375:e060602.
 24. Shin ES, Lee JH, Yoo SY, et al. A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina. *Heart* 2014;100:1531–1536.
 25. Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, et al. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2024;18:17539447241230400.
 26. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365–1370.
 27. Lanza GA, Shimokawa H. Management of Coronary Artery Spasm. *Eur Cardiol* 2023;18:e38.
 28. Kim CH, Park TK, Cho SW, et al. Impact of different nitrate therapies on long-term clinical outcomes of patients with vasospastic angina: A propensity score-matched analysis. *Int J Cardiol* 2018;252:1–5.
 29. Lim Y, Kim MC, Ahn Y, et al. Prognostic Impact of Chronic Vasodilator Therapy in Patients With Vasospastic Angina. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023776.
 30. Weber S, Kahan A, Pailleret JJ, et al. Prevention with molsidomine of coronary artery spasm caused by alkalosis. *Am Heart J* 1985;109:703–707.
 31. Cattaneo M, Porretta AP, Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int J Cardiol* 2015;181:376–381.
 32. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of Coronary Artery Spasm by the Rho-Kinase Inhibitor Fasudil in Patients With Vasospastic Angina. *Circulation* 2002;105:1545–1547.
 33. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126.
 34. Sungur MA. Endoscopic Thoracic Sympathectomy in the Treatment of Vasospastic Angina Resistant to Medical Therapy. *Anatol J Cardiol* 2024;28:29–34.
 35. Yoshida K, Inoue T, Hirakawa N, Node K. Endoscopic thoracic sympathectomy as a novel strategy for vasospastic angina refractory to medical treatments. *J Cardiol* 2008;52:49–52.
 36. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2012;161:e7–e9.

Open vs. Endovascular Aortic Repair: Guidelines and Real-World Outcomes

Abubakar I. Sidik^a, Vladislav V. Dontsov^b, Maxim L. Khavandeev^c, Grigorii A. Esion^d, Ivan G. Karpenko^d, Dmitriy Sobolev^e, Md Limon Hossain^f, Abdulmajid Ilyas Shafii^a, Ahlam Derrar^a, Farjana Najneen^a, Gulten Ak^a, Debraj Ghosh^a, Oralea Bonifacio Parera^a

^a Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

^b Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M F Vladimirsky, Moscow, Russia

^c Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, Russia

^d A.A. Vishnevskiy Hospital, Krasnogorsk, Russia

^e European Medical Center, Moscow, Russia

^f Department of Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 16. 3. 2025

Revised: 6. 5. 2025

Accepted: 22. 5. 2025

Available online: 15. 9. 2025

Klíčová slova:

Endovaskulární léčba aneurysmatu

Endovaskulární léčba aneurysmatu

s fenestrovaným stentgraftem

Endovaskulární léčba aneurysmatu

s větveným stentgraftem

Komplikace aortálního

aneurysmatu

Otevřená léčba aneurysmatu

Ruptura aneurysmatu břišní aorty

SOUHRN

Aneurysma břišní aorty (abdominal aortic aneurysm, AAA) nadále představuje kritické postižení cév s významnou morbiditou a mortalitou, vyžadující včasný zásah buď otevřenou operací (open surgical repair, OSR), nebo endovaskulární léčbou (endovascular aortic repair, EVAR). Tento přehledový článek hodnotí nejnovější doporučené postupy pro klinickou praxi a výsledky těchto dvou přístupů v reálném světě a shrnuje důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií, údaje z velkých registrů i informace o nových, vyvíjených i v současnosti zkoušených technických prostředcích a postupech. Otevřený chirurgický přístup jako zlatý standard je sice spojen s vynikající dlouhodobou trvanlivostí, avšak s vyššími perioperačními riziky, zatímco EVAR představuje méně invazivní alternativu se sníženou krátkodobou mortalitou; vyžaduje však vzhledem k častější nutnosti reintervencí celoživotní sledování pacienta. Autoři se věnují i léčbě ruptury AAA, přičemž z hlediska přežití je EVAR výhodnější u pacientů s vhodnými anatomickými poměry, zatímco OSR zůstává jedinou možností u pacientů s nestabilními hemodynamickými poměry. V článku se věnuje pozornost i postupnému vývoji komplexní léčby aneurysmat včetně EVAR s fenestrovaným nebo větveným stentgraftem, se zdůrazněním stále většího uplatňování tohoto přístupu u vysoce rizikových pacientů. Navíc začlenění umělé inteligence a počítačového modelování vnáší do předoperačního plánování doslova revoluční prvky významně zlepšující výsledky výkonu a výběr pacientů. Přes uvedený pokrok zůstává zásadním úkolem vypracování standardizovaných protokolů pro dlouhodobé sledování pacientů po EVAR. Spojením současných důkazů s technickými inovacemi nabízí tento článek ucelený pohled na optimalizaci léčby AAA, směřování dalšího výzkumu a zlepšení výsledného stavu pacientů.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Abdominal aortic aneurysm (AAA) remains a critical vascular condition with significant morbidity and mortality, necessitating timely intervention through either open surgical repair (OSR) or endovascular aortic repair (EVAR). This review evaluates the latest clinical guidelines and real-world outcomes of these two approaches, synthesizing evidence from randomized controlled trials, large-scale registry data, and emerging technological advancements. OSR, traditionally the gold standard, offers superior long-term durability but carries higher perioperative risks, whereas EVAR provides a less invasive alternative with reduced short-term mortality but requires lifelong surveillance due to its higher reintervention rates. The management of ruptured AAA is also explored, with EVAR demonstrating a survival advantage in anatomically suitable cases, though OSR remains the only option for hemodynamically unstable patients. The evolution of complex aneurysm repair, including fenestrated and branched EVAR, is discussed, highlighting its expanding role in high-risk patients. Additionally, the integration of artificial intelligence and computational modeling is revolutionizing preoperative planning, enhancing procedural outcomes and patient selection. Despite these advances, the need for standardized long-term surveillance protocols post-EVAR remains a critical challenge. By combining contemporary evidence with technological innovations, this review provides a comprehensive perspective on optimizing AAA management, guiding future research, and improving patient outcomes.

Keywords:

Aortic aneurysm complications

Branched endovascular aneurysm repair

Endovascular aortic repair

Fenestrated endovascular

aneurysm repair

Open surgical aortic repair

Ruptured abdominal aortic aneurysm

Address: Abubakar I. Sidik, MD, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN-University), Moscow, Russia, e-mail: abu.ibn.sidik@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.065

Highlights:

- **Open vs. endovascular repair** – Open surgical repair (OSR) offers durability, while endovascular aortic repair (EVAR) reduces early mortality but requires lifelong follow-up.
- **Real-world data** – EVAR has lower short-term risk but higher reintervention and late rupture rates than OSR.
- **Complex aneurysms** – Fenestrated and branched endovascular aortic repair (fEVAR/bEVAR) expand repair options but require further study on long-term durability.
- **Technological advances** – Artificial intelligence (AI) and computational modeling enhance preoperative planning and patient selection.
- **Surveillance needs** – Standardized post-EVAR monitoring is essential to detect complications and improve outcomes.

Introduction

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a life-threatening vascular condition characterized by a progressive dilation of the abdominal aorta, typically defined as an aortic diameter of ≥ 3 cm or increasing by more than 50% compared to the normal size.^{1,2} AAA predominantly affects older adults, with a higher prevalence in men compared to women. The incidence of AAA varies globally, with population-based screening programs demonstrating a declining prevalence in some regions due to improved cardiovascular risk management. Despite this, AAA remains a significant contributor to morbidity and mortality, particularly in aging populations.^{3,4}

Risk factors associated with AAA development include smoking, hypertension, advanced age, male sex, genetic predisposition, and atherosclerosis. Smoking is the strongest modifiable risk factor, with a fourfold increase in AAA risk among smokers compared to non-smokers.³ Given the often-asymptomatic nature of AAA, early detection through screening programs, particularly for high-risk individuals, is crucial in reducing aneurysm-related mortality.

AAA development involves a complex interplay of genetic, inflammatory, and biomechanical factors.^{5,6} The degradation of the extracellular matrix, increased inflammatory cell infiltration, and loss of smooth muscle cells contribute to a weakening of the aortic wall.^{7,8} As the aneurysm enlarges, wall tension increases, raising the risk of rupture.

The likelihood of rupture is closely associated with aneurysm diameter and growth rate. The risk of rupture significantly increases for aneurysms >5.5 cm in men and >5.0 cm in women.⁹ Other predictive factors for rupture include rapid expansion (>10 mm per year), female sex, smoking, hypertension, and irregular aneurysm morphology.¹⁰ Given the high mortality rate associated with ruptured AAA (rAAA), timely elective repair is crucial for patients meeting surgical criteria.

Surgical intervention for AAA has evolved significantly over the past century. Open surgical repair (OSR), introduced in the mid-20th century, remained the standard of care for decades. This approach involves replacing the aneurysmal segment with a synthetic graft via laparotomy, offering durable long-term results but with significant perioperative risks, including cardiac, pulmonary, and renal complications.^{11,12}

The introduction of endovascular aortic repair (EVAR) in the 1990s revolutionized AAA management by providing a minimally invasive alternative. EVAR involves the deployment of an endograft via a transfemoral ap-

proach, reducing operative time, blood loss, and hospital stay. Over time, advancements in stent-graft technology and patient selection criteria have expanded EVAR indications, making it the preferred approach for many patients with suitable anatomy. The choice between OSR and EVAR remains a subject of ongoing debate.^{13,14}

This article compares open surgical repair and endovascular aortic repair for abdominal aortic aneurysms, analyzing guideline recommendations and real-world outcomes. It examines perioperative and long-term results, including mortality, complications, and durability. The study also explores ruptured AAA management, complex aneurysm repair (fEVAR/bEVAR), and clinical decision-making based on randomized trials and registry data. By synthesizing current evidence, this review aims to optimize treatment selection and improve patient outcomes in modern vascular surgery.

Materials and methods

This review aims to analyze the existing literature that has explored and compared the outcomes of OSR and EVAR. A comprehensive literature search was conducted in PubMed, Scopus, Cochrane, and Web of Science using the following search query: ("Open Aortic Repair" OR "Open Surgical Aortic Repair") AND ("Endovascular Aortic Repair" OR "EVAR") AND ("Guidelines" OR "Practice Guidelines") AND ("Real-World Outcomes" OR "Clinical Outcomes"). The search was restricted to articles, reviews, and clinical trials published in English between 2020 and 2025, yielding 120 results. After screening abstracts, 108 studies were selected. Following a full-text review, 98 articles were ultimately included based on study quality. The quality appraisal framework by DiCenso et al.¹⁵ was applied to assess the rigor of the studies, evaluating aspects such as the research problem, literature review, study design, sample selection, data collection, results, and limitations.

Results

Guidelines for elective AAA repair

Preoperative considerations

A thorough preoperative assessment is crucial in determining the best approach for elective AAA repair. One of the key factors influencing the decision between OSR and EVAR is **vascular anatomy assessment**. Key anatomical considerations include the length and angulation of

the aortic neck, the presence of thrombus or calcification, and the involvement of iliac arteries. If the aneurysm exhibits complex morphology, such as severe neck angulation or an inadequate landing zone for a stent graft, OSR is typically the preferred option.^{16,17}

Risk stratification plays a vital role in assessing a patient's candidacy for surgery. Cardiovascular risk is particularly important, as many AAA patients have underlying coronary artery disease. Preoperative evaluation includes ECG, echocardiography, and functional stress testing in high-risk individuals. Pulmonary assessment is also necessary, especially in patients with chronic obstructive pulmonary disease, where pulmonary function tests can predict respiratory complications. Additionally, renal function must be assessed using estimated glomerular filtration rate to prevent contrast-induced nephropathy during imaging procedures. Frailty and sarcopenia are increasingly recognized as predictors of poor surgical outcomes, making nutritional assessment and frailty scoring crucial in elderly or high-risk patients.^{18,19}

Computed tomography angiography (CTA) is the gold standard for preoperative evaluation, providing detailed three-dimensional visualization of the aneurysm. Magnetic resonance angiography (MRA) serves as an alternative for patients with renal impairment or contrast allergies. Ultrasonography is commonly used for screening and monitoring small aneurysms but is insufficient for surgical planning. These imaging modalities allow for precise selection of the optimal surgical technique and help guide the decision between OSR and EVAR.^{20,21}

Open surgical repair (OSR)

OSR remains a critical option for AAA management, particularly in cases where EVAR is not feasible due to anatomical constraints. OSR is preferred in younger patients with a long-life expectancy, as it provides superior long-term durability. Additionally, aneurysms with short or severely angulated necks, significant thrombus burden, or extensive iliac involvement are often unsuitable for EVAR. Infected aneurysms, mycotic AAAs, and cases where EVAR is contraindicated due to hostile anatomy also warrant OSR.^{22,23}

The procedure involves a midline laparotomy or retroperitoneal approach to access the aneurysmal aorta. Once the aorta is exposed, proximal and distal clamping is performed to control blood flow, followed by aneurysm sac opening and thrombus removal. A synthetic graft is then sutured into place, replacing the diseased segment, after which circulation is restored, and the abdominal wall is closed. This method provides long-lasting structural integrity and eliminates the risk of endoleaks, which are common in EVAR.^{24,25}

Graft selection in OSR is a crucial consideration. Dacron (polyester) grafts are the most commonly used due to their durability and biocompatibility. Expanded polytetrafluoroethylene grafts serve as an alternative, offering similar performance. The choice of graft material depends on surgeon preference and patient-specific factors.^{26,27}

Postoperative care for OSR involves intensive monitoring in an intensive care unit (ICU) setting, focusing on hemodynamic stabilization, pain management, and early mobilization. Complications may arise, including cardiac

events such as myocardial infarction and arrhythmias, pulmonary complications like atelectasis and pneumonia, renal dysfunction, and surgical site complications such as anastomotic leaks or graft infections. Despite these risks, OSR remains the gold standard for long-term durability, with lower rates of secondary interventions compared to EVAR.^{28–30}

Endovascular aortic repair (EVAR)

EVAR has emerged as a less invasive alternative to OSR, particularly for elderly patients or those with significant comorbidities. The ESVS recommends EVAR for patients with favorable aortic anatomy, including a proximal neck length of at least 15 mm and a neck angulation of less than 60 degrees.³¹ EVAR is also preferred in patients at a higher surgical risk, such as those with severe cardiac or pulmonary disease, who may not tolerate the stress of open surgery. Additionally, patients with rapidly expanding or symptomatic AAAs are prime candidates for EVAR, as it allows for quicker recovery and shorter hospital stays compared to OSR.^{22,23,25,32}

Several types of stent grafts are available for EVAR, each designed to accommodate different anatomical challenges. Standard EVAR devices are suitable for infrarenal aneurysms with favorable neck anatomy, while fenestrated EVAR (fEVAR) and branched EVAR (bEVAR) are used for more complex cases where the aneurysm extends near the renal or visceral arteries. Fixation methods vary, with suprarenal fixation offering better stability in challenging necks, while infra-renal fixation is appropriate for less complex cases.^{33,34}

The field of EVAR continues to advance, with newer stent graft technologies improving outcomes. Polymer-based sealing technology has been introduced to minimize endoleak risk and enhance graft stability.³⁵ Low-profile delivery systems enable the use of EVAR in patients with small iliac arteries, reducing access complications. Additionally, bioengineered grafts are being developed to improve long-term patency and reduce thrombogenicity, further refining the effectiveness of the procedure.³⁶

Perioperative imaging is a key component of EVAR success. Fluoroscopy and contrast angiography are used intraoperatively to ensure proper graft placement and deployment, while intravascular ultrasound (IVUS) can provide additional real-time guidance. The success of EVAR, both initially and over the long term, relies on an accurate baseline evaluation of aortic morphology.^{37,38} This includes assessing fixation and sealing landing zones, as well as obtaining precise measurements to ensure the appropriate selection of a stent graft (**Table 1**).³⁹

Postoperatively, patients require lifelong surveillance, as EVAR is associated with potential long-term complications such as endoleaks, graft migration, and aneurysm sac enlargement. The recommended follow-up regimen includes CTA at 1 month, 6 months, and annually thereafter, with duplex ultrasound as an alternative for long-term monitoring in stable cases.⁴⁰

While EVAR offers significant benefits in terms of reduced operative risk and shorter recovery time, its long-term durability remains a concern, necessitating continued imaging surveillance and possible secondary interventions. The ESVS emphasizes the importance of

Table 1 – Key imaging assessments for aortic aneurysm evaluation and repair planning

Key imaging assessments	Factors considered
Proximal neck	Suitability for cross-clamping (length, diameter, angulation, calcification, atherothrombosis)
Iliac arteries	Patency, tortuosity, aneurysm presence, pelvic circulation
Access vessels	Lower limb circulation and vessel condition
Visceral arteries	Patency and accessory renal arteries
Aneurysm presence	Identification of additional aneurysms (visceral, thoracic)
Aortic degeneration	Shaggy aorta, plaque formation, thrombi
Venous & organ anomalies	Renal and caval vein patency, kidney positioning

individualized patient selection, taking into account anatomic suitability, life expectancy, and institutional expertise to achieve optimal outcomes.³¹

A crucial but often overlooked aspect of AAA repair is its impact on cerebral perfusion and neurological outcomes. Research on adaptive cerebral perfusion strategies during aortic reconstruction, such as off-pump axillo-axillary bypass, suggests that optimizing perfusion pathways can reduce the risk of ischemic injury.⁴¹ While OSR involves aortic cross-clamping, which can transiently reduce cerebral blood flow, EVAR may also pose risks related to embolization of atherosclerotic debris, potentially leading to perioperative strokes or cognitive decline.⁴²

Although the ESVS does not yet provide definitive recommendations on neurological monitoring during AAA repair, there is growing interest in utilizing neuromonitoring techniques and tailored perfusion strategies to minimize cerebral ischemic risk. Future studies are needed to evaluate whether specific neuroprotective measures should be integrated into routine AAA management protocols.⁴²

Role of AI and computational modeling in preoperative planning

Artificial intelligence (AI) and computational modeling are transforming preoperative planning by enabling precise, patient-specific simulations that predict procedural outcomes and optimize device selection. Computational models, similar to those used in heart valve research, can evaluate hemodynamic changes, graft positioning, and potential risks in both OSR and EVAR. These models allow surgeons to anticipate challenges, improve procedural efficiency, and enhance patient safety.^{43,44}

AI algorithms can also assist in automating aneurysm surveillance, identifying subtle changes in aneurysm morphology that may indicate the risk of rupture or the need for reintervention. By integrating AI-driven insights with clinical expertise, surgeons can make more informed, data-driven decisions that improve both short- and long-term outcomes.⁴⁴

Need for standardized long-term surveillance protocols post-EVAR

One of the critical challenges in EVAR management is the lack of standardized long-term surveillance protocols.⁴⁵ While regular imaging is essential to detect endoleaks, stent migration, and sac enlargement, the frequency, modality, and duration of follow-up remain variable across institutions. The ESVS emphasizes the need for lifelong surveillance, but further consensus is required to establish uniform protocols that balance efficacy, cost-effectiveness, and patient compliance.³¹

Future studies should explore the use of low-radiation imaging techniques, such as contrast-enhanced ultrasound, and evaluate the potential of wearable sensors or remote monitoring tools to streamline follow-up care. By standardizing surveillance practices, healthcare systems can reduce unnecessary imaging, improve early detection of complications, and enhance patient quality of life.³¹

Perioperative and long-term outcomes

Short-term and perioperative outcomes

The perioperative period is a critical phase in AAA repair, with significant differences in outcomes between OSR and EVAR. OSR is associated with higher operative mortality due to its invasive nature. The procedure requires a major abdominal incision, aortic cross-clamping, and prolonged anesthesia, all of which contribute to an increased risk of cardiac, pulmonary, and renal complications. Studies indicate that the perioperative mortality rate for OSR ranges between 3–5%, with higher rates observed in patients with advanced age, significant comorbidities, or prior cardiovascular disease. Additionally, OSR results in a longer hospital stay, typically exceeding 7–10 days, with many patients requiring admission to an ICU for postoperative monitoring and hemodynamic stabilization.^{25,27,28}

In contrast, EVAR has significantly lower perioperative mortality, with reported rates of 1–2%, making it the preferred option for high-risk surgical candidates. The minimally invasive nature of EVAR eliminates the need for a major laparotomy and aortic clamping, thereby reducing intraoperative bleeding and stress on the cardiovascular system. Patients undergoing EVAR generally experience shorter hospital stays, averaging 2–4 days, and have a faster postoperative recovery, allowing for early ambulation and discharge. However, while the initial surgical risk is lower, EVAR is not without complications. The most notable perioperative risks include endoleaks, which occur when blood continues to flow into the aneurysm sac despite the presence of the stent graft. Endoleaks, classified into various types, may require secondary interventions if they result in continued aneurysm growth or rupture risk (Fig. 1). Other early complications include access site hematomas, iliac artery injuries, and renal dysfunction due to contrast exposure during endograft placement.^{13,23}

Long-term outcomes

Long-term outcomes play a crucial role in determining the best approach for AAA repair, as both OSR and EVAR have distinct advantages and challenges over extended follow-up periods. OSR remains the gold standard in

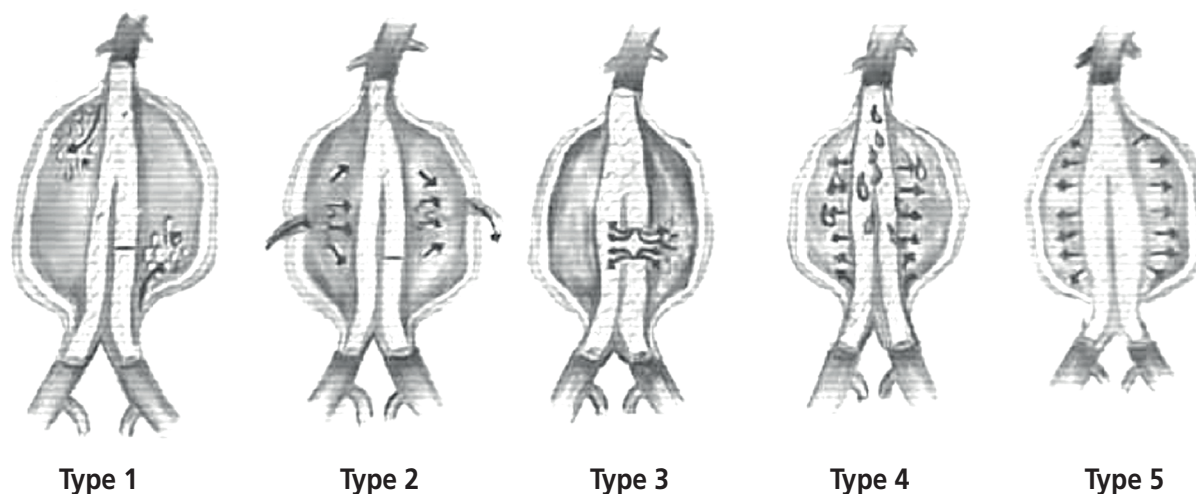


Fig. 1 – The image illustrates the five types of endoleaks associated with endovascular aneurysm repair (EVAR) for abdominal aortic aneurysms (AAA). Endoleaks after endovascular aneurysm repair (EVAR) are classified into five types. Type 1 occurs due to an inadequate graft seal, leading to direct pressurization of the aneurysm sac, requiring urgent intervention. Type 2 results from retrograde flow from aortic side branches, often monitored unless aneurysm expansion occurs. Type 3 involves graft defects or modular disconnection, necessitating immediate repair. Type 4 is due to graft wall porosity and typically resolves spontaneously. Type 5 (endotension) is aneurysm sac expansion without a detectable leak, requiring close monitoring. Management varies, with urgent repair for high-risk types and observation for others.

terms of durability, with studies demonstrating low rates of reintervention and excellent long-term aneurysm exclusion. The primary advantage of OSR is its permanent anatomical repair, as the aneurysm sac is completely removed, and the graft is sutured directly to healthy aortic tissue. This significantly reduces the risk of future complications, and most patients require minimal surveillance beyond routine clinical follow-ups. OSR is associated with lower rates of late graft complications, such as infection, occlusion, and anastomotic aneurysm formation, compared to EVAR. However, the long-term risks of OSR include incisional hernias, adhesions, and, in rare cases, graft thrombosis or pseudoaneurysm formation.^{24,28,38}

Conversely, while EVAR provides a less invasive initial treatment, it is associated with higher long-term complications and reintervention rates. One of the most significant concerns is stent graft migration, which occurs when the endograft shifts from its original position due to aortic remodeling or inadequate fixation. Migration can lead to endoleaks, sac expansion, and aneurysm rupture, necessitating secondary procedures. Another notable risk is graft infection, although rare, it carries high morbidity and mortality when it occurs, often requiring complete endograft removal and OSR conversion. Additionally, continued aneurysm sac growth despite EVAR placement is a well-documented issue, leading to the necessity for lifelong imaging surveillance and potential secondary interventions.^{37,39,40}

Due to the risk of complications, post-EVAR surveillance protocols are stringent, with CTA imaging recommended at 1 month, 6 months, and annually thereafter. Duplex ultrasound is an alternative for long-term monitoring in stable cases, particularly for patients with impaired renal function who may not tolerate frequent contrast-based imaging. Patients who undergo OSR, in contrast, require

less intensive follow-up, often limited to clinical assessments and occasional imaging if symptoms arise.^{46,47}

Studies analyzing the outcomes of elective endovascular and open surgical approaches for abdominal aortic aneurysm repair

The findings of the meta-analysis by Powell et al. (2017) indicated that EVAR resulted in lower mortality within the first six months (3.3% vs. 5.3%). However, beyond this period, there was no significant difference in mortality between the two approaches. Reintervention rates were higher in the EVAR group, although when laparotomy-based complications were factored in, as seen in the OVER trial, the difference became less significant.⁴⁸

Giannopoulos et al. (2020) in their meta-analysis showed no substantial difference in overall mortality or aneurysm-related deaths between EVAR and open surgery after four to eight years of follow-up. However, the EVAR group exhibited a higher reintervention rate (29% vs. 15%), highlighting a key long-term drawback of the procedure.⁴⁹

Antoniou et al. (2020) analyzed data from seven RCTs involving 2983 patients from 1999 to 2011. Their study confirmed that EVAR was associated with a lower mortality rate within 30 days (odds ratio [OR] 0.36) and six months (hazard ratio [HR] 0.62). The risk of aneurysm-related deaths was also lower in the short term (HR 0.42), but after eight years, mortality increased significantly (HR 5.12). Additionally, the EVAR group had higher rates of reintervention (HR 2.13), aneurysm rupture (OR 5.08), and death due to rupture (OR 3.57) beyond eight years.⁵⁰

Bulder et al. (2019) conducted a large-scale study incorporating data from 189,022 patients between 1993 and 2015, including four RCTs, 20 registry-based studies, and 29 cohort studies. Their analysis found that EVAR sig-

nificantly reduced 30-day mortality (1.2% vs. 3.2%) compared to open surgery. However, beyond this period, the survival advantage diminished, and long-term mortality rates were comparable between the two approaches.⁵¹

Li et al. (2019) included 299,784 patients in their study from 1999 to 2018, using data from three RCTs and 68 cohort studies. Their findings indicated that EVAR was associated with higher overall mortality (OR 1.19), increased reintervention rates (OR 2.12), and a higher risk of secondary aneurysm rupture (OR 2.47) within five to nine years. In follow-up beyond ten years, the need for reintervention (OR 2.47) and secondary rupture risk (OR 8.10) remained elevated, reinforcing concerns regarding long-term durability.³²

Yokoyama et al. (2020) in an analysis of four RCTs and seven propensity score-matched studies reported that EVAR was associated with lower perioperative mortality (risk ratio [RR] 0.39). However, mortality rates varied over time, with a higher risk observed between two and six years, but no significant differences beyond ten years.⁵²

Alothman et al. (2020) studied 61,379 patients recruited between 2004 and 2017, incorporating data from four RCTs and 12 cohort studies. Their findings revealed that EVAR was associated with lower perioperative mortality (1.2% vs. 4.5%), but the long-term risk of late sac rupture (1.8% vs. 0.4%) and the need for reintervention (OR 1.94) were significantly higher compared to open repair.⁵³

Ruptured AAA: emergency repair considerations

Outcomes of open vs. endovascular repair in rAAA

Ruptured abdominal aortic aneurysm (rAAA) is a catastrophic vascular emergency with high mortality rates, requiring immediate surgical intervention. The choice between OSR and EVAR depends on patient stability, anatomical feasibility, and institutional expertise. EVAR has become the preferred approach in anatomically suitable patients, given its lower perioperative mortality and reduced physiological stress. However, OSR remains the standard option when EVAR is not feasible, particularly in cases with challenging anatomy, failed endovascular access, or hemodynamic instability requiring direct aortic control.^{54–56}

EVAR for rAAA is associated with a significantly lower 30-day mortality rate, ranging from 20% to 35%, compared to OSR, where mortality can exceed 40–50% in

some studies (Table 2).³¹ The minimally invasive nature of EVAR eliminates the need for aortic cross-clamping and extensive surgical exposure, thereby reducing intraoperative blood loss, ischemic injury, and multi-organ failure. Additionally, EVAR allows for shorter operative times, which is crucial in critically ill patients. However, its success is highly dependent on anatomical suitability, including adequate proximal neck length and iliac artery access. In cases where EVAR is not an option due to anatomical constraints, OSR remains the only life-saving alternative.^{51,53,54}

Despite its advantages, EVAR is not without complications. Endoleaks, particularly Type 1, are a major concern, as they can lead to persistent aneurysm sac pressurization and rupture, necessitating secondary intervention. Additionally, long-term durability concerns mean that patients undergoing EVAR for rAAA require lifelong surveillance to monitor for graft migration, stent fractures, or late aneurysm expansion. OSR, while more invasive, offers a definitive repair with lower rates of reintervention, making it preferable in younger patients with long life expectancy and good physiological reserves.^{58–60}

Perioperative management strategies: permissive hypotension and aortic occlusion balloon

The management of rAAA extends beyond the choice of repair technique and involves critical perioperative strategies to improve survival. One of the key principles in damage control resuscitation is permissive hypotension, a strategy aimed at maintaining a systolic blood pressure of 50–70 mmHg to prevent excessive hemorrhage before definitive repair.^{61,62} The ESVS recommend avoiding aggressive fluid resuscitation, as excessive volume replacement can dislodge clots, exacerbate bleeding, and worsen coagulopathy. Controlled hypotension until aortic control is achieved has been associated with better outcomes and reduced perioperative mortality.³¹

Another adjunct to rAAA management is the use of an aortic occlusion balloon, particularly in patients presenting in profound hemorrhagic shock. This technique involves temporary inflation of a balloon catheter within the aorta to control bleeding and improve perfusion to the brain and heart. Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta (REBOA) has emerged as a promising tool, allowing time for resuscitation and definitive repair. REBOA can be beneficial in select cases, particularly when there is delayed surgical access or need for rapid

Table 2 – Perioperative mortality rates in randomized controlled trials comparing EVAR and OSR for rAAA

RCT	Country	Study period	Number of patients (n)	30-day mortality rate (%)
Nottingham, 2006 ⁵⁷	United Kingdom	2002–2004	32	53 (EVAR) vs 53 (OSR)
AJAX, 2013 ⁵⁸	Netherlands	2004–2011	116	28 (EVAR) vs 29 (OSR)
IMPROVE, 2014 ⁵⁹	United Kingdom	2009–2013	613	35 (EVAR) vs 37 (OSR)
ECAR, 2015 ⁶⁰	France	2008–2013	107	18 (EVAR) vs 24 (OSR)
Summary			868	32.6 (EVAR) vs 34.9 (OSR)

AJAX – Amsterdam Acute Aneurysm Trial; ECAR – Endovascular or Open Surgery for Ruptured Aortoiliac Aneurysms; EVAR – endovascular aneurysm repair; IMPROVE – Immediate Management of Patients with Ruptured Aneurysm: Open vs. Endovascular Repair; OSR – open surgical repair; rAAA – ruptured abdominal aortic aneurysm; RCT – randomized controlled trial.

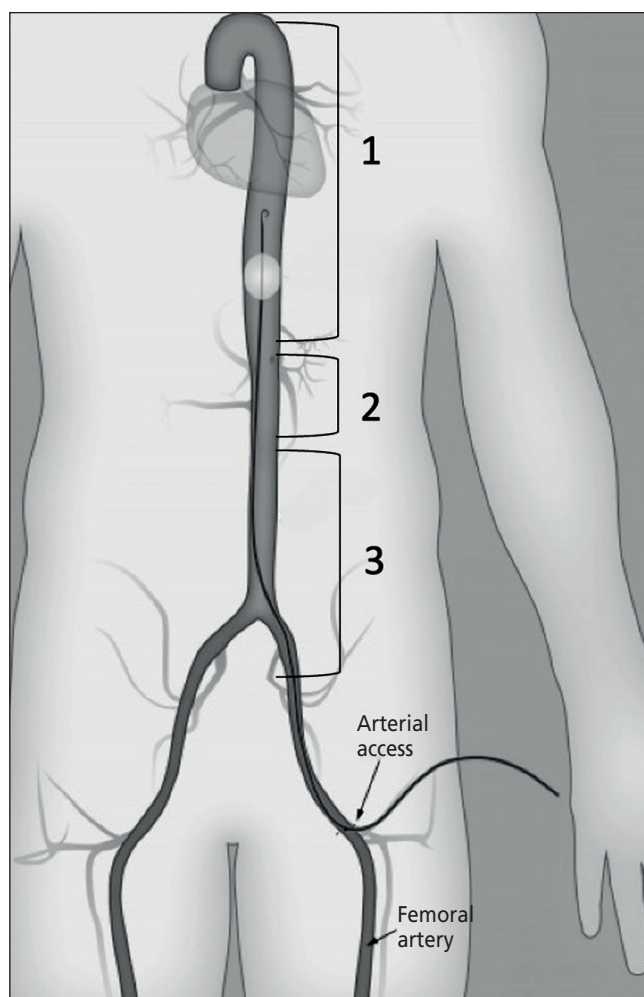


Fig. 2 – Anatomical zones of aortic occlusion for REBOA (Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta). The aorta is divided into three anatomical zones to guide balloon catheter placement based on the site of hemorrhage. Zone 1: Extends from the origin of the left subclavian artery to the celiac trunk; used for intra-abdominal or uncontrolled pelvic hemorrhage. Zone 2: Located between the celiac trunk and the renal arteries; generally avoided due to the risk of mesenteric and renal ischemia. Zone 3: Spans from the lowest renal artery to the aortic bifurcation; used primarily for isolated pelvic or junctional (e.g., inguinal) bleeding. The catheter is introduced via the femoral artery, with placement confirmed by anatomical landmarks or imaging.

hemorrhage control in non-operating room settings. However, prolonged occlusion may lead to ischemic complications, including visceral and spinal cord ischemia, necessitating careful patient selection and monitoring.^{63,64}

The successful placement of a REBOA balloon catheter device depends on various factors, including the clinical scenario, the expertise of the operator, and the specific characteristics of the REBOA catheter. The optimal positioning of the catheter is determined based on three anatomical aortic zones (**Fig. 2**) and is guided by the suspected source of hemorrhage.

For managing severe pelvic or junctional (i.e., noncompressible inguinal) bleeding, the catheter should ideally be positioned between the renal arteries and the aortic bifurcation, a region referred to as zone 3.⁶⁵ If bleeding

persists despite occlusion in zone 3 or if there is uncontrolled abdominal or pelvic hemorrhage, the catheter should be placed within the descending aorta, specifically between the left subclavian artery and the celiac trunk, which is classified as zone 1. Zone 2, located between the celiac artery and the renal arteries, is generally not recommended for REBOA placement due to potential risks of mesenteric and renal ischemia.⁶³

Hemodynamic stabilization is another crucial aspect of perioperative care. Massive transfusion protocols (MTPs) are recommended to counteract coagulopathy and minimize dilutional effects of crystalloids.⁶⁶ The use of tranexamic acid (TXA), an antifibrinolytic agent, has shown promise in reducing perioperative bleeding and improving survival.⁶⁷ Early antibiotic administration is also essential to mitigate infectious complications, particularly in patients undergoing prolonged operative times or requiring extensive surgical dissection.⁶⁸

Real-world data on mortality and survival rates

Despite advances in surgical techniques and perioperative management, rAAA continues to have a high overall mortality rate. Even with timely intervention, mortality rates remain between 30% and 50%, with delays in diagnosis and treatment contributing significantly to poor outcomes. Pre-hospital deaths account for a substantial proportion of mortality, with studies indicating that up to 80% of patients with rAAA die before reaching the hospital. Among those who undergo repair, the 30-day mortality for OSR is approximately 40–50%, whereas EVAR has improved early survival with a 20–35% mortality rate, particularly in patients managed at high-volume centers with specialized vascular teams.^{57–59}

In terms of long-term survival, studies suggest that patients who survive the perioperative period have relatively good prognosis, particularly those who undergo EVAR with minimal perioperative complications. However, late mortality remains a concern, with many patients having underlying cardiovascular disease that contributes to non-aneurysm-related deaths. Reintervention rates for EVAR-treated rAAA are higher than OSR, primarily due to endoleaks, graft migration, and aneurysm sac expansion, reinforcing the need for lifelong imaging surveillance.^{57,60}

Population-based studies indicate that institutional factors, such as surgical expertise, availability of hybrid operating rooms, and adherence to modern resuscitation protocols, significantly impact survival. High-volume vascular centers with dedicated aneurysm teams tend to have better outcomes, highlighting the importance of regionalized care and centralized expertise for rAAA management. Furthermore, pre-hospital recognition and expedited transport to specialized centers can improve survival rates by reducing time to definitive treatment.^{57,58}

Complex AAA Repair

Management of juxtarenal and thoracoabdominal aneurysms

Complex abdominal aortic aneurysms (AAA), including juxtarenal and thoracoabdominal aneurysms (TAAA), pose significant challenges in vascular surgery due to

their involvement of critical branches supplying the renal, visceral, and spinal cord circulation. Juxtarenal aneurysms extend up to or involve the renal arteries, while TAAA involve the thoracic and abdominal aorta, often requiring extensive revascularization strategies.^{69,70} Given the high morbidity and mortality associated with traditional open repair in these cases, modern endovascular and hybrid techniques have evolved to improve patient outcomes.

Patient selection for complex AAA repair should consider anatomic feasibility, comorbidities, and long-term durability. OSR remains the gold standard in younger, low-risk patients, fenestrated and branched EVAR (fEVAR/bEVAR) have emerged as less invasive alternatives, reduced perioperative risk while maintaining effective aneurysm exclusion. In high-risk patients with significant comorbidities, hybrid approaches combining open revascularization with endovascular aneurysm exclusion can provide tailored solutions for challenging anatomy.^{71–73}

Fenestrated and branched EVAR (fEVAR/bEVAR) vs. OSR

For juxtarenal and thoracoabdominal aneurysms, OSR remains a durable and definitive approach, but it carries substantial risks due to extensive surgical dissection, prolonged aortic cross-clamping, and potential organ ischemia. The mortality rate for TAAA repair with OSR can reach 15–20%, with significant risks of paraplegia, renal failure, and respiratory complications. Therefore, in patients with high surgical risk, minimally invasive alternatives such as fEVAR and bEVAR have gained increasing acceptance.^{72,73}

Fenestrated EVAR (fEVAR) is designed for juxtarenal AAA, incorporating customized fenestrations in the endograft to accommodate renal and visceral arteries, preserving perfusion while excluding the aneurysm. Branched EVAR (bEVAR) extends this concept to TAAA, using preloaded or in situ branch designs to maintain flow to the celiac, superior mesenteric, and renal arteries. Compared to OSR, fEVAR/bEVAR have demonstrated lower perioperative mortality (5–10%) and reduced hospital stays, but they require precise imaging planning, advanced operator skills, and lifelong surveillance to prevent endoleaks, branch occlusion, and graft migration.^{69,70,73}

However, fEVAR and bEVAR have limitations, including device availability, complex procedural planning, and increased radiation exposure during implantation. Additionally, long-term durability remains a concern, with reported higher reintervention rates compared to OSR. The ESVS suggest that younger patients with long life expectancy should still be considered for OSR, while fEVAR/bEVAR should be reserved for patients at high risk for open surgery who have suitable anatomy.^{72,73}

Hybrid approaches combining open and endovascular techniques

In cases where neither OSR nor full endovascular repair is feasible, hybrid repair strategies provide a valuable alternative, combining open surgical debranching with endovascular aneurysm exclusion. Hybrid repair is particularly useful for patients with extensive TAAA who are not suitable for total endovascular repair due to anatomic complexity or unsuitable access vessels.^{74,75}

Hybrid techniques involve surgical revascularization of visceral or renal arteries, followed by endovascular aneurysm exclusion using a stent graft. This allows for a less invasive approach compared to traditional OSR, while maintaining durable visceral perfusion and aneurysm exclusion. The ESVS note that hybrid repair reduces operative times and minimizes the need for prolonged aortic cross-clamping, thereby decreasing the risks of spinal cord ischemia and renal failure. However, it remains a complex procedure requiring expertise in both open vascular surgery and advanced endovascular techniques.^{75,76}

One of the major concerns with hybrid repair is the potential for graft complications and anastomotic stenosis at revascularized branches. Additionally, long-term outcomes are still under investigation, with some studies suggesting higher reintervention rates compared to OSR. Therefore, hybrid repair is recommended in cases where total endovascular repair is not possible but full OSR is too risky.^{74–76}

Real-world outcomes and clinical decision making

Clinical trials and registry data

The comparison between OSR and endovascular aortic repair EVAR has been extensively studied through randomized controlled trials (RCTs) and national registry data. The ESVS Guidelines incorporate findings from key studies that evaluate perioperative and long-term outcomes in different patient populations.³¹

Several landmark RCTs have shaped modern AAA management. The EVAR-1 trial, a pivotal study, demonstrated that EVAR significantly reduces 30-day mortality compared to OSR (1.7% vs. 4.7%). However, it also revealed that EVAR has higher reintervention rates and no significant long-term survival advantage over OSR. Similarly, the OVER trial (Open vs. Endovascular Repair) confirmed that EVAR offers early survival benefits but requires ongoing surveillance and secondary interventions. The EVAR-2 trial, focusing on patients deemed unfit for OSR, showed that EVAR does not improve survival in patients with severe comorbidities, emphasizing the importance of careful patient selection (Table 3).³¹

Registry data from large-scale databases such as the Vascular Quality Initiative (VQI),⁸⁴ National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP),⁸⁵ and European registries provide real-world insights into AAA repair outcomes. These data sets highlight that EVAR adoption has increased significantly over the past two decades, now accounting for over 70% of elective AAA repairs. However, registry studies also reinforce concerns regarding long-term durability, showing that EVAR-treated patients have higher rates of late complications, such as endoleaks, compared to OSR. Additionally, nationwide studies indicate that outcomes are significantly influenced by hospital volume and surgeon experience, with high-volume centers achieving better results for both OSR and EVAR.^{84,85}

The ESVS recommend leveraging RCT data and registry findings to guide clinical decision-making, ensuring that treatment choices are aligned with evidence-based best practices and real-world outcomes.³¹

Table 3 – Clinical trials and registry data comparing OSR and EVAR for abdominal aortic repair

Study	Country	Recruitment period	Patients (n)	Main findings
EVAR-1 ^{77–79}	UK	1999–2003	1082	Reduced perioperative mortality in EVAR (1.7% vs. 4.7%). Early survival benefit lost after two years, but long-term survival remained similar. Increased aneurysm-related mortality after eight years (7% vs. 1%), primarily due to secondary aneurysm sac rupture. Re-intervention rates were higher for EVAR.
DREAM ^{80,81}	The Netherlands & Belgium	2000–2003	351	Lower perioperative mortality in EVAR (1.2% vs. 4.6%). Survival advantage disappeared by the end of the first year, with comparable long-term survival (38.4% vs. 41.7% after 12–15 years). Re-intervention rate higher in EVAR (86.4% vs. 65.1%).
OVER ⁸²	USA	2002–2008	881	Lower perioperative mortality for EVAR (0.5% vs. 3%). Early survival benefit observed up to three years but not beyond. No significant differences in re-intervention rates, quality of life, cost, or cost-effectiveness.
ACE ⁸³	France	2003–2008	316	No difference in perioperative mortality rates (1.3% vs. 0.6%). Long-term survival showed no variation up to three years. EVAR had higher re-intervention rates (16% vs. 2.4%).

Summary of randomized trials comparing EVAR and open surgery for abdominal aortic aneurysm. ACE – Aneurysms de l'aorte abdominale trial comparing open repair vs. endoprosthesis; DREAM – Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management trial; EVAR – endovascular aneurysm repair; OVER – Open vs. Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms trial.

Shared decision making

Given the complexity of AAA repair, shared decision-making (SDM) is essential in selecting the optimal treatment approach. International guidelines emphasize that patients should be actively involved in discussions regarding their surgical options, balancing risks, benefits, and personal preferences to achieve the best individualized care.⁸⁶

A major factor influencing the decision between OSR and EVAR is patient comorbidities and life expectancy. Younger patients with a long-life expectancy may benefit more from OSR due to its superior long-term durability and lower reintervention rates. In contrast, elderly patients or those with significant comorbidities may be better suited for EVAR, given its lower perioperative risk and faster recovery. Additionally, anatomic suitability plays a crucial role, as not all patients have favorable vascular anatomy for EVAR. Short or severely angulated aortic necks, extensive iliac disease, and thrombus burden may limit EVAR feasibility, necessitating consideration of OSR or hybrid approaches.^{86,87}

Cost-effectiveness is another critical component of SDM. While EVAR has a higher upfront cost due to stent graft technology and frequent postoperative imaging, it often results in shorter hospital stays and reduced ICU utilization, making it more economically favorable in high-risk patients. Conversely, OSR, though more invasive, may be more cost-effective in younger patients, as it eliminates the need for lifelong surveillance and repeat interventions.^{86,88} The ESVS stress the importance of healthcare resource utilization, recommending that treatment decisions consider both clinical outcomes and economic implications.³¹

Ultimately, AAA repair should be tailored to the individual, integrating patient goals, risk tolerance, anatomic suitability, and long-term prognosis. The increasing role of multidisciplinary teams, including vascular surgeons, anesthesiologists, and geriatric specialists, helps en-

sure that patients receive personalized, evidence-based care.^{86,87}

Conclusion

The choice between open surgical repair (OSR) and endovascular aortic repair (EVAR) for abdominal aortic aneurysms (AAA) depends on patient factors, anatomy, and long-term durability. EVAR offers lower perioperative mortality, shorter hospital stays, and faster recovery, but requires lifelong surveillance due to higher reintervention rates. OSR remains the gold standard for younger patients and complex anatomies, offering superior long-term durability.

For ruptured AAA, EVAR improves early survival in suitable patients, while OSR is necessary for unstable cases. Fenestrated and branched EVAR expand treatment options for complex aneurysms but require further study on durability.

Patient-centered decision-making, guided by clinical trials and registry data, is essential for optimal outcomes. Future advancements in AI-driven planning, stent technology, and standardized surveillance protocols may improve durability and cost-effectiveness. Ongoing research is crucial to refining treatment strategies and enhancing long-term survival in AAA patients. By integrating cutting-edge advancements with clinical evidence, this article provides a forward-looking perspective on AAA management, guiding future research and improving patient outcomes.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

No funding was received for this research.

Ethical statement

Not required.

Data availability statement

Data is available on request from authors.

Authors' contributions statement

Abubakar I. Sidik: conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, writing – original draft, writing – review and editing. Vladislav V. Dontsov: methodology, visualization. Maxim L. Khavandeev: methodology, visualization. Grigori A. Esion: data curation, formal analysis. Ivan G. Karpenko: writing – review and editing, visualization. Dmitriy Sobolev: software, methodology. Md Limon Hossain: writing – original draft, formal analysis. Abdulmajid Ilyas Shafii: data curation, formal analysis. Ahlam Derrar: writing – review and editing, visualization. Farjana Najneen: data curation, writing – original draft. Gulen Ak: data curation, writing – original draft. Deb-raj Ghosh: data curation, writing – original draft. Oralee Bonifacio Parera: data curation, formal analysis.

References

- Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg*. 1991;13:452–458.
- McGregor JC, Pollock JG, Anton HC. The value of ultrasonography in the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *Scott Med J* 1975;20:133–137.
- Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SRK, et al. Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. *British Journal of Surgery*. 2016;103:1626–1633.
- Sidloff D, Stather P, Dattani N, et al. Aneurysm global epidemiology study public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation* 2014;129:747–753.
- Weyand CM, Schönberger J, Oppitz U, et al. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *J Exp Med* 1994;179:951–960.
- Van De Luijtgarden KM, Rouwet E V., Hoeks SE, et al. Risk of abdominal aortic aneurysm (AAA) among male and female relatives of AAA patients. *Vasc Med* 2017;22:112–118.
- Bradley DT, Badger SA, McFarland M, et al. Abdominal Aortic Aneurysm Genetic Associations: Mostly False? A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:64–75.
- Bradley TJ, Bowdin SC, Morel CFJ, et al. The Expanding Clinical Spectrum of Extracardiovascular and Cardiovascular Manifestations of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Can J Cardiol* 2016;32:86–99.
- Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, et al. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. *JAMA* 2013;309:806–813.
- Jordan WD, Mehta M, Ouriel K, et al. One-year results of the ANCHOR trial of EndoAnchors for the prevention and treatment of aortic neck complications after endovascular aneurysm repair. *Vascular*. 2016;24:177–186.
- Barr J. Battle of the bulge: Aortic aneurysm management from early modernity to the present. *Ann Intern Med* 2017;166:291–296.
- Scali ST, Stone DH. Modern management of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1323465.
- Swerdlow NJ, Wu WW, Schermerhorn ML. Open and endovascular management of aortic aneurysms. *Circ Res* 2019;124:647–661.
- Boyle JR, Mao J, Beck AW, et al. Editor's Choice – Variation in Intact Abdominal Aortic Aneurysm Repair Outcomes by Country: Analysis of International Consortium of Vascular Registries 2010–2016. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;62:16–24.
- DiCenso A, Guyatt G. Evidence-Based Nursing: A Guide to Clinical Practice. *Home Healthcare Nurse* 2005;23:743.
- Schanzer A, Oderich GS. Management of Abdominal Aortic Aneurysms. *N Engl J Med* 2021;385:1690–1698.
- Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, et al. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms: Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003;37:1106–1117.
- Hicks CW, Canner JK, Arhuidese I, et al. Comprehensive assessment of factors associated with in-hospital mortality after elective abdominal aortic aneurysm repair. *JAMA Surg* 2016;151:838–845.
- Bryce GJ, Payne CJ, Gibson SC, et al. Risk stratification scores in elective open abdominal aortic aneurysm repair: Are they suitable for preoperative decision making? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:55–61.
- Evangelista A. Imaging aortic aneurysmal disease. *Heart* 2014;100:909–915.
- Errington ML, Ferguson JM, Gillespie IN, et al. Complete pre-operative imaging assessment of abdominal aortic aneurysm with spiral CT angiography. *Brain Lang* 1997;52:369–377.
- Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. Endovascular versus Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1863–1871.
- Elsayed S, Abd Elhafez AE, Elmokhtar O. Endovascular versus Open Repair for Abdominal Aortic Aneurysm. *Al-Azhar International Medical Journal*. July 2020. doi:10.21608/aimj.2020.25860.1170
- Blackstock CD, Jackson BM. Open Surgical Repair of Abdominal Aortic Aneurysms Maintains a Pivotal Role in the Endovascular Era. *Semin Intervent Radiol* 2020;37:346–355.
- Yei K, Mathlouthi A, Naazie I, et al. Long-term Outcomes Associated with Open vs Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair in a Medicare-Matched Database. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2212081.
- Frankort J, Doukas P, Mees B, et al. Contemporary operative strategies and technical nuances for open thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *JVS-Vascular Insights*. 2024;2:100109.
- Arslan Ü, Yıldız Z, Pir İ, Aykut Ç. The Justification of Open Surgical Repair for an Abdominal Aortic Aneurysm: A Retrospective Comparison of Outcomes of Endovascular Aneurysm Repair and a Brief Review of the Literature. *Life* 2025;15(3):426.
- Elkouri S, Gloviczki P, McKusick MA, et al. Perioperative complications and early outcome after endovascular and open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2004;39:497–505.
- Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67:2.e2–77.e2.
- Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, et al. Outcome of the Swedish Nationwide abdominal aortic aneurysm screening program. *Circulation*. 2016;134(16). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022305
- Wanhainen A, Van Herzele I, Bastos Goncalves F, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-Iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024;67:192–331.
- Li B, Khan S, Salata K, et al. A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2019;70:954.e30–969.e30.
- Duffy JMN, Rolph R, Clough RE, et al. Stent graft types for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(3):CD008447.
- Duffy JMN, Rolph R, Waltham M. Stent graft types for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD008447.

35. de Donato G, Pasqui E, Panzano C, et al. The polymer-based technology in the endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *Polymers (Basel)* 2021;13:1196.
36. Tara S, Rocco KA, Hibino N, et al. Vessel bioengineering - Development of small-diameter arterial grafts. *Circ J* 2014;78:12–19.
37. Hellinger JC. Endovascular repair of thoracic and abdominal aortic aneurysms: Pre- and postprocedural imaging. *Tech Vasc Interv Radiol* 2005;8:2–15.
38. Hu DK, Pisimisis GT, Sheth RA. Repair of abdominal aortic aneurysms: Preoperative imaging and evaluation. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(Suppl 1):S157–S167.
39. Greenhalgh RM, Powell JT. Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med* 2008;358:494–501.
40. Ilyas S, Shaida N, Thakor AS, et al. Endovascular aneurysm repair (EVAR) follow-up imaging: The assessment and treatment of common postoperative complications. *Clin Radiol* 2015;70:183–196.
41. Elias M, Sidik AI, Mironenko V, et al. Extracorporeal Off-Pump Antegrade Cerebral Perfusion in Reconstructive Surgery for Type A Aortic Dissection With Cerebral Malperfusion. *Cureus* 2024;16(10):e71549.
42. Musialek P, Bonati LH, Bulbulia R, et al. Stroke risk management in carotid atherosclerotic disease: a clinical consensus statement of the ESC Council on Stroke and the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Cardiovasc Res* 2025;121:13–43.
43. Vine M, Joseph K, Gibson D, et al. Innovative approaches to preoperative care including feasibility, efficacy, and ethical implications: a narrative review. *AME Surgical Journal*. 2024;4. doi:10.21037/asj-23-41
44. Guni A, Varma P, Zhang J, et al. Artificial Intelligence in Surgery: The Future is Now. *Eur Surg Res* 2024 Jan 22. doi: 10.1159/000536393. Online ahead of print.
45. Troisi N, Bertagna G, Torri L, et al. The Management of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms: An Ongoing Challenge. *J Clin Med* 2023;12:5530.
46. Antoniou GA, Kontopodis N, Rogers SK, et al. Editor's Choice – Meta-Analysis of Compliance with Endovascular Aneurysm Repair Surveillance: The EVAR Surveillance Paradox. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:244–254.
47. Vanmaele A, Rastogi V, Oliveira-Pinto J, et al. Single Centre Evaluation of the Proposal of the European Society for Vascular Surgery Abdominal Aortic Aneurysm Guidelines to Stratify Surveillance after Endovascular Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2025;69:744–754.
48. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg* 2017;104:166–178.
49. Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Armstrong EJ. Long-Term Outcomes of Endovascular vs Open Surgical Repair for Abdominal Aortic Aneurysms: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2020;21:1253–1259.
50. Antoniou GA, Antoniou SA, Torella F. Editor's Choice – Endovascular vs. Open Repair for Abdominal Aortic Aneurysm: Systematic Review and Meta-analysis of Updated Peri-operative and Long Term Data of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:385–397.
51. Bulder RMA, Bastiaannet E, Hamming JF, Lindeman JHN. Meta-analysis of long-term survival after elective endovascular or open repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2019;106:523–533.
52. Yokoyama Y, Kuno T, Takagi H. Meta-analysis of phase-specific survival after elective endovascular versus surgical repair of abdominal aortic aneurysm from randomized controlled trials and propensity score-matched studies. *J Vasc Surg*. 2020;72:1464.e6–1472.e6.
53. AlOthman O, Bobat S. Comparison of the Short and Long-Term Outcomes of Endovascular Repair and Open Surgical Repair in the Treatment of Unruptured Abdominal Aortic Aneurysms: Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus* 2020;12:e9683.
54. Behrendt CA, Kölbel T, Larena-Avellaneda A, et al. Ten Years of Urgent Care of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms in a High-Volume-Center. *Ann Vasc Surg*. 2020;64:88–98.
55. Starnes BW, Quiroga E, Hutter C, et al. Management of ruptured abdominal aortic aneurysm in the endovascular era. *J Vasc Surg*. 2010;51:9–17; discussion 17–18.
56. Lech C, Swaminathan A. Abdominal Aortic Emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2017;35:847–867.
57. Hinchliffe RJ, Bruijstens L, MacSweeney STR, et al. A Randomised Trial of Endovascular and Open Surgery for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm - Results of a Pilot Study and Lessons Learned for Future Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:506–513; discussion 514–515.
58. Reimerink JJ, Hoornweg LL, Vahl AC, et al. Endovascular repair versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: A multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2013;258:248–256.
59. Powell JT, Sweeting MJ, Thompson MM, et al. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomised trial. *BMJ (Online)*. 2014;348:f7661.
60. Desgranges P, Kobeiter H, Katsahian S, et al. Editor's Choice – ECAR (Endovasculaire ou Chirurgie dans les Anévrismes aorto-iliaques Rompus): A French Randomized Controlled Trial of Endovascular Versus Open Surgical Repair of Ruptured Aorto-iliac Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:303–310.
61. Hamilton H, Constantinou J, Ivancev K. The role of permissive hypotension in the management of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2014;55:151–159.
62. Dick F, Erdoes G, Opfermann P, et al. Delayed volume resuscitation during initial management of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2013;57:943–950.
63. Borger van der Burg BLS, van Dongen TFCF, Morrison JJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta in the management of major exsanguination. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018;44:535–550.
64. Morrison JJ, Galgon RE, Jansen JO, et al. A systematic review of the use of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta in the management of hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:324–334.
65. Arndt L, Mir D, Nguyen J, et al. The resuscitative endovascular balloon occlusion of aorta (REBOA) device—what radiologists need to know. *Emerg Radiol* 2019;26:691–694.
66. Napolitano LM. Hemostatic defects in massive transfusion: an update and treatment recommendations. *Expert Rev Hematol* 2021;14:219–239.
67. Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade. *Anesth Analg*. 2019;129:1574–1584.
68. Venkatesan AM, Kundu S, Sacks D, et al. Practice guideline for adult antibiotic prophylaxis during vascular and interventional radiology procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:1611–1630; quiz 1631.
69. Haulon S, Tyrrell MR, Fabre D. Critical points from the reporting standards for endovascular aortic repair of aneurysms involving the renal-mesenteric arteries. *J Vasc Surg* 2021;73(1S):1S–3S.
70. Oderich GS, Forbes TL, Chaer R, et al. Reporting standards for endovascular aortic repair of aneurysms involving the renal-mesenteric arteries. *J Vasc Surg* 2021;73(1S):4S–5S.
71. Gallitto E, Faggioli G, Spath P, et al. Urgent endovascular repair of thoracoabdominal aneurysms using an off-the-shelf multibranched endograft. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022;61:1087–1096.
72. Patel SR, Ormesher DC, Griffin R, et al. Editor's Choice – Comparison of Open, Standard, and Complex Endovascular Aortic Repair Treatments for Juxtarenal/Short Neck Aneurysms: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:696–706.
73. Chan YC, Qing KX, Cheng SW. Custom-made fenestrated stent grafts to preserve accessory renal arteries in patients with abdominal aortic aneurysms. *Acta Chir Belg* 2014;114:183–188.
74. Rosset E, Ben Ahmed S, Galvaing G, et al. Editor's choice

- Hybrid treatment of thoracic, thoracoabdominal, and abdominal aortic aneurysms: A multicenter retrospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:470–478.
- 75. Tshomba Y, Melissano G, Logaldo D, et al. Clinical outcomes of hybrid repair for thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1:293–303.
- 76. Escobar GA, Oderich GS, Farber MA, et al. Results of the North American Complex Abdominal Aortic Debranching (NACAAD) Registry. *Circulation*. 2022;146:1149–1158.
- 77. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2366–2374.
- 78. Patel R, Powell JT, Sweeting MJ, et al. The UK endovascular aneurysm repair (EVAR) randomised controlled trials: Long-term follow-up and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* 2018;22:1–132.
- 79. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, et al. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:843–848.
- 80. van Schaik TG, Yeung KK, Verhagen HJ, et al. Long-term survival and secondary procedures after open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2017;66:1379–1389.
- 81. Blankensteijn JD, de Jong SECA, Prinssen M, et al. Two-Year Outcomes after Conventional or Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *N Engl J Med* 2005;352:2398–2405.
- 82. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: A randomized trial. *JAMA*. 2009;302:1535–1542.
- 83. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, et al. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg* 2011;53:1167.e1–1173.e1.
- 84. Hicks CW, Obeid T, Arhuidese I, et al. Abdominal aortic aneurysm repair in octogenarians is associated with higher mortality compared with nonoctogenarians. *J Vasc Surg* 2016;64:956.e1–965.e1.
- 85. Prendes CF, Dayama A, Panneton JM, et al. Endovascular Aortic Repair in Nonagenarian Patients. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1891–1899.
- 86. Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *JAMA* 2014;312:1295–1296.
- 87. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: A model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012;27:1361–1367.
- 88. Xu J, Prince AER. Shared decision-making in vascular surgery. *J Vasc Surg* 2019;70:1711–1715.

Controlling Nutritional Status Score is Linked to Cardiovascular Diseases

Lutfu Askin^a, Yahya Urkmez^b, Okan Tanriverdi^c

^a Department of Cardiology, Gaziantep Islamic Science and Technology University, Gaziantep, Turkey

^b Department of Internal Medicine, Gaziantep City Hospital, Gaziantep, Turkey

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

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 12. 2024

Revised: 17. 2. 2025

Accepted: 20. 2. 2025

Available online: 15. 9. 2025

Klíčová slova:

Kardiovaskulární onemocnění

Skóre CONUT

Srdeční selhání

SOUHRN

Zvýšená hodnota skóre CONUT (Controlling Nutritional Status) byla již dříve dána do souvislosti s vyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (KVO), jako jsou ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda a srdeční selhání. Nedostatečná výživa může vyvolat zánět a oxidační stres, jež mohou vést k rozvoji KVO. Nicméně vztah mezi skóre CONUT a rizikem rozvoje KVO lze pouze obtížně stanovit, protože jej ovlivňuje věk, pohlaví a komorbidit. Proto je třeba využívat skóre CONUT jako součást důkladného vyšetření pacientova nutričního stavu a stanovení kardiovaskulárního rizika, ne v diagnostice nebo při léčbě daného onemocnění.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Higher Controlling Nutritional Status (CONUT) scores have been linked to cardiovascular diseases (CVDs) such as coronary artery disease, stroke, and heart failure. Poor nutrition may cause inflammation and oxidative stress, which can lead to CVDs. However, the CONUT score and CVDs are complicated and impacted by age, sex, and comorbidities. Thus, the CONUT score should be used as part of a thorough evaluation of a patient's nutritional status and CV risk, not for diagnosis or therapy.

Keywords:

Cardiovascular disease

CONUT score

Heart failure

Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) continue to be a predominant cause of illness and death globally. Notwithstanding progress in evidence-based treatments, patients with CVD remain at elevated risk for mortality, recurrent cardiovascular incidents, and hospital readmissions. Identifying high-risk patients is essential for enhancing their prognosis. New research shows that nutritional status is important for predicting outcomes in a wide range of groups, including adults who live alone, cancer patients, and people with heart failure, where being malnourished is linked to lower survival rates.^{1–8}

The Controlling Nutritional Status (CONUT) score is an efficient and pragmatic screening instrument for evaluating nutritional status based on blood albumin, total cholesterol, and lymphocyte counts. Patients are categorised according to their scores as follows: normal (0–1), slightly malnourished (2–4), substantially malnourished (5–8), or severely malnourished (9–12). Research reveals that 39.5%

of patients with acute coronary syndrome (ACS) are malnourished based on the CONUT score. Elevated CONUT scores have been associated with poorer outcomes in CVD patients; however, the data are inconsistent, and the score is still underused by cardiologists.^{9,10} This review seeks to highlight the clinical significance of the CONUT score in the management of CVDs (Table 1).

Coronary artery disease (CAD)

Aside from major adverse cardiovascular events (MACEs) and all-cause mortality, moderate and severe CONUT-defined malnutrition was linked to 2.51-fold and 3.79-fold higher cardiovascular mortality in CAD patients after percutaneous coronary intervention (PCI). Even after controlling for other factors, the CONUT score showed a link between malnutrition and acute kidney damage caused by contrast in CAD patients undergoing PCI.^{11–13} The nutritional status is measured

Table 1 – Calculation of the CONUT score

Parameter	Normal range	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Serum albumin ($\geq$ g/dL)	≥ 3.5	3.0–3.49	2.5–2.99	2.0–2.49	<2.0
Total cholesterol ($\geq$ mg/dL)	≥ 160	140–159	120–139	100–119	<100
Lymphocyte count ($\geq \times 10^3/\mu\text{L}$)	≥ 1.6	1.2–1.59	0.8–1.19	0.5–0.79	<0.5

by the Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), the CONUT score, the Nutritional Risk Index (NRI), and the Prognostic Nutritional Index (PNI).¹⁴ CAD patients' optimal predictive score method is unknown. Raposeiras Roubin et al.⁸ found that the CONUT score predicted MACEs and all-cause death in ACS patients better than the NRI and PNI scores.

The CONUT score predicted all-cause death and MACEs in people with acute myocardial infarction (AMI) who were getting PCI. These results revealed that the CONUT score might predict worse outcomes in CAD patients. CAD patients' dietary assessment and adverse outcome prediction tools need more study.^{15,16} The mechanisms connecting CONUT score-defined malnutrition to poorer CAD outcomes are unclear. Serum albumin, lymphocyte count, and cholesterol determine the CONUT score. Low lymphocyte and haemoglobin levels increased vascular results and mortality. Total cholesterol was independently related to worse outcomes. Serum albumin, lymphocyte count, and total cholesterol may improve the prognosis together. Protein, inflammation, and lipid metabolism affect the CONUT score. Malnutrition-induced inflammation and atherosclerosis syndrome may explain the CONUT score prognosis.^{17–21}

Malnutrition, as measured by the CONUT score ≥ 2 ranged from 38.7% to 74%.^{9,16} Huang et al.'s meta-analysis recommends the CONUT score for CAD patients' nutritional status. Poor nutrition (high CONUT score) independently predicts MACEs and all-cause death in CAD patients. This score may help classify CAD risk.²² Due to a nonlinear connection between total cholesterol and worse outcomes, CAD patients with higher CONUT scores should carefully use aggressive statin therapy. Malnutrition is common and has a poor prognosis in CAD patients with high CONUT scores. Nutritional intervention in malnourished people is unproven. Malnourished CAD patients require a better designed research to see whether such treatment improves outcomes.²⁰ The nutritional prognostic index (NPI) and CONUT scoring systems have performed similarly to the global registry of acute coronary events (GRACE), which is used to predict non-ST elevated myocardial infarction (NSTEMI) prognosis.²³ Malnutrition was highly related to poor STEMI outcomes after primary percutaneous coronary intervention (pPCI).²⁴

The CONUT score's value over clinical judgement is an important topic. Malnutrition contributes to frailty. Frailty was associated with CONUT nutrition characteristics. Frailty raises the probability of unfavourable health consequences. Thus, a failure to control for frailty and other residual confounders may have overestimated the CONUT score's predictive value.²⁵

Heart failure

Li et al.⁵ reported that malnourished HF patients had a greater risk of follow-up mortality (RR 2.01; 95% CI 1.58–2.57). MACE risk, including re-hospitalisation, was not examined in Li's study. To complete our meta-analysis, we included 18 studies with 12,532 participants and found that HF patients with higher CONUT scores had a higher MACE risk. Malnourished HF patients had a poorer outcome (all-cause death and MACEs). Thus, moderate to severe malnutrition patients need additional nutritional therapy (e.g., protein and energy intake) and regular follow-up to improve their prognosis.²⁶ HF patients with malnutrition have a dismal prognosis. Gastric congestion and edoema might decrease appetite and absorption.²⁷ HF inflammation induces metabolic anomalies, sympathetic nervous system activation, and anabolic-catabolic imbalance.²⁸ Third, cytokine, adipokine, and metabolite abnormalities may affect HF clinical outcomes and malnutrition.²⁹

HF patients have more basic nutritional indicators than the CONUT score.³⁰ In acute and chronic HF patients, the Prognostic Nutritional Index (PNI) was associated with poor prognosis. Trials' malnutrition cut-points differed, limiting the PNI's clinical usefulness.^{31,32} Since statins reduce overall cholesterol, the CONUT score included them. This may increase malnutrition in HF patients. The same group had 54% CONUT-defined malnutrition and 8% PNI-defined.¹⁴ Total cholesterol may be more complete for nutritional status assessment without statins or other lipid-lowering medicines since it addresses lipid metabolism.³³

Acute ischemic stroke (AIS)

The CONUT score is easy to figure out from biochemical markers to estimate the risk of malnutrition because it gives a thorough assessment of nutritional status. This research indicated that over half of AIS patients are malnourished.³⁴ This finding resembles that of Naito et al.³⁵ Thus, acute stroke patients may have dietary issues. Malnutrition may exacerbate clinical outcomes in AIS patients; thus, nutritional status must be assessed.³⁶ Exploring nutritional risk factors helps avoid malnutrition. This study found worse nutritional control with age. The malnutrition risk increases with age.³⁷ Acute strokes may impair appetite, protein demands, and sensory function. In stroke patients, older age was the biggest risk factor for malnutrition and recovery.³⁸ Malnutrition increases in older AIS patients, worsening their prognosis. Age increases malnutrition risk.

NIHSS evaluates neurodeficits. NIHSS was found regardless of the CONUT score. Neurological impairment dictates AIS diets. Critical neurological issues in AIS patients include diminished awareness, dysphagia, face or arm weakness, restricted mobility, cognitive deficits, and poor oral hygiene. Dysphagia malnourishes 30–50% of acute stroke patients. Delayed stroke feeding might cause malnutrition. Depression, cognitive impairments, and linguistic difficulties might disrupt meal choices and satiety transmission, producing malnutrition, especially protein deficiency. Dextromanual paralysis and weakness prevent feeding, forcing early termination. AIS neuropathies induce a CONUT score.³⁹

Acute pulmonary embolism (APE)

The correlation between hunger and APE is still ambiguous. Based on the Malnutrition Universal Screening Tool, Maia and her colleagues did a retrospective study of 683 patients in a pulmonology unit and found that 34.8% of the population was undernourished. Patients with mal-

nutrition had an increased risk of in-hospital mortality. This study comprised only 9 APE patients, all of whom presented with comorbidities including COPD, lung cancer, or pneumonia. A different retrospective study of 1,032 APE patients showed that 15.5% had hypoalbuminemia, which shows how common it is. Hypoalbuminemia may not be enough to diagnose malnutrition on its own, which shows that APE patients need more thorough nutritional evaluations.^{40–42}

Comorbidities in APE and their effects

Comorbidities, including COPD, lung cancer, heart failure, and Parkinson's disease, frequently occur in APE patients and aggravate nutritional deficiencies. A meta-analysis revealed an increased risk of malnutrition among older Europeans, and malnutrition, in conjunction with advanced age and heart failure, was linked to elevated APE mortality rates. Although age alone could not forecast mortality, factors such as heart failure and hunger were substantial influences.²⁷

Table 2 – The main topic points of recent studies

Reference no.	Authors	Subjects	Main theme
[3]	Zhang et al.	Cancer	Cancer patients with malnutrition had worse survival rates.
[14]	Sze et al.	Chronic heart failure	The nutritional status is measured by the geriatric nutritional risk index (GNRI), the CONUT score, the Nutritional Risk Index (NRI), and the Prognostic Nutritional Index (PNI).
[28]	Yıldırım et al.	Acute pulmonary embolism	Comorbidities and malnutrition are predicted in elderly APE patients. Age did not predict APE mortality, but a high CONUT score and heart failure did.
[30]	Kuzuya et al.	Elderly patients	The CONUT score – albumin, lymphocyte, and total cholesterol levels – indicates nutritional status, immunologic status, and calorie depletion. In APE patients, higher CONUT scores were associated with increased in-hospital mortality. Hypoalbuminemia may underdiagnose malnutrition.
[45]	Zhang et al.	Hematological malignancies	CONUT score predicts haematological malignancy prognosis.
[46]	Aruğaslan et al.	Patients undergoing pericardiocentesis	CONUT score independently predicts death in pericardial effusion patients.
[47]	Fan et al.	General population	All-cause and cardiovascular mortality increase with population nutrition. PNI may be a better nutritional score predictor.
[48]	Büber et al.	Patients with mitral annular calcification	Comparable CONUT ratings in mitral annular calcification (MAC) patients without chronic illnesses. The CONUT score correlated with LA diameter in MAC patients. For MAC patients with a high LA diameter, CONUT is a nutritional and inflammatory indication.
[49]	Shi et al.	Patients with diabetic foot ulcers	The CONUT score predicts diabetic foot ulcers and amputations. Early dietary improvements may lower the amputation risk.
[50]	Boyras et al.	Non-ST elevated myocardial infarction patients	The Nutritional Prognostic Index (NPI) and CONUT scoring systems have performed similarly to the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), which is used to predict non-ST elevated myocardial infarction (NSTEMI) prognosis.
[51]	Zengin et al.	ST elevated myocardial infarction patients	Malnutrition was highly related to poor STEMI outcomes after primary percutaneous coronary intervention (pPCI).
[52]	Kurmus et al.	Patients with arrhythmia	Poor PNI and CONUT scores are associated with arrhythmic events on 24-h ECG Holter recordings in people without arrhythmia.
[53]	Furui et al.	Patients with atrial fibrillation	Nutritional grading methods showed that undernourished patients had a greater atrial fibrillation recurrence risk following catheter ablation.

Predictors of outcomes in APE

Tools like the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) and nutritional indices like the Predictive Nutritional Index (PNI) and the CONUT score have been used to predict death in people who have had an APE. **PESI Score:** Assesses the probability of 30-day death in APE patients, providing independent outcome predictions. **PNI:** Employs total peripheral lymphocyte and serum albumin concentrations. A study indicated that diminished PNI scores upon admission forecasted increased in-hospital mortality among APE patients. The CONUT score includes serum albumin concentration, lymphocyte counts and total cholesterol to assess a person's nutritional, immune, and caloric status. APE patients with high CONUT scores had a higher risk of hospital death.^{44–46}

Distinguishing APE from comorbidities

APE often coexists with COPD, lung cancer, and other illnesses, but they should be considered distinct entities – pathophysiological pathways, prognostic indicators, and consequences. Comorbidities exacerbate the probability of negative outcomes in APE, but they do not characterise the disease itself. APE-specific markers, like the PESI and CONUT scores, give us important information about death risk, even when other conditions are present. Malnutrition may result from systemic illness or age-related variables, although its impact on APE-specific outcomes requires further examination.

Recent studies

Arugaslan et al. found that the CONUT score independently predicts death in pericardial effusion patients.⁴⁷ All-cause and cardiovascular mortality increases with population nutrition. PNI may be a better nutritional score predictor.⁴⁸ Buber et al. discovered comparable CONUT ratings in mitral annular calcification (MAC) patients without chronic illnesses. The CONUT score correlated with LA diameter in MAC patients. For MAC patients with a high LA diameter, CONUT is a nutritional and inflammatory indication.⁴⁹

The CONUT score predicts diabetic foot ulcers and amputations. Early dietary improvements may lower the amputation risk.⁵⁰ Poor PNI and CONUT scores are associated with arrhythmic events on 24-h ECG Holter recordings in people without arrhythmia.⁵¹ Nutritional grading methods showed that undernourished patients had a greater atrial fibrillation recurrence risk following catheter ablation.⁵² The main topic points of recent studies are shown in Table 2.

Conclusion

Studies have suggested that a higher CONUT score is associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVDs), including coronary artery disease, stroke, and heart failure. This may be due to the fact that poor nu-

tritional status can lead to inflammation and oxidative stress, both of which are known to contribute to the development and progression of CVDs. But it's important to remember that the connection between the CONUT score and CVDs is complicated and depends on, e.g., parameters like age, sex, and other health problems. Therefore, the CONUT score should be used as part of a comprehensive assessment of a patient's nutritional status and CV risk rather than as a standalone tool for diagnosis or treatment.

Conflict of interest

The author(s) declare(s) 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.

Ethical statement

The work was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

References

1. Askin L, Tanriverdi O. Is the Atherogenic Index of Plasma (AIP) a Cardiovascular Disease Marker? *Cor Vasa* 2023;65:100–103.
2. Naseer M, Forssell H, Fagerstrom C. Malnutrition functional ability and mortality among older people aged 60 years: A 7-year longitudinal study. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:399–404.
3. Zhang X, Pang L, Sharma SV, et al. Malnutrition and overall survival in older patients with cancer. *Clin Nutr* 2021;40:966–977.
4. Li H, Cen K, Sun W, et al. Prognostic value of geriatric nutritional risk index in elderly patients with heart failure: A meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2021;33:1477–1486.
5. Li H, Zhou P, Zhao Y, et al. Prediction of all-cause mortality with malnutrition assessed by controlling nutritional status score in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2022;25:1799–1806.
6. Ignacio de Ulibarri J, Gonzalez-Madrano A, de Villar NG, et al. CONUT: A tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005;20:38–45.
7. Wang B, Liu J, Chen S, et al. Malnutrition affects cholesterol paradox in coronary artery disease: A 41,229 Chinese cohort study. *Lipids Health Dis* 2021;20:36.
8. Raposeiras Roubin S, Abu Assi E, Cespon Fernandez M, et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:828–840.
9. Takahashi T, Watanabe T, Otaki Y, et al. Prognostic significance of the controlling nutritional (CONUT) score in patients with acute coronary syndrome. *Heart Ves* 2021;36:1109–1116.
10. Chen SC, Yang YL, Wu CH, et al. Association between pre-operative nutritional status and clinical outcomes of patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Nutrients* 2020;12:1295.
11. Chen L, Huang Z, Li W, et al. Malnutrition and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients with coronary artery disease. *Int Urol Nephrol* 2022;54:429–435.
12. Wei X, Chen H, You Z, et al. Nutritional status and risk of contrast-associated acute kidney injury in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Exp Nephrol* 2021;25:953–962.
13. Efe SC, Karagoz A, Dogan C, et al. Prognostic significance of malnutrition scores in elderly patients for the prediction

- of contrast-induced acute kidney injury. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14274.
14. Sze S, Pellicori P, Zhang J, et al. Agreement and classification performance of malnutrition tools in patients with chronic heart failure. *Curr Dev Nutr* 2020;4:nzaa071.
 15. Basta G, Chatzianagnostou K, Paradossi U, et al. The prognostic impact of objective nutritional indices in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016;221:987–992.
 16. Kalyoncuoglu M, Katkat F, Biter H, et al. Predicting one-year deaths and major adverse vascular events with the controlling nutritional status score in elderly patients with non-ST-elevated myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *J Clin Med* 2021;10:2247.
 17. Seidu S, Kunutsor SK, Khunti K. Serum albumin, cardiometabolic and other adverse outcomes: systematic review and meta-analyses of 48 published observational cohort studies involving 1,492,237 participants. *Scand Cardiovasc J* 2020;54:280–293.
 18. Bian C, Wu Y, Shi Y, et al. Predictive value of the relative lymphocyte count in coronary heart disease. *Heart Vess* 2010;25:469–473.
 19. Zhu Y, Lu JM, Yu ZB, et al. Intra-individual variability of total cholesterol is associated with cardiovascular disease mortality: A cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019;29:1205–1213.
 20. He GD, Liu XC, Liu L, et al. A nonlinear association of total cholesterol with all-cause and cause-specific mortality. *Nutr Metab* 2021;18:25.
 21. Sueta D, Hokimoto S, Sakamoto K, et al. Validation of the high mortality rate of Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis syndrome: Community-based observational study. *Int J Cardiol* 2017;230:97–102.
 22. Huang L, He R, Sun X, et al. Association of Controlling Nutritional Status Score With Adverse Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology* 2023;74:149–158.
 23. Boyraz B, Ibisoglu E, Aslan B. The prognostic value of the nutritional prognostic index (NPI) and controlling nutritional status (CONUT) scoring systems in non-ST elevated myocardial infarction patients over 65 years of age. *Aging Clin Exp Res* 2022;34:555–562.
 24. Zengin A, Karataş MB, Çanga Y, et al. Prognostic performance of Controlling Nutritional Status score in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol* 2022;26:23–28.
 25. Jayanama K, Theou O, Blodgett JM, et al. Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum. *BMC Med* 2018;16:188.
 26. Abu-Sawwa R, Dunbar SB, Quyyumi AA, Sattler E. Nutrition intervention in heart failure: should consumption of the DASH eating pattern be recommended to improve outcomes? *Heart Fail Rev* 2019;24:565–573.
 27. McKeag NA, McKinley MC, Harbinson MT, et al. Dietary micronutrient intake and micronutrient status in patients with chronic stable heart failure: an observational study. *J Cardiovasc Nurs* 2017;32:148–155.
 28. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, et al. Cancer cachexia: its mechanism and clinical significance. *Int J Mol Sci* 2021;22:8491.
 29. Ma T, Huang X, Zheng H, et al. SFRP2 improves mitochondrial dynamics and mitochondrial biogenesis, oxidative stress, and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:9265016.
 30. Hu Y, Yang H, Zhou Y, et al. Prediction of all-cause mortality with malnutrition assessed by nutritional screening and assessment tools in patients with heart failure: a systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:1361–1374.
 31. Ju C, Zhou J, Lee S, et al. Derivation of an electronic frailty index for predicting short-term mortality in heart failure: a machine learning approach. *ESC Heart Fail* 2021;8:2837–2845.
 32. Kawata T, Ikeda A, Masuda H, Komatsu S. Changes in prognostic nutritional index during hospitalization and outcomes in patients with acute heart failure. *Heart Vessels* 2022;37:61–68.
 33. Kojima I, Tanaka S, Ootobe Y, et al. What is the optimal nutritional assessment tool for predicting decline in the activity of daily living among older patients with heart failure? *Heart Vessels* 2022;37:1356–1362.
 34. Chen Y, Yang H, Lan M, et al. The controlling nutritional status score and risk factors associated with malnutrition in patients with acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2023;14:1067706.
 35. Naito H, Hosomi N, Nezu T, et al. Prognostic role of the controlling nutritional status score in acute ischemic stroke among stroke subtypes. *J Neurol Sci* 2020;416:116984.
 36. López Espuela F, Roncero-Martín R, Zamorano JDP, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) Score as a predictor of all-cause mortality at three months in stroke patients. *Biol Res Nurs* 2019;21:564–570.
 37. Bardon LA, Corish CA, Lane M, et al. Ageing rate of older adults affects the factors associated with, and the determinants of malnutrition in the community: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Geriatr* 2021;21:676.
 38. Sabbouh T, Torbey MT. Malnutrition in stroke patients: risk factors, assessment, and management. *Neurocrit Care* 2018;29:374–384.
 39. Crary MA, Humphrey JL, Carnaby-Mann G, et al. Dysphagia, nutrition, and hydration in ischemic stroke patients at admission and discharge from acute care. *Dysphagia* 2013;28:69–76.
 40. Allard JP, Keller H, Jeejeebhoy KN, et al. Decline in nutritional status is associated with prolonged length of stay in hospitalized patients admitted for 7 days or more: a prospective cohort study. *Clin Nutr* 2016;35:144–152.
 41. Maia I, Xará S, Vaz D, Shiang T, Amaral TF. Undernutrition risk at hospital admission and length of stay among pulmonology inpatients. *Pulmonology* 2018;24:330–336.
 42. Hoskin S, Chow V, Kritharides L, Ng Chawn AC. Incidence and impact of hypoalbuminaemia on outcomes following acute pulmonary embolism. *Heart Lung Crit* 2020;29:280–287.
 43. Leij-Halfwerk S, Verwijs MH, van Houdt S, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥65 years: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2019;126:80–89.
 44. Yıldırım B, Karakaya Z, Acar E, et al. Controlling Nutritional Status Score Predicts In-Hospital Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Med Princ Pract* 2022;31:439–444.
 45. Hayiroğlu M, Keskin M, Keskin T, et al. A novel independent survival predictor in pulmonary embolism: prognostic nutritional index. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:633–639.
 46. Kuzuya M, Izawa S, Enoki H, et al. Is serum albumin a good marker for malnutrition in the physically impaired elderly? *Clin Nutr* 2007;26:84–90.
 47. Aruğaslan E, Zengin A, Karataş MB, Akyüz Ş. Prognostic Significance of Controlling Nutritional Status Score (CONUT) in Patients Undergoing Pericardiocentesis. *Acta Cardiol Sin* 2022;38:84–90.
 48. Fan H, Huang Y, Zhang H, et al. Association of Four Nutritional Scores With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Front Nutr* 2022;9:846659.
 49. Büber İ, Adalı MK, Kaya D, Kılıç İD, Yılmaz S, Dursunoğlu D. The Relationship Between Mitral Annular Calcification and Controlling Nutritional Status Score. *Braz J Cardiovasc Surg* 2022;37:908–913.
 50. Shi HY, Zhu P, Zhang M, Wang AH. [Correlation Between Controlling Nutritional Status Scores and Amputation Risks in Patients with Diabetic Foot Ulcers]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2022;53:993–997.
 51. Kurmus Ferik O, Akbuga K, Tolunay H, et al. Poor Nutritional Status Is Associated with Arrhythmic Events on 24-Hour Holter Recording. *Med Princ Pract* 2022;31:368–375.
 52. Furui K, Morishima I, Morita Y, et al. Impact of Preoperative Nutritional Status on the Outcome of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ J* 2022;86:268–276.

Naslouchejme jejich

srdci

Snižme společně KV riziko¹



Vysoké a velmi vysoké
KV riziko²

- ✓ **RYCHLÁ***
- ✓ **ÚČINNÁ****
- ✓ **PREVENTIVNÍ*****
- ✓ **OVĚŘENÁ******

- * Redukce LDL-C již v 1. týdnu.¹
- ** Snížení LDL-C o přibližně 55–75 % bylo při léčbě evolokumabem dosaženo již v 1. týdnu a během dlouhodobé léčby přetrvávalo.¹
- *** Repatha® snížila výskyt IM o 27 % vs placebo ve studii FOURIER.³
- **** Repatha® snížila relativní riziko KV příhod (KV úmrtí, IM, CMP) o 25 % u pacientů, kteří prodělali IM v posledních 12 měsících.⁴

1. Repatha (evolokumab), Souhrn údajů o přípravku. 2. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020;41(11):1111-1188. 3. Sabatine MS, et al. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722. 4. Gencer B, et al. JAMA Cardiol. 2020;5(8):1-6.

KV – kardiovaskulární; IM – infarkt myokardu; CMP – cévní mozková příhoda

Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

Název léčivého přípravku: Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedno předplněné pero obsahuje evolokumabum 140 mg v 1 ml roztoku. **Léková forma:** Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick). **Terapeutické indikace:** Primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšená dyslipidemie u dospělých a heterozygotní familiární hypercholesterolemie u pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších jako přídavek k dietě, a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu, nebo 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. **Homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších:** Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění u dospělých ke snížení kardiovaskulárního rizika, a to 1. v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich, nebo 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. **Dávkování a způsob podání:** Podává se subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. **Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie (včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie) dospělí a pediatrickí pacienti (ve věku 10 let a starší):** Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění u dospělých: Doporučená dávka je 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. **Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších:** Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na aferéze mohou zahájit léčbu dávkou 420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferézy. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Sledovatelnost:** Má se přehledně zaznamenat název podaného léčivého přípravku a číslo šarže. **Porucha funkce jater:** Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a evolokumab se má používat s opatrností. **Sušý přírodní kaučuk:** Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat závažné alergické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V klinických studiích byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem. Při použití kombinace statinu a evolokumabu není nutná úprava dávky statinu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. V těhotenství lze použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolokumabem. Není známo, zda se evolokumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolokumabu na fertilitu u člověka. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky při podávání doporučených dávek jsou nasopharyngitis (7,4 %), infekce horních cest dýchacích (4,6 %), bolest zad (4,4 %), artralgie (3,9 %), chřipka (3,2 %) a reakce v místě vpichu injekce (2,2 %). **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1016/003. **Datum revize textu:** 30. března 2023.

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidemie u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě v kombinaci s vysokou intenzivní hypolipidemickou terapií.

URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Pod zábradou 1637/2, Holešovice, 170 00 Praha 7, tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz
SC-CZ-AMG145-00608

Genetické vyšetření v kardiologii: Aktualizované souhrnné vyjádření a doporučení odborníků pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP

**Alice Krebsová^a, Eva Kutílková^a, Miloš Kubánek^a, Veronika Zoubková^b,
Terézia Tavačová^c, Petra Peldová^b, Lenka Piherová^d, Pavel Votýpka^b,
Štěpánka Pohlová Kučerová^e, Ilga Grochová^f, Andrea Gřegořová^g,
Daniela Žáková^{h, ch}, Tomáš Freiburger^{h, i}, Jan Janoušek^c, Tomáš Novotný^j,
Jiří Bonaventura^k, Milan Macek^b**

^a Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika, ERN GUARD Heart

^b Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika, ERN ITHACA

^c Dětské kardiocentrum, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika, ERN GUARD Heart

^d Klinika dětí a dorostu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

^e Ústav soudního lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

^f I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno a Centrum prenatální diagnostiky Brno, Brno, Česká republika

^g Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

^h Centrum kardiovaskulární a transplantční chirurgie Brno, Brno, Česká republika

^{ch} Klinika kardiovaskulární a transplantční chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Brno, Česká republika

ⁱ Ústav klinické imunologie a alergologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Brno, Česká republika

^j Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Brno, Česká republika

^k Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika, ERN GUARD-Heart

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 28. 7. 2025

Přijato: 1. 8. 2025

Dostupný online: 8. 9. 2025

SOUHRN

Genetika se v současné kardiologii uplatňuje zejména u dědičných kardiovaskulárních onemocnění typu kardiomyopatií, arytmiických syndromů, aortálních syndromů a hyperlipoproteinemií.

Součástí komplexního vyšetření v kardiogenetice je kaskádový rodinný screening, který by měl probíhat spolu s molekulárněgenetickým vyšetřením a přispívá k identifikaci patogenní varianty DNA.

Společným rizikem všech zmíněných skupin onemocnění je náhlá srdeční smrt, proto je posmrtné genetické vyšetření (molekulární pitva) důležitou součástí kardiogenetiky a zahrnuje vyšetření pokrevních pozůstalých. Znalost molekulární podstaty genetických onemocnění otvírá možnosti personalizované péče. Kardiogenetické vyšetření je záležitostí mezioborových týmů kardiologů, genetiků, pitvajících lékařů, neurologů, lipidologů, angiologů a dalších profesí. Komunikace mezi jednotlivými odborníky i týmy v lokálním i národním měřítku je zásadní pro zajištění kvalitní a standardizované péče o pacienty s dědičnými kardiovaskulárními onemocněními.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Alice Krebsová, Ph.D., Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: alice.krebsova@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.084

Tento článek prosím citujte takto: Krebsová A, Kutílková E, Kubánek M, et al. Genetické vyšetření v kardiologii: Aktualizované souhrnné vyjádření a doporučení odborníků pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP. Cor Vasa 2025;67:511–534.

Klíčová slova:

Dědičné aortální syndromy
Dědičné arytmiické syndromy
Familiární
hypercholesterolemie
Kardiomyopatie
Riziková skóre
Srdeční zástava

Keywords:

Cardiac arrest
Cardiomyopathy
Familiar
hypercholesterolemias
Hereditary aortic syndromes
Hereditary arrhythmic
syndromes
Risk score

Nedávná doporučení kardiologické i genetické evropské společnosti opětovně upravila některé postupy, proto nyní uvádíme aktualizaci i pro české odborníky.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

In contemporary cardiology, genetics is mainly applied to cardiovascular diseases with Mendelian inheritance. These diseases include cardiomyopathies, hereditary forms of arrhythmic syndromes, aortic syndromes, congenital heart defects, and hyperlipoproteinemias.

Complex testing in cardiogenetics includes family cascade screening, which should be performed in conjunction with molecular genetic testing and contributes to the identification of pathogenic DNA variants.

Sudden cardiac death is a common risk for all of these disease groups; therefore, postmortem genetic testing (molecular autopsy) is an important part of cardiogenetics and includes examination of relatives.

Knowledge of the molecular basis of genetic diseases opens up the possibility of personalized care. Cardiogenetic testing is a matter for interdisciplinary teams of cardiologists, geneticists, autopsy performing physicians, neurologists, lipidologists, angiologists, and other professions. Communication between the different professionals and teams, both locally and nationally, is essential to ensure quality and standardised care for patients with inherited cardiovascular diseases.

Recent recommendations from the European Societies for Cardiology and for Human Genetics (ESC and ESHG) have re-adjusted some of the procedures, so we now provide an update for Czech professionals.

Úvod

Dědičná kardiovaskulární onemocnění se dělí do tří hlavních skupin: 1. dědičné kardiomyopatie (CMP), 2. dědičné arytmiické syndromy (ArS) a 3. dědičné aortální syndromy (AoS) často spojené s chlopenními vadami typu bikuspidální aortální chlopeň nebo prolaps mitrální chlopně. Na pomezí kardiovaskulárních a metabolických onemocnění stojí hyperlipoproteinemie, a z nich především familiární hypercholesterolemie (FH).

Společným jmenovatelem dědičných kardiovaskulárních onemocnění je riziko náhlé srdeční smrti (NSS), obzvláště u jedinců mladších 50 let, a proto je posmrtné genetické vyšetření důležitou součástí kardiogenetiky (**obr. 1**).

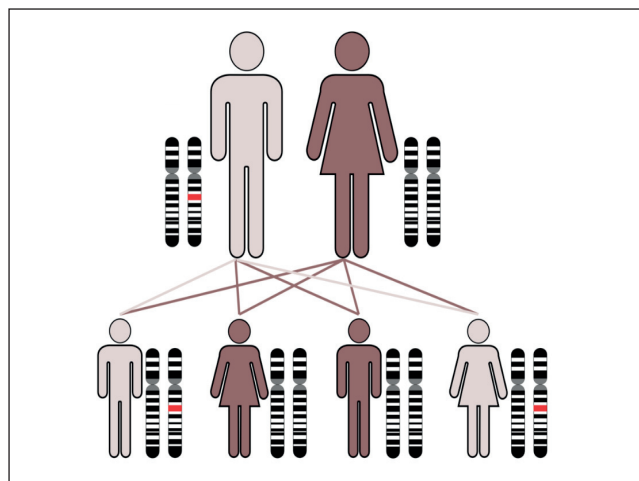
Naprostá většina dědičných kardiovaskulárních onemocnění se dědí autosomálně dominantně, tedy přibližně postižených jedinců jsou v 50 % riziku nosičství příčinné varianty a současně v riziku náhlé srdeční smrti (**obr. 2**). I z tohoto důvodu musí kardiogenetické vyšetření provázet současný kaskádový rodinný screening u prvostupňových příbuzných (**obr. 3**). Malé procento dědičných kardiovaskulárních onemocnění vykazuje dědičnost autosomálně recesivní, X-vázanou nebo mitochondriální.

Ve všech případech je vyjádřena neúplná penetrance a variabilní expresivita, umocněná Lyonizací chromosomu

Spektrum genetiky v kardiologii

- Kardiomyopatie
- Arytmogenní syndromy
- Onemocnění aorty / chlopenní vady
- Posmrtné vyšetření v případě náhlé srdeční smrti
- Familiární hypercholesterolemie

Obr. 1 – Spektrum vyšetření v kardiogenetice.³⁵

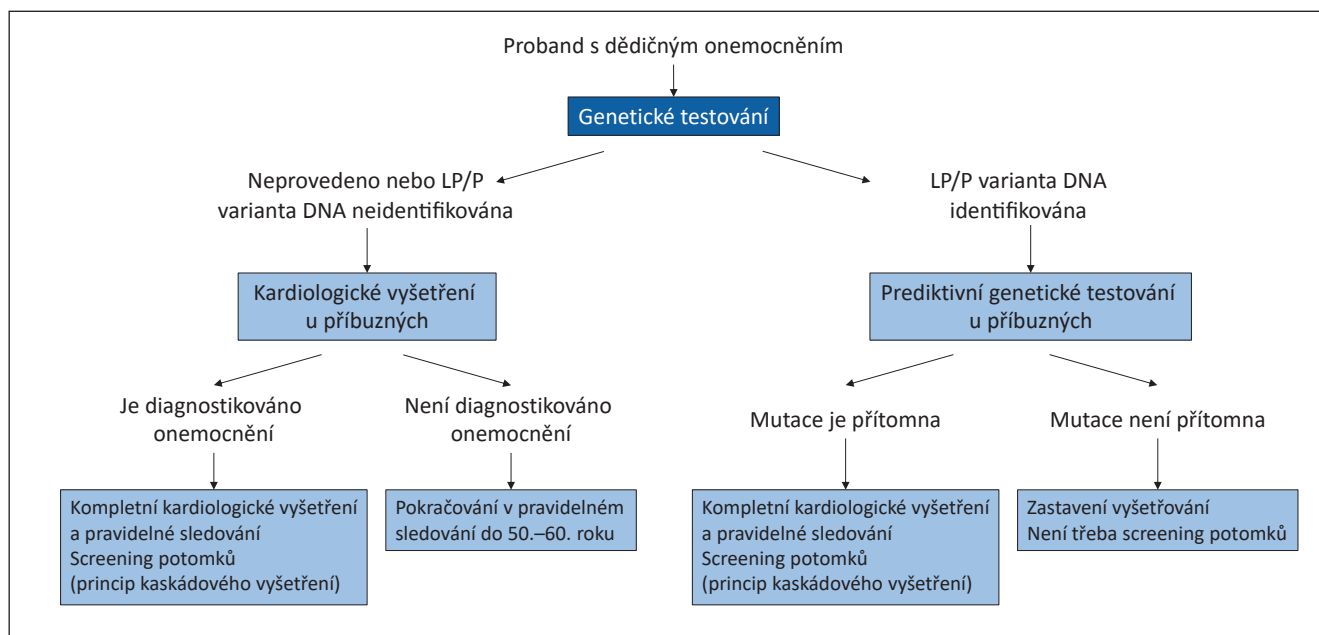


Obr. 2 – Nejčastější princip dědičnosti kardiovaskulárních onemocnění: Autosomálně dominantní (přenos vloh je nezávislý na pohlaví a přímí příbuzní mají 50% pravděpodobnost nosičství dané vloh).³⁵

X v případě dědičnosti vázané na pohlaví a mitochondriální heteroplazmií v případě mitochondriálních onemocnění. Obzvláště X-vázaná a mitochondriální onemocnění postihují více orgánů, což ale platí i pro mnohé autosomálně dominantně dědičné aortální syndromy.

V posledních několika letech vyšla přesná mezinárodní doporučení k péči o pacienty s kardiomyopatiemi, s komorovými arytmiemi, aortálními syndromy a hyperlipidemiemi.¹⁻⁵ Tato doporučení jsou určena jak kardiologům, tak genetikům a v principu

- 1) určují diagnostická kritéria pro jednotlivá geneticky podmíněná onemocnění;
- 2) určují, kdy a jak provádět genetické vyšetření;
- 3) stanovují individualizaci péče v případě konkrétních genetických nálezů (genotypů).



Obr. 3 – Kaskádový rodinný screening.³⁵ LP/P – pravděpodobně patogenní/patogenní (likely pathogenic/pathogenic) DNA varianta.

Následná doporučení nemají za cíl vyčerpávající rozbor jednotlivých dědičných kardiovaskulárních onemocnění, ale spíše poukazují na vztah mezi klinickou a genetickou diagnostikou a na další zdroje informací o těchto onemocněních včetně uvedení expertních center v ČR, která mohou být za účelem péče o tyto pacienty kontaktována.

Stanovení diagnózy dědičného onemocnění

Kardiomyopatie

Diagnóza kardiomyopatií je postavena na morfologických kritériích, která vycházejí ze zobrazovacích metod (tabulka 1). Podle posledních evropských doporučení došlo navíc k přechodu na novou klasifikaci kardiomyopatií.² Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je definována nadáre zbytněním stěn levé komory srdeční (LKS) v minimálně jednom segmentu (≥ 15 mm u dospělých jedinců), které nelze vysvětlit hemodynamickým přetížením. Vedle dilatační kardiomyopatie (DCM) byla vytvořena nová kategorie nedilatované kardiomyopatie levé komory (NDLVC). Zatímco DCM je definována přítomností dilatace a dysfunkce LKS s ejekční frakcí pod 50 % po vyloučení významnějšího poškození koronárních tepen, vrozené srdeční vady nebo primární chlopenní vady, příbuzná jednotka NDLVC je charakterizována přítomností neischemické jizvy nebo fibrolipomatózní infiltrací myokardu LKS bez ohledu na přítomnost poruchy kinetiky, popřípadě jako neischemická dysfunkce nedilatované LKS. Existenci této jednotky si vyžádala právě práce s rodinami s genetickými formami kardiomyopatií, které se v řadě případů manifestují ischemickou jizvou na magnetické rezonanci srdce (CMR) nebo diskretní systolicou dysfunkcí nedilatované LKS. Nezměnila se definice restriktivní kardiomyopatie (RKMP), pro niž je charak-

teristická snížená poddajnost myokardu LKS s rezultující těžkou diastolickou dysfunkcí a dilatací obou síní. Stěny LKS mají u této diagnózy normální nebo lehce zvýšenou tloušťku, která nedosahuje úrovně přítomné u HKMP. Slabinou nových doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) je zúžení definice arytmogenní kardiomyopatie na arytmogenní kardiomyopatii pravé komory (ARVC). Dalším problémem je překlasifikování non-kompaktní kardiomyopatie LKS na syndrom hypertrabekularizace levé komory, kterou autoři guidelines ESC nepovažují za samostatnou kardiomyopatii, i když existují důkazy pro specifickou genetickou architekturu tohoto onemocnění a doklady pro nutnost antikoagulační léčby k prevenci systémových embolizací. Silným momentem je však důraz na etiologickou diagnostiku kardiomyopatií se zapojením molekulárněgenetického vyšetření a CMR, dále požadavek na důsledný rodinný screening a multidisciplinární péči.^{2,5}

Arytmické syndromy

Dědičné arytmiické syndromy jsou primárně elektrické poruchy srdečního svalu, které jsou spojeny s rizikem významných komorových arytmií a náhlé srdeční smrti. V naprosté většině případů souvisí tato onemocnění se změnou funkce transmembránových kanálů, transportujících ionty Na^+ , K^+ a Ca^{2+} v rámci průběhu akčního potenciálu. Mezi tato onemocnění patří syndrom dlouhého intervalu QTc (LQT), krátkého intervalu QTc (SQT), katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie (CPVT), syndrom bratří Brugadaových (BrS), familiární fibrilace síní (FAF) a familiární onemocnění sinusového uzlu (SND) či progresivní porucha vedení elektrického vzruchu (PCCD).^{3,6}

Stanovení diagnózy je založeno na specifickém EKG obrazu a genetické stratifikaci, která přispívá k odhadu rizika život ohrožujících poruch rytmu, individualizaci

Tabulka 1 – Jednotlivé typy kardiomyopatií a kritéria jejich dg. (dle Arbelo et al. 2023)²

Kardiomyopatie	Fenotyp	AD	AR	X-vázaná	Matrilinéární	Frekvence (přibližný počet postižených rodin v ČR k roku 2024)
HCM	Sarkomerická forma	X				Stovky
	Fabryho–Andersonova choroba			X		Stovky (přesněji v expertním centru)
	Danonova choroba			X		Jednotky
	Amyloidóza TTR	X				Desítky
	RASopatie	X	(X)			Desítky
	Friedreichova ataxie		X			Desítky
	Mitochondriální					Jednotky
	Mitochondriální DNA				X	Jednotky
	Jaderná DNA	X	X	X		Jednotky
DCM	LMNA	X				Desítky
	RBM20	X				Desítky
	Sarkomerická forma	X				Stovky
	Dystrofin			X		Neznámo (z indikace DCM)
	Emerin			X		Jednotky
	Barthův syndrom			X		Nevíme
	Mitochondriální					Jednotky
	Mitochondriální DNA				X	Jednotky
	Jaderná DNA	X	X	X		Jednotky
NDLVC	LMNA	X				Jednotky
	DES	X	X			Jednotky
	FLNC	X				Jednotky
	PLN	X				Jednotky
	TMEM43	X				0
	RBM20	X				Jednotky
ARVC	PLN	X				Jednotky
	Desmosomální geny	X	X			Stovky
	TMEM43	X				0
RCM	Sarkomerická forma	X				Jednotky
	DES	X	X			Jednotky
	FLNC	X				Jednotky
	BAG3	X				Jednotky
	RASopatie	X	(X)			Jednotky

AD – autosomálně dominantní dědičnost; AR – autosomálně recesivní; ARVC – arytmogenní pravokomorová kardiomyopatie; DCM – dilatovaná kardiomyopatie; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; matrilinéární – mitochondriální dědičnost po mateřské linii; NDLVC – nedilatovaná kardiomyopatie levé komory; RCM – restriktivní kardiomyopatie; X-vázaná – mutace v genech na chromosomu X; (X) – zvažovaná/ne zcela potvrzená forma dědičnosti.

terapie včetně specifických doporučení úpravy životního stylu pro symptomatické i asymptomatické nosiče patogenní varianty DNA.

Při diagnostice se nelze spoléhat jen na jednorázové vyšetření. Nález na klidovém nebo námahovém EKG mohou kolísat a konzultace expertního centra je v případě diagnostických rozpaků vhodná. Pro stanovení diagnózy syndromu dlouhého intervalu QTc, CPVT, BrS a SQT byla navržená diagnostická skóre uvedena v **tabulkách 2–5**.

Aortální syndromy

Aortální syndromy představují heterogenní skupinu dědičných onemocnění spojených s rizikem vzniku aneurysmatu a disekce aorty. K dědičným aortálním syndromům patří především Marfanův syndrom (MFS), Loeysův–Diezův syndrom (LDS), Ehlersův–Danlosův syndrom (EDS) a syndrom familiárního aneurysmatu a disekce (HTAD). Dle výstupu molekulárněgenetického vyšetření lze definovat více forem dědičných aortopatií (**tabulka 6**).⁴ Velmi užitečné pro anglicky mluvící jsou stránky americké pa-

Tabulka 2 – Modifikované diagnostické skóre syndromu dlouhého intervalu QT (LQTS)

Kritéria	Body
Elektrokardiogram	
QTc ≥ 480 ms	3,5
= 460–479 ms	2
= 450–459 ms (muži)	1
≥ 480 ms během 4. minuty zotavení ze zátěžového testu	1
<i>Torsade de pointes</i>	2
Variabilní morfologie vlny T (T wave alternans)	1
Vlna T se zářezy ve 3 svodech	1
Nízká tepová frekvence vzhledem k věku	0,5
Klinická anamnéza	
Synkopa se stresem	2
Synkopa bez stresu	1
Rodinná anamnéza	
Člen(ové) rodiny s jednoznačnou dg. LQTS	1
Nevysvětlitelná NSS ve věku < 30 let u příbuzného prvního stupně	0,5
Genotyp	
Patogenní mutace	3,5

LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; NSS – náhlá srdeční smrt.

Zobrazení (TTE nebo srdeční MR/CT)

Důkazy o ischemické nebo strukturální chorobě srdce	–2
Věk	
≥ 50 let věku v době příhody	–1
Rodinná anamnéza	
Příbuzný prvního stupně s jednoznačnou dg. CPVT	1,5
Podezřelá pitevně negativní NSS (námahová, blízko utonutí atd.) u příbuzného prvního nebo druhého stupně ≤ 45 let	1
Nevysvětlitelná pitevně negativní NSS u příbuzného prvního nebo druhého stupně ≤ 45 let	0,5

CPVT skóre (vyžaduje zátěžový test/holterovské EKG):
 3,5–12 bodů: vysoká pravděpodobnost CPVT před testem (jistá/ pravděpodobná CPVT ≥ 90% pravděpodobnost);
 2–3 body: střední pravděpodobnost CPVT před testem (možná CPVT, ≈50% pravděpodobnost);
 0,5–1,5 bodu: nízká pravděpodobnost CPVT před testem (nediagnostická);
 ≤ 0 bodů: žádný důkaz pro CPVT
 ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics;
 CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie;
 CT – výpočetní tomografie; MR – magnetická rezonance;
 NSS – náhlá srdeční smrt; TF – tepová frekvence; TTE – transtorakální echokardiografie.
 * Body uděluje pouze jednou za nejvyšší skóre v této kategorii.
 † Při absenci použití digitalisu/toxicity.
 ‡ Body by se neměly udělovat za hodnoty QTc odvozené z EKG získané během jednoho týdne po srdeční příhodě (mdloba, zástava srdce atd.).

Tabulka 3 – Diagnostické skóre CPVT

Kritéria	Body
Symptomy	
Srdeční zástava spojená s cvičením/aktivitou	2
Zátěžový test nebo holterovské monitorování během námahové aktivity (VYŽADUJE ≥ 1 zátěžový test/ambulantní holterův nálezy)*†	
Indukovatelná obousměrná komorová tachykardie při TF > 100/min	4
Indukovatelné PVC v bigeminích a obousměrných kupletech při TF > 100/min	2
Indukovatelné PVC při tepové frekvenci > 100/min	1
Základní QTc‡	
QTc ≤ 420 ms	0,5
421 < QTc < 460 ms	0
QTc ≥ 460 ms	–0,5
CPVT genetický test	
Pozitivní na patogenní variantu klasifikovanou ACMG	4
Pozitivní na pravděpodobně patogenní variantu klasifikovanou ACMG	2
Pozitivní pro variantu nejasného významu	0
Negativní genetický test CPVT (RYR2, CASQ2, TRDN a CALM1-3)	–1
Holterovské zobrazení	
Ambulantní komorová ektopie (< 2 % z celkového počtu tepů)	–1

Tabulka 4 – Upravené šanghaiské skóre pro diagnostiku BrS

Kritéria	Body
EKG (pro diagnostiku je vyžadováno alespoň 1 EKG kritérium)*	
Spontánní BrS typu 1 v EKG ve standardních nebo vyšších svodech	3,5
Horečkou vyvolaný BrS typu 1 v EKG v běžných nebo vyšších svodech	3
Blokátorem sodíkového kanálu indukovaný BrS typu 1 v EKG v běžných nebo vyšších svodech	2
Klinická anamnéza	
Nevysvětlitelná srdeční zástava nebo dokumentovaná FK/polymorfní VT	3
Noční agonální dýchání	2
Podezření na arytmickou synkopu	2
Synkopa nejasného mechanismu/nejasné etiologie	1
Fibrilace/flutter síní u pacientů < 30 let nejasné etiologie	0,5
Rodinná anamnéza (příbuzní prvního nebo druhého stupně)	
Jednoznačná dg. BrS	2
Podezřelá NSS (horečka, noční, léky zhoršující se BrS)	1
Nevysvětlená NSS < 45 let pitevně negativní	0,5
Výsledky genetického testu	
Patogenní nebo pravděpodobně patogenní genetická varianta v SCN5A	0,5

Skóre BrS:

> 3,5 bodu – pravděpodobný/definitivní syndrom (BrS);

2–3 body – možný BrS;

< 2 body – nediodagnostický test.

* Body uděluje pouze jednou za nejvyšší skóre v této kategorii.

BrS – syndrom bratří Brugadaových; FK – fibrilace komor; NSS – náhlá srdeční smrt; VT – komorová tachykardie.

Tabulka 5 – Diagnostické skóre syndromu krátkého intervalu QT (SQTS)

Kritéria	Body
Elektrokardiogram^a	
QTc < 370 ms	1
QTc < 350 ms	2
QTc < 330 ms	3
Interval bod J–T pík ^b < 120 ms	1
Klinická anamnéza^{c*}	
Anamnéza náhlé srdeční zástavy	2
Zdokumentovaná polymorfní VT nebo FK	2
Nevysvětlitelná synkopa	1
Fibrilace síní	1
Rodinná anamnéza^{d*}	
Příbuzný prvního nebo druhého stupně s vysokou pravděpodobností SQTS	2
Příbuzný prvního nebo druhého stupně s pitevně negativní NSS	1
Syndrom náhlého úmrtí kojence	1
Genotyp[*]	
Genotyp pozitivní	2
Mutace nejasného významu v genu asociovaném s onemocněním	1

Skóre SQTS:

≥ 4 body – SQTS s vysokou pravděpodobností,

3 body – SQTS se střední pravděpodobností,

≤ 2 body – SQTS s nízkou pravděpodobností

FK – fibrilace komor; NSS – náhlá srdeční smrt; SQTS – syndrom krátkého intervalu QT; VT – ventrikulární tachykardie.

^a Elektrokardiogram: musí být zaznamenán v nepřítomnosti modifikátorů, o kterých je známo, že zkracují QT.

^b Interval bod J–T pík musí být měřen v prekordiálním svodu s největší amplitudou vlny T.

^c Klinická anamnéza: příhody musejí nastat v nepřítomnosti identifikovatelné etiologie, včetně strukturálního onemocnění srdce. Body lze získat pouze za jednu srdeční zástavu, zdokumentovanou polymorfní VT nebo nevysvětlenou synkodu.

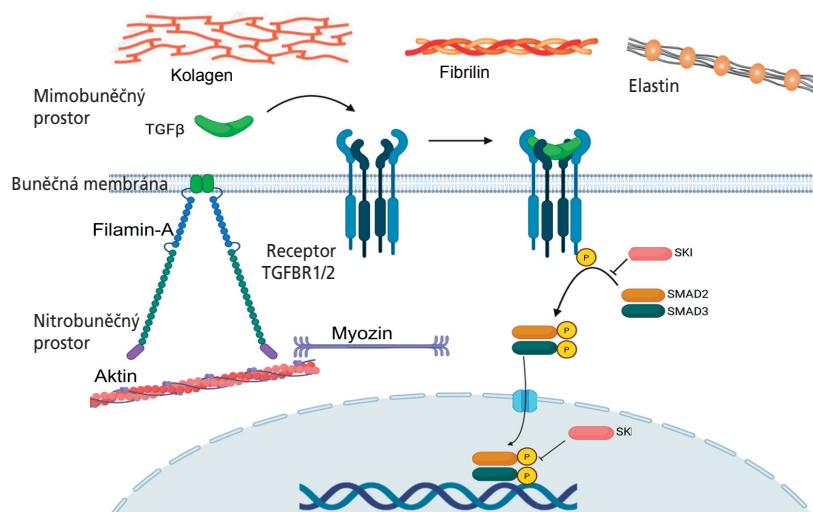
^d Rodinná anamnéza: body v této sekci lze získat pouze jednou.

* Pro získání dalších bodů je nutné získat minimálně jeden bod v elektrokardiografické části.

cientské společnosti, kde je možné získat přehled o diagnózách a jejich symptomech, postižení extraaortálních tepen, myokardiálním selhání a život ohrožujících arytmiích (www.marfan.org).

Z genetického hlediska jsou aktuálně rozpoznány tři zásadní skupiny molekulárních příčin – onemocnění molekuly mezibuněčného prostoru (kolagen, fibrilin, elastin apod.), onemocnění související s metabolismem tkáňového růstového faktoru beta (TGFβ) a onemocnění bílkovin hladké svaloviny stěny cév (actinin alfa, těžký řetězec myosinu typu 11) (obr. 4).

Doporučené postupy kardiologického sledování těchto pacientů zahrnují kromě zobrazovacích metod např. také pravidelné holterovské monitorování EKG.^{4,7} Obecně péče o potenciálně dědičné aortální syndromy by měla probíhat nebo být konzultována s expertními centry.



Obr. 4 – Molekulární příčiny dědičných aortálních syndromů. TGFβ – transformující růstový faktor β.

Bikuspidální aortální chlopeň

Bikuspidální aortální chlopeň (BAV) představuje nejčastější vrozenou srdeční vadu (0,5–2 % živě narozených dětí) a je nejčastějším důvodem pro dysfunkci aortální chlopně a aneurysma vzestupné aorty (bikuspidální valvuloaortopatie). Morfologie bikuspidální aortální chlopně (typů fúze cípů či 2sinusové typy) nemá zatím známý vztah ke genotypu. Naproti tomu tzv. kořenový typ bikuspidální valvuloaortopatie (cibulovitá dilatace Valsalvova sinu) dle všeho napovídá o možné přítomnosti dědičné formy onemocnění na rozdíl od mnohem častějšího ascendentního typu aneurysmatu.⁴

Prolaps mitrální chlopně

Prolaps mitrální chlopně, obzvláště v kombinaci s aneurysmatem aorty či víceorgánovým postižením představuje spolehlivý indikátor dědičné formy onemocnění. Specifickou podjednotkou je diagnóza arytmogenního prolapsu mitrální chlopně (AMVP), která je definována přítomností palpitací, dokumentovaných četných polymorfních komorových extrasystol (KES) > 5 %/24 h nebo setrvalých komorových arytmií až srdeční zástavy (obr. 5).⁸ Dle posledního konsenzu ESC byly definovány další rizikové faktory, které poukazují na riziko život ohrožujících arytmií.⁸ Proto tyto pacienti musejí být komplexně vyšetřeni včetně CMR k detekci okrsků pozdního syčení a dle současných doporučení rizikové stratifikace je jim implantován epizodní záznamník či implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD) v primární prevenci náhlého úmrtí (obr. 5).⁸ Diskutuje se také podávání neselektivních betablokátorů, protože u některých AMVP je v klidovém EKG přítomno prodloužení intervalu QTc vysvětlované zatím okrsky jizvení v oblastech úponů papilárních svalů.⁹

Familiární hypercholesterolemie

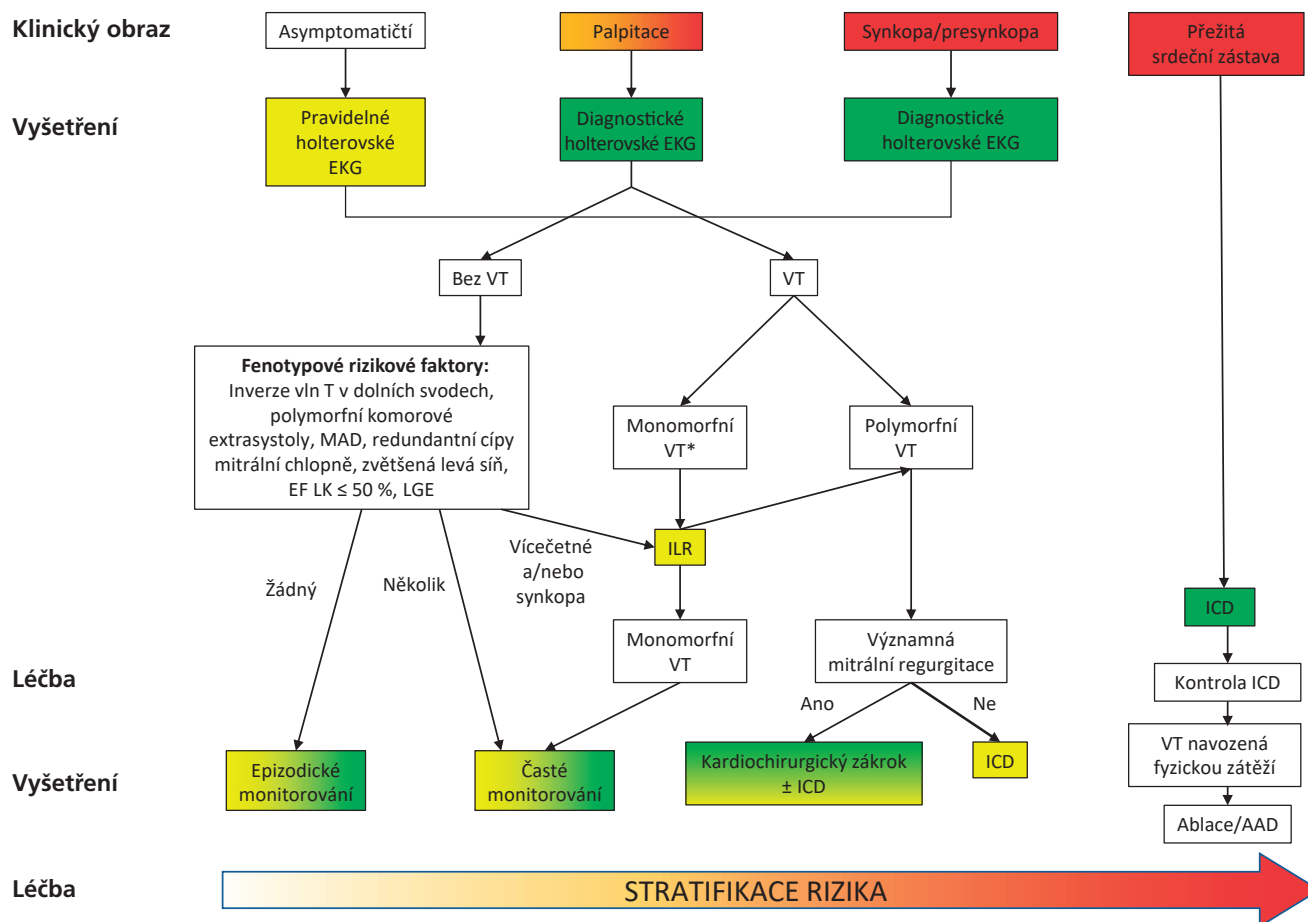
V kategorii hyperlipoproteinemií je nejdůležitější jednotkou familiární hypercholesterolemie (FH), která je s pre-

Tabulka 6 – Typy známých dědičných aortálních syndromů

	Gen(y)	Hlavní kardiovaskulární znaky	Další klinické znaky	Frekvence (přibližný počet postižených rodin v ČR k roku 2024)
Syndromické HTAD				
Marfanův syndrom (existuje i nesyndromová forma)	<i>FBN1</i>	Aneurysma Valsalvova sinu, AD, MVP, dilatace plicnice, dysfunkce LK	Luxace čočky, skeletální znaky (arachnodaktylie, deformity hrudníku, skolióza, ploché nohy, zvýšený poměr rozpětí paží/výšky, dolichocefalie), durální ektazie, strie, pneumotorax	Desítky
Loeysův–Dietzův syndrom (existují i nesyndromové formy)	<i>TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFBR3, SMAD2</i>	Aneurysma Valsalvova sinu, AD, aneurysmata a disekce tepen, tortuozita tepen, PDA, MVP	Bifidní uvula/rozštěp patra, hypertelorismus, deformity hrudníku, skolióza, pes equinovarus, předčasná osteoartróza, modré sklery, pneumotorax	Desítky
Vaskulární Ehlersův–Danlosův syndrom	<i>COL3A1</i>	Ruptura a disekce tepen bez předchozí dilatace/aneurysmatu	Ruptura GIT, tenká a průsvitná kůže, dystrofické jizvy, typický obličej („Madonna face“, tenké rty, hluboko posazené oči), pes equinovarus, ruptura dělohy	Desítky
Multisystémová dysfunkce hladkého svalstva (existuje i nesyndromová forma)	<i>ACTA2 (R179)</i>	Aneurysma/ascendentní aorty, AD, PDA, koarktace aorty, aortopulmonální okno, plicní hypertenze	Kongenitální mydriáza, malrotace střeva, onemocnění podobné moyamoyi, periventrikulární hyperdenzní okrsky bílé mozkové hmoty	1
Meesterův–Loeysův syndrom	<i>BGN</i>	Onemocnění srdečních chlopní		0
Deficience FLNA	<i>FLNA</i>	PDA, defekty sept mezi síněmi a komorami	Periventrikulární nodulární heterotopie	Jednotky
Nesyndromické HTAD				
	<i>MYLK</i>	Aneurysma/disekce hrudní aorty často při nízkém průměru aorty		0
	<i>MYH11</i>	PDA		Jednotky
	<i>PRKG1</i>	AD v mladém věku; popsané koronární aneurysma a disekce		0
	<i>LOX</i>	Vřetenovité rozšíření ascendentní aorty		1
	<i>MFAP5</i>	Fibrilace síní, prolaps mitrální chlopně		1
Vzácné syndromy/nemoci, u nichž je postižení aorty jedním z projevů				
Sick sinus syndrom	<i>HCN4</i>	Arytmie, kardiomyopatie		Jednotky
Bikuspidální aortální chlopeň	<i>NOTCH1, MAT2A</i>	Bikuspidální aortální chlopeň		Jednotky
Polycystická choroba ledvin	<i>PKD1/2</i>	Intrakraniální aneurysmata	Polycystické ledviny/játra	0 z indikace aneurysmatu
Shprintzenův–Goldbergův syndrom	<i>SKI</i>	MVP	Obličejové a skeletální abnormality, mentální retardace	0
Syndrom arteriální tortuozity	<i>SLC2A10</i>	Tortuozita tepen, stenózy aorty, plicnice a dalších tepen		1
Juvenilní polypózní syndrom	<i>SMAD4</i>	Arteriovenózní malformace, MVP	Hamartomatózní polypy v GIT	Jednotky

AD – autosomálně dominantní; GIT – gastrointestinální trakt; LK – levá komora; MVP – prolaps mitrální chlopně; PDA – perzistující ductus arteriosus.

PACIENTI S PROLAPSEM MITRÁLNÍ CHLOPNĚ



Obr. 5 – Arytmický prolaps mitrální chlopně a doporučený postup.⁸ AAD – antiarytmická léčba; EF LK – ejekční frakce levé komory; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ILR – implantabilní smyčkový záznamník; LGE – pozdní sycení gadoliniem; MAD – mitrální anulární disjunkce; VT – komorová tachykardie. * Frekvence > 180/min

valenci asi 1 / 300 zároveň nejčastějším vrozeným metabolickým onemocněním. FH je charakterizována vysokými koncentracemi LDL cholesterolu od narození, předčasnou klinickou manifestací aterosklerózy a u menší části nemocných i šlachovými xantomy. Pacienti s heterozygotní formou FH jsou ve zvýšeném riziku infarktu myokardu (IM) již od třetí či čtvrté dekády života, přičemž v jedné třetině případů jde o fatální komplikaci. Homozygotní forma FH je velmi vzácná, vyznačuje se extrémními koncentracemi LDL cholesterolu v krvi a nese s sebou riziko IM už v prvních dvou dekádách života. Diagnostika FH je založena na pečlivém vyhodnocení rodinné anamnézy z hlediska výskytu předčasné ischemické choroby srdeční a vyšetření lipidogramu a měla by proběhnout už v dětském věku.^{10,11}

Náhlá srdeční smrt

Náhlá srdeční smrt je dle současných studií prvním a posledním projevem dědičného onemocnění až v polovině případů a v případě kardiomyopatií často předchází rozvoji jednoznačných strukturálních změn srdečního svalu.^{6,12,13} Proto komplexní posmrtné vyšetření zemřelého

a jeho pozůstalých v riziku představuje důležitou součást kardiogenetického vyšetření.

Nezbytné je standardizované provedení pitvy náhle zemřelých osob, včetně spektra doplňujících laboratorních vyšetření, a následná úzká spolupráce klinických lékařů s pitvajícími lékaři. Postupy byly formulovány v mezinárodním i národním měřítku (Evropská společnost pro kardiovaskulární patologii, Association for European Cardiovascular Pathology – AECVP).^{14,15} Aktuální definice rozpoznávání typů náhlé srdeční smrti (arytmická – SADS, nevyjasněná – SUDS či náhlá smrt v epilepsii – SUDEP) jsou uvedeny v **tabulce 7**.

Kdy indikovat genetické vyšetření a jak ho provádět?

Genetické vyšetření je vhodné indikovat vždy, pokud byla stanovena diagnóza dědičného kardiovaskulárního onemocnění a pokud jsou splněny i výchozí podmínky na straně pacienta a jeho příbuzných (**obr. 6, tabulka 8**).

Součástí kardiologické fenotypizace jsou podle okolností i doplňující specifická vyšetření, především CMR, detekce

Kdy pomyslet na potenciálně dědičné onemocnění:

- 1. Stanovili jste diagnózu potenciálně dědičné kardiomyopatie:**
 - HCM, DCM, ARVC, RCM, NCLVC
- 2. Stanovili jste diagnózu dědičného arytmiického syndromu:**
 - LQT, CPVT, BrS, PCCD, SND/FS, SQT aj. nebo
 - setrvalá komorová tachykardie (mono-/polymorfni) nebo
 - fibrilace komor (přežitá srdeční zástava) nebo
 - náhlá srdeční smrt nebo
 - AVB (symptomatická) < 50 let nebo
 - FS < 35 let
- 3. Stanovili jste diagnózu potenciálně dědičného onemocnění aorty:**
 - akutní disekce aorty/velké tepny (koronární, vertebrální),
 - aneurysma aorty $Z > 3$ ve věku < 60 let nebo i starší s pozitivní rodinnou anamnézou
- 4. BAV, prolaps mitrální chlopně s aneurysmatem aorty / bez aneurysmatu aorty**
- 5. Náhlá srdeční smrt**
- 6. Hypercholesterolemie**

Obr. 6 – Klinické případy, kdy pomyslet na dědičnou formu onemocnění v kardiologii.³⁵ ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory; AVB – atrioventrikulární blokáda; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; BiV-ACM – arytmogenní kardiomyopatie obou komor; BrS – syndrom bratří Brugadaových; CPVT – katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie; DCM – dilatační kardiomyopatie; FS – fibrilace síní; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; LVNC – levostranná nonkompaktní kardiomyopatie; NSS – náhlá srdeční smrt; PCCD – progresivní porucha vedení elektrického vzruchu; RA – rodinná anamnéza; RCM – restriktivní kardiomyopatie; SND – syndrom chorého sinu; SQTs – syndrom krátkého intervalu QT.

Tabulka 7 – Kategorie typů náhlé srdeční smrti

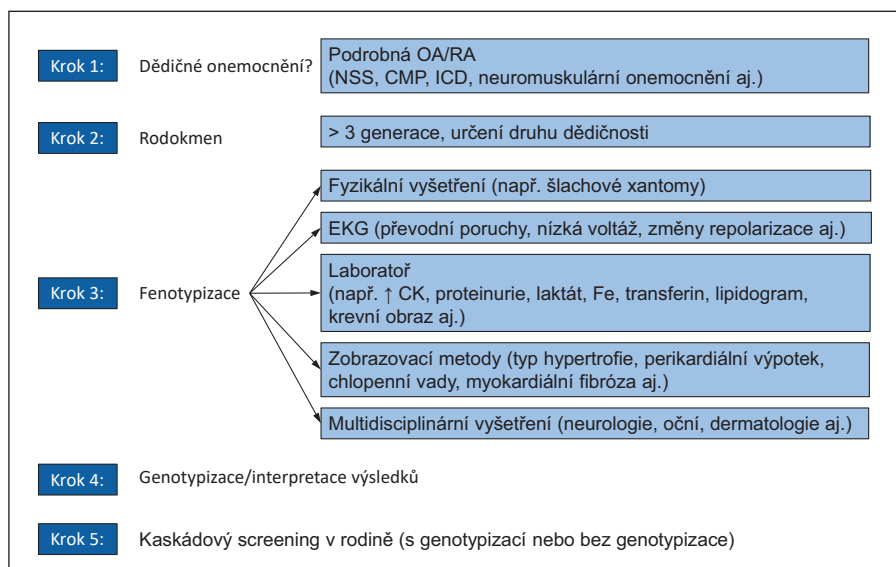
Kategorie pitevních nálezů	Definice
Náhlá srdeční smrt (NSS, anglicky: sudden cardiac death, SCD)	Smrt nastala během hodiny od počátku obtíží v případě přítomnosti svědků a smrt beze svědků během 24 hodin od posledního kontaktu a svědectví o životě osoby
Náhlá arytmiická smrt (SADS)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince staršího 1 rok s negativním patologickým a toxikologickým nálezem
Náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších nebo starších 1 roku (SUDI, SUDS)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince mladšího 1 rok (SUDI) nebo staršího (SUDS), kdy jsou přítomny nespecifické strukturální změny srdce nesplňující kritéria pro jistou kardiomyopatii nebo náhlou arytmiickou smrt nebo pitva nebyla provedena
Náhlé úmrtí epileptika (SUDEP)	Náhlé úmrtí u osoby se známou epilepsií v předchorobí, bez známek traumatu, s negativním patologickým a toxikologickým nálezem <i>post mortem</i>
Syndrom náhlého úmrtí dítěte (SIDS)	Náhlé úmrtí jedince mladšího jednoho roku, nevyjasněná příčina úmrtí s negativním patologickým a toxikologickým nálezem

Tabulka 8 – Základní principy při zvažování indikace ke genetickému vyšetření u pacientů s potenciálně dědičným kardiovaskulárním onemocněním

Pacient má zájem a genetické vyšetření by mohlo blíže určit povahu onemocnění a vést k individualizaci terapie a lepšímu odhadu prognózy.
Pacient má rodinu a rodinné příslušníky, kteří mají zájem o vyšetření, o stanovení svého rizika onemocnění a následnou péči.*
Pacient/jeho rodiče zvažují narození potomka a mají zájem o preimplantační diagnostiku, a tedy primární prevenci onemocnění.
Jsou přítomny známky syndromální/multiorgánové formy onemocnění a je vysoká šance pro individualizaci léčby po genetické stratifikaci (např. enzymová substituční terapie u Fabryho choroby, Danonova choroba s rizikem časného selhání levé komory, TTR amyloidóza, rozměry aorty vhodné k preventivnímu kardiochirurgickému zákroku apod.).
Negativní výsledek molekulárněgenetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičné formy srdečního onemocnění.

TTR – transthyretinová.

* Platí zejména v případě náhlé srdeční smrti, kdy posmrtné vyšetření provádíme jen v případě, že rodina má zájem, a pokud jsou indicie dědičného kardiovaskulárního onemocnění v rodině, lze zvážit vyšetření i u starších zemřelých.



Obr. 7 – Komplexní kardiogenetické vyšetření kardiologem a klinickým genetikem. CK – kreatinkináza; CMP – centrální mozková příhoda před 50. rokem života; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; NSS – náhlá srdeční smrt; OA – osobní anamnéza; RA – rodinná anamnéza.

pozdních komorových potenciálů, zátěžová EKG či záznam EKG z vyšších hrudních svodů. Dle diagnózy jsou namíště i farmakologické zátěžové testy či elektrofyziologická vyšetření. Doplnující neurologické, oční, ortopedické, antropologické či dermatologické vyšetření jsou často vhodná a mohou dále specifikovat typ onemocnění (obr. 7).

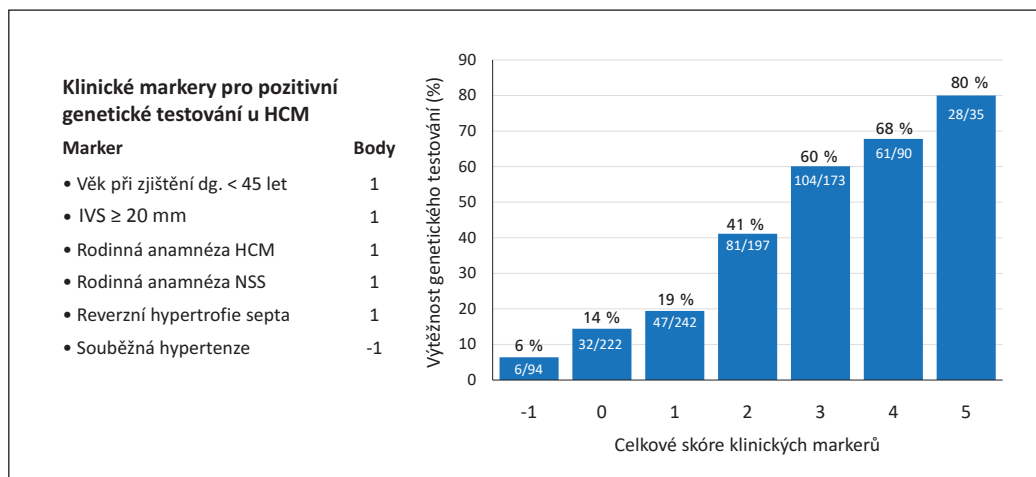
Ošetřující kardiolog by měl získat současně podrobné údaje z osobní anamnézy (obtěže, další orgánová postižení, nástup obtíží ve specifických situacích) a rodinné anamnézy.⁵

Současně by kardiolog měl nabídnout prvostupňovým příbuzným kaskádový rodinný screening se spektrem vyšetření dle onemocnění probanda (obr. 3, tabulka 9).^{5,6,13}

Kardiomyopatie

Molekulárněgenetické vyšetření je vhodné doporučit všem, kteří splňují diagnostická kritéria pro hypertrofickou kardiomyopatii,^{16,17} dilatační kardiomyopatii, nedila-

tovanou kardiomyopatii levé komory, včetně arytmogenní kardiomyopatie levé komory, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (ARVC), restriktivní kardiomyopatie. A to tehdy, pokud se nejedná o jednoznačně získané onemocnění, jako je akutní forma zánětlivé kardiomyopatie, toxická, endokrinní nebo metabolická etiologie dilatační kardiomyopatie, případně restriktivní kardiomyopatie při srdeční AL amyloidóze, nebo postradiační etiologie. Sekvenace genu pro transthyretin je zásadní pro léčbu pacientů. Léčba hereditární formy musí být schvalována revizním lékařem. Forma wild-type může být léčena bez schválení revizním lékařem. Zdravotní pojišťovny při kontrolách vyžadují, abychom předložili negativní výsledek genetiky. Zároveň je vhodné, aby proband měl žijící příbuzné, kteří mají zájem se nechat vyšetřit (kaskádový genetický screening). Výstup a smysluplnost indikovaného vyšetření lze do určité míry předpovídat obzvláště u hypertrofické kardiomyopatie pomocí tzv. Mayo skóre (obr. 8)¹⁷ validovaného na českých pacientech¹⁶ nebo madridského skóre



Obr. 8 – Mayo skóre.^{17,35} HCM – hypertrofická kardiomyopatie; IVS – interventrikulární septum; NSS – náhlá srdeční smrt.

Tabulka 9 – Doporučení ke kaskádovému screeningu v případě neidentifikované patogenní varianty DNA (jinak ad. obr. 3)

	CMP		ArS		AoS	
	HCM, ARVC, RCM	DCM	LQT	CPVT	BrS	AoS
Kardiologické vyšetření	EKG, TTE, holterovské EKG (SA-EKG v případě ARVC)	EKG, TTE, holterovské EKG	EKG, TTE, holterovské EKG, 12svodové EKG (BrS)			TTE, angioCT nebo MR
Počátek kardiologického vyšetření	10–12 let	V raném dětství (laminopatie: 10–12 let)	Od narození	Od narození, v případě obtíží kdykoli	Od narození	Rané dětství (nejpozději o 10 let dříve, než byl věk disekce u příbuzného)
Intervaly kardiologického vyšetření	Každé 1–2 roky v dětství a adolescenci, každých 3–5 let v dospělosti (čím mladší, tím častěji)	Každých 3–5 let (v dětství dle zvažení dětského kardiologa), při obtížích kdykoli	Dle diagnózy a zvažení ošetřujícího kardiologa			Dle diagnózy a zvažení kardiologa (5–10 let u bezpříznakových)
Ukončení kardiologického vyšetření	50. rok – muži, 60. rok – ženy	50. rok – muži, 60. rok – ženy	Při vyloučení fenotypu ukončení FU (eventuálně v případě obtíží)			50. rok – muži, 60. rok – ženy

AoS – aortální syndrom; ARVC – arytmogenní pravokomorová kardiomyopatie; BrS – syndrom bratrů Brugadaových; CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; DCM – dilatační kardiomyopatie; FU – sledování (follow-up); HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LQT – syndrom dlouhého intervalu QTc; MR – magnetická rezonance; RCM – restriktivní kardiomyopatie; SA-EKG – signal averaged EKG; TTE – transtorakální echokardiografie

pro dilatační kardiomyopatii (**obr. 9**).¹⁸ V případě diagnostických rozpaků je vhodné konzultovat expertní centrum.

Arytmické syndromy

Genetické vyšetření je vhodné vždy, pokud byla stanovena dg. některého z uvedených dědičných arytmiických syndromů (**obr. 6**), ale také vždy po přežití srdeční zástavy nejasného původu (iVF).³ Symptomatická atrioventrikulární blokáda u jedinců mladších 50 let nebo fibrilace síní u mladších 35 let představují také případy vhodné podrobně kardiologicky i geneticky vyšetřit, protože mohou představovat první příznaky dědičné kardiomyopatie nebo dědičného arytmiického syndromu (**obr. 6**).³

Setrvalé komorové arytmie vyžadují velmi podrobné klinické vyšetření s ohledem na možné onemocnění koronárních tepen, kardiomyopatie či arytmiický syndrom. V případě diagnostických rozpaků je vhodné konzultovat expertní centrum.

Aortální syndromy

Na dědičnou formu onemocnění aorty je vhodné pomyslet u pacientů vždy v případě akutní disekce velké cévy (aorta, koronární cévy, intrakraniální cévy a/nebo karotidy apod.) bez předchozích rizikových faktorů jako neléčená arteriální hypertenze nebo závažná forma aterosklerózy.

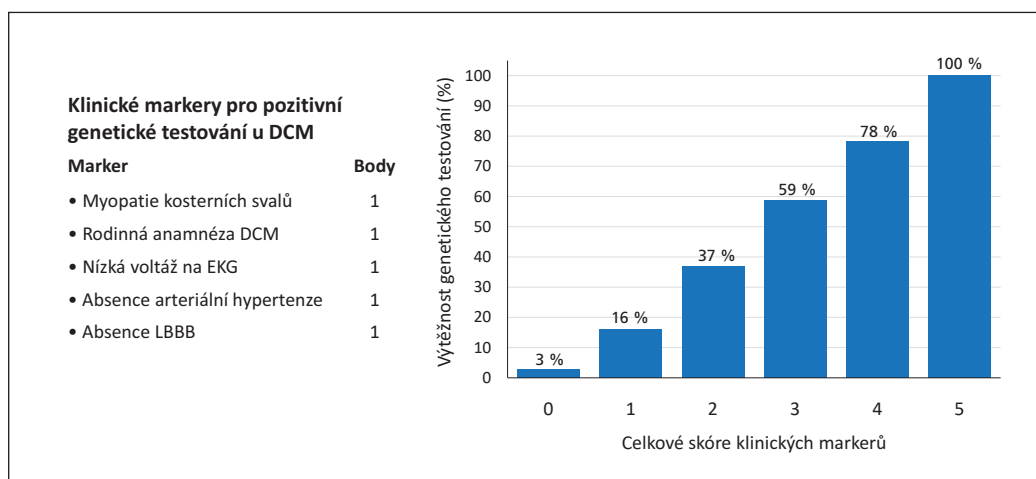
Nově stanoví evropská doporučení i hranici rozměrů aneurysmatu aorty dle Z-score (Z-Score for Adults - Marfan Foundation, Z-Score for Children - Marfan Foundation), kdy skóre > 3 u pacienta < 60 let implikuje potenciálně dědičné onemocnění. Genetické vyšetření je vhodné zvážit u starších 60 let, pokud je pozitivní rodinná anamnéza včetně náhlého úmrtí či syndromální orgánová postižení (**obr. 10**).^{4,19} Jako pozitivní rodinná anamnéza se hodnotí přítomnost aneurysmatu/disekce aorty u dalšího příbuzného, valvulárního onemocnění (nejčastěji onemocnění aortální a mitrální chlopně) nebo náhlého nevyjasněného úmrtí u prvostupňových nebo druhostupňových příbuzných ve věku < 60 let.⁴ Na dědičné onemocnění je vhodné pomyslet i v případě přítomnosti dalších orgánových postižení typu skoliózy, kloubní hypermobility, deformity hrudního koše a jiných dle ghentských kritérií či jiných příznaků (**obr. 10**).^{19,20}

Bikuspidální aortální chlopně

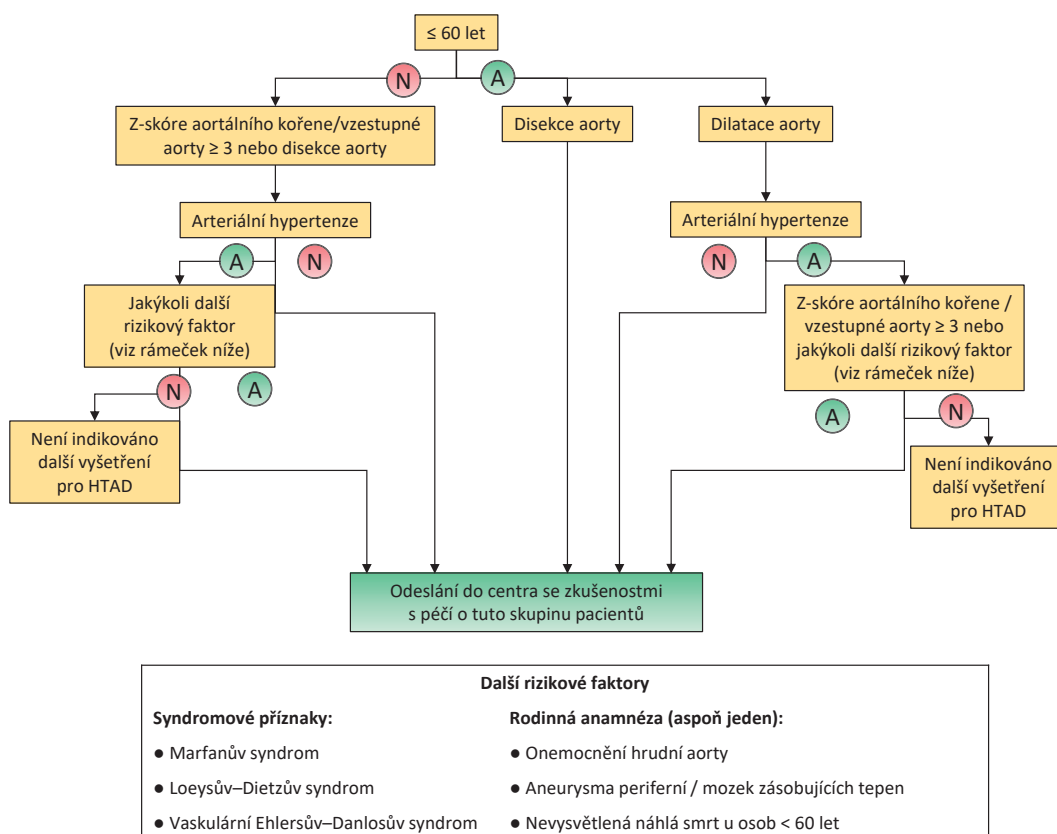
Molekulárněgenetické vyšetření není u izolovaného onemocnění BAV indikováno, ale je vyhrazeno pro případy se syndromickými rysy (víceorgánová postižení), pozitivní rodinnou anamnézou nebo při disekci aorty či středně velkých tepen. Genetické vyšetření je vhodné zvážit u bikuspidální valvuloaortopatie kořenového typu (cibulovitě aneurysma kořene podobné např. u MFS).⁴ Jistě je v případě identifikace BAV vždy vhodné nabídnout kaskádový rodinný screening (**obr. 11**).

Prolaps mitrální chlopně

Přínos molekulárněgenetického vyšetření v případě izolovaného prolapsu mitrální chlopně není zcela vyjasněný.



Obr. 9 – Madridské skóre.^{18,35} DCM – dilatační kardiomyopatie; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka.



Obr. 10 – Kdy zvažovat genetické vyšetření u onemocnění aorty.⁴ HTAD – dědičné onemocnění hrudní aorty.

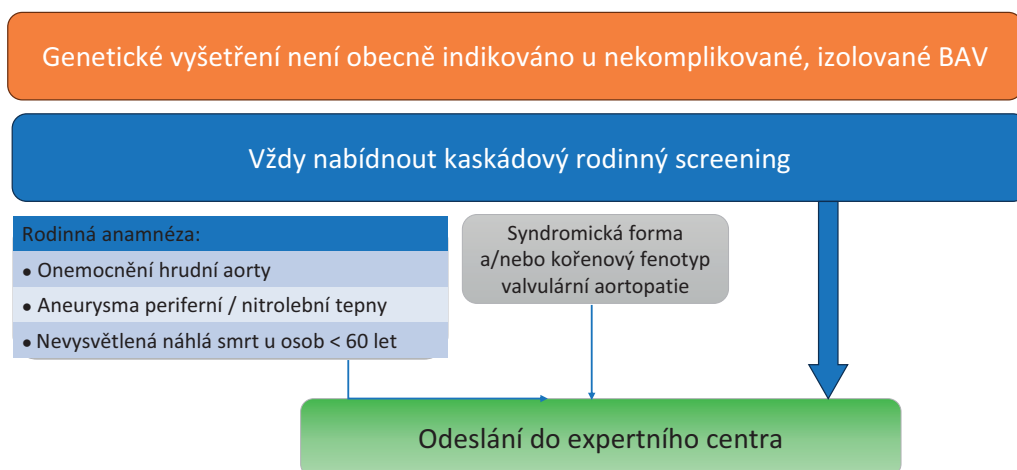
Jistě je vhodné vyšetření v případě familiárního výskytu či jeho kombinace s aneurysmatem aorty a syndromickými rysy (víceorgánová postižení).

Obecně je vhodné přítomnost dědičné aortopatie a vhodnost genetického vyšetření konzultovat s expertním centrem.

Familiární hypercholesterolemie

Molekulárněgenetické vyšetření není pro stanovení diagnózy FH a zahájení hypolipidemické léčby nezbytné, ale

je doporučeno, pokud pacienti splňují klinická kritéria FH. Nejčastěji se v diagnostice používají kritéria Dutch Lipid Network Criteria (DLNC) nebo tzv. Simon Broome kritéria (tabulka 10), přičemž genetické vyšetření by mělo být zvaženo už pro kategorii možné FH. Pacienti s prokázanou patogenní variantou v některém z genů asociovaných s FH mají totiž významně vyšší riziko předčasné ICHS ve srovnání s pacienty s polygenní hypercholesterolemií nebo hypercholesterolemií spojenou s životním stylem, a to i při stejných aktuálních koncentracích LDL cholesterolu. Navíc znalost kauzální mutace v rodině usnadní



Obr. 11 – Kdy zvažovat genetické vyšetření u bikuspidální aortální chlopně?⁴ BAV – bikuspidální aortální chlopeč.

Tabulka 10 – Důležité odkazy na www v rámci kardiogenetiky	
Kalkulátory	Odkaz
Kalkulačka rizika LMNA	lmna-risk-vta.fr
Rizikové skóre DSP	www.dsp-risk.com
Kalkulačka rizika ARVC	arvcrisk.com
Nástroje pro hodnocení rizika arytmogenní kardiomyopatie (ACM)	www.acm-risk.com
Kalkulátor rizika náhlé srdeční smrti u HCM pro pacienty starší 16 let	qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd
Severoamerický skórovací systém pro HCM	https://primacycalculator.com/
Kalkulátor rizika náhlé srdeční smrti u HCM pro pediatrickou populaci	hcmriskkids.org
Kalkulačka rizika u LQTS	1-2-3-lqt.unipv.it
Z-score rozměrů aneurysmatu aorty u dospělých	marfan.org/dx/z-score-adults/
Z-score rozměrů aneurysmatu aorty u dětí	marfan.org/dx/zscore-children/
FH Score	www.mdcalc.com/calc/3818/dutch-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh
	www.mdcalc.com/calc/3817/simon-broome-diagnostic-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh
Informace o onemocněních	
Informace ke klinické relevanci genů a variant DNA	https://clinicalgenome.org/
Informace o Marfanově syndromu a příbuzných poruchách	marfan.org
Problematika náhlé srdeční smrti a souvisejících dědičných kardiovaskulárních onemocnění	www.nahleumrti.cz
Centra pro diagnostiku a léčbu dyslipidemie	https://athero.cz/projekt-medped/pro-odborniky/centra-pro-lecbu-fh/
www organizací	
Kardiogenetika – Pracovní skupina pro kardiogenetiku při SLG ČLS JEP	www.kardiogenetika.cz
Česká kardiologická společnost	www.kardio-cz.cz
Česká aliance pro kardiovaskulární onemocnění	www.ca_ko.cz
Česká asociace pro vzácná onemocnění	https://vzacna-onemocneni.cz/
Národní kardiovaskulární plán	https://mzd.gov.cz/narodni-kardiovaskularni-plan-cr-na-obdobi-2025-2035/

ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; SLG ČLS JEP – Společnost lékařské genetiky a genomiky České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

kaskádový screening a vede k lepší spolupráci ze strany pacientů.

Náhlá srdeční smrt

Dle výsledků pitvy a na podkladě zjištěných makroskopických a mikroskopických nálezů jsou mezinárodně definovány kategorie příčin náhlé srdeční smrti (NSS), kdy je třeba nabídnout posmrtné genetické vyšetření: 1) kardiomyopatie – bez závislosti na věku, 2) náhlá arytmiická smrt (sudden arrhythmic death syndrome, SADS) a 3) náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších (sudden infant death syndrome, SIDS) nebo starších jednoho roku (sudden unexplained death syndrome, SUDS).

Správná posmrtná diagnostika doposud nerozpoznávaných kardiomyopatií na pitevně u případů náhlé srdeční smrti je ale stále problematická²¹ a výsledek pitvy je nutno podrobněji konzultovat s pitvajícím či v mezioborovém týmu.

Z hlediska pitevní diagnostiky u případů náhlé srdeční smrti jsou dědičné arytmiické syndromy obvykle doprovázeny makroskopicky, mikroskopicky i laboratorně zcela negativním pitevním nálezem, tj. nález „zdravý mrtvý“.¹⁵ Věková hranice u SADS a SUDS je aktuálně 50 let.

Odděleně je zmiňováno náhlé úmrtí epileptika (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP), kdy může být bezvědomí provázející setrvalé komorové arytmie mylně považováno za epileptický záchvat, případně některé epilepsie mohou představovat vzácné formy současných mozkových i srdečních kanálopatií.

Náhlé úmrtí na akutní infarkt myokardu by mělo být předmětem genetického vyšetření a rodině by měl být nabídnut kaskádový rodinný screening u zemřelých mužů < 40 let a žen < 50 let (**tabulka 11**).

U akutní disekce velké tepny doporučujeme přebírat indikační kritéria pro přeživší s disekcí (**obr. 10**).⁴

V případě indikace *post mortem* genetického vyšetření je nezbytný odběr nativních tkání při pitvě a kontaktování rodiny (přímých příbuzných) a jejich písemně vyjádřený souhlas s provedením vyšetření. Nanejvýš vhodná je konzultace případu v rámci regionálního multidisciplinárního týmu s návaznou spoluprací pitvajícího lékaře s klinickými

lékaři, kteří provádějí rodinný screening umožňující vzájemné sdílení diagnostických závěrů.

Kaskádový rodinný screening

Všem příbuzným v riziku onemocnění je vhodné nabídnout kaskádový rodinný screening, jehož principy jsou znázorněny na obrázku 3 a v tabulce 9. Obzvláště v případech, kdy nevyjde jasná molekulární příčina onemocnění, musejí screeningová vyšetření probíhat v intervalech přibližně 5–10 let po celý život do přibližně 60. roku života. Vyšetření potomků příbuzných v riziku je indikováno až v případě, že onemocnění bude u příbuzného detekováno. Kaskádový rodinný screening je vhodné provádět současně s genetickým vyšetřením, neboť může v některých případech umožnit ověření významu nalezené varianty DNA, nicméně omezená penetrance a variabilita onemocnění, zejména u kardiomyopatií nebo aortopatií, toto často velmi znesnadní. Pro kaskádový rodinný screening je zásadní znát také eventuální jiná možná orgánová postižení a příbuzné odeslat i k dalším odborníkům (**obr. 3, tabulka 9**).

Klinickogenetická konzultace

Podle současných doporučení by všichni pacienti s potenciálně dědičnou formou kardiovaskulárního onemocnění měli projít klinicko-genetickou konzultací, než bude indikováno molekulárněgenetické vyšetření. V případě FH je situace odlišná, klinickogenetická konzultace není stanovena v evropských doporučeních, ale dle českých pravidel je zdravotními pojišťovnami vyžadována.

Klinickogenetická konzultace je nedirektivní pohovor s cílem získat podrobnou osobní a rodinnou anamnézu. V rámci osobní anamnézy je nutno zaměřit se na zjištění všech průvodních neurologických, jaterních, renálních a jiných onemocnění, která se mohou vyskytovat v rámci syndromového postižení. Součástí konzultace je také sestavení rodokmenu alespoň ve třech generacích s určením dalších rodinných příslušníků v riziku onemocnění.

Klinický genetik by měl také podrobně vysvětlit principy následného, nejčastěji molekulárněgenetického vyšetření, v některých případech ale i cytogenetického a jiných vyšetření. Měl by upozornit na možnost vedlejších či náhodných nálezů a předem zjistit názor a stanovisko pacienta a jeho rodiny k informovanosti o těchto výstupech. Klinický genetik by měl dále připravit pacienta na reálné výstupy a vysvětlit, že negativní genetické vyšetření v žádném případě nevylučuje přítomnost dědičného onemocnění a nesnižuje riziko pro prvostupňové příbuzné. Vyšetřujeme vše, co známe a umíme vyhodnotit. To ale není vše, co existuje a o existenci čehož zatím nevíme.

Genetik by měl alespoň předběžně upozornit na dopady výsledků genetického vyšetření na pacienta a jeho příbuzné a otevřít i otázku primární prevence onemocnění u budoucích potomků ve smyslu preimplantačního testování embryí v rámci metod asistované reprodukce.

Post mortem konzultace

U případů náhlé srdeční smrti s pitevním nálezem potenciálně dědičného kardiovaskulárního onemocnění

Tabulka 11 – Indikace k posmrtnému molekulárněgenetickému vyšetření

Pitevní diagnóza	Věkové omezení
SADS/SIDS/SUDI/SUDS*	< 50 let
Kardiomyopatie**	Bez věkové hranice
Disekce aorty	< 60 let
Disekce koronární cévy či jiné velké cévy	< 60 let
Náhlé úmrtí v epilepsii (SUDEP)	Bez věkové hranice
Akutní infarkt myokardu	Muži < 40 let, ženy < 50 let

SADS – náhlá arytmiická smrt; SIDS – syndrom náhlého úmrtí dítěte; SUDI – náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších 1 roku; SUDS – náhlá neočekávaná smrt u jedinců starších 1 roku.

* Pitevní dg. bez jasné příčiny náhlé smrti.

** Pitevní dg. konkrétní kardiomyopatie je často díky posmrtným změnám problematická.

indikovaného dle platných doporučení k molekulárně-genetickému vyšetření představují stěžejní roli pitvající lékaři, kteří by měli vhodně a empaticky informovat rodinu o povaze zjištěného onemocnění a nabídnout jim možnost genetického vyšetření i kaskádový rodinný screening. U suspektních případů nebo chybějícího kontaktu na příbuzné je vhodné zachovat materiál alespoň po dobu jednoho roku, než se situace vysvětlí či se někdo z příbuzných přihlásí. Platným doporučením zůstává vyšetřovat a pracovat především s dobře spolupracujícími rodinami, které mají o časově, finančně i personálně náročná vyšetření zájem.

Molekulárněgenetické vyšetření

Využití sekvenování nové generace (NGS) nebo také masivně paralelní sekvenování významně technicky i ekonomicky zpřístupnilo molekulárněgenetické testování. Touto metodou je možné získat sekvenci například několika desítek či stovek genů spojených s danou skupinou onemocnění (cílené vyšetření panelu genů) nebo i celé kódující DNA (celoexomové sekvenování) od mnoha pacientů současně během několika málo dní. Nově se objevují metody sekvenování velkých fragmentů DNA nebo i celogenomového sekvenování, od kterých se čeká nejen větší úspěšnost v nálezů molekulárních příčin v kódující části DNA, ale i v nekódujících sekvencích či identifikace epigenetických faktorů ovlivňujících genovou expresi, jako je metylace genů. Celogenomové sekvenování je podkladem pro možnosti stanovení polygenních rizikových skóre, kdy ale pro českou zdravou i nemocnou populaci zatím tato data nejsou k dispozici s výjimkou FH, kdy se zveřejnění dat připravuje. Metody genomového sekvenování se ale rapidně rozvíjejí, a i když se aktuálně uplatňují především pro výzkumné účely, jejich rozšíření v diagnostice lze v nejbližších letech očekávat.

Pro potvrzení patogenního efektu nalezené varianty DNA je důležité, zda je pro konkrétní gen potvrzena patofyziologická souvislost s daným onemocněním,²² predikce efektu nalezené varianty na funkci genového produktu (tedy proteinu), eventuálně ověření zásadní kvalitativní

nebo kvantitativní poruchy tvořených genových produktů ve tkáních, segregace výskytu mutace genu s výskytem onemocnění v rodině a nízký výskyt genetické varianty v nepostížené populaci. Zmíněné faktory jsou shrnuty do genetické klasifikace nalezených variant dle American College of Medical Genetics and Genomics.²³ Dle dosažených diagnostických kritérií American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) se varianty rozřazují do pěti tříd (1–5). Třída 5 je označována jako jistá molekulární příčina onemocnění (také v literatuře označována jako pathogenic – P), třída 4 je velmi pravděpodobná molekulární příčina onemocnění (likely pathogenic – LP). Nejčastěji jsou ale detekovány varianty nejasného významu (variant of unknown significance – VUS, třída 3). Vysvětlení standardizovaného záznamu molekulárněgenetického výsledku je uvedeno v **tabulce 12**.

I přes velký rozvoj molekulárněgenetických metod je nejčastějším výstupem VUS, jejichž význam pro rozvoj onemocnění není primárně zřejmý. V některých případech lze VUS ověřit v rámci kaskádového rodinného screeningu, který ale často s ohledem na spíše malé rodiny a neúplnou penetranci nevede k jednoznačnému závěru. Některé VUS lze ověřit pomocí analýzy RNA. Bohužel, v případě genů v kardiologii je toto často nemožné kvůli omezené dostupnosti myokardu a omezené expresi genu v leukocytech nebo fibroblastech získaných odběrem krve nebo biopsií kůže. V současnosti platí, že na základě nalezené VUS není možné individualizovat péči o pacienty, nelze ji použít pro prediktivní testování a kvůli zabránění nedorozumění nebo traumatizaci rodiny není obecně doporučeno ji rodinám referovat. Jistě je vždy vhodné konzultovat expertní centrum s možností mezioborových týmů.

Naprosto zásadní je v současné době opakované přehodnocování molekulárněgenetických výsledků v pravidelných intervalech.^{24–26} Tento úkol musí mimo jiné plnit bioinformatik příslušných akreditovaných diagnostických laboratoří.

Současná doporučení ESC ke komplexní péči o pacienty a jejich rodinné příslušníky s kardiomyopatií, arytmiickým syndromem nebo aortálním syndromem stanovila celkem

Tabulka 12 – Vysvětlení standardizovaného záznamu molekulárně genetického výsledku na příkladu NM_000238.3(KCNH2): c.1600C>T, p.Arg534Cys, klasifikace 5, dle ACMG: PM1, PM2, PM5, PP3, PP5

Zápis	Typ informace	Vysvětlení
NM_000238.3(KCNH2)	Transkript genu	Každý gen má více transkriptů RNA, číslo transkriptu by mělo odpovídat tomu, který je přítomen v srdečním svaly.
c.1600C>T	Změna na úrovni cDNA (komplementární DNA k transkriptu RNA)	Na pozici 1 600 došlo k bodové změně cytosinu (C) na thymin (T).
p.Arg534Cys	Změna na úrovni proteinu	V rámci sekvence genového produktu (proteinu) se aminokyselina Arginin (Arg) na pozici 534 změnila na Cystein (Cys).
5	Klasifikace (1–5)	Jedná se o patogenní variantu (P).
PM1, PM2, PM5, PP3, PP5	Kritéria ACMG	PM1: varianta je v místě častých příčinných variant a v důležité funkční doméně genu, PM2: varianta DNA není přítomna ve zdravé kontrolní populaci, PM5: varianta je v místě aminokyseliny, kde byly popsány i jiné patogenní varianty, PP3: dle predikčních programů <i>in silico</i> mění tato varianta DNA strukturu nebo funkci genového produktu, PP5: v jiné laboratoři již variantu identifikovali a označili za patogenní.

Tabulka 13 – Geny pevně asociované s dědičným kardiovaskulárním onemocněním dle současných doporučení

Skupina onemocnění	Onemocnění	Gen	Transkript (ClinVar)	Dědičnost	Důkaz	Geny dle ACMG pro sekundární nálezy (LP/P)
ArS						
	BrS	SCN5A	NM_000335.5	AD	Průkazný	Ano
	CPVT	CALM1	NM_006888.6	AD	Silný	Ano
	CPVT	CALM2	NM_001743.6	AD	Silný	Ano
	CPVT	CALM3	NM_005184.4	AD	Silný	Ano
	CPVT	CASQ2	NM_001232.4	AR	Průkazný	Ano
	CPVT	KCNJ2	NM_000891.3	AD	Průkazný	Ne
	CPVT	RYR2	NM_001035.3	AD	Průkazný	Ano
	CPVT	TECRL	NM_001010874.5	AR	Průkazný	Ne
	CPVT	TRDN	NM_006073.4	AR	Průkazný	Ano
	LQTS	CACNA1C	NM_000719.7	AD	Průkazný/střední (TS/LQT)	Ne
	LQTS	CALM1	NM_006888.6	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	CALM2	NM_001743.6	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	CALM3	NM_005184.4	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	KCNE1	NM_000219.6	AD; AR	Silný/průkazný (LQT/JLN)	Ne
	LQTS	KCNE2	NM_172201.2	AD	Silný	Ne
	LQTS	KCNH2	NM_000238.4	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	KCNJ2	NM_000891.3	AD	Průkazný (ATS)	Ne
	LQTS	KCNQ1	NM_000218.3	AD; AR	Průkazný	Ano
	LQTS	SCN5A	NM_000335.5	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	TRDN	NM_006073.4	AR	Silný	Ano
	SQTS	KCNH2	NM_000238.4	AD	Průkazný	Ano
	SQTS	KCNJ2	NM_000891.3	AD	Střední	Ne
	SQTS	KCNQ1	NM_000218.3	AD; AR	Silný	Ano
	SQTS	SLC4A3	NM_005070.4	AD	Silný/střední	Ne
CMP						
	ARVC	DES	NM_001927.4	AD	Střední	Ano
	ARVC	DSC2	NM_024422.6	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	ARVC	DSC2	NM_001943.5	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	ARVC	DSP	NM_004415.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	ARVC	FLNC	NM_001458.5	AD	Nedostupné	Ano
	ARVC	JUP	NM_002230.4	AR	Průkazný/silný	Ne
	ARVC	LMNA	NM_170707.4	AD	Nedostupné	Ano
	ARVC	PKP2	NM_001005242.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	ARVC	PLN	NM_002667.5	AD	Střední	Ne
	ARVC	TMEM43	NM_024334.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	ACTC1	NM_005159.4	AD	Střední	Ano
	DCM	ACTN2	NM_001103.4	AD	Střední	Ne
	DCM	BAG3	NM_004281.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	DES	NM_001927.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	DMD	NM_004006.3	XL	Průkazný/silný	Ne
	DCM	DSP	NM_004415.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	DCM	EMD	NM_000117.3	XLR	Nedostupné	Ne
	DCM	FKTN	NM_001079802.2	AR	Průkazný	Ne
	DCM	FLNC	NM_001458.5	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	HFE	NM_000410.4	AR	Nedostupné	Ano
	DCM	JPH2	NM_020433.5	AD	Střední	Ne
	DCM	LMNA	NM_170707.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	MYH7	NM_000257.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	NEXN	NM_144573.4	AD	Střední	Ne
	DCM	PLN	NM_002667.5	AD	Průkazný/silný	Ne

Pokračování na další straně

Tabulka 13 – Geny pevně asociované s dědičným kardiovaskulárním onemocněním dle současných doporučení

Skupina onemocnění	Onemocnění	Gen	Transkript (ClinVar)	Dědičnost	Důkaz	Geny dle ACMG pro sekundární nálezy (LP/P)
	DCM	<i>RBM20</i>	NM_001134363.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>SCN5A</i>	NM_000335.5	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>SELENON</i>	NM_020451.3	AR	Průkazný	Ne
	DCM	<i>SGCG</i>	NM_000231.2	AR	Nedostupné	Ne
	DCM	<i>TNNC1</i>	NM_003280.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>TNNI3</i>	NM_000363.5	AD	Střední	Ano
	DCM	<i>TNNI3K</i>	NM_015978.3	AD	Nedostupné	Ne
	DCM	<i>TNNT2</i>	NM_001276345.2	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>TPM1</i>	NM_001018005.2	AD	Střední	Ano
	DCM	<i>TTN</i>	NM_001267550.2	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>VCL</i>	NM_014000.3	AD	Střední	Ne
	HCM	<i>ABCC9</i>	NM_020297.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>ACTC1</i>	NM_005159.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>ACTN2</i>	NM_001103.4	AD	Střední	Ne
	HCM	<i>ALPK3</i>	NM_020778.4	AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>BAG3</i>	NM_004281.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>CACNA1C</i>	NM_000719.7	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>CAV3</i>	NM_033337.3	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>COX15</i>	NM_004376.5	AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>CRYAB</i>	NM_001289808.2	AD; AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>CSRP3</i>	NM_003476.5	AD	Střední	Ne
	HCM	<i>DES</i>	NM_001927.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>FHL1</i>	NM_001159699.2	XL	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>FLNC</i>	NM_001458.5	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>FXN</i>	NM_000144.5	AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>GAA</i>	NM_000152.5	AR	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>JPH2</i>	NM_020433.5	AD	Střední	Ne
	HCM	<i>LDB3</i>	NM_007078.3	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>MYH7</i>	NM_000257.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>MYL2</i>	NM_000432.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>MYL3</i>	NM_000258.3	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>PLN</i>	NM_002667.5	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>PRKAG2</i>	NM_016203.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>PTPN11</i>	NM_002834.5	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>RAF1</i>	NM_002880.4	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>RIT1</i>	NM_006912.6	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>SLC25A4</i>	NM_001151.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>TNNC1</i>	NM_003280.3	AD	Střední	Ano
	HCM	<i>TNNI3</i>	NM_000363.5	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>TNNT2</i>	NM_001276345.2	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>TPM1</i>	NM_001018005.2	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>TRIM63</i>	NM_032588.4	?AR	Střední	Ne
	HCM	<i>TTR</i>	NM_000371.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM fenokopie	<i>FHL1</i>	NM_001159699.2	XL	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>GLA</i>	NM_000169.3	XL	Nedostupné	Ano
	HCM fenokopie	<i>LAMP2</i>	NM_002294.3	XLD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>Mitochondriální</i>		mt	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>PLN</i>	NM_002667.5	AD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>PRKAG2</i>	NM_016203.4	AD	Nedostupné	Ano
	HCM fenokopie	<i>PTPN11</i>	NM_002834.5	AD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>RAF1</i>	NM_002880.4	AD	Nedostupné	Ne

Pokračování na další straně

Tabulka 13 – Geny pevně asociované s dědičným kardiovaskulárním onemocněním dle současných doporučení

Skupina onemocnění	Onemocnění	Gen	Transkript (ClinVar)	Dědičnost	Důkaz	Geny dle ACMG pro sekundární nálezy (LP/P)
	HCM fenokopie	<i>RIT1</i>	NM_006912.6	AD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>SOS1</i>	NM_005633.4	AD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>TTR</i>	NM_000371.4	AD	Nedostupné	Ano
	RCM	<i>DES</i>	NM_001927.4	AD	Nedostupné	Ano
	RCM	<i>TNNI3</i>	NM_000363.5	AD	Nedostupné	Ano
	RCM	<i>TNNT2</i>	NM_001276345.2	AD	Nedostupné	Ano
Komorové arytmie						
	Komorové arytmie	<i>CALM1</i>	NM_006888.6	AD	Nedostupné	Ano
	Komorové arytmie	<i>DPP6</i>	NM_130797.4	AD	Nedostupné	Ne
	Komorové arytmie	<i>IRX3</i>	NM_024336.3	?	Nedostupné	Ne
	Komorové arytmie	<i>RYR2</i>	NM_001035.3	AD	Nedostupné	Ano
Syndromická HTAD						
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>SMAD2</i>	NM_005901.6	AD	Průkazný/silný	Ne
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>SMAD3</i>	NM_005902.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>TGFB2</i>	NM_003238.6	AD	Průkazný/silný	Ne
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>TGFB3</i>	NM_003239.5	AD	Silný	Ne
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>TGFBR1</i>	NM_004612.4	AD	Průkazný	Ano
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>TGFBR2</i>	NM_003242.6	AD	Průkazný/silný	Ano
	Marfanův syndrom	<i>FBN1</i>	NM_000138.5	AD	Průkazný	Ano
	Meesterův–Loeysův syndrom	<i>BGN</i>	NM_001711.6	XL; XLR	Průkazný	Ne
	Multisystémová dysfunkce hladké svaloviny	<i>ACTA2</i>	NM_001613.4	AD	Průkazný	Ano
	Vaskulární Ehlersův–Danlosův syndrom	<i>COL3A1</i>	NM_000090.4	AD; AR	Průkazný	Ano
	Deficit FLNA	<i>FLNA</i>	NM_001110556.2	XL; XLR; XLD	Průkazný/silný	Ne
Nesyndromická HTAD						
	Nesyndromická HTAD	<i>ACTA2</i>	NM_001613.4	AD	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>FBN1</i>	NM_000138.5	AD	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>LOX</i>	NM_002317.7	AD	Silný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>MFAP5</i>	NM_003480.4	AD	Střední	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>MYH11</i>	NM_002474.3	AD; AR	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>MYLK</i>	NM_053025.4	AD; AR	Silný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>PRKG1</i>	NM_001098512.3	AD	Silný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>SMAD2</i>	NM_005901.6	AD	Průkazný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>SMAD3</i>	NM_005902.4	AD	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>TGFB2</i>	NM_003238.6	AD	Průkazný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>TGFB3</i>	NM_003239.5	AD	Nedostupné	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>TGFBR1</i>	NM_004612.4	AD	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>TGFBR2</i>	NM_003242.6	AD	Průkazný	Ano
Vzácné syndromy či nozologické jednotky, u nichž je onemocnění aorty jedním z projevů						
	Syndrom arteriální tortuozity	<i>SLC2A10</i>	NM_030777.4	AR	Průkazný	Ne
	Bikuspidální aortální chlopeč	<i>MAT2A</i>	NM_005911.6	AD	Nedostupné	Ne

Pokračování na další straně

Tabulka 13 – Geny pevně asociované s dědičným kardiovaskulárním onemocněním dle současných doporučení (Dokončení)

Skupina onemocnění	Onemocnění	Gen	Transkript (ClinVar)	Dědičnost	Důkaz	Geny dle ACMG pro sekundární nálezy (LP/P)
	Bikuspidální aortální chlopeň	<i>NOTCH1</i>	NM_017617.5	AD	Nedostupné	Ne
	Juvenilní polypózní syndrom	<i>SMAD4</i>	NM_005359.6	AD	Průkazný	Ano
	Polycystická choroba ledvin	<i>PKD1</i>	NM_001009944.3	AD	Průkazný	Ne
	Polycystická choroba ledvin	<i>PKD2</i>	NM_000297.4	AD	Průkazný	Ne
	Shprintzenův–Goldbergův syndrom	<i>SKI</i>	NM_003036.4	AD	Průkazný	Ne
	Syndrom chorého sinu	<i>HCN4</i>	NM_005477.3	AD	Průkazný	Ne
FH						
	FH	<i>LDLR</i>	NM_000527.5	AD; AR	Průkazný	Ano
	FH	<i>APOB</i>	NM_000384.3	AD; AR	Průkazný	Ano
	FH	<i>PCSK9</i>	NM_174936.4	AD	Průkazný	Ano
Ostatní						
	FHL1-související svalová dystrofie	<i>FHL1</i>	NM_001159699.2	XL	Průkazný	Ne
	FLNC-související filaminopatie	<i>FLNC</i>	NM_001458.5	AD	Průkazný	Ano
	Syndrom Noonanové	<i>PTPN11</i>	NM_002834.5	AD	Průkazný	Ne
	Syndrom Noonanové	<i>RAF1</i>	NM_002880.4	AD	Průkazný	Ne
	Syndrom Noonanové	<i>RIT1</i>	NM_006912.6	AD	Průkazný	Ne
	PLN-související kardiomyopatie	<i>PLN</i>	NM_002667.5	AD	Průkazný	Ne
	PRKAG2-související kardiomyopatie	<i>PRKAG2</i>	NM_016203.4	AD	Průkazný	Ano
	Transthyretinová amyloidóza	<i>TTR</i>	NM_000371.4	AD	Průkazný	Ano

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics; AD – autosomálně dominantní; AR – autosomálně recesivní; ATS – Andersenové–Tawilův syndrom; CMP – cévní mozková příhoda; CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; FH – familiární hypercholesterolemie; FLNA – filamin A; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; HTAD – dědičné onemocnění hrudní aorty; JLN – Jervellův–Lange–Nielsenův syndrom; LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; LP/P – pravděpodobně patogenní/patogenní (likely pathogenic/pathogenic) DNA varianta; RCM – restriktivní kardiomyopatie; SGCG – onemocnění: pletencová muskulární dystrofie; SQT5 – syndrom krátkého intervalu QT; TS – syndrom Timothyové; XL – X-vázané; XLD – X-vázané dominantní; XLR – X-vázané recesivní.

99 genů, pevně asociovaných s daným onemocněním, včetně tří genů specifických pro FH (tabulka 13). Pouze LP/P varianty v těchto genech by se měly rodinám referovat.

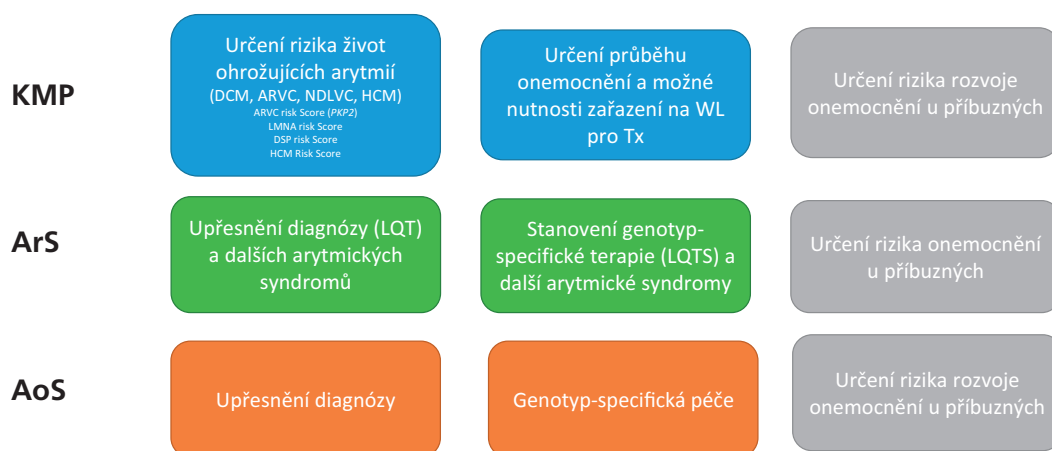
VUS v pevně asociovaných genech dle uvážení mezioborového týmu jsou rodinám sděleny, ale jako nejasný nálezy vhodné k ověření. Až podle výsledku dalších stratifikujících funkčních testů bude jejich význam dále v návazné konzultaci zhodnocen.

Variety DNA ve vzácných genech, nalezených v rámci širokých NGS panelů prováděných mnoha molekulárně-genetickými centry z jiných než kardiogenetické indikace, zůstávají taktéž otázkou pečlivého zvážení v rámci mezioborových týmů a expertních center s možností výše uvedeného postupu jako u VUS v pevně asociovaných genech. Navíc se vše řídí preferencí pacienta ke sdělení vedlejších nálezů, kterými kardiogenetické v tomto případě jsou.

Výtěžnost molekulárně-genetického vyšetření ve smyslu určení patogenní nebo pravděpodobně patogenní

varianty DNA u onemocnění srdce je v průměru přibližně < 30 %. V některých případech, např. u arytmiogenní kardiomyopatie nebo syndromu dlouhého intervalu QTc, dosahuje až 80 %, zatímco v případě dědičných aortálních syndromů jen přibližně 10–20 %. Výtěžnost genetického vyšetření v případě hypertrofické kardiomyopatie (Mayo skóre, obr. 8) a dilatační kardiomyopatie (madridské skóre, obr. 9) lze odhadnout dle navržených skóre.^{17,18}

Procento záchytu příčinných variant záleží významně i na tom, zda diagnóza dědičného onemocnění byla stanovena spolehlivě. Jinými slovy, genetické vyšetření není indikováno při klinicko-diagnostické nejistotě, neboť obzvláště negativní výsledky klinické podezření ani nevyvracejí, ani nepotvrzují. Provádění molekulárně-genetického vyšetření je vhodné v expertních centrech s rozsáhlou zkušeností kliniků a molekulárních biologů, kteří znají „svá“ onemocnění a „své“ geny.



Obr. 12 – Dopady výsledků molekulárněgenetického vyšetření na pacienta a jeho rodinu.²⁻⁴ ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory; DCM – dilatační kardiomyopatie; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; NDLVC – nedilatovaná kardiomyopatie levé komory; Tx – transplantace; WL – čekací listina.

Možná individualizace péče na základě určitého genotypu

Dopad výsledku genetického testování na stanovení diagnózy, prognózy a individualizaci terapie je shrnut v **tabulce 14** a je nejvyšší v případě syndromu dlouhého intervalu QTc a v širším slova smyslu v případě náhlé srdeční smrti pro pozůstalé.^{4,13}

V principu u všech onemocnění má výsledek vyšetření u probanda především dopad na stratifikaci rizika onemocnění u jeho příbuzných.²⁷ Dle genotypu lze indikovat implantaci ICD v primární prevenci, lze odhadnout ale i riziko terminálního srdečního selhání (**obr. 12**).^{2,28,29}

Kardiomyopatie

Jednotlivé fenotypy kardiomyopatií mají často značné heterogenní etiologii, od příčin genetických, zánětlivých, metabolických až po příčiny toxické.² Identifikace patogenní varianty genu asociovaného s daným typem kardiomyopatie pomůže identifikovat etiologii onemocnění. To má význam hlavně u kardiomyopatií s dostupnou specifickou léčbou, jako je hereditární forma transthyretinové amyloidózy srdce, Fabryho nebo Pompeho nemoc. V případě arytmogenní kardiomyopatie pravé komory je záchyt patogenní varianty jedno z diagnostických kritérií.³⁰ Záchyt patogenních variant má také prognostický význam. V případě HCM je klinicky významný záchyt patogenních variant kódujících některé z tzv. fenokopíí HCM, které napodobují obraz sarkomerické formy, ale jsou podmíněny střádavým nebo infiltrativním onemocněním. Patří sem zejména Danonova nemoc (LAMP2), PRKAG2 kardiomyopatie (PRKAG2), dále familiární transthyretinová kardiomyopatie (TTR), Fabryho nemoc (GLA) a Pompeho nemoc (GAA). Tato onemocnění, zejména Danonova nemoc, se vyznačují rychlejší progresí srdečního selhání než v případě sarkomerické formy. Kalkulátor rizika náhlé srdeční smrti u HCM (HCM Risk-SCD I QxMD) nezohledňuje genotyp a vychází z klinických a echokardiografických údajů. Platí však pro jedince se sarkomerickou

(nebo předpokládaně sarkomerickou) formou HCM, nikoliv pro onemocnění střádavá a infiltrativní, kde je třeba postupovat na individuální bázi.³¹ V době psaní tohoto doporučení nebylo potvrzeno, že by genotyp byl nezávislým prediktorem mortality ani náhlé smrti u dospělých pacientů s HCM.^{2,32} Kalkulátor náhlé smrti (HCM-Risk-SCD) je validován pro pacienty starší 16 let. Pro pediatrickou populaci je k dispozici analogický kalkulátor též podporovaný guidelines ESC (HCM Risk-Kids, dostupný na <https://hcmriskkids.org/>). Další možností kalkulace rizika u dětských pacientů je použití severoamerického skórovacího systému PRIMaCY (dostupný na <https://primacycalculator.com/>), jehož verze umožňuje i vložení výsledku genetického vyšetření (ve smyslu LP/P mutace vs. žádná mutace), pokud je provedeno. Prediktivní schopnosti jsou však i u tohoto kalkulátoru velmi sporné a pozitivita genetického vyšetření reálné riziko vysoce nadhodnocuje (až o desítky procent za pět let).

Naopak v případě DCM a NDLVC se využití genetického vyšetření v rizikové stratifikaci NSS postupně dostává do praxe a je podloženo robustnějšími daty. Další geneticky stratifikované kardiomyopatie mají také své volně dostupné kalkulatory rizika a uvádíme je v **tabulce 10**.

Arytmické syndromy

Největší dopad genotypu je v případě LQT, kdy genotyp spolu s délkou intervalu QTc v klidovém EKG určují riziko život ohrožujících arytmíí a indikaci k implantaci ICD (1-2-3-lqt.unipv.it).²⁹ U dalších arytmiických syndromů stanovení jejich molekulární podstaty nepřispívá dle současných poznatků k upřesnění odhadu jejich rizika život ohrožujících arytmíí a zůstává především otázkou dokumentace varovných symptomů či EKG morfologie apod. (**tabulky 2–7**). Obzvláště na základě studia rozsáhlého souboru pacientů s BrS genotyp neovlivňuje prognózu pacientů.³³

Aortální syndromy

Molekulárněgenetické vyšetření pacientů s podezřením na dědičnou formu aortálního syndromu v současné době

objasní jen asi 20 % všech případů (15 % souvisí s intercelulárním prostorem a metabolismem TGF β , 5 % souvisí s onemocněním sarkomery hladké svaloviny cévní stěny), proto by jeho indikace a vyhodnocování výstupů měly být ponechány v kompetenci expertních center.⁴

Nicméně jasná patogenní varianta je zcela určující pro diagnostické a terapeutické postupy ve smyslu, jaká vyšetření provádět, jejich intervalů sledování i načasování preventivního kardiochirurgického zákroku i farmakologické terapie.⁴

U pacientů s familiárním onemocněním aorty bez úspěšného stanovení genotypu kromě klasických parametrů sledování aorty je vhodné se orientovat i dle rozměrů aorty při akutní disekci u příbuzného. Z tohoto důvodu je důležité získat dokumentaci a eventuálně se dopátrat výsledků měření v akutním CT či při soudní pitvě. Jistě je vhodná konzultace expertního centra.

Familiární hypercholesterolemie

Molekulárněgenetické vyšetření objasní 30–50 % případů s podezřením na FH v závislosti na tom, jak přísná klinická diagnostická kritéria jsou uplatněna. U dětí je úspěšnost vyšší než u dospělých, u nichž se na hypercholesterolemii podílejí ve větší míře jiné než genetické faktory. Patogenní varianty v genu *LDLR* jsou v průměru spojeny se závažnějším průběhem než varianty v genech *APOB* či *PCSK9* a v rámci *LDLR*, tzv. receptor negativní varianty, vedoucí k nulové aktivitě LDL receptoru, indukují těžší formu onemocnění než tzv. receptor defektní varianty, způsobující snížení funkce receptoru, ale léčba se vždy řídí podle individuálních koncentrací LDL cholesterolu a podle individuálního rizika daného pacienta, bez ohledu na genotyp. Výjimkou jsou pacienti s homozygotní formou FH, kteří mají na obou alelách „receptor negativní“ variantu. U těchto pacientů jsou standardní léky jako statiny, ezetimib či inhibitory proproteinkonvertázy subtilisin kexin

Tabulka 14 – Význam molekulárněgenetického testování u jednotlivých diagnóz

	Diagnóza	Prognóza	Terapie
Arytmické syndromy			
LQT	+++	+++	+++
CPVT	+++	+	+
Syndrom bratří Brugadaových	+	+	+
PCCD	+	+	+
SQT	+	+	+
SND	–	+	–
Fibrilace síní	–	+	–
Syndrom časně repolarizace	–	–	–
Kardiomyopatie			
HCM	+++	++	++
DCM	++	+++	++
ACM	+++	++	++
RCM	+	+	+
Vrozené srdeční vady			
Syndromické CHD	+++	+	–
Nesyndromické CHD	+	–	–
Familiární CHD	++	–	–
Aortální syndromy			
Akutní disekce	+	+	+
Aneurysma	+	+	+
BAV	+	+	+
MVP	+	+	+
Náhlá srdeční smrt	+++ (pro pozůstalé)	+++ (pro pozůstalé)	+++ (pro pozůstalé)

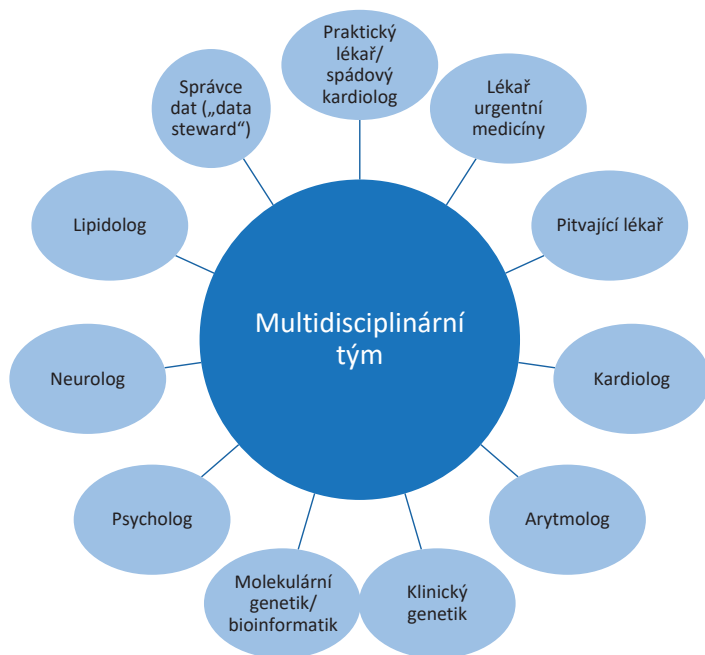
ACM – arytmogenní kardiomyopatie; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; CHD – vrozené srdeční vady (congenital heart defects); CPVT – catecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia); DCM – dilatační kardiomyopatie; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LVNC – levostranná nonkompaktní kardiomyopatie; LQT – syndrom dlouhého intervalu QT (long QT syndrome); MVP – prolaps mitrální chlopně (mitral valve prolapse); PCCD – progresivní porucha vedení elektrického vzruchu (progressive cardiac conduction defect); RCM – restriktivní kardiomyopatie; SND – syndrom chorého sinu (sinus node disease); SQT – syndrom krátkého intervalu QT.
Upraveno dle citací 1 a 4.

typu 9 (PCSK9) neúčinné, protože jejich efekt je závislý na alespoň částečně zachované funkci LDL receptoru, a musejí tak být použity léky s jiným mechanismem účinku, jako jsou lomitapid či inhibitory ANGPTL3 (angiopoietin-like protein 3).

Mezioborové kardiogenetické vyšetření

Multidisciplinární tým (MDT)

Péče o pacienty a jejich příbuzné s dědičným kardiovaskulárním onemocněním předpokládá úzkou mezioborovou



Obr. 13 – Mezioborový tým.³⁵

Tabulka 15 – V současnosti existující regionální expertní centra, jejich zaměření a kontakty

Region	Pracoviště		Pracoviště – odkaz
Praha			
	IKEM	Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, IKEM	www.ikem.cz/cs/kardiocentrum/klinika-kardiologie/centrum-vysoce-specializovane-pece-o-pacienty-s-dedicnym-kardiovaskularnim-onemocnenim/a-4232/
		Laboratoř výzkumné a experimentální kardiologie, CEM, IKEM	www.ikem.cz/cs/centrum-exp-mediciny/a-37/
	FN v Motole	Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole	www.fnmotol.cz/kliniky-a-ambulance/ublg/
		Kardiologická klinika 2. LF UK a FN v Motole	https://www.fnmotol.cz/kliniky-a-ambulance/kardiologicka-klinika-2-lf-uk-a-fn-motol/
		Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN v Motole	https://www.fnmotol.cz/kliniky-a-ambulance/detske-kardiocentrum-2-lf-uk-a-fn-motol/
		Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole	https://www.fnmotol.cz/kliniky-a-ambulance/pediatricka-klinika-2-lf-uk-a-fn-motol/
	1. LF UK a VFN v Praze	Diagnostické laboratoře dědičných poruch metabolismu, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze	www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/klinika-detskeho-a-dorostoveho-lekarstvi/laborator/
		Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN v Praze	www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ustav-biologie-a-lekarske-genetiky/odborne-ambulance/#
		Laboratoř pro studium vzácných nemocí, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN Praha	udmp.lf1.cuni.cz/laborator-lekarske-genomiky-a-bioinformatiky
		II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN v Praze	https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ii-interni-klinika-kardiologie-a-angiologie/
		Centrum pro Fabryho chorobu, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN Praha	https://int2.lf1.cuni.cz/1LFIK-39.html
		Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze	https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/klinika-detskeho-a-dorostoveho-lekarstvi/kontakt/
Brno			
	FN Brno	Centrum molekulární biologie a genetiky, IHOK, FN Brno	www.cmbgt.cz
		Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno	www.fnbrno.cz/ustav-lekarske-genetiky-a-genomiky/k1479
		Cytogenetická laboratoř Brno	www.cytogenetika.cz
		I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně	https://www.fnusa.cz/pro-pacienty-a-navstevy/zdravotnicka-pracoviste/1-interni-kardioangiologicka-klinika/
		Srdeční a cévní chirurgie, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno	https://www.cktch.cz/
		Interní kardiologická klinika, FN Brno	https://www.fnbrno.cz/interni-kardiologicka-klinika/k1451
		Dětská interní klinika, FN Brno	https://www.fnbrno.cz/vyrzpr09/dik.html
Ostrava			
	FN Ostrava	Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava	www.fno.cz/oddeleni-lekarske-genetiky/struktura-pracoviste
		Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava	https://www.fno.cz/interni-klinika/kontakty-na-pracoviste
Plzeň			
	FN Plzeň	Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň	ulg.fnplzen.cz/cs/node/1054#main-content
		Kardiologická klinika, FN Plzeň	https://kard.fnplzen.cz/cs/node/51
	FN Olomouc	Ústav lékařské genetiky, FN Olomouc	www.fnol.cz/kliniky-ustavy-oddeleni/ustav-lekarske-genetiky
		I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc	https://kardiologie.fnol.cz/
Hradec Králové			
	FN Hradec Králové	Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové	www.fnhk.cz/oleg
		Kardiochirurgická klinika, FN Hradec Králové	https://www.fnhk.cz/kch/kardiologicka
České Budějovice			
	Nemocnice České Budějovice	Laboratoř molekulární biologie a genetiky, Nemocnice České Budějovice	www.nemcb.cz/oddeleni/centralni-laboratore/centralni-laboratore-o-oddeleni/laborator-molekularni-biologie-a-genetiky/
		Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice	https://www.nemcb.cz/kardiologicke-oddeleni/
Liberec			
	Krajská nemocnice Liberec	Oddělení genetiky a molekulární diagnostiky	https://www.nemlib.cz/ogmd/
		Kardiovaskulární centrum, Krajská nemocnice Liberec	https://www.nemlib.cz/kardiovaskularni-centrum/

Tabulka 15 – V současnosti existující regionální expertní centra, jejich zaměření a kontakty (Dokončení)

Region	Pracoviště	Pracoviště – odkaz
Nový Jičín		
	Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí a Laboratoře AGEL a.s.	Laboratoře lékařské genetiky www.agellab.cz/zdravotnici/genetika
Ústí nad Labem		
	Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem	Klinika kardiologie a Klinika kardiochirurgie Klinika lékařské genetiky https://www.kzcr.eu/cz/kz/
	Centra FH a vzácných dyslipidemií	https://athero.cz/projekt-medped/pro-odborniky/centra-pro-lecbu-fh/

CEM – Centrum experimentální medicíny; FH – familiární hypercholesterolemie; IHOK – Interní hematologická a onkologická klinika.

spolupráci (obr. 7 a 13). Členové mezioborového týmu jsou soudní lékaři v případě náhlé smrti, kardiologové, kliničtí a molekulární genetici, bioinformatici, neurologové, psychologové, lipidologové, angiologové, eventuálně gynekologové (pokud se rodiče rozhodnou pro primární prevenci onemocnění formou preimplantačního testování embryí) a i praktičtí lékaři, kteří jsou dobře seznámeni s rodinnou anamnézou. Podmínkou pro dobré fungování a zajištění kontinuity centra jsou také správci dat (Data Steward – Centrum pro podporu open science, <https://openscience.cuni.cz/OSCI-222.html>), která je třeba eventuálně sdílet v rámci vlastního centra i mezi centry.³⁴

Multidisciplinární týmy mohou vzniknout především v terciárních centrech zdravotní péče. Je důležitá vzájemná komunikace mezi odborníky nejen v rámci jednotlivých center, ale i mezi centry samotnými, protože se jedná často o onemocnění velmi vzácná ve smyslu jednotek pacientů a výměna zkušeností je zásadní pro zajištění odpovídající péče. V tomto ohledu je vhodné tvořit i národní databáze onemocnění nebo specifických molekulárně-genetických nálezů při současném respektování pravidel GDPR.

Expertní centra

Dle nového Národního kardiovaskulárního plánu (NKVP, <https://mzd.gov.cz/narodni-kardiovaskularni-plan-cr-na-obdobi-2025-2035/>) je mimo jiné plánováno ustanovení expertních center, u kterého je doložena existence mezioborových týmů. Seznam v současnosti existujících center je uveden v **tabulce 15** a bude v brzké době přístupný v rámci www.kardio-cz.cz stejně jako seznam center pro kardiomyopatie, pro komorové arytmie. Pro FH a vzácné dyslipidemie jsou příslušná centra uvedena na odkazu: <https://athero.cz/projekt-medped/pro-odborniky/centra-pro-lecbu-fh/>.

Expertní centrum by mělo zajistit nejen komplexní diagnostiku dědičných kardiovaskulárních onemocnění, ale také jejich terapii léky, které nejsou snadno dostupné, invazivní terapii arytmií až po kardiochirurgickou péči. V expertním centru musí být prostor pro opakovaná vyšetření zatím asymptomatických příbuzných v rámci kaskádového rodinného screeningu. Expertní centra by měla zajišťovat postgraduální vzdělávání odborníků, sester, ale

i úzce spolupracovat s patientskými organizacemi (ČAKO, ČAVO) a také mít zpracované právní možnosti a pravidla pro sdílení pseudoanonymizovaných dat v národních či mezinárodních registrech.

Závěr

Genetika v kardiologii se uplatňuje v případech dědičných kardiomyopatií, arytmiických-, aortálních syndromů a hypercholesterolemii. Jejich společným jmenovatelem je riziko náhlé předčasné smrti. Součástí genetiky v kardiologii je tedy i posmrtné vyšetření a zajištění kardiologického screeningového vyšetření identifikovaných příbuzných v riziku. Správná diagnostika a terapie je mezioborovou záležitostí, kterou lze zodpovědně provádět v regionálních expertních centrech, jak nově navrženo v národním kardiovaskulárním plánu na roky 2025–2035. Komunikace v rámci multidisciplinárního týmu na lokální a národní úrovni je zásadní pro standardizaci a další zkvalitnění péče o pacienty s dědičným kardiovaskulárním onemocněním. Budování národních registrů onemocnění a genetických nálezů je prvním krokem pro nadnárodní spolupráci především v rámci Evropské sítě pro vzácná onemocnění (ERN, https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/european-reference-networks_en) za účelem dalšího výzkumu a uplatnění nových terapeutických postupů i ve smyslu genové terapie.

Literatura

1. Members ATF, (CPG) EcfPG, Societies ENC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019 290:140–205.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44: 3503–3626.
3. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43: 3997–4126.
4. Mazzolai L, Teixeira-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45:3538–3700.

5. Elliott P, Schunkert H, Bondue A, et al. Integration of genetic testing into diagnostic pathways for cardiomyopathies: a clinical consensus statement by the ESC Council on Cardiovascular Genomics. *Eur Heart J* 2025;46:344–353.
6. Stiles MK, Wilde AA, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRs expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;18:e1–e50.
7. Demolder A, Bianco L, Caruana M, et al. Arrhythmia and impaired myocardial function in heritable thoracic aortic disease: An international retrospective cohort study. *Eur J Med Genet* 2022;65:104503.
8. Sabbag A, Essayagh B, Barrera JDR, et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed cby the Heart Rhythm. *EP Europace* 2022;24:1981–2003.
9. Giudicessi JR, Rohatgi RK, Bos JM, Ackerman MJ. Prevalence and clinical phenotype of concomitant long QT syndrome and arrhythmogenic bileaflet mitral valve prolapse. *Int J Cardiol* 2019;274:175–178.
10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490.
11. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44:2277–2291.
12. Isbister JC, Nowak N, Butters A, et al. "Concealed cardiomyopathy" as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2021;324:96–101.
13. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm* 2022;19:e1–e60.
14. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008;452:11–18.
15. Zeman M, Kučerová Š, Vojtišek T, Hejna P. Standard autopsy and diagnostic procedure in forensic departments in cases of sudden cardiac death (SCD) in individuals under 40 years of age. *Soud Lek* 2023;68:2–10.
16. Bonaventura J, Norambuena P, Tomašov P, et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Med Sci* 2019;15:641–649.
17. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2014;89:727–737.
18. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, et al. Clinical Risk Score to Predict Pathogenic Genotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1115–1126.
19. The Marfan Foundation. Online. Dostupné z: www.marfan.org. [citováno 2025-09-04].
20. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476–485.
21. Sheppard MN, van der Wal AC, Banner J, et al. Genetically determined cardiomyopathies at autopsy: the pivotal role of the pathologist in establishing the diagnosis and guiding family screening. *Virchows Arch* 2023;482:653–669.
22. Clinical Genome Resource. Online. Dostupné z: clinicalgenome.org. [citováno 2025-09-04].
23. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–423.
24. Salfati EL, Spencer EG, Topol SE, et al. Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. *Genome Med* 2019;11:83.
25. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, et al. Reanalysis and reclassification of rare genetic variants associated with inherited arrhythmogenic syndromes. *EBioMedicine* 2020;54:102732.
26. Quat D, Witkowski L, Zouk H, et al. Retrospective Analysis of Clinical Genetic Testing in Pediatric Primary Dilated Cardiomyopathy: Testing Outcomes and the Effects of Variant Reclassification. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016195.
27. Cabrera-Romero E, Ochoa JP, Barriales-Villa R, et al. Penetrance of Dilated Cardiomyopathy in Genotype-Positive Relatives. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1640–1651.
28. Kubanek M, Binova J, Piherova L, et al. Genotype is associated with left ventricular reverse remodelling and early events in recent-onset dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2024;11:4127–4138.
29. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, et al. Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). *Europace* 2022;24:614–619.
30. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533–1541.
31. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.
32. Bonaventura J, Rowin EJ, Chan RH, et al. Relationship Between Genotype Status and Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e033565.
33. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, et al. A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients With Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:210–222.
34. Fellmann F, Van El CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Gen* 2019;27:1763–1773.
35. Krebsová A, Kutílková E, Zoubková V, et al. Genetické vyšetření v kardiologii: Souhrnné vyjádření a doporučení odborníků Pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP. *Cor Vasa* 2023;65:798–805.

GODASAL®

100 mg / 50 mg tablety

Angiotenzin II – mechanismus účinku, současná evidence a stanovisko mezioborové pracovní skupiny k jeho použití na pracovištích intenzivní péče

(Angiotensin II – mechanism of action, current evidence, and statement of the interdisciplinary working group on the use of angiotensin II in intensive care units)

Martin Balík^a, Jan Beneš^b, Vladimír Černý^{c-h}, Roman Kula^{ch}, Martin Matějovičⁱ, Hynek Říha^j, Tomáš Tencer^k

^a *Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika*

^b *Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika*

^c *Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Ústí nad Labem, Česká republika*

^d *Národní institut kvality a excelence zdravotnictví, Praha, Česká republika*

^e *Klinika anesteziologie a resuscitace, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika*

^f *Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika*

^g *Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada*

^h *Ústav klinických oborů a biomedicíny, Technická univerzita Liberec, Liberec, Česká republika*

^{ch} *Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika*

ⁱ *I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika*

^j *Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^k *Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 20. 2. 2025

Přijat: 16. 3. 2025

Dostupný online: 8. 9. 2025

Klíčová slova:

Angiotenzin II

Inhibitor angiotenzin

konvertujícího enzymu

Mimotělní oběh

Renin

Septický šok

VA-ECMO

Vazoplegie

SOUHRN

Léčivý přípravek Giapreza obsahující angiotenzin II pro nitrožilní podání je od roku 2023 registrován v České republice. Článek popisuje mechanismus účinku léčiva, shrnuje současnou vědeckou evidenci jeho účinnosti a bezpečnosti a přináší stanovisko mezioborového panelu k používání angiotenzinu II na pracovištích intenzivní péče, především u pacientů s refrakterním vazoplegickým šokem. Text získal záštitu České společnosti intenzivní medicíny, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a České asociace akutní kardiologie.

© 2025, ČKS.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: martin.balik@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.044

Keywords:
Angiotensin II
Angiotensin converting enzyme inhibitor
Extracorporeal circuit
Renin
Septic shock
VA-ECMO
Vasoplegia

ABSTRACT

The medicinal product Giapreza containing angiotensin II for intravenous administration has been registered in the Czech Republic since 2023. Article describes the mechanism of action of the drug, summarizes current scientific evidence of its efficacy and safety, and presents opinion of the interdisciplinary working group on the use of angiotensin II in intensive care units, especially in patients with refractory vasoplegic shock. The text has been endorsed by the Czech Society of Intensive Medicine, the Czech Society of Anesthesiology and Intensive Medicine, and the Czech Association of Acute Cardiology.

Úvod

Angiotenzin II (ang-II) představuje klíčovou součást systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Syntetická forma ang-II našla své využití zejména u pacientů s refrakterním vazoplegickým šokem, kde se uplatňuje specifický biologický mechanismus účinku ang-II. První registrace léčivého přípravku (dále jen přípravku) s obchodním názvem Giapreza proběhla v USA v roce 2017, poté byl v roce 2019 schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) a od roku 2023 je Giapreza registrována v České republice. Syntetický ang-II rozšiřuje skupinu farmak s vazokonstrikčním efektem a někdy bývá označován jako tzv. vazopresor druhé nebo třetí volby u těžkých vazoplegických stavů.¹ Aktuálně platný souhrn údajů o přípravku (SPC) Giapreza v části terapeutické indikace uvádí: „... *přípravek Giapreza je indikován k léčbě refrakterní hypotenze u dospělých se septickým nebo jiným distribučním šokem, kteří zůstávají hypotenzní i přes adekvátní restituci objemu a aplikaci katecholaminů a jiných dostupných vazopresorických terapií...*“²

Do současnosti bylo ovšem publikováno jen velmi malé množství dat týkajících se klinického využití ang-II. V databázi PubMed je při vyhledání příslušných klíčových termínů a po očištění o nerelevantní odkazy dostupných jen 59 prací. Z toho naprostá většina jsou články přehledové, názorová stanoviska¹ nebo metaanalýzy.³ Pouze ve třech případech se jedná o práce prospektivní, randomizované,⁴⁻⁶ v šesti o *post hoc* subanalýzy jediné zmíněné multicentrické práce ATHOS-3⁶ a dále dvě observační práce a 18 retrospektivních kohort či kazuistik.

Aktuální článek popisuje mechanismus účinku ang-II, shrnuje současné důkazy o jeho účinnosti a bezpečnosti a přináší konsenzuální souhrn názorů mezioborové pracovní skupiny k dostupnosti a racionálnímu, expertními důkazy podloženému využití přípravku Giapreza v klinické praxi.

Mechanismus účinku

Angiotenzin II je oktapeptid s vazokonstrikčním účinkem, aktivovaný systémem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (**obr. 1**). Systém RAAS hraje významnou roli v regulaci krevního tlaku, objemu krve a rovnováhy elektrolytů. Angiotenzin II působí na angiotenzinový receptor AT₁ (v menší míře na AT₂), nacházející se v hladké svalovině cév, ve spojení s G-proteinem a aktivací fosfolipázy C zvyšuje koncentraci cytosolového kalcia v hladké svalovině cévních stěn zejména arteriol, což vede k vazokonstrikčnímu efektu a následnému zvýšení arteriálního tlaku.

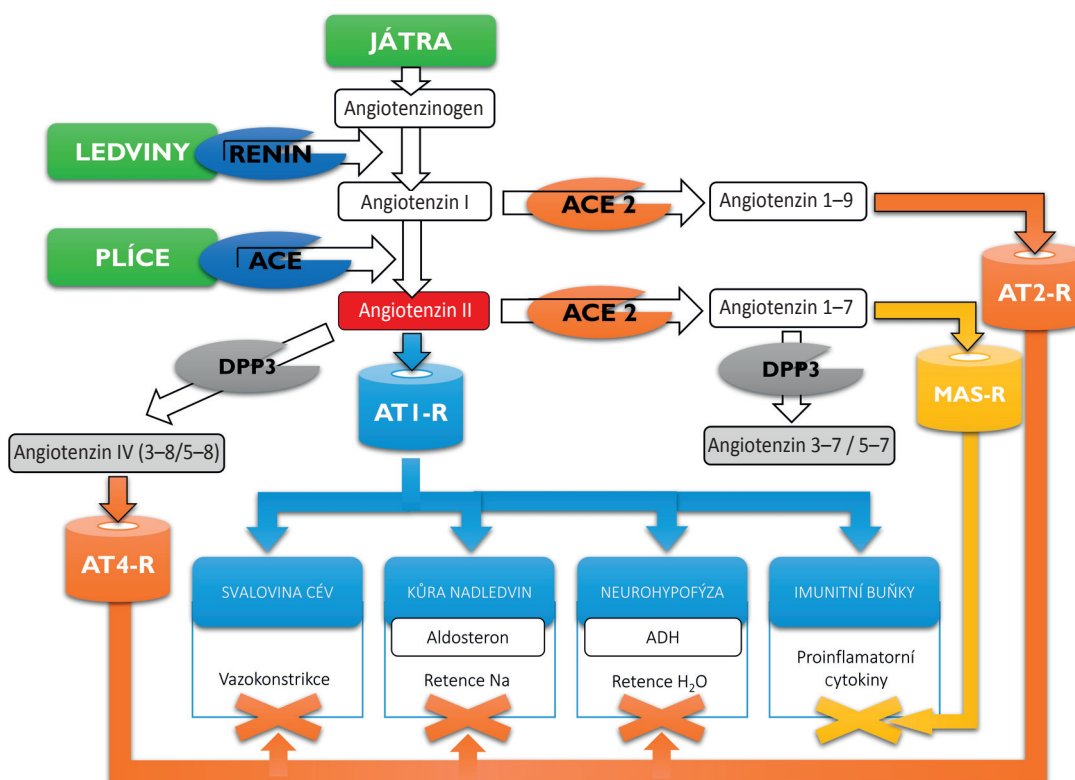
Kromě vazokonstrikce zvyšuje ang-II aktivitu sympatiku, potencuje uvolnění vazopresinu a aldosteronu, působí na reabsorpci natria a vody v tubulech ledvin.⁷ Angiotenzin II je rovněž opsonin přispívající k účinnější eliminaci bakterií z organismu.⁸

Přípravek Giapreza je syntetický analog přirozeného hormonu ang-II, který aktivuje receptory AT₁, vede k vazokonstrikci, vzestupu periferního cévního odporu a následně ke zvýšení arteriálního krevního tlaku. Ang-II může nepřímo ovlivnit i žilní tlak prostřednictvím zvýšení tonu kapacitních cév, což vede k redistribuci krve směrem k srdci, vzestupu preloadu, a tím může zlepšit srdeční výdej, což dále podporuje zvýšení arteriálního tlaku.

Evidence účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnost přípravku Giapreza na zvýšení systémového krevního tlaku a její bezpečnost byly prokázány ve studii ATHOS-3.⁶ Dopady na klinický výsledek pacientů se septickým šokem nebyly jasně prokázány, určitý přínos byl pozorován při časnějším podání v rámci refrakterní vazoparalýzy.⁹ Vazokonstrikční efekt se snížením spotřeby katecholaminů (dekatecholaminizace) byl doprovázen vyšším výskytem tromboembolických příhod.^{6,10} Post hoc analýza podskupiny pacientů s akutním poškozením ledvin ukázala, že podání ang-II oproti placebo vedlo k dřívějšímu ukončení postupů náhrady renálních funkcí a zlepšení přežití.¹¹ U podskupiny pacientů léčených ang-II na základě zvýšené koncentrace reninu v plasmě (jako velmi pravděpodobné známky dysregulace angiotenzin konvertujícího enzymu, ACE), lze očekávat významnější efekt při léčbě ang-II s pozitivním dopadem na přežití.¹²⁻¹⁴ Vztah ke zvýšené aktivitě dipeptidyl-peptidázy-3 rozkládající ang-II s možným nedostatkem endogenního ang-II (**obr. 1**) nebyl klinicky prokázán.¹⁵

Bezpečností intravenózního podávání ang-II se zabývala práce Busseho se závěrem: „... angiotenzin II má přijatelný bezpečnostní profil pro klinické použití“.¹⁶ Vztahem mezi podáním ang-II a výskytem tromboembolických příhod se zabývala recentní práce Caragaty, zahrnující celkem 1 461 pacientů.¹⁷ Míra tromboembolických příhod byla podobná mezi skupinami léčenými ang-II a kontrolními skupinami (venózní tromboembolické příhody byly hlášeny u 8,8 % pacientů léčených ang-II a u 9,4 % kontrol, zatímco arteriální tromboembolické příhody byly zaznamenány u 11,3 % a 12,7 % pacientů). Autoři dospěli k závěru, že dostupné důkazy nepodporují ani nevvracejí souvislost mezi podáním ang-II a zvýšeným rizikem tromboembolických příhod.



Obr. 1 – Mechanismus účinku ang-II. DPP3 přispívá k regulaci RAAS degradací angiotenzinu II a jeho degradačních peptidů s vazodilatačními účinky (angiotenzin 1–7). ACE – angiotenzin konvertující enzym; ADH – antidiuretický hormon; AT1-R – angiotenzinový receptor 1; AT2-R – angiotenzinový receptor 2; DPP3 – dipeptidyl-peptidáza 3.

Klinické poznámky k použití angiotenzinu II u nejčastějších vazoplegických syndromů

Vazoplegie na VA-ECMO

Racionalitu podání ang-II lze patofyziologicky zdůvodnit u vazoparalýzy komplikující kardiogenní šok léčený s pomocí veno-arteriální mimotělní membránové oxygenace (VA-ECMO), která derivuje krev mimo plicní cirkulaci, kde působí angiotenzin konvertující enzym (ACE), což vede k relativnímu nedostatku endogenního ang-II. Dalším možným mechanismem přispívajícím k vazoplegii je proces konverze ang-I na ang-II¹⁻⁹ enzymem ACE2, který je exprimován v endotelu ledvin a myokardu více než v endotelu plic v případě „bypassu“ plicní cirkulace při použití VA-ECMO; obě molekuly mají vazodilatační účinek (obr. 1).¹⁸ Větší soubory klinických dat dosud chybějí. Limitujícím může být prokoagulační efekt ang-II u pacientů na mimotělním oběhu.^{19,20}

Vazoplegie po výkonu v mimotělním oběhu

Pacienti po mimotělním oběhu (ECC) mohou být až ve 20 % náchylní k relativnímu deficitu ang-II. K inflamatorní odpovědi na ECC přispívá bypass plicní cirkulace podobně jako u VA-ECMO, což omezuje minimálně přechodně konverzi ang-I na ang-II. Zvýšená koncentrace reninu byla popsána během ECC i po ECC, přestože přesný mechanismus ve vztahu k rozvoji vazoplegie nebyl zatím objasněn.²¹ Studie ATHOS-3⁶ primárně zařazovala pacienty v septickém šoku a zahrnuje i 19 pacientů s pooperační vazople-

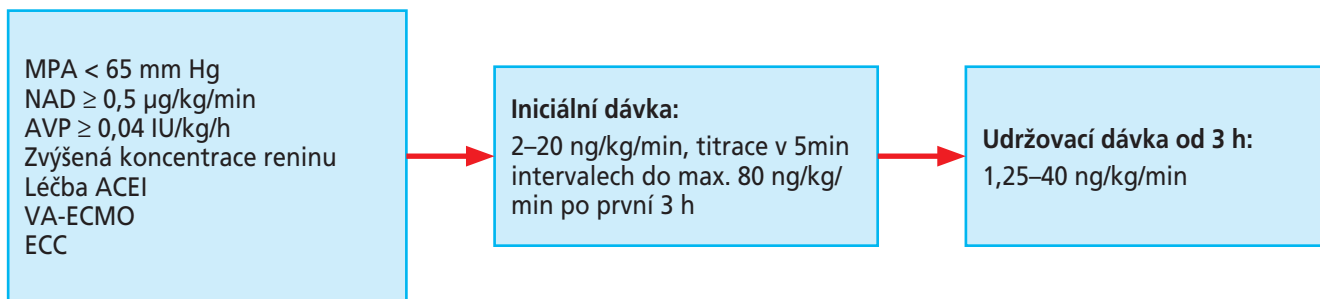
gií, klinický průběh a reakce na ang-II byly podobné jako u jiných pacientů se septickým šokem. Systematický přehled zahrnující 195 pacientů s kardiogenním šokem, kdy u 90 % byla přítomna vazoplegie po kardiokirurgickém výkonu, poukázal na hemodynamickou účinnost podání ang-II (dosažení vyšších hodnot středního arteriálního tlaku a poklesu dávky současně podávaných ostatních vazopresorů). Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 27,7 % pacientů z těch, u nichž byla tato informace k dispozici.²² Angiotenzin II byl úspěšně použit v perioperačním období i u pacientů podstupujících transplantaci srdce.²³ Výhoda podávání ang-II může být v tzv. dekatecholaminizaci u pacientů vystavených myokardiálnímu stresu v souvislosti s kardiokirurgickou operací.²⁴

Intoxikace ACEI

Terapie refrakterní hypotenze při intoxikaci ACEI je logickou indikací pro ang-II, založenou patofyziologicky nedostatkem endogenního ang-II. Několik kazuistik dokumentuje úspěšnou léčbu s pomocí ang-II nejen u pacientů s intoxikací ACEI,²⁵⁻²⁷ ale i jiných skupin antihypertenziv (např. kalciových antagonistů, blokátorů AT₁).²⁸

Septický šok

Distributivní nebo vazoplegický šok je charakterizován nízkou systémovou vaskulární rezistencí, nerovnoměrnou distribucí krevního průtoku na úrovni mikrocirkulace a variabilním srdečním výdejem. Vedle aktivace sympati-ku s uvolněním katecholaminů a vazopresinu z neurohy-



Obr. 2 – Dávkování ang-II, zahájení dávkování jako třetího vazopresoru je vhodné podpořit zvýšenou koncentrací reninu v plazmě. Všechna kritéria (ACEI, VA-ECMO, st.p. ECC, detekce zvýšeného reninu) nemusejí být splněna.

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AVP – vazopresin; ECC – stav po operaci s použitím mimotělního oběhu; MAP – střední arteriální tlak; NAD – noradrenalin; VA-ECMO – veno-arteriální extrakorporální membránová oxygenace.

pofýzy je ang-II dalším regulačním vazoaktivním hormo- nem důležitým pro regulaci krevního tlaku a homeostázy tekutin.^{29,30}

Terapie vazoplegického šoku je založena na podávání tekutin a farmak s vazokonstrikčním efektem, lékem první volby je noradrenalin. Zvyšující se dávky noradrenalinu a doba podávání jsou přímo úměrné riziku nežádoucích účinků včetně zvýšené mortality a morbidit.¹⁷ V situacích nedostatečného klinického účinku vysokých dávek noradrenalinu je v praxi často zahajováno podávání vazopresinu s cílem tzv. dekatecholaminizace, tento postup je spojen s příznivým dopadem na klinický výsledek u mírnějších forem septického šoku, dále ve vztahu k riziku akutního renálního poškození, alterace plicní cirkulace a eliminace výtokové obstrukce levé komory srdeční.^{31–33} Současná odborná literatura podporuje koncept podání ang-II u pacientů ve vazoplegickém šoku, kteří nereagují na katecholaminy – po vyloučení hypovolemie a při absenci známek sníženého srdečního výdeje. Podání ang-II je možné zvážit při přetrvávající hypotenzi – střední arteriální tlak (MAP) < 65 mm Hg – a při zvyšující se dávce noradrenalinu (> 0,2–0,5 µg/kg/min).²³ Angiotenzin II může být přidán jako tzv. druhý nebo třetí vazopresor. Příznivě (ve smyslu dosažení MAP 65 mm Hg anebo možnosti snížit dávku noradrenalinu) reaguje 60–70 % pacientů již v prvních minutách po zahájení podávání ang-II. Pokračování v léčbě ang-II se nejvíce odůvodňuje, pokud není dosaženo klinického efektu při maximální dávce ang-II v prvních třech hodinách a je současně vyloučena nově vzniklá kardiální dysfunkce nebo hypovolemie. Přínos podání ang-II je očekáván zvláště u pacientů s lékovou anamnézou ACEI, dále u podskupiny nemocných s vazoplegickým šokem a vysokou koncentrací reninu v plazmě.¹ Některé experimentální studie poukazují na vhodnější detekci nízké koncentrace angiotenzinogenu, která by mohla doprovázet zvýšenou koncentraci reninu nebo ji analyticky nahradit za účelem odhadu přínosu podávání ang-II.^{7,13}

Klinické poznámky k podávání angiotenzinu II

Jedna ampule (Giapreza) obsahuje ang-II 2,5 mg/ml, angiotenzin II je podáván v kontinuální intravenózní infuzi centrálním žilním katétre, přímé měření krevního

tlaku je považováno za nezbytné. Dávkování musí vycházet z SPC přípravku, nicméně rozhodujícím faktorem dávkování v průběhu podávání přípravku je klinická odpověď pacienta. Podávání ang-II se zahajuje v iniciální dávce 2–20 ng/kg/min s postupným navyšováním dávky dle odpovědi v 5–15min intervalech do maximální dávky 80 ng/kg/min po první 3 h aplikace. Udržovací dávky po 3. hodině jsou 1,25–40 ng/kg/min. Doba podání léku byla ve studiích max. 48 h (obr. 2).^{6,34}

Biologický poločas nitrožilně podávaného angiotenzinu II je přibližně 30–60 sekund. Metabolismus léku nezávisí na renálních ani jaterních funkcích. Pacienti léčení ACEI mohou velice citlivě reagovat na podání přípravku ang-II, naopak pacienti léčení blokátory receptorů AT₁ mohou být rezistentní na léčbu ang-II. Podle SPC je během léčby doporučena profylaxe hluboké žilní trombózy (není-li kontraindikována) pro možný trombogenní potenciál ang-II,^{2,35,36} nicméně recentní systematický přehled zahrnující celkem 1 461 pacientů ze dvou randomizovaných a pěti nerandomizovaných studií nenašel rozdíl ve výskytu tromboembolických příhod (žilních ani tepenných) v souvislosti s podáním ang-II.³⁷ Lék není doporučován v těhotenství.

Současné podávání jiných vazopresorů jednou linkou je pravděpodobně možné, resp. SPC přípravku neuvádí žádné fyzikálně-chemické inkompatibility při současném podávání s jinými vazopresory.

Stanovisko mezioborové pracovní skupiny k použití angiotenzinu II u pacientů s refrakterním vazoplegickým šokem

Proces vzniku stanoviska

Z důvodu dostupnosti přípravku Giapreza v ČR, specifického mechanismu účinku a jeho relativně vysoké ceny považovali autoři textu za vhodné formulovat názor na používání přípravku na pracovištích intenzivní péče v ČR a zásady pro racionální indikaci angiotenzinu II u nemocných s refrakterním vazoplegickým šokem. Původní záměr připravit expertní panel nominovaný formálně jednotlivými odbornými společnostmi pro vznik mezioborového stanoviska metodou Delphi byl odložen z následujících důvodů: a) potřeba zformulovat v co nejkratší době souhrn názorů autorů, kteří mají určitou klinickou zkušenost

s podáváním přípravku v různých klinických situacích, a podělit se o tento názor s odbornou komunitou; b) relativně nízká klinická zkušenost s podáváním přípravku Giapreza na většině pracovišť v ČR, která by v současnosti s vysokou pravděpodobností neumožnila nominovat dostatečný počet lékařů se zkušeností pro formulování stanoviska metodou Delphi. Proto byl zvolen formát reflektující současný limitovaný stav expertních důkazů. Mezioborová pracovní skupina nebyla formálně nominována a tvořili ji všichni autoři článku. Článek včetně stanoviska byl před jeho odesláním do redakce předložen České společnosti intenzivní medicíny, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a České kardiologické společnosti se žádostí o udělení formální záštity textu. Udělená záštita oslovených odborných společností tak umožňuje považovat v článku formulované stanovisko k použití ang-II za jimi podpořené.

Stanovisko

I Dostupnost angiotenzinu II na pracovištích intenzivní péče

1. Angiotenzin II by měl být dostupný ve všech centrech vysoce specializované komplexní kardiovaskulární péče a v centrech vysoce specializované kardiovaskulární péče.
2. Potřeba dostupnosti angiotenzinu II by měla být posuzována v kontextu míry pravděpodobnosti výskytu pacientů s refrakterním vazoplegickým šokem na daném pracovišti. Nedostupnost angiotenzinu II na pracovištích mimo výše uvedená centra vysoce specializované/komplexní kardiovaskulární péče nelze považovat za postup, který je v rozporu se stávajícím stavem odborného poznání a správnou klinickou praxí.
3. Považujeme za vhodné, aby v každém kraji byl krajskými koordinátory intenzivní péče nastaven systém organizace zajištění dostupnosti angiotenzinu II pro potřeby regionálních nemocnic.

II Indikace a podávání angiotenzinu II

1. Nitrožilní podání ang-II průkazně snižuje potřebu katecholaminů u pacientů s vazoplegickým šokem nereagujícím na standardní léčebné postupy (zahrnuje obvykle podávání noradrenalinu v kombinaci s vazopresinem).
2. Nitrožilní podání ang-II by mělo být zváženo u pacientů s a) s klinickým fenotypem vazoplegie (hypotenze, nízká systémová vaskulární rezistence, normální nebo zvýšený srdeční výdej); b) nereagujících na standardní vazopresory a c) u nichž jsou vyloučeny všechny ostatní odstranitelné příčiny s možným podílem na rozvoji vazoplegie.
3. Současný stav odborného poznání neumožňuje formulovat jednoznačné stanovisko k měření koncentrací reninu v procesu stanovení indikace podávání ang-II.
4. Před zahájením podávání ang-II by mělo být vždy vyhodnoceno aktuální individuální riziko hluboké žilní trombózy a zvážen poměr přínosu a rizika zahájení profylaxe tromboembolické choroby.
5. Dávkování ang-II vychází z SPC přípravku, nicméně by mělo vždy zohledňovat individuální klinickou od-

pověď na jeho podávání. U pacientů, kde je ang-II podáván v kombinaci s ostatními farmaky s vazokonstrikčním efektem a dochází ke zlepšování klinického stavu, by měla být jako první snižována dávka ang-II.

6. Podání metylenové modři nenahrazuje podání ang-II a její případný klinický efekt je založen na odlišném mechanismu ve srovnání s ang-II.

III Sběr klinických dat a nové expertní důkazy

1. Relevantní odborné společnosti by měly iniciovat a podporovat sběr strukturovaných dat umožňující analýzu účinku, bezpečnosti a klinického výsledku u pacientů, kde byl podáván ang-II.
2. Relevantní odborné společnosti by měly při nárůstu expertních důkazů v odborné literatuře a dostatečné klinické zkušenosti s ang-II iniciovat vznik reprezentativního mezioborového panelu k formulování národního operativního doporučení nebo jeho ekvivalentu pro podávání ang-II u definovaných klinických situací.

Závěr

Giapreza představuje významný pokrok v léčbě refrakterního vazoplegického šoku různé etiologie, kde selhává standardní terapie vazopresory typu noradrenalin, případně v kombinaci s vazopresinem. Dosavadní zkušenosti z vybraných pracovišť ČR podporují závěry publikovaných klinických studií a umožňují považovat přípravek Giapreza za látku, která rozšiřuje naše dosavadní spektrum postupů u pacientů s refrakterním oběhovým selháním na podkladě vazoplegie. K formulování jednoznačných doporučení pro použití ang-II však není v současnosti dostatek expertních důkazů ani publikovaných klinických zkušeností.³⁸

Podíl autorů

Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu *Cor et Vasa*.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři deklarují neúčast firem na vzniku této publikace. Hynek Říha: předsedající symposia „Angiotensin II – Clinical experience and practical aspects“ organizovaného firmou Medis Pharma během kongresu „Colours of Sepsis“ 2024 v Ostravě

Financování

Vznik článku nebyl finančně podporován žádným komerčním či akademickým subjektem. Nikdo z autorů nebyl za svůj podíl na článku honorován.

Podíl jednotlivých autorů

Autorský podíl je uváděn v souladu s metodikou CRediT (Contributor Roles Taxonomy) <https://www.elsevier.com/researcher/author/policies-and-guidelines/credit-author-statement> (konceptualizace, metodologie, software, validace, formální analýza, provedení výzkumu/experimentu, analýza důkazů, zdroje, správa dat; psaní [originální návrh], psaní (připomínky k rukopisu, úpravy), vizualizace, vedení a koordinace, administrace projektu, získávání

financí). Finálními editory textu byli Martin Balík a Vladimír Černý.

- MB: konceptualizace, metodologie, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), vedení a koordinace, administrace projektu
- VČ: konceptualizace, metodologie, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy)
- TT, HŘ, JB, MM, RK: psaní (připomínky k rukopisu, úpravy)

Literatura

1. Landoni G, Cortegiani A, Bignami E, et al. The use of angiotensin II for the management of distributive shock: expert consensus statements. *J Anesth Analg Crit Care* 2024;4:56.
2. SUKL CMEC. decision on Giapreza 19.1.2023 [
3. Xourgia E, Exadaktylos AK, Chalkias A, Ziaka M. Angiotensin II in the treatment of distributive shock: a systematic-review and meta-analysis. *Shock* 2024;62:155–164.
4. Coulson TG, Miles LF, Zarbock A, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system dynamics after targeted blood pressure control using angiotensin II or norepinephrine in cardiac surgery: mechanistic randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2023;131:664–672.
5. Sadjadi M, von Groote T, Weiss R, et al. A Pilot Study of Renin-Guided Angiotensin-II Infusion to Reduce Kidney Stress After Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 2024;139:165–173.
6. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017;377:419–430.
7. Bellomo R, Zarbock A, Landoni G. Angiotensin II. *Intensive Care Med* 2024;50:279–282.
8. Leisman DE, Privratsky JR, Lehman JR, et al. Angiotensin II enhances bacterial clearance via myeloid signaling in a murine sepsis model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119:e2211370119.
9. Wieruszewski PM, Bellomo R, Busse LW, et al. Initiating angiotensin II at lower vasopressor doses in vasodilatory shock: an exploratory post-hoc analysis of the ATHOS-3 clinical trial. *Crit Care* 2023;27:175.
10. Chawla LS, Russell JA, Bagshaw SM, et al. Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock 3 (ATHOS-3): protocol for a phase III, double-blind, randomised controlled trial. *Crit Care Resusc* 2017;19:43–49.
11. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit Care Med* 2018;46:949–957.
12. Bellomo R, Forni LG, Busse LW, et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1253–1261.
13. Chappell MC, Schaich CL, Busse LW, et al. Stronger association of intact angiotensinogen with mortality than lactate or renin in critical illness: post-hoc analysis from the VICTAS trial. *Crit Care* 2024;28:333.
14. Eleuteri D, Montini L, Cutuli SL, et al. Renin-angiotensin system dysregulation in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: a preliminary report. *Crit Care* 2021;25:91.
15. Heinicke U, Adam E, Sonntagbauer M, et al. Angiotensin II treatment in COVID-19 patients: more risk than benefit? A single-center experience. *Crit Care* 2020;24:409.
16. Busse LW, Wang XS, Chalikhonda DM, et al. Clinical Experience With IV Angiotensin II Administration: A Systematic Review of Safety. *Crit Care Med* 2017;45:1285–1294.
17. Martin C, Medam S, Antonini F, et al. Norepinephrine: not too much, too long. *Shock* 2015;44:305–309.
18. Legrand M, Khanna AK, Ostermann M, et al. The renin-angiotensin-aldosterone-system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II. *Crit Care* 2024;28:389.
19. Ostermann M, Boldt DW, Harper MD, et al. Angiotensin in ECMO patients with refractory shock. *Crit Care* 2018;22:288.
20. Levy B, Lescroart M, Combes A. Use of vasopressors and inotropes in ECMO. *Intensive Care Med* 2024;50:463–466.
21. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care* 2020;24:36.
22. Bansal M, Mehta A, Wieruszewski PM, et al. Efficacy and safety of angiotensin II in cardiogenic shock: A systematic review. *Am J Emerg Med* 2023;66:124–128.
23. Cutler NS, Rasmussen BM, Bredeck JF, et al. Angiotensin II for Critically Ill Patients With Shock After Heart Transplant. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;35:2756–2762.
24. Wieruszewski PM, Radosevich MA, Kashani KB, et al. Synthetic Human Angiotensin II for Postcardiopulmonary Bypass Vasoplegic Shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:3080–3084.
25. Jackson T, Corke C, Agar J. Enalapril overdose treated with angiotensin infusion. *Lancet* 1993;341:703.
26. Newby DE, Lee MR, Gray AJ, Boon NA. Enalapril overdose and the corrective effect of intravenous angiotensin II. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:103–104.
27. Trilli LE, Johnson KA. Lisinopril overdose and management with intravenous angiotensin II. *Ann Pharmacother* 1994;28:1165–1168.
28. Chen A, Wong A. The Role of Angiotensin II in Poisoning-Induced Shock-a Review. *J Med Toxicol* 2022;18:145–154.
29. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care* 2018;22:174.
30. Ratnani I, Ochari RK, Shaikh A, Jatoi HN. Vasoplegia: A Review. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2023;19:38–47.
31. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877–887.
32. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:509–518.
33. Balík M, Novotný A, Suk D, et al. Vasopressin in Patients with Septic Shock and Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34:685–688.
34. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care* 2014;18:534.
35. Zangrillo A, Landoni G, Beretta L, et al. Angiotensin II infusion in COVID-19-associated vasodilatory shock: a case series. *Crit Care* 2020;24:227.
36. Agency EM. EU Panel Backs Angiotensin II (Giapreza) for Septic Shock 28.6.2019.
37. Caragata R, Johnston SA, Chan JW, et al. Angiotensin-II and Thromboembolic Events: A Systematic Review. *Crit Care Med* 2024;52:1894–1905.
38. Legrand M, Zarbock A. Ten tips to optimize vasopressors use in the critically ill patient with hypotension. *Intensive Care Med* 2022;48:736–739.

Článek byl publikován v časopise *Anesteziologie a intenzivní medicína* (Anest intenziv Med 2025;36(1):46–51) a je otištěn se souhlasem redakce časopisu.

Kritický komentář k textu „2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension“

(Critical comments on the document “2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension”)

Renata Cífková^{a,b}, Aleš Linhart^b, Miloš Táborský^c

^a Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha, Česká republika

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

^c Kardiologická klinika, Fakulta zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Ústí nad Labem, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 22. 6. 2025

Přijat: 27. 6. 2025

Dostupný online: 25. 8. 2025

Klíčová slova:

Antihypertenzní léčba

Betablokátory

Cílové hodnoty krevního tlaku

Primární hyperaldosteronismus

SOUHRN

Článek obsahuje kritický rozbor Doporučeného postupu pro léčbu zvýšeného krevního tlaku a hypertenze, který vydala Evropská kardiologická společnost (ESC) v roce 2024 a který byl přeložen do češtiny a vydán v letošním lednovém suplementu časopisu *Cor et Vasa*. V textu je upozorněno na sporné aspekty doporučení ESC, zejména v kontextu doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi, publikovaných v roce 2023. Existence dvou rozdílných evropských doporučení pro léčbu hypertenze a „zvýšeného krevního tlaku“ je zavádějící pro lékaře i pacienty.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

The article is a critical appraisal of the Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension, published by the European Society of Cardiology (ESC) in 2024, which were translated into Czech and published in this year's January supplement of the journal *Cor et Vasa*. The text draws attention to controversial aspects of the ESC guidelines, especially in the context of the guidelines of the European Society of Hypertension, published in 2023. The existence of two different European guidelines for the treatment of hypertension and “elevated blood pressure” is misleading for both doctors and patients.

Keywords:

Antihypertensive medication

Betablockers

Goal blood pressure

Primary aldosteronism

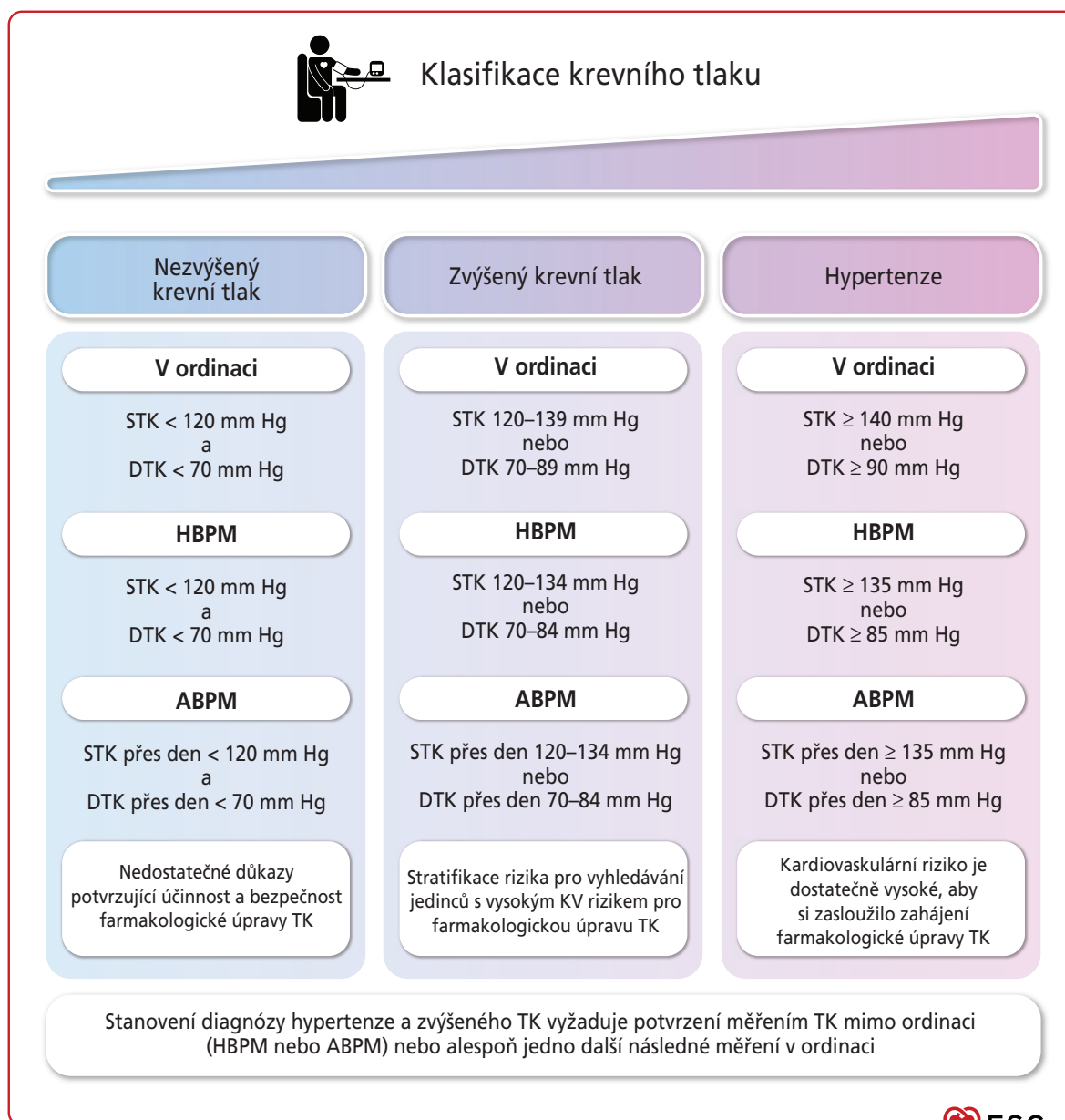
Evropská kardiologická společnost (ESC) vydala na konci léta 2024 nový doporučený postup pro léčbu zvýšeného krevního tlaku a hypertenze.¹ Jedná se o dokument, který je obvykle přejímán jednotlivými národními kardiologickými společnostmi. Autorský tým sestával z 24 autorů, z nichž pouze někteří se skutečně hypertenzi věnují a na toto téma publikují. V čele autorského kolektivu stál John William McEvoy (Galway, Irsko), který se zabývá přede-

vším kardiovaskulární epidemiologií, a Rhian M. Touyz (Montreal, Kanada), která publikuje skvělé práce z oblasti genetiky a experimentální hypertenze.

Doporučený postup ESC byl přeložen do češtiny a publikován v *Cor et Vasa* v lednu 2025.² Následující text si klade za cíl upozornit na sporné aspekty těchto doporučení ESC, a to zejména v kontextu doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH), publikovaných již v roce 2023.³

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, Česká republika, e-mail: renata.cifkova@ftn.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.073



Obr. 1 – Klasifikace krevního tlaku podle ESC, 2024.² ABPM – ambulantní monitorování krevního tlaku; DTK – diastolický krevní tlak; HBPM – monitorování krevního tlaku v domácím prostředí; STK – systolický krevní tlak.

V Evropě tedy máme v současné době dvoje doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. Historie společných doporučení ESH a ESC sahá zpět do roku 2003. Existuje písemná dohoda o tom, že obě společnosti budou pokračovat v tvorbě společných doporučení pro hypertenzi. Avšak podmínky, které byly před vznikem současných guidelines ze strany ESC nabídnuty, nebyly pro ESH akceptovatelné.⁴ Proto se každá ze společností rozhodla vydat svá vlastní doporučení. Současná situace je tak značně nepřehledná jak pro lékaře, tak i pro pacienty. Nicméně je třeba přiznat, že 80–85 % textu obou doporučení obsahuje shodná stanoviska. V následujícím textu jsou shrnuty některé zásadní rozdíly.

Definice a klasifikace hypertenze a ostatních kategorií krevního tlaku

Klasifikace ESH pro krevní tlak (TK) v ambulanci zůstává proti společným doporučením z roku 2018 nezměněna. Nemění se ani definice hypertenze, nově se objevuje pouze kategorie izolované diastolické hypertenze (**tabulka 1**). Doporučení ESC z roku 2024 používají stejnou definici hypertenze (tj. opakovaně naměřený krevní tlak [TK] v ambulanci ≥ 140/90 mm Hg). Hodnoty TK < 120/70 mm Hg jsou nově nazývány „nezvýšený krevní tlak“ (non-elevated blood pressure). Rozmezí hodnot mezi „nezvýšeným TK“ a hypertenzí se nazývá „zvýšený krevní tlak“ (v am-

Tabulka 1 – Definice a klasifikace krevního tlaku podle měření v ordinaci (mm Hg) podle ESH, 2023

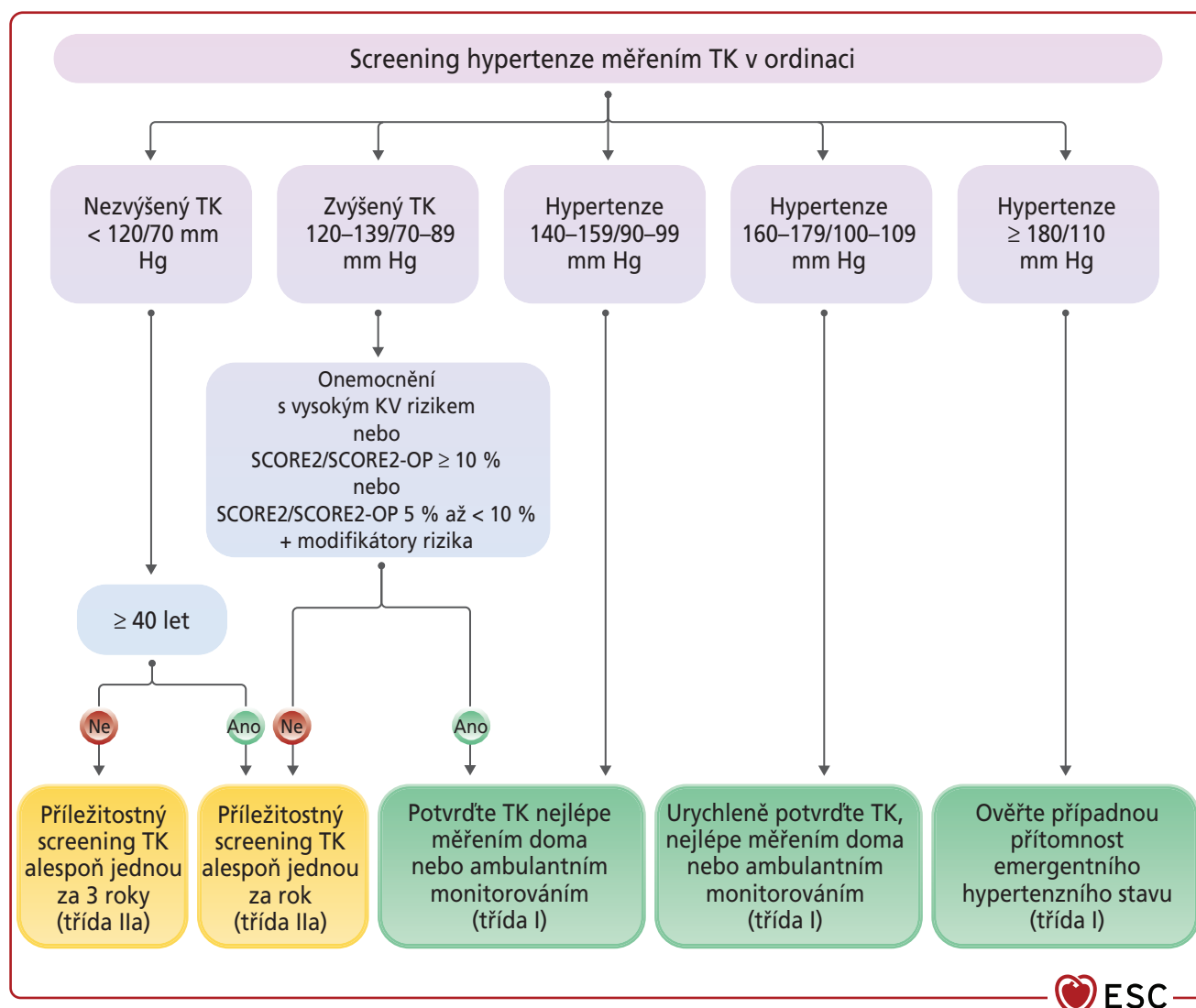
Kategorie	Systolický tlak	Diastolický tlak
Optimální	< 120 a	< 80
Normální	120–129 a	80–84
Vysoký normální	130–139 a/nebo	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159 a/nebo	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179 a/nebo	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180 a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140 a	< 90
Izolovaná diastolická hypertenze	< 140 a	≥ 90

bulanci 120–139/70–89 mm Hg) (obr. 1). Aplikujeme-li tyto kategorie TK na populaci České republiky středního věku vyšetřené v rámci projektu post-MONICA,⁵ znamená to,

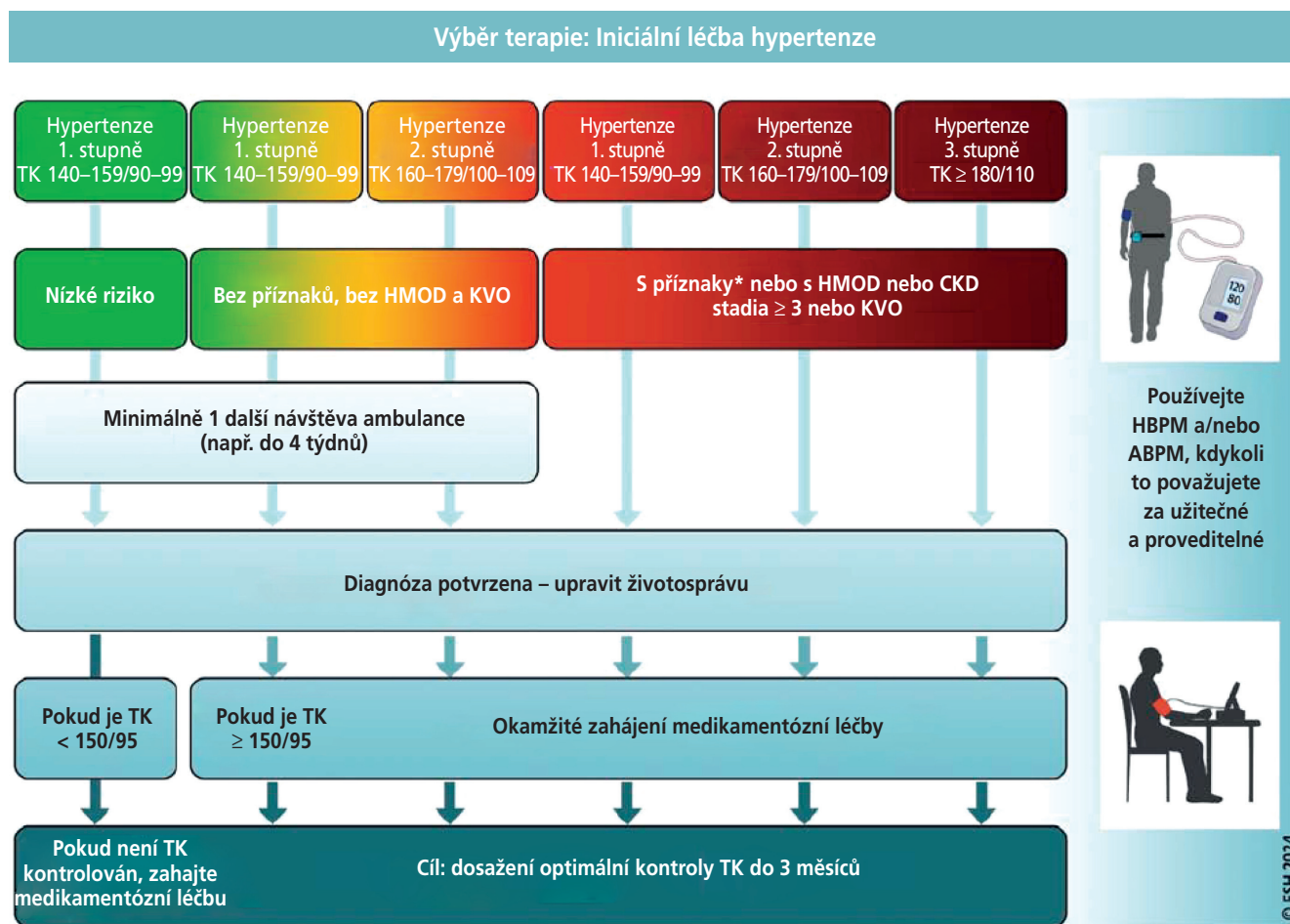
že nezvýšený TK se v mužské populaci téměř nevyskytuje (7,1 % ve věkové skupině 25–34 let; 0,7 % ve věkové skupině 55–64 let) a u žen výrazně ubývá s věkem (26,3 % ve věkové skupině 25–34 let; 2,7 % ve věkové skupině 55–64 let). Naproti tomu definici kategorie zvýšeného krevního tlaku v české populaci splňuje 53 % osob středního věku.

Zahájení medikamentózní léčby

Obě doporučení se shodují v tom, že při hodnotách TK ≥ 160/100 mm Hg zahajujeme neprodleně medikamentózní léčbu. Doporučení ESC navrhuje stejný postup i v případě hodnot TK 140–159/90–99 mm Hg, bez ohledu na kardiovaskulární (KV) riziko (obr. 2). Podle doporučení ESH iniciujeme medikamentózní léčbu pouze při opakovaně naměřených hodnotách TK ≥ 150/95 mm Hg, v případě pouze mírného zvýšení TK (140–149/90–95 mm Hg) můžeme u osob s nízkým KV rizikem a bez prokázaného orgánového poškození uplatňovat nefarmakologickou



Obr. 2 – Protokol pro potvrzení diagnózy hypertenze podle ESC, 2024. KV – kardiovaskulární; SCORE2 – Systematic COronary Risk Evaluation 2, SCORE2-OP – Systematic COronary Risk Evaluation 2 – Older Persons; TK – krevní tlak.



Obr. 3 – Strategie iniciální léčby hypertenze s cílem kontroly TK do tří měsíců, ESH 2023. ABPM – ambulantní monitorování krevního tlaku; CKD – chronické onemocnění ledvin; HBPM – monitorování krevního tlaku v domácím prostředí; HMOD – hypertenzí mediované orgánové poškození; KVO – kardiovaskulární onemocnění; TK – krevní tlak.

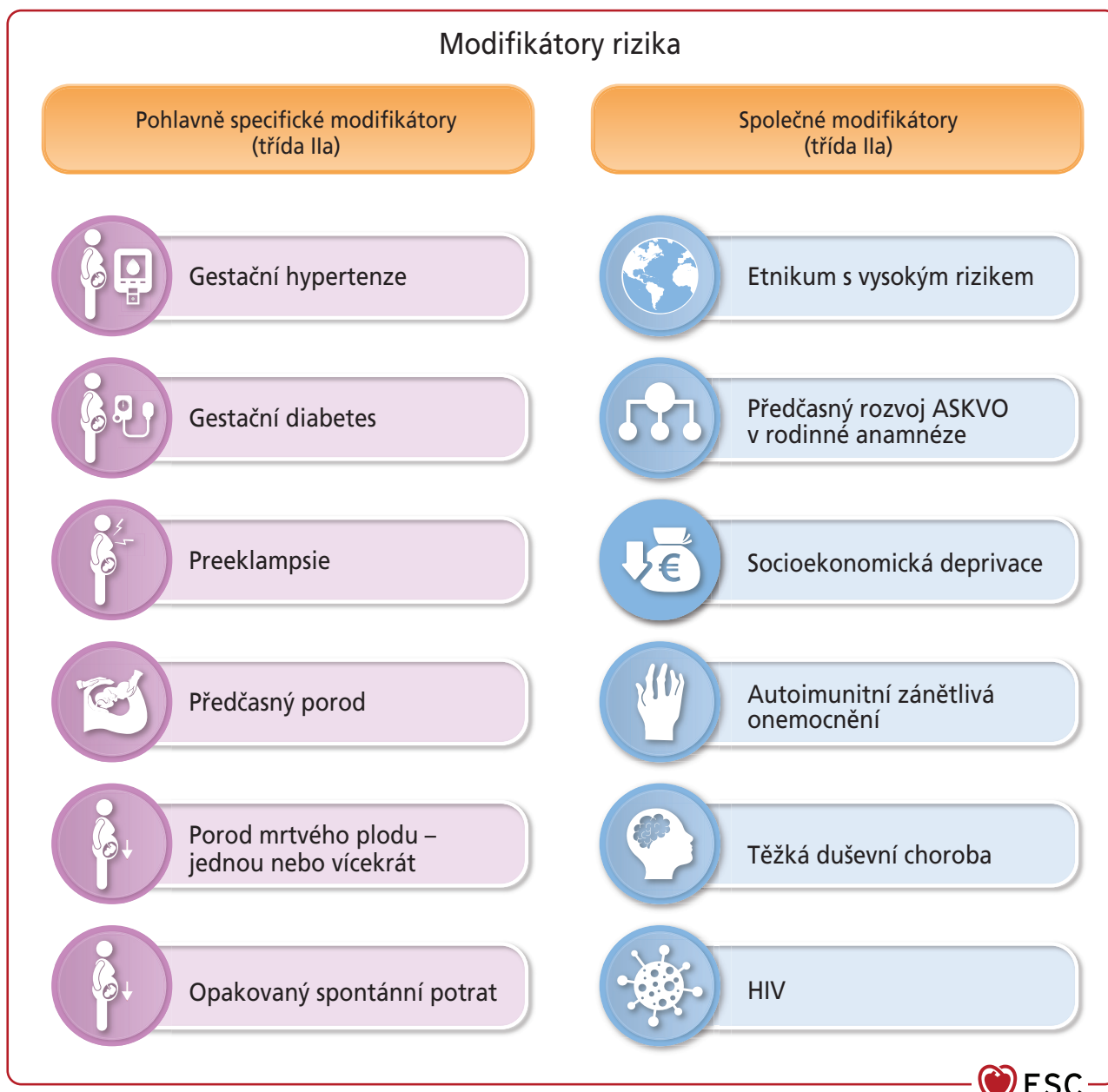
* Kromě příznaků, které jsou spojeny s HMOD, lze vzít v úvahu i další příznaky spojené s hypertenzí, jako jsou bolest hlavy, dušnost, závratě nebo bušení srdce.

léčbu po dobu tří měsíců. Pokud v tomto období nedojde k poklesu TK na hodnoty < 140/90 mm Hg, zahájíme farmakologickou léčbu (**obr. 3**).

Podle současných doporučení ESC je úprava životosprávy (nefarmakologická léčba hypertenze) doporučována i všem osobám se zvýšeným TK. Medikamentózní léčba může být iniciována, pokud se hodnoty systolického krevního tlaku (STK) pohybují v rozmezí 130–139 mm Hg a pacient má současně onemocnění s dostatečně vysokým KV rizikem (klinicky prokázané kardiovaskulární onemocnění [KVO], středně závažné nebo závažné chronické onemocnění ledvin, přítomnost hypertenzí zprostředkovaného orgánového poškození, diabetes mellitus a familiární hypercholesterolemii) nebo jeho KV riziko podle tabulek SCORE2/SCORE2-OP $\geq 10\%$, případně je toto riziko v intervalu 5 až < 10 % a jsou přítomny tzv. modifikátory rizika (**obr. 4**). V praxi to tedy znamená, že značná část osob s STK v rozmezí 130–139 mm Hg se kvalifikuje na medikamentózní léčbu. Guidelines ESC se v tomto směru opírají o metaanalýzu Blood Pressure Lowering Treatment Trialists,⁶ která zahrnuje údaje 344 716 osob ze 48 randomizovaných klinických studií.

Hlavním poselstvím této metaanalýzy je tvrzení, že snížení STK o 5 mm Hg snižuje riziko velkých KV příhod bez ohledu na předchozí diagnózy KVO i v pásmu vysokého normálního TK (130–139/85–89 mm Hg). Tato metaanalýza však byla již dříve představiteli ESH podrobena tvrdé kritice.⁷ Kromě jiného řada důležitých klinických studií nebyla zahrnuta. To je i případ studie HOPE-3, kde profit z antihypertenzní léčby byl prokázán pouze u pacientů s STK > 143,5 mm Hg.⁸ U některých nemocných zmíněných jako kandidáti antihypertenzní medikace zvýšeného tlaku antihypertenziva skutečně použita budou, ale nikoli primárně k ovlivnění krevního tlaku. To platí například pro nemocné se srdečním selháním, kde se snažíme docílit zlepšení symptomů a prognózy (např. blokátory systému renin-angiotenzin, betablokátory), s poruchami srdečního rytmu (např. betablokátory), s koronární chorobou (betablokátory, blokátory kalciových kanálů) a pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin (blokátory systému renin-angiotenzin).

Naopak velmi sporné je zahajování medikamentózní léčby u osob se „zvýšeným krevním tlakem“ a vysokým KV rizikem na základě tabulek SCORE2/SCORE2-OP $\geq 10\%$,



Obr. 4 – Modifikátory rizika rozvoje kardiovaskulárního onemocnění.² ASKVO – KVO na podkladě aterosklerózy; HIV – virus lidské imuno-deficience.

případně v intervalu 5 až < 10 % za přítomnosti modifikátorů rizika.⁹ Tento přístup je obzvláště problematický u starších osob ve věku nad 65 let, které v našich zeměpisných šířkách při použití tabulek SCORE2 a SCORE2-OP pro země s vysokým KV rizikem spadají do kategorie vysokého KV rizika, a podle doporučení ESC se tudíž při neúspěchu nefarmakologické léčby kvalifikují pro zahájení léčby medikamentózní. Nebyla provedena žádná randomizovaná klinická studie u osob s počátečním systolickým TK < 140 mm Hg, s výjimkou placebem kontrolované Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3),⁸ kde přínos z léčby byl prokázán pouze u pacientů se vstupním STK > 143 mm Hg. V případě pacientů starších 70 let se může jednat i o tzv. křehké pacienty s rizikem pádu a fraktur. Agresivní přístup k antihypertenzní léčbě u starších

pacientů nad 70 let tedy není podložen výsledky velkých klinických studií.¹⁰

Cílové hodnoty krevního tlaku

Cílové hodnoty pro STK jsou doporučovány ESC v rozmezí 120–129 mm Hg bez rozdílu věku, za předpokladu, že jsou nemocným tolerovány. Doporučení ESH jsou v tomto směru konzervativnější a závislé na věku pacienta. Stejně cílové hodnoty doporučuje ESH pro pacienty do 64 let věku, pro vyšší věkové kategorie je doporučeno rozmezí STK 130–139 mm Hg a u nemocných nad 80 let lze tolerovat i hodnoty STK 140–150 mm Hg. Konzervativní cílové hodnoty jsou pro běžně sledovaného nemocného

s hypertenzí spojeny s menší četností nežádoucích účinků. Některé studie navíc naznačily efekt křivky J, kdy nízké hodnoty mohou být zejména pro nemocné s ischemickou chorobou srdeční prognosticky nevýhodné. Prognostický dopad agresivních cílů sice naznačila studie SPRINT, avšak hodnoty krevního tlaku v ní byly hodnoceny převážně automatickým měřením tlaku v ambulanci, při kterém jsou významně nižší než při měření lékařem či sestrou.

Screening primárního hyperaldosteronismu

Současná doporučení ESC navrhuji screening hyperaldosteronismu (PH) u všech dospělých s prokázanou hypertenzí. Není pochyb o tom, že PH je nejčastější formou sekundární hypertenze a že je velmi silně poddiagnostikován. Proveditelnost plošného screeningu je ale problematická i s ohledem na to, že většina nemocných s hypertenzí je v rukou praktických lékařů, jejichž možnosti v tomto směru jsou omezené. V souladu s doporučeními ESH se domníváme, že screening PH má být prováděn cíleně u osob se závažnou nebo rezistentní hypertenzí, u hypertenze provázené hypokaliemií a dále u mladých jedinců do 40 let věku.

Postavení betablokátorů v léčbě hypertenze

Jednou ze zásadních novinek doporučení ESH z roku 2023³ je přehodnocení postavení betablokátorů v léčbě hypertenze a jejich zařazení mezi léky první volby v léčbě hypertenze, tzn. že jsou postaveny na stejnou úroveň jako ostatní skupiny antihypertenziv, tj. thiazidy nebo thiazidům podobná diuretika (chlortalidon a indapamid), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II a blokátory kalciových kanálů. Tento přístup je odlišný od řady dalších doporučení²⁻⁵ včetně ESC.

Ve společných doporučeních ESC/ESH z roku 2018¹¹ bylo zmíněno, že u betablokátorů podobně jako u ostatních skupin antihypertenziv byla v randomizovaných klinických studiích prokázána schopnost účinně snižovat TK a KV příhody. Z tohoto důvodu jsou betablokátorové považovány za jednu z hlavních skupin antihypertenziv, která má podobný stupeň důkazů jako zbývající čtyři skupiny antihypertenziv. Navzdory tomu v doporučeních z roku 2018¹¹ betablokátorové nebyly zahrnuty mezi léky první volby u hypertenze a byly doporučeny pouze pro specifické klinické situace, jako jsou doprovodná srdeční onemocnění (srdeční selhání, angina pectoris, stavy po infarktu myokardu a fibrilace síní) nebo u mladých žen, které jsou těhotné nebo plánují těhotenství. Důvodem byla některá data o menším ovlivnění rizika mozkových příhod a mortality z kardiovaskulárních příčin a zařazení betablokátorů zpět do první linie vyvolalo i poměrně ostrou diskusi ze stran některých odborníků.¹² Problematické je, že z dat o betablokátozech nebyl selektivně vyňat atenolol, který se skutečně svým horším až negativním účinkem liší. Postavení betablokátorů v posledních doporučeních ESC pro léčbu zvýšeného krevního tlaku a hypertenze se zásadněji nemění a ponechávají je jako léčbu jen u vybraných skupin, kterou lze ale indikovat v kterémkoliv kroku léčby hypertenze.

Doporučení léčby první linie

Guidelines ESC ponechávají v první linii možnost nasazení kombinací léčby, a to v nízkých dávkách. Explicitní vyjádření o nízkých dávkách v předchozích doporučeních nefigurovalo a je problematické zejména u léků blokujících systém renin-angiotenzin (ACEI, sartany), jejichž nežádoucí účinky se s dávkou zvyšují jen minimálně, ale jejich schopnost orgánové ochrany a zabránění některým nežádoucím účinkům (například potlačení rizika hypokalemie u diuretik) je u vyšších dávek více vyjádřena.

Závěry

- Existence dvou rozdílných evropských doporučení pro léčbu hypertenze a „zvýšeného TK“ je zavádějící pro lékaře i pacienty. Do budoucna je třeba vyvinout maximální úsilí, aby se situace neopakovala.
- Cíle guidelines ESC jsou velmi ambiciózní, v denní praxi obtížně realizovatelné; nežádoucí účinky léčby jsou zohledněny jen okrajově.
- Snižování hodnoty TK napříč celou populací může přispět ke snížení zátěže populace spojené s vyššími hodnotami TK.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

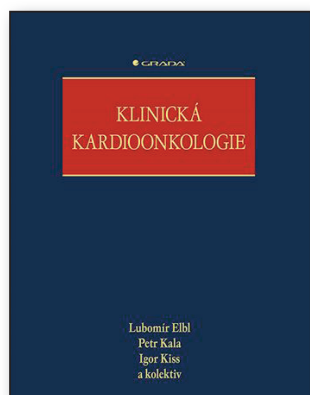
Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla napsána v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018.
2. Tábořský M, Linhart A, Kociánová E. Doporučené postupy ESC pro léčbu zvýšeného krevního tlaku a hypertenze z roku 2024. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerds E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM, ESC Scientific Document Group. Překlad dokumentu vypracován Českou asociací preventivní kardiologie České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2025;67(Suppl. 1):4–88.
3. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874–2071.
4. Kreutz R, Azizi M, Grassi G, et al. Why were the 2023 Guidelines of the European Society of Hypertension not developed as Joint Guidelines together with the European Society of Cardiology? *Blood Press* 2024;33:2317263.
5. Cifková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci v letech 2015–2018. Studie Czech post-MONICA. *Cor Vasa* 2020;62:6–16.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different

- levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;397:1625–1636.
7. Kreutz R, Brunström M, Thomopoulos C, et al. Do recent meta-analyses truly prove that treatment with blood pressure-lowering drugs is beneficial at any blood pressure value, no matter how low? A critical review. *J Hypertens* 2022;40:839–846.
 8. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2016;374:2009–2020.
 9. Kjeldsen SE, Brunström M, Burnier M, et al. Should treatment of 'elevated' blood pressure, especially in older people, be based on global risk estimation? *Blood Press* 2024;33:2430228.
 10. Kjeldsen SE, Brunström M, Burnier M, et al. Management of 'Elevated' blood pressure according to the 2024 European Society of Cardiology Guidelines: lack of supportive evidence and high risk of excessive treatment. *Blood Press* 2025;34:2480608.
 11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:2284–2309.
 12. Messerli FH, Bangalore S, Mandrola JM. β blockers switched to first-line therapy in hypertension. *Lancet* 2023;402:1802–1804.



Lubomír Elbl, Petr Kala, Igor Kiss a kolektiv autorů Klinická kardo-onkologie

Praha, Grada Publishing, a.s., 2025.

První vydání, formát 195×252 mm, barevný výtisk, vázaná vazba.

ISBN: 978-80-271-7875-9 (pdf).

ISBN: 978-80-271-5423-4 (print).

Monografie má 660 stran, na jejím vzniku se podílelo celkem 53 autorů, editoři byli tři: prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc., prof. MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC, FSCAI, a prof. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, knihu recenzovali prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., a prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.

Obsáhlá monografie má celkem 32 kapitol:

1. Úvod,
2. Kardiovaskulární komplikace onkologické léčby,
3. Stratifikace rizika kardiovaskulární toxicity onkologické léčby,
4. Diagnostické metody kardiotoxicity,
5. Diagnostika a monitorování kardiotoxicity u specifické terapie,
6. Specifika pozdní kardiotoxicity po onkologické léčbě v dětství a v dospívání,
7. Prevence a léčba kardiotoxicity,
8. Tromboembolická nemoc v kardo-onkologii,
9. Koronární syndromy a invazivní přístupy v kardo-onkologii,
10. Tako-tsubo syndrom v kardo-onkologii,
11. Arytmie v kardo-onkologii,
12. Management onkologických pacientů se srdečním selháním,
13. Hypertenze,
14. Metabolický syndrom,
15. Těhotenství a kardo-onkologie,
16. Problematika výživy v kardo-onkologii,
17. Poškození periferní arteriální cirkulace protinádorovou léčbou,
18. Cévní mozkové příhody u onkologických pacientů
19. Nádory srdce a perikardu,
20. Mnohočetný myelom a amyloidóza srdce,
21. Kardiotoxicita léčby karcinomu prsu,
22. Anemie a kardiovaskulární systém, deficit železa
23. Kardiokirurgie v kardo-onkologii,
24. Podpůrná a paliativní léčba v kardo-onkologii, geriatriká kardo-onkologie,
25. Psychické aspekty kardiologických pacientů s historií prodělané onkologické léčby,
26. Rehabilitace a telerehabilitace v kardo-onkologii,
27. Sport/vrcholový sport a onkologický pacient,

28. Umělá inteligence a telekomunikace v kardo-onkologii,
29. Kardo-onkologie v praxi ambulantního kardiologa
30. Lékové interakce v kardo-onkologii,
31. Kardo-onkologie v praxi,
32. Závěr.

Z uvedeného obsahu je zřejmé, že vznikla zatím naprosto unikátní učebnice moderního formátu, která dokládá současné úzké prolínání dvou velkých oborů medicíny – kardiologie a onkologie. Kardiovaskulární a onkologická onemocnění sama o sobě představují hlavní příčiny morbidit a mortality v celém vyspělém světě. Dnes také víme, že u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním existuje vyšší riziko nádorových onemocnění, u onkologických nemocných je postižení kardiovaskulární také častější. Především proto je tato krásná monografie cenná, neboť její komplexní obsah shrnuje všechny aspekty, se kterými se v klinické praxi setkávají odborníci prakticky všech oborů. Podařilo se zařadit všechna podstatná témata týkající se diagnostiky a léčby kardo-onkologických nemocných, cenná jsou všechna, ale jistě stojí za zmínku oblasti, které běžně popisovány nejsou, což představuje především druhá polovina knihy od kapitoly dvacet. Tři hlavní pořadatelé knihy připravili ve spolupráci s padesáti předními odborníky z probírané problematiky mimořádně kvalitní monografii. Kniha splňuje svou úroveň požadavky na špičkové dílo současné doby, a pokud ji máme někomu doporučit, tak v tomto případě je to celá obec medicínská, protože s problematikou diagnostiky a léčby v kardo-onkologii se dnes setkáváme prakticky na všech pracovištích bez ohledu na odbornost.

Je nutné také vyzdvihnout vysokou kvalitu zpracování monografie od týmu Grada Publishing.

*Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc. FACC, FESC,
II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská
fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní
nemocnice v Praze,
e-mail: aschermann@seznam.cz*



ČASR
ČESKÁ ASOCIACE
PRO SRDEČNÍ RYTMUS



**ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST**



KardioTech
PŘI ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI



9.–11. listopadu 2025
Clarion Hotel Olomouc

XXII.

**ČESKÉ A SLOVENSKÉ
SYMPOZIUM
O ARYTMIIÍCH
A KARDIOSTIMULACI**

WWW.KARDIO-CZ.CZ | WWW.ARYTMIE.SK

NILEMDO®
(kyselina bempedoová)

NUSTENDI®
(kyselina bempedoová a ezetimib)

JEĎTE SI PRO SNÍŽENÍ LDL-C,

ABYSTE SNÍŽILI KV RIZIKO^{1,2}



Když statiny a ezetimib nestačí, přidejte jednou denně perorálně **NILEMDO® / NUSTENDI®**, abyste pomohli svým pacientům jít ještě dále ve snižování KV rizika.^{1,2}

Při předepisování se prosím seznamte s SPC **NILEMDO®** a **NUSTENDI®**.

S KYSELINOU BEMPEDOOVOU
MĚJTE CHOLESTEROL POD KONTROLOU

ZENTIVA Daiichi-Sankyo

▼ Tyto léčivé přípravky podléhají dalšímu sledování. To umožní rychlou identifikaci nových bezpečnostních informací. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Jak hlásit nežádoucí účinky viz bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku.

Zkrácená informace o přípravku NILEMDO – Léčivá látka: kyselina bempedoová 180 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie: k léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, jako doplněk diety: v kombinaci se statiny nebo statiny a jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílové hladiny cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) pomocí maximální tolerované dávky statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů, kteří mají statinovou intoleranci nebo je u nich některý statin kontraindikován. Kardiovaskulární onemocnění (KVO): léčba dospělých s prokázaným aterosklerotickým KVO nebo vysokým rizikem aterosklerotického KVO za účelem snížení KV rizika pomocí snížení hladiny LDL-C, jako doplněk ke korekci ostatních rizikových faktorů: u pacientů užívajících max. tolerovanou dávku statinu s ezetimibem nebo bez ezetimibu nebo samostatně nebo samostatně nebo v kombinaci s ezetimibem u pacientů, kteří mají statinovou intoleranci nebo je u nich statin kontraindikován. **Dávkování:** doporučená dávka je jedna 180 mg potahovaná tableta denně. **Souběžná léčba simvastatinem:** dávka simvastatinu má být omezena na 20 mg denně (nebo 40 mg denně u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, kteří nedosahují svých léčebných cílů na nižších dávkách a u nichž se očekává, že přínosy převáží nad potenciálními riziky). **Porucha funkce ledvin:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná míra glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²), jsou k dispozici jen omezené údaje, a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin na dialýze nebyla léčba zkoumána. Může být vyžadováno zvýšené sledování nežádoucích účinků. **Porucha funkce jater:** u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zvážit pravidelné jaterní testy. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost nebyly dosud stanoveny, nejsou dostupné údaje. **Způsob podání:** perorálně, s/bez jídla, tablety polykat celé. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těhotenství, kojení, souběžné užívání simvastatinu > 40 mg denně. **Zvláštní upozornění:** potenciální riziko myopatie při souběžném používání statinů: u pacientů, kterým je přípravek podáván jako doplňková terapie statinu, je třeba sledovat výskyt nežádoucích účinků spojených s používáním vysokých dávek statinů, souběžně se nemají užívat dávky simvastatinu > 40 mg; **zvýšené sérové hladiny kyseliny močové:** kyselina bempedoová může zvyšovat sérovou hladinu kyseliny močové, může způsobovat nebo zhoršovat hyperurikemii a vyvolávat dnu u pacientů s anamnézou dny nebo predispozici k ní; **zvýšené hodnoty jaterních enzymů:** při zahájení léčby mají být provedeny testy jaterních funkcí. Léčba přípravkem má být ukončena, jestliže přetrvává zvýšená hladina aminotransferáz > 3 × ULN; **porucha funkce ledvin:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s ESRD na dialýze může být při podávání přípravku vyžadováno dodatečné sledování nežádoucích účinků; **porucha funkce jater:** u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zvážit pravidelné jaterní testy; **antikoncepce:** ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci; **potenciální riziko myopatie:** u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zvážit pravidelné jaterní testy; **interakce:** podávání kyseliny bempedoové společně s léčivými přípravky, které jsou substráty OATP1B1 nebo OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, gilekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir a statiny jako atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin a simvastatin) může vést ke zvýšení koncentrace těchto léčivých přípravků v plazmě. Kyselina bempedoová *in vitro* inhibuje OAT2, což může být mechanismus zodpovědný za mírné zvýšení hladiny sérového kreatininu a kyseliny močové, také může potenciálně zvyšovat plazmatickou koncentraci léčivých přípravků, které jsou substráty OAT2. Kyselina bempedoová může v klinicky relevantních koncentracích také slabě inhibovat OAT3. **Těhotenství a kojení:** u těhotenství a během kojení kontraindikováno. Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** nulový nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** časté: anémie, dna, hyperurikemie, zvýšené hladiny aspartátaminotransferáz, bolest končetin, snížená míra glomerulární filtrace. **Velikost balení:** 28 tablet. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní podmínky. **Registrační číslo:** EU/1/20/1425/001 – 011. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Mnichov, Německo. **Datum poslední revize textu:** 10. 5. 2024. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Zkrácená informace o přípravku NUSTENDI – Léčivá látka: kyselina bempedoová 180 mg a ezetimib 10 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie: indikován k léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, jako doplněk diety: v kombinaci se statiny u pacientů neschopných dosáhnout cílové hladiny LDL-C pomocí maximální tolerované dávky statinu spolu s ezetimibem; samostatně u pacientů, kteří buď mají statinovou intoleranci, nebo je u nich statin kontraindikován, a nejsou schopni dosáhnout cílové hladiny cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) pouze pomocí ezetimibu; u pacientů již léčených kombinací kyseliny bempedoové a ezetimibu jako samostatných nebo společně se statinem nebo bez něj. Kardiovaskulární onemocnění (KVO): Léčba dospělých s prokázaným aterosklerotickým KVO za účelem snížení KV rizika pomocí snížení hladiny LDL-C, jako doplněk ke korekci ostatních rizikových faktorů: u pacientů užívajících max. tolerovanou dávku statinu, jejichž stav není dostatečně kontrolován doplňkovou léčbou ezetimibem nebo u pacientů, kteří buď mají statinovou intoleranci nebo je u nich statin kontraindikován a jejich stav není dostatečně kontrolován léčbou ezetimibem nebo u pacientů již léčených kombinací kyseliny bempedoové a ezetimibu ve formě samostatných tablet. **Dávkování:** doporučená dávka je 1 potahovaná tableta 180 mg/10 mg denně. **Společné podání se sekvstrantů žlučových kyselin:** 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po podání sekvstrantů žlučových kyselin. **Souběžná léčba simvastatinem:** dávka simvastatinu má být omezena na 20 mg denně (nebo 40 mg denně u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, kteří nedosahují svých léčebných cílů na nižších dávkách a u nichž se očekává, že přínosy převáží nad potenciálními riziky). **Porucha funkce ledvin:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovaná jako odhadovaná míra glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²), jsou k dispozici jen omezené údaje, a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin na dialýze nebyla léčba kyselinou bempedoovou zkoumána. Může být vyžadováno zvýšené sledování nežádoucích účinků. **Porucha funkce jater:** nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou (třída B podle Childa-Pugh) nebo těžkou (třída C podle Childa-Pugh) poruchou funkce jater, jelikož účinky zvýšené expozice ezetimibu nejsou známy. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny, nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** perorálně, s/bez jídla, tablety polykat celé. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; těhotenství; kojení; souběžné užívání simvastatinu > 40 mg denně; podávání společně se statiny je kontraindikováno u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo neobjasněnými přetrvávajícími zvýšeními hladin sérových aminotransferáz; je-li přípravek podáván společně se statinem, věnujte prosím pozornost souhrnu údajů o přípravku pro danou statinovou terapii. **Zvláštní upozornění:** potenciální riziko myopatie při souběžném používání statinů: u pacientů, kterým je přípravek podáván jako doplňková terapie statinu, je třeba sledovat výskyt nežádoucích účinků spojených s užíváním vysokých dávek statinů, souběžně se nemají užívat dávky simvastatinu > 40 mg; **zvýšené sérové hladiny kyseliny močové:** kyselina bempedoová může zvyšovat sérovou hladinu kyseliny močové, může způsobovat nebo zhoršovat hyperurikemii a vyvolávat dnu u pacientů s anamnézou dny nebo predispozici k ní; **zvýšené hodnoty jaterních enzymů:** při zahájení léčby mají být provedeny testy jaterních funkcí. Léčba přípravkem má být ukončena, jestliže přetrvává zvýšená hladina aminotransferáz > 3 × ULN; **porucha funkce ledvin:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s ESRD na dialýze může být při podávání přípravku vyžadováno dodatečné sledování nežádoucích účinků; **porucha funkce jater:** nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater; **fibráty:** pokud u pacienta užívajícího přípravek Nustendi a fenofibrát existuje podezření na cholelitiázu, je indikováno vyšetření žlučníku a léčba má být ukončena; **cyklosporin:** současné užívání s opatrností, monitorovat koncentrace cyklosporinu; **antikoagulační:** u pacientů užívajících s přípravkem současně warfarin, jiné kumarinové antikoagulační nebo flutidin je třeba náležitě monitorovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR); **antikoncepce:** ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci; **potenciální riziko myopatie:** u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zvážit pravidelné jaterní testy; **interakce:** Souběžné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvyšovalo celkovou koncentraci ezetimibu. Nelze vyloučit, že terapeutické užívání přípravku Nustendi s sebou může nést riziko tvorby žlučových kamenů. Postupně snižování hladiny cholesterolu lipoproteinu o nízké hustotě (LDL-C) po nasazení přípravku Nustendi k cholesterolaminu může být v důsledku této interakce méně výrazné. Glukuronid kyseliny bempedoové je substrátem OAT3. Podávání přípravku Nustendi společně s léčivými přípravky, které jsou substráty OATP1B1 nebo OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, gilekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir a statiny jako atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin a simvastatin) může vést ke zvýšení koncentrace těchto léčivých přípravků v plazmě. Kyselina bempedoová *in vitro* inhibuje OAT2, což může být mechanismus zodpovědný za mírné zvýšení hladiny sérového kreatininu a kyseliny močové, může také potenciálně zvyšovat plazmatickou koncentraci léčivých přípravků, které jsou substráty OAT2. Kyselina bempedoová může v klinicky relevantních koncentracích také slabě inhibovat OAT3. **Těhotenství a kojení:** u těhotenství a během kojení kontraindikováno. Ženy ve fertilním věku musejí během léčby používat účinnou antikoncepci na opatření. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** malý vliv. Při užívání kyseliny bempedoové a ezetimibu byla hlášena závrať. **Nežádoucí účinky:** časté: přípravek Nustendi: anémie, pokles hladiny hemoglobinu, hyperurikemie, snížená chuť k jídlu, závrať, bolest hlavy, hypertenze, kašel, zácpa, průjem, bolest břicha, nauzea, sucho v ústech, nadýmání, gastritida, zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí, bolest zad, svalové křeče, myalgie, bolest končetin, bolest kloubů, zvýšená hladina kreatininu v krvi, únava, astenie; další v souvislosti s kyselinou bempedoovou: dna, zvýšení hladiny aspartátaminotransferáz, snížená glomerulární filtrace; další v souvislosti s ezetimibem: zvýšená hladina CPK v krvi. **Velikost balení:** 28 tablet. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní podmínky. Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Registrační číslo:** EU/1/20/1424/001 – 011. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Mnichov, Německo. **Datum poslední revize textu:** 10. 5. 2024. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Zkratky: ASKVO: aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; KV: kardiovaskulární; LDL-C: lipoproteinový cholesterol s nízkou hustotou **Reference:** 1. SPC přípravku Nilemdo, datum revize textu 10. 5. 2024. 2. SPC přípravku Nustendi, datum revize textu 10. 5. 2024. 3. Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2024; 45, 3415–3537

Určeno pro odbornou veřejnost.

ID 693714/2024/10